



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

CAMILE NUTTI

ESTUDO OBSERVACIONAL COM PACIENTES EM TRATAMENTO COM
VARFARINA INTERNADOS EM HOSPITAL ESTADUAL DE JOINVILLE

FLORIANÓPOLIS

2021

Camile Nutti

ESTUDO OBSERVACIONAL COM PACIENTES EM TRATAMENTO COM
VARFARINA INTERNADOS EM HOSPITAL ESTADUAL DE JOINVILLE

Dissertação submetida ao Mestrado Profissional
em Farmacologia da Universidade Federal de
Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre
em Farmacologia
Orientador: Prof. Dr. Daniel Fernandes

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Nutti, Camile

Estudo observacional com pacientes em tratamento com
varfarina internados em hospital estadual de Joinville /
Camile Nutti ; orientador, Daniel Fernandes, 2021.

77 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis,
2021.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Varfarina. 3. Acompanhamento
farmacoterapêutico. 4. Interações medicamentosas. 5. Razão
normalizada internacional. I. Fernandes, Daniel. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Farmacologia. III. Título.

Camile Nutti

Estudo observacional com pacientes em tratamento com varfarina internados em hospital estadual de Joinville

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Daniel Fernandes

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Jamil Assreuy

Universidade Federal de Santa Catarina

Dra. Jaqueline Barp

Coordenadora do Departamento de Ensino e Pesquisa

Hospital Regional Hans Dieter Schmidt

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Prof. Dr. Leandro José Bertoglio

Coordenador do Mestrado Profissional em Farmacologia

Prof. Dr. Daniel Fernandes

Orientador

Florianópolis, 16 de julho de 2021.

Este trabalho é dedicado aos meus amados pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por iluminar meu caminho e me dar força para a concretização deste sonho.

Aos meus pais Luiz e Marli pelos ensinamentos, pelas palavras de incentivo, por sempre apoiarem minhas decisões e me incentivarem a seguir meu caminho com retidão.

Ao meu orientador Prof. Dr. Daniel Fernandes, pela paciência e compreensão frente ao momento desafiador em que desenvolvemos este trabalho, por estar sempre pronto a me auxiliar e esclarecer as dúvidas que surgiram ao longo do estudo e descobrir as melhores formas de contornar os obstáculos encontrados.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Farmacologia por compartilharem conosco seu precioso conhecimento.

Às minhas colegas de classe por, em cada sexta-feira, compartilhar conhecimento, risadas e companheirismo, em especial às minhas parceiras de viagem Larissa e Tatianne, com as quais compartilhei momentos inesquecíveis. Sempre lembrarei com muito carinho daquela época.

Às minhas colegas farmacêuticas, Bruna Renalle de Oliveira Leite, Cristiane Lavado, Katyuce Farias pelo apoio e valiosas contribuições.

À minha colega farmacêutica residente Stephanie Lidiane Colin pela ajuda com a coleta dos dados nos prontuários.

À minha colega Juçara Kohler pela ajuda no recrutamento, apoio e incentivo nos momentos difíceis.

À coordenadora do Departamento de Ensino e Pesquisa, Dra Jaqueline Barp, por todo o direcionamento e auxílio prestado ao longo destes últimos anos.

Ao Hospital Regional Hans Dieter Schmidt e à coordenação de farmácia por propiciar campo para a realização deste trabalho.

Aos membros da banca que gentilmente aceitaram nosso convite. Certamente suas contribuições engrandecerão este trabalho.

Bons tempos, tempos difíceis, mas nunca tempos ruins.

Steve Jobs

RESUMO

A varfarina é um anticoagulante oral de ampla utilização, com diversas indicações na prática clínica. Entretanto, apresenta diversos inconvenientes que podem interferir no sucesso terapêutico, como a estreita faixa terapêutica, variabilidade na relação dose-resposta, extensa interação com medicamentos e alimentos, necessidade de controle laboratorial periódico e ajustes de dose frequentes. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi identificar os potenciais interferentes na resposta à terapia anticoagulante oral com varfarina e elaborar um protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico que possa contribuir para o sucesso do tratamento. O estudo observacional prospectivo foi realizado em único centro, com grupo único de indivíduos, em hospital público geral no município de Joinville. A amostra por conveniência com recrutamento de pacientes ocorreu entre março e junho de 2021, com inclusão de pacientes que atenderam os critérios de inclusão e aceitaram o convite para participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Ao logo do estudo foram analisadas informações no prontuário eletrônico dos pacientes, como prescrição médica, evoluções médica e multiprofissional e exames laboratoriais. Foram avaliados dados demográficos e características clínicas, como a presença de comorbidades, indicação para o uso da varfarina, tabagismo e etilismo. Os desfechos analisados foram tempo de permanência hospitalar, tempo para se alcançar níveis terapêuticos, manejo de dose para razão normalizada internacional (RNI) alvo e alta com RNI em faixa alvo, número de medicamentos e presença de interações medicamentosas. Foi possível perceber importante variabilidade individual na resposta ao anticoagulante, o que evidenciou a dificuldade de manejo da terapia. O tempo médio para atingir RNI alvo foi de 4,5 dias. 69,2% dos pacientes observados atingiu RNI alvo durante a internação, entretanto apenas 50% tiveram alta com valores de RNI na faixa alvo para a indicação. A média de comorbidades por indivíduo foi de 4,38, tendo sido observada relação significativa entre o número de comorbidades e número de medicamentos, bem como relação da idade com a presença de maior número de comorbidades. Foi observada média de 9,4 medicamentos prescritos por paciente, com 4,8 interações medicamentosas por paciente. Os resultados observados apontam diversas oportunidades para a atuação do farmacêutico no cuidado a este paciente. A partir disso, foi elaborado protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina a ser colocado em prática pelos farmacêuticos que atuam na instituição, no intuito de contribuir para a qualidade e segurança deste tratamento.

Palavras-chave: anticoagulação; acompanhamento farmacoterapêutico; razão normalizada internacional.

ABSTRACT

Warfarin is a widely used oral anticoagulant, with several indications in clinical practice. However, it has several inconveniences that can interfere with therapeutic success, such as the narrow therapeutic range, variability in the dose-response relationship, extensive interaction with drugs and foods, need for periodic laboratory control and frequent dose adjustments. Therefore, the aim of this study was to identify potential interferences in the response to oral anticoagulant therapy with warfarin and to develop a pharmacotherapeutic follow-up protocol that can contribute to the success of the treatment. Was a single center, prospective observational study, with a single group of individuals, conducted in a general public hospital in the city of Joinville. The convenience sampling with recruitment of patients took place between March and June 2021, including patients who met the inclusion criteria and accepted the invitation to participate in the study and signed an informed consent form. During the study, information in the patients' electronic medical records, such as medical prescription, medical and multidisciplinary records and laboratory tests, were rated. Demographic data and clinical characteristics, such as the presence of comorbidities, indication for the use of warfarin, smoking and alcoholism, were evaluated. The outcomes studied were length of hospital stay, time to reach therapeutic levels, dose management for target international normalized ratio (INR) and discharge with INR in the target range, number of medications and presence of drug interactions. It was possible to notice an important individual variability in the response to anticoagulant, which evidenced the difficulty in handling the therapy. Median time to reach target INR was 4.5 days. 69.2% of the patients observed reached a target INR during hospitalization, however only 50% were discharged with INR values in the target range for the indication. The average of comorbidities per patient was 4.38, with a significant relationship between the number of comorbidities and the number of medications, as well as a relationship between age and the presence of a greater number of comorbidities. An average of 9.4 drugs prescribed per patient was observed, with 4.8 drug interactions per patient. The observed results point to several opportunities for the role of the pharmacist in the care of this patients. Based on this, a pharmacotherapeutic monitoring protocol for patients using warfarin was drawn up, to be put into practice by the pharmacists working in the institution, in order to contribute to the quality and safety of this treatment.

Keywords: anticoagulation; pharmacotherapeutic follow-up; international normalized ratio.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação do modelo tradicional da cascata de coagulação	17
Figura 2 – Complexo FT/FVIIa.....	17
Figura 3 – Complexo protrombinase	18
Figura 4 – Fórmula estrutural da varfarina.....	22
Figura 5 – Representação do ciclo da vitamina K e local de atuação da varfarina	26
Figura 6 – Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo	36
Figura 7 – Distribuição dos pacientes por faixa etária	38
Figura 8 – Número de comorbidades por paciente.....	40
Figura 9 – Medicamentos e interações medicamentosas por paciente	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores de coagulação sanguínea.....	16
Quadro 2 – Classificação da severidade de interações medicamentosas.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos e características clínicas dos pacientes	37
Tabela 2 – Indicação para uso de varfarina	38
Tabela 3 – Uso prévio de varfarina	39
Tabela 4 – Distribuição da dose média e faixa de doses de varfarina	42
Tabela 5 – Razão normalizada internacional por paciente	43
Tabela 6 – Valores da RNI dos pacientes observados.....	44
Tabela 7 – Dose total por paciente para alvo da RNI.....	46
Tabela 8 – Manejo da dose de varfarina.....	49
Tabela 9 – Conduta em atraso na RNI elevada	49
Tabela 10 – Suspensão da varfarina e queda da RNI abaixo da faixa alvo.....	49
Tabela 11 – Medicamentos e interações medicamentosas por paciente.....	50
Tabela 12 – Potenciais interações medicamentosas e sua ação sobre a varfarina.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC Acidente vascular cerebral
CAAE Certificado de apresentação para apreciação ética
CEP Comitê de ética em pesquisa
CYP450 Citocromo P 450
FA Fibrilação atrial
GLA Ácido gama-carboxiglutâmico
GLU Ácido glutâmico
HAS Hipertensão arterial sistêmica
HBPM Heparina de baixo peso molecular
HNF Heparina não fracionada
IAM Infarto agudo do miocárdio
IBP Inibidor da bomba de prótons
IC Insuficiência cardíaca
ISI Índice de sensibilidade internacional
KH₂ Forma reduzida da vitamina K
mg miligramas
PRM Problemas relacionados a medicamentos
RNI Razão normalizada internacional
SCA Síndrome coronariana aguda
SUS Sistema único de saúde
TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido
TEP Tromboembolismo pulmonar
TEV Tromboembolismo venoso
TP Tempo de protrombina
TTR *Time in therapeutic range*
UTI Unidade de terapia intensiva
VKORC1 Vitamina K epóxido redutase complexo 1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	COAGULAÇÃO SANGUÍNEA.....	15
1.2	BREVE HISTÓRICO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA VARFARINA	18
1.3	VARFARINA.....	20
1.3.1	MECANISMO DE AÇÃO	23
1.3.2	MONITORAMENTO	26
1.3.3	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	28
1.4	FARMÁCIA CLÍNICA E ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO .	29
1.5	JUSTIFICATIVA.....	32
1.6	OBJETIVOS.....	33
1.6.1	Objetivo Geral	33
1.6.2	Objetivos Específicos	33
2	METODOLOGIA	34
2.1	ASPECTOS ÉTICOS	34
2.2	AMOSTRA	35
2.3	ANÁLISE DOS DADOS	35
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
3.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	58
4	CONCLUSÃO	59
5	REFERÊNCIAS	60
APÊNDICE A – Protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina		71
APÊNDICE B – Fluxo de trabalho para acompanhamento farmacoterapêutico de paciente em uso de varfarina		77

1 INTRODUÇÃO

1.1 COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

A coagulação desencadeada por lesão tecidual representa um processo primordial para a homeostase e manutenção da integridade vascular. Enquanto fundamental para combater a perda excessiva de sangue, precisa ser regulada para não permitir a formação de trombos decorrentes da produção de fibrina em excesso (RODRIGUES et al., 2012). Os mecanismos envolvidos para a conservação do equilíbrio são diversos e bastante complexos, envolvendo interações entre proteínas, respostas celulares intrincadas e ações para a regulação do fluxo sanguíneo (FRANCO, 2001).

Na ocorrência da lesão vascular, de forma imediata, o processo de coagulação se inicia. Ocorre vasoconstrição, reduzindo o fluxo sanguíneo na região afetada, alteração da permeabilidade vascular e conseqüente surgimento de edema, produzindo um tamponamento natural, vasodilatação dos vasos tributários, possibilitando o fluxo de sangue por ramos colaterais dilatados para contrapor a vasoconstrição, além da adesão de plaquetas (CAGNOLATI et al., 2017).

A lesão endotelial expõe o colágeno do subendotélio, que em contato com o sangue, na presença do fator de vonWillebrand (VIII), promove a adesão de plaquetas. Estas se tornam ativadas, formando um agregado plaquetário sobre o endotélio lesado (PALTA; SAROA; PALTA, 2014). Conseqüentemente a fibrina, polímero insolúvel formado a partir do fibrinogênio, por intermédio da enzima trombina, compõe uma rede de fibras elásticas que consolida este agregado plaquetário e o transforma em tampão hemostático (REZENDE, 2010).

Todo o processo da coagulação envolve uma série de reações com a conversão de proenzimas (zimógenos) em enzimas (proteases), denominados fatores de coagulação. Essas proenzimas são proteoliticamente clivadas e ativadas, portanto, pelos fatores ativados que as precedem na cascata (PALTA; SAROA; PALTA, 2014).

Foi na década de 1960 que, com o objetivo de explicar a fisiologia da coagulação sanguínea, uma seqüência em cascata foi proposta por Macfarlane (1964) e Davie & Ratnoff

(1964) para elucidar a função dos vários fatores de coagulação durante a formação do coágulo de fibrina.

Neste modelo, a ativação de um fator leva a ativação sequencial do fator seguinte, até que ao fim seja formada a trombina. Os fatores são numerados de I a XIII e cada um possui sua denominação, conforme descrito no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Fatores de coagulação sanguínea.

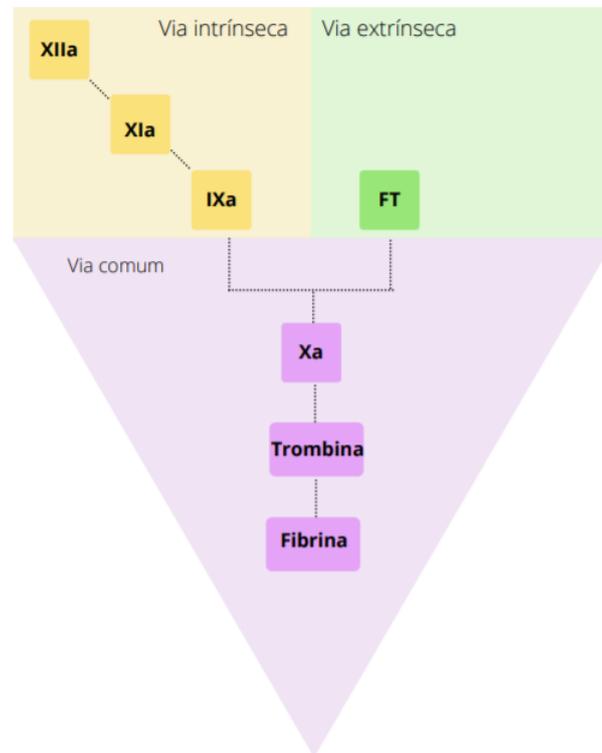
Fator	Sinônimo
I	Fibrinogênio
II	Protrombina
III	Fator tecidual ou tromboplastina
IV	Cálcio
V	Proacalcerina
VII	Proconvertina
VIII	Fator de vonWillebrand (FvW)
IX	Fator de Christmas, componente tromboplastínico plasmático (PTC)
X	Fator Stuart-Prower
XI	Antecedente tromboplastínico plasmático (PTA)
XII	Fator Hageman
XIII	Fator estabilizador da fibrina

Adaptado de: ZEHNDER, 2017, p. 586.

O modelo proposto há mais de 50 anos determinou a divisão da coagulação em duas vias, uma extrínseca e outra intrínseca (**Figura 1**) que convergem finalmente para uma via comum, a partir da ativação do fator X (DAVIE; RATNOFF, 1964; MACFARLANE, 1964). A via extrínseca envolve componentes do sangue além de elementos que não estão usualmente no espaço intravascular. Nesta via ocorre a formação do complexo FT/FVIIa (**Figura 2**), no qual o fator VII plasmático, quando na presença do seu cofator, o fator tecidual (FT) ou tromboplastina (III), ativa diretamente o fator X. Já a intrínseca é a via pela qual a trombina se forma no plasma, feito que não envolve participação de substâncias extrínsecas ao sangue (VINE, 2009). Aqui, o fator XII é ativado por contato com superfície contendo carga elétrica negativa (plaquetas ativadas), na presença de outros componentes do plasma. Após sua ativação, o fator XIIa ativa o fator XI, que por sua vez, ativa o fator IX. Este, na presença de fator VIIIa, e em presença de cálcio, ativa o fator X. Com a ativação do fator X, em presença do fator Va, cálcio e fosfolípidios de membrana, há formação do complexo protrombinase na superfície celular das plaquetas (**Figura 3**), o qual converte protrombina em

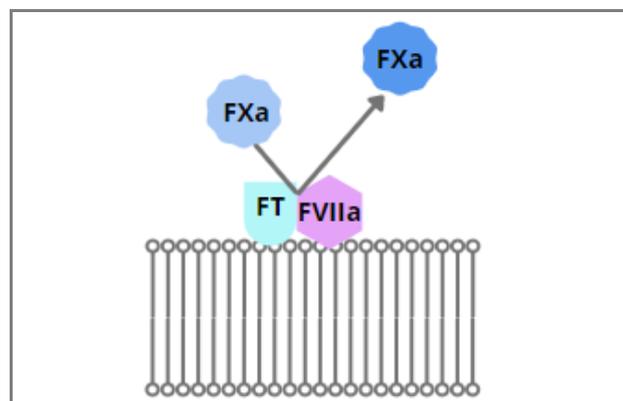
trombina. Esta, por sua vez, clivará o fibrinogênio para a formação de monômeros de fibrina (SANTOS et al., 2015).

Figura 1 – Representação do modelo tradicional da cascata de coagulação.



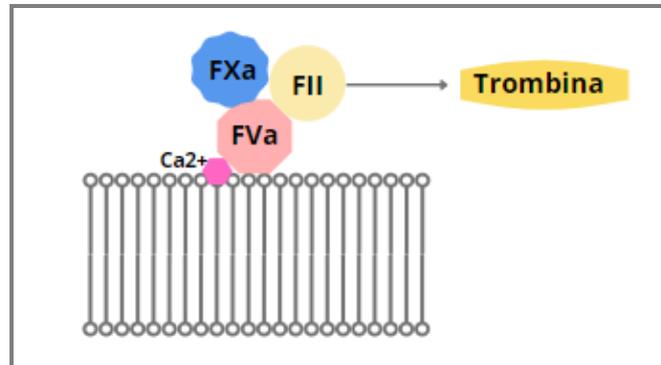
Cascata da coagulação com via extrínseca e intrínseca, que convergem para uma via comum, a partir da ativação do fator X, que ao final, leva a formação da trombina e conseguinte conversão do fibrinogênio em fibrina. Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 2 – Complexo FT/FVIIa



Formação do complexo FT/FVIIa na superfície celular. O fator VIIa quando ligado ao FT forma um complexo enzimático que converte proteoliticamente o fator X em Xa.

Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 3 – Complexo Protrombinase

Representação da formação do complexo protrombinase na superfície celular. Na presença de cálcio o fator Va se liga à superfície celular e age como um receptor para os fatores II e Xa com a consequente formação de trombina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Quando a homeostasia é reestabelecida, a finalização do processo acontece, limitando a coagulação para evitar oclusão por trombos nas adjacências da área afetada. Neste momento iniciam-se mecanismos de regulação, que tem por objetivo a fibrinólise e inibição dos processos pró-coagulantes (MACHADO, 2014).

A ocorrência de regulação ineficiente deste processo pode culminar em um acometimento patológico, a trombose. Neste caso pode sobrevir aumento sem controle do coágulo e consequente oclusão do lúmen do vaso sanguíneo (REZENDE, 2010). O coágulo patológico é conhecido como trombo, sendo que existe uma tríade de fatores predisponentes à sua formação: lesão endotelial, fluxo sanguíneo anormal e hipercoagulabilidade. Esse conjunto de fatores inter-relacionados é conhecida como tríade de Virchow (VINE, 2009).

A lesão endotelial e o fluxo sanguíneo anormal, especialmente a estase, têm potencial para ocasionar agregação plaquetária e desencadear a cascata de coagulação que pode, eventualmente, promover a formação de trombos (GODOY, 2009; RASSAM et al., 2009). O desencadeamento da trombose por essas condições necessita de tratamento, nos quais a varfarina é uma importante opção terapêutica.

1.2 BREVE HISTÓRICO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA VARFARINA

Na década de 1920 o gado de regiões de pradaria do Canadá e nas planícies do norte da América passou a morrer devido à hemorragia interna. Inicialmente a causa das mortes era desconhecida, pois não foi identificado organismo patogênico responsável nem presença de

deficiência nutricional que explicasse o ocorrido (LIM, 2017; LINK, 1959; WARDROP; KEELING, 2008).

O gado e ovelhas pastavam feno de trevo-doce (*Melilotus alba* e *Melilotus officinalis*) e foi observado que a incidência de sangramento ocorreu mais frequentemente quando o clima estava úmido. Enfim descobriu-se que o feno umedecido havia sido infectado por fungos como *Penicillium nigricans* e *Penicillium jensi*, o que revelou-se parte integrante do processo da doença que acometeu os animais (LIM, 2017; LINK, 1959; WARDROP; KEELING, 2008).

A doença causava prolongamento no tempo necessário para o sangue coagular, o que podia ser observado quando coletado e na ocasião de ferimentos com sangramento incessante (RODERICK, 1931).

A doença hemorrágica, que ficou conhecida como "doença do trevo doce" (*sweet clover disease*), se manifestava em aproximadamente 15 dias após a ingestão e matava os animais dentro de 30 a 50 dias (LINK, 1959; WARDROP; KEELING, 2008).

Em seus estudos Roderick (1931) procurou esclarecer a causa do prolongamento do tempo de coagulação nestes animais alimentados com o feno contaminado. Estabeleceu algumas possibilidades para este acometimento, como a reduzida quantidade de fibrinogênio no sangue, uma deficiência de protrombina, um excesso de antitrombina, deficiência de íons cálcio, diminuição de plaquetas ou deficiência na sua função. Por fim, observou uma redução de protrombina nas amostras estudadas que estava fortemente relacionada ao tempo prolongado necessário para a coagulação. Entretanto, na época a origem das proteínas do plasma não estava bem esclarecida, o processo patológico envolvendo o feno e a redução de protrombina não pôde ser desvendado (RODERICK, 1931).

Dez anos após o primeiro evento, um fazendeiro de Wisconsin, inconformado em perder seu rebanho, procurou Karl Link com uma amostra do sangue não coagulado de um dos seus animais. Apesar da causa da doença ter sido esclarecida uma década antes, até aquele momento não havia sido identificado o composto ativo responsável pela doença. Naquela ocasião Link e seus colegas começaram a trabalhar para encontrar a substância ativa no feno deteriorado (LIM, 2017; WARDROP; KEELING, 2008).

A partir de ensaios realizados *in vitro*, após seis anos de pesquisa, foi possível isolar a substância 3,3'-metileno-bis[4-hidroxycumarina]. Descobriu-se então que a cumarina natural

foi oxidada no feno mofado para formar a substância que se tornou conhecida como dicumarol (CAMPBELL; LINK, 1941; LE JEUNNE, 2013; LINK, 1959; STAHMANN; HUEBNER; LINK, 1941;).

Anos depois, com a ideia de usar o dicumarol como veneno para ratos, Link revisitou seu trabalho para selecionar as melhores variações do dicumarol que pudessem ser usadas para criar o rodenticida, que mataria os ratos devido à hemorragia interna. O dicumarol, apesar de efetivo, agia muito lentamente. Dentre 150 variações da ocorrência natural da cumarina, a substância 42 se mostrou particularmente ativa (LIM, 2017; WARDROP; KEELING, 2008).

A substância selecionada por Link veio a ser denominada *warfarin* em homenagem a fundação que patrocinou as pesquisas Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) e passou a ser comercializada como rodenticida no ano de 1948 (WARDROP; KEELING, 2008).

Apesar de haver outros anticoagulantes disponíveis para tratamento em humanos, a substância descoberta por Link proporcionava certas vantagens, de forma que, após seu sucesso como rodenticida, passou a ser aplicada também na medicina em 1954 sob o nome Coumadin®. Dentre os anticoagulantes aplicados na clínica na época, a heparina necessitava ser administrada por via parenteral, enquanto o dicumarol apresentava um longo período de latência antes do início da ação terapêutica. As principais vantagens da varfarina em relação aos demais eram sua solubilidade em água e administração oral com alta biodisponibilidade. Apresentava maior potência do que o dicumarol, mas mantendo a capacidade de ter seu efeito revertido pela vitamina K (LIM, 2017; WARDROP; KEELING, 2008).

Pouco tempo após sua liberação para uso em humanos, a varfarina foi usada no tratamento do presidente americano Dwight Eisenhower em 1955 após ter sofrido um infarto agudo do miocárdio, fato que colaborou para consagrar o medicamento como tratamento anticoagulante (LIM, 2017; WARDROP; KEELING, 2008).

1.3 VARFARINA

O aumento da expectativa de vida populacional e, conseqüentemente, o envelhecimento, constitui um fator de risco para doenças tromboembólicas. Nesse contexto a varfarina permanece sendo anticoagulante oral de ampla aplicação. Seu emprego na prática clínica data de mais de 60 anos, sendo indicada no tratamento do tromboembolismo venoso

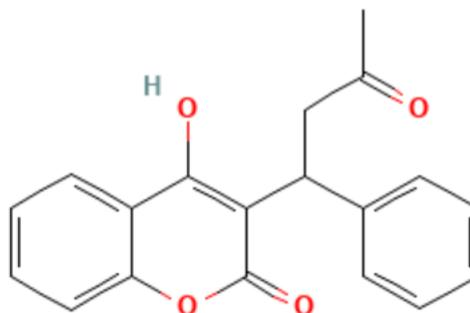
(TEV), profilaxia do tromboembolismo na fibrilação atrial (FA), em pacientes com próteses cardíacas (valvares) e outras condições de risco (LORGA FILHO et al., 2013).

Apesar de ser o pilar da anticoagulação oral há décadas, o tratamento com a varfarina apresenta uma série de inconvenientes que podem interferir no sucesso terapêutico e trazer riscos ao paciente, como um elevado número de potenciais interações medicamentosas, sendo considerada um dos 10 medicamentos mais frequentemente envolvidos em reações adversas. Ainda, possui janela terapêutica estreita, regime posológico que exige ajustes regulares, variabilidade individual na resposta ao tratamento e necessidade de monitorização laboratorial contínua, além de risco de sangramentos (DAHAL et al., 2016; GUIDONI, 2011).

O desafio da prática clínica de contrabalancear o efeito antitrombótico ideal e o risco de eventos hemorrágicos é agravado pela estreita faixa terapêutica da varfarina (BLIX et al., 2010; YACOBI et al., 2000). A dose subterapêutica pode resultar em maior risco de eventos trombóticos, enquanto a anticoagulação excessiva impõe risco de hemorragias. Outro agravante é o fato da varfarina apresentar variabilidade na relação dose-resposta (POTPARA; FERRO; LIP, 2018). Ainda, polimorfismos genéticos podem influenciar sua farmacocinética e farmacodinâmica (RUFF, 2018).

A varfarina ocorre na forma de uma mistura racêmica composta pelos enantiômeros R e S. O enantiômero S é 3 a 5 vezes mais potente que o enantiômero R (HIRSH et al., 2001). Sua fórmula molecular é $C_{19}H_{15}NaO_4$ (BRASIL, 2010) e sua fórmula estrutural está representada na **Figura 4**. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 99%, e seu volume de distribuição é de 0,14 L/kg (PATEL, 2021).

O modo de administração da varfarina ocorre por via oral uma vez ao dia. Apresenta rápida e completa absorção. O início de ação ocorre aproximadamente entre 24 e 72 horas. Possui meia vida média de aproximadamente 40 horas, variando de 25 a 60 horas, com duração de ação de 2 a 5 dias (TELES; FUKUDA; FEDER, 2012).

Figura 4 – Fórmula estrutural da varfarina.

Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

A metabolização dos isômeros da varfarina ocorre no fígado originando metabólitos inativos que são excretados nas fezes e urina, sendo eliminada principalmente por filtração glomerular (92%). No fígado, as enzimas do citocromo P450 (CYP450) são responsáveis pela sua metabolização, mais especificamente, a isoenzima CYP2C9 metaboliza a S-varfarina, enquanto a CYP1A2 e CYP3A4 metabolizam a R-varfarina (GONÇALVES, 2015).

Além destas, a CYP2C19, CYP2C8 e CYP2C18 também participam da metabolização da varfarina em menor intensidade. Além da via predominante (CYP450) que transforma a varfarina em metabólitos hidroxilados inativos, a metabolização por redutases gera metabólitos reduzidos com mínima atividade anticoagulante (GUIDONI, 2012).

Existe uma importante variação interindividual na resposta a terapia com varfarina, dado que a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento são influenciados por fatores ambientais e genéticos. Dois genes apresentam particular importância na variabilidade da resposta à varfarina. Os polimorfismos em CYP2C9 e VKORC1 (vitamina K epóxido redutase complexo 1) interferem na sua farmacocinética e na farmacodinâmica, respectivamente (ALMEIDA, 2014).

O primeiro estudo demonstrando a associação de polimorfismos na CYP2C9 e necessidades diferenciadas na dose de varfarina foi publicado por Aithal e colaboradores (1999) e demonstrou que a genotipagem do CYP2C9 poderia identificar um subgrupo de pacientes com dificuldade na indução da terapia com varfarina e potencialmente com maior risco de complicações hemorrágicas.

Em relação a CYP2C9, a mais importante enzima responsável por catalisar a hidroxilação da S-varfarina, são conhecidas duas variantes bem caracterizadas, definidas como CYP2C9*2 e *3, que codificam uma enzima com atividade diminuída. O alelo

CYP2C9*2 acarreta importante redução do metabolismo de seus substratos, incluindo a S-warfarina (PIATKOV et al., 2010).

Em indivíduos com fenótipo CYP2C9*3 a depuração de varfarina é de aproximadamente 10% dos valores normais, o que ocasiona uma tolerância reduzida ao fármaco e maior possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais (JOHNSON et al., 2011).

A relação entre os polimorfismos de VKORC1 e necessidades de doses diminuídas de varfarina foi observada inicialmente em 2004 por Rost e colaboradores.

O gene que codifica as isoformas da VKOR complexo 1 (VKORC1) foi identificado no braço curto do cromossomo 16. As mutações neste gene desencadeiam a produção de enzimas com sensibilidade variável à varfarina e estão relacionadas à resistência hereditária em alguns indivíduos, apresentando diferentes frequências em variadas populações étnicas (ANSELL et al., 2008; ASIIMWE et al., 2020).

Suarez-Kurtz e colaboradores (2010) estudaram o polimorfismo genético em VKORC1 em brasileiros. Concluíram que a diversidade da população brasileira torna difícil e até inadequada a extrapolação de dados farmacogenômicos, portanto os algoritmos já existentes para dosagem de varfarina que consideram informações sobre etnia não são aplicáveis no país. De forma semelhante Almeida (2014) observou em seu estudo a importância da investigação de polimorfismos genéticos na população brasileira, já que a miscigenação e fatores ambientais implicam em particularidades na terapia anticoagulante, o que não permite a extensão de dados obtidos em outras populações aos indivíduos brasileiros.

De acordo com pesquisas, é possível prever que a dosagem baseada no estudo da variabilidade genética possa contribuir na otimização do manejo da terapia com varfarina e minimizar os riscos de reações adversas ao fármaco (BOTTON et al., 2011; PERINI et al., 2008). Entretanto, esta prática ainda não faz parte da realidade do SUS (Sistema Único de Saúde) na cidade de Joinville.

1.3.1 MECANISMO DE AÇÃO

O efeito farmacológico da varfarina se dá pela inibição competitiva do complexo 1 da vitamina K epóxido redutase (VKORC1), que é uma enzima essencial para ativar a vitamina K disponível no corpo. Por meio desse mecanismo, a varfarina pode esgotar as

reservas funcionais de vitamina K e, portanto, reduzir a síntese de fatores ativos de coagulação (PATEL *et al.*, 2021).

Os fatores II, VII, IX e X requerem a gama-carboxilação para ativação que confere a sua atividade biológica (HIRSH *et al.*, 2001; WHITLON *et al.*, 1978). A carboxilação, na presença do íon cálcio, promove modificação conformacional nas proteínas de coagulação, o que propicia a interação com os fosfolípidios de membranas de plaquetas e células endoteliais (HIRSH *et al.*, 2001).

Ainda, a varfarina inibe a carboxilação das proteínas anticoagulantes naturais C e S, portanto, têm um potencial pró-coagulante inicial. Apesar do efeito anticoagulante predominante, um efeito pró-coagulante transitório pode ocorrer quando os níveis de proteínas C e S basais são reduzidos no início da terapia com varfarina, durante a fase aguda de um evento trombótico, antes de haver redução dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, pois, em condições normais, as proteínas C e S desempenham ação anticoagulante ao inativar os fatores Va e VIIIa (GODOY, *et al.*, 2003). É em razão disto que a anticoagulação imediata em pacientes com estado hipercoagulante ativo (como no caso do TEV) com heparina não fracionada (HNF) ou a heparina de baixo peso molecular (HBPM) são utilizados concomitantemente à varfarina até que ocorra a depleção dos fatores pró-coagulantes (SCHREIBER, 2020).

A síntese hepática dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X e as proteínas anticoagulantes naturais C e S) envolve a gama-carboxilação de precursores dessas substâncias. Neste processo a enzima gama-glutamil carboxilase converte resíduos de ácido glutâmico (Glu) encontrados na região terminal NH₂ destes precursores para formar ácido gama-carboxiglutâmico (Gla) (HIRSH *et al.*, 2001; WITTKOWSKY, 2003).

A enzima gama-glutamil carboxilase é uma proteína de membrana integral com quatro domínios transmembranares associados às membranas microssomais (CZOGALLA *et al.*, 2017). Esta proteína torna possível a formação de resíduos Gla em várias proteínas da cascata de coagulação do sangue, o que é crítico para o seu funcionamento normal. A presença de resíduos Gla permite que a proteína quele íons cálcio e, assim, ocorre a mudança conformacional que atribui atividade biológica à proteína (WALLIN; HUTSON, 2004).

A reação geral, resultando na incorporação de um resíduo Gla, por fim, envolve uma série de três reações distintas. A reação catalisada pela gama-glutamil carboxilase é aquela que incorpora o resíduo Gla, mas duas atividades enzimáticas adicionais são necessárias para converter a vitamina K de volta à sua forma ativa KH₂. As duas últimas reações são

catalisadas pela enzima vitamina K epóxido redutase (VKORC1) (WALLIN; WAJIH; HUTSON, 2008; WIJNEN et al., 2019).

A VKORC1 é uma proteína de 18 kDa contendo 163 aminoácidos, localizada no retículo endoplasmático, presente de forma abundante nos hepatócitos (GARCIA; REITSMA, 2008). Seja após o processo de carboxilação ou diretamente das formas da vitamina K provenientes da alimentação, a função da VKORC1 é fornecer continuamente a vitamina na K na forma reduzida (KH₂) ao processo de carboxilação das proteínas dependentes de vitamina K (WALLIN; WAJIH; HUTSON, 2008).

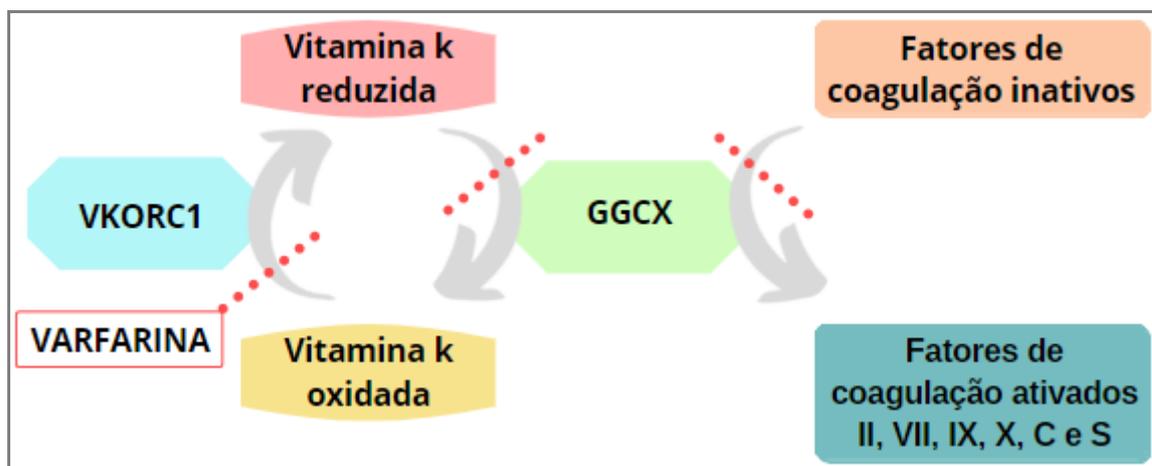
Além da forma reduzida da vitamina K, a reação de carboxilação exige a presença de oxigênio e dióxido de carbono, na qual ocorre a oxidação da vitamina KH₂ para vitamina K na forma oxidada (KO). Naturalmente, um processo de reciclagem hepática restaura os suprimentos de vitamina KH₂ pela redução da vitamina KO em vitamina K (forma natural encontrada nos alimentos) seguida pela redução da vitamina K em vitamina KH₂ (WITTKOWSKY, 2003). Cada molécula de vitamina KH₂ possivelmente passa pela reciclagem hepática inúmeras vezes antes de ser catabolizada para produto inativo (HIRSH et al., 2001).

Enquanto a primeira etapa de redução é sensível e pode ser afetada pela presença de antagonistas da vitamina K, a segunda é relativamente insensível (HIRSH et al., 2001).

Em suma, o uso de antagonistas da vitamina K leva a uma depleção da forma KH₂, sendo que este efeito se dá pela competição da varfarina pela enzima redutase VKORC1, responsável pela redução da vitamina K epóxido à sua forma hidroquinona ativa, o que impede a gama-carboxilação das proteínas coagulantes dependentes de vitamina K (HIRSH et al., 2001).

Considerando que a segunda etapa de redução é relativamente insensível a antagonistas da vitamina K, é possível neutralizar a ação da varfarina com oferta de vitamina K proveniente da dieta ou por meio da administração parenteral. O ciclo da vitamina K, bem como o local de ação da varfarina estão representados na **Figura 5**.

Figura 5 - Representação do ciclo da vitamina K e local de atuação da varfarina.



VKORC1 – Vitamina K epóxido redutase subunidade complexo 1; GGCX – Gama-glutamil carboxilase.

A inibição competitiva da varfarina pela VKORC1 impede o curso natural do ciclo da vitamina K. Na imagem, o pontilhado vermelho representa as reações que são dificultadas na presença da varfarina. A vitamina K oxidada não é reciclada para sua forma reduzida. Em decorrência do esgotamento das reservas da vitamina K reduzida, a etapa de gama-carboxilação dos fatores de coagulação inativos não ocorre, impedindo a formação dos fatores ativados.

O efeito clínico da varfarina, demonstrado laboratorialmente pelo tempo de protrombina (TP), expresso pela RNI, reflete o equilíbrio entre formação de fatores incompletos e, portanto, inativos, e a degradação natural dos fatores de coagulação. O tempo para a ação anticoagulante é dependente das suas meias-vidas, sendo bastante distintas entre os fatores (VII – 6h; IX – 24h; X – 40h; II – 60h). Desta forma se observa um tempo prolongado para que se atinja um estado de equilíbrio na concentração dos fatores de coagulação e para que efeito do fármaco reflita a concentração plasmática média da varfarina (GONÇALVES, 2015)

1.3.2 MONITORAMENTO

Para garantir o grau de anticoagulação adequado, a dose de varfarina a ser administrada a cada paciente precisa ser ajustada periodicamente. Os pacientes devem ser monitorados de perto para garantir a segurança e eficácia do medicamento. Desde o início da aplicação clínica da varfarina, seu uso apresentou desafios, particularmente em relação ao método laboratorial utilizado para o controle da dosagem do medicamento (WARDROP; KEELING, 2008).

Um dos parâmetros laboratoriais utilizados para monitorar a terapia é o TP. Este avalia as vias extrínseca e comum da coagulação. É dependente da integridade dos fatores

VII, V, II, e X. Este exame mede em segundos o tempo que o sangue leva para a formação do coágulo de fibrina, quando adicionada tromboplastina tecidual e cálcio (ZAGO, 2013). As fontes de tromboplastina comercializadas na década de 1950 apresentavam variações acentuadas em sua resposta, resultando em grande variação do TP dependendo da tromboplastina utilizada (WARDROP; KEELING, 2008).

Desta forma surgiu a necessidade de se estabelecer uma padronização destes resultados. Este alinhamento pode ser feito por meio da determinação do índice de sensibilidade internacional (ISI) de tromboplastina, considerado padrão pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2013). O índice permite o cálculo da RNI (razão normalizada internacional), que corresponde à comparação do TP do paciente com um TP controle, e, com a existência do ISI, independente da sensibilidade do reagente empregado, o resultado será sempre o mesmo, utilizando-se a seguinte fórmula: $RNI = [TP \text{ do paciente em segundos} / TP \text{ médio normal em segundos}]^{ISI}$ (AGENO et al., 2012).

Em suma, a RNI permite a padronização da medição do TP independentemente do reagente de tromboplastina usado por um laboratório. Portanto, monitorar a RNI de um paciente durante o uso de varfarina é fortemente preferível ao TP, pois permite uma medição padronizada sem variações pelo emprego de diferentes reagentes (ARAÚJO; DOMINGUES; VAN BELLEN, 2014).

A avaliação de rotina da RNI é essencial no tratamento de pacientes que recebem terapia com varfarina. A RNI de um paciente que não está em terapia anticoagulante é de aproximadamente 1,0. Se um paciente tem RNI de 2,0 ou 3,0, isso indicaria que leva duas ou três vezes mais tempo para o sangue desse indivíduo coagular do que alguém que não está tomando anticoagulante. A meta de RNI terapêutico para pacientes em terapia com varfarina depende da indicação, mas pode variar com base na apresentação clínica do paciente. A maioria dos pacientes em uso de varfarina tem uma meta de RNI de 2,0 a 3,0. No entanto, indicações específicas, como prótese de válvula mitral mecânica, exigem uma meta de RNI de 2,5 a 3,5 (PATEL, et al., 2021).

O monitoramento cuidadoso da RNI de um paciente é de extrema importância ao iniciar o tratamento com varfarina e requer acompanhamento mais frequente. Para pacientes hospitalizados, o monitoramento da RNI pode ocorrer até numa frequência diária. Quando o paciente atinge a fase de manutenção da terapia, a avaliação da RNI é usualmente feita a cada

quatro semanas. Monitoramento mais frequente se faz necessário para pacientes com RNI fora da faixa terapêutica para avaliar a segurança e eficácia. Além disso, a RNI requer avaliação ao iniciar, interromper ou alterar as doses de medicamentos que interagem com a varfarina (AGENO et al., 2012).

É importante também monitorar sinais e sintomas de sangramento ativo durante todo o tratamento, tais como fezes escuras, hemorragias nasais e hematomas. A hemorragia é a complicação mais preocupante na terapia com varfarina. Frequentemente pode ser percebida pela presença de sangramento na gengiva, nariz ou presença de sangue na urina. Contudo, na ocasião de hemorragia interna podem ocorrer graves consequências, até a morte do paciente (MENEZES et al., 2015).

1.3.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uma das grandes preocupações na utilização clínica da varfarina é a sua extensa interação com outros medicamentos (DI MINNO et al., 2017; NUTESCU; CHUATRISORN; HELLENBART, 2011)

Por definição, a interação medicamentosa tem potencial de acontecer na administração concomitante de dois ou mais medicamentos, podendo ocasionar potencialização ou redução do efeito terapêutico. Resultados imprevistos e por vezes desfavoráveis à terapêutica podem ocorrer com diferentes graus de gravidade (HOEFLER; WANNMACHER, 2010).

Quanto ao mecanismo de ação, as interações medicamentosas podem ser classificadas em farmacocinéticas e farmacodinâmicas. No aspecto farmacocinético, a interação pode afetar a velocidade ou extensão da absorção, a distribuição, biotransformação ou excreção de outro medicamento. As interações farmacodinâmicas resultam em alteração do efeito dos medicamentos envolvendo seus próprios mecanismos de ação. Usualmente acontece no local de ação dos medicamentos, em seus alvos farmacológicos (CARPENTER; BERRY; PELLETIER, 2019).

A varfarina é conhecida por interagir frequentemente com outros medicamentos, alimentos e comorbidades. No que se refere aos efeitos farmacocinéticos, estão relacionados especialmente à indução das isoenzimas do citocromo P450, a inibição enzimática e a redução da ligação às proteínas plasmáticas. Já do ponto de vista farmacodinâmico, têm-se a possibilidade de sinergismo, antagonismo competitivo ou a alteração do controle fisiológico

da vitamina K (resistência hereditária aos anticoagulantes orais). As interações que despertam maior preocupação envolvendo a varfarina são, certamente, as que aumentam seu efeito anticoagulante e, de tal modo, o risco de sangramentos (TELES; FUKUDA; FEDER, 2012).

A varfarina se liga à albumina e apenas cerca de 1% permanece livre e farmacologicamente ativa. Por este motivo pode interagir com outros medicamentos que tenha alta taxa de ligação a albumina. O deslocamento de qualquer uma das drogas pode ocorrer, mas, embora seja geralmente transitório, pode ocasionar aumentos temporários significativos na RNI, exigindo redução de dose e monitoramento (NUTESCU, *et al.*, 2006).

1.4 FARMÁCIA CLÍNICA E ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

A prática da Farmácia Clínica teve seu início no âmbito hospitalar nos Estados Unidos e atualmente seu conceito se mescla com a Atenção Farmacêutica, e na visão de Hepler (2004) constituem ideias compatíveis e complementares, pois tem objetivos comuns, entretanto estes são expressos de forma a enfatizar diferentes aspectos da prática, que presentemente difundem-se a todos os níveis de atenção à saúde (HEPLER, 2004).

Foi no ano de 1979 que esta prática se tornou presente no Brasil, especialmente no ambiente hospitalar, onde se desenvolveu mais fortemente, com a criação do primeiro Serviço de Farmácia Clínica, mediado por farmacêuticos do Hospital Universitário Onofre Lopes, nas instalações do antigo Hospital das Clínicas, em Natal, iniciativa que viria a transformar a farmácia e atuação do farmacêutico (CUNHA; BRANDÃO, 2010).

Foi publicada em 2013 a RDC 585, que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico, define farmácia clínica como “área da farmácia voltada à ciência e prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao paciente, de forma a otimizar a farmacoterapia, promover saúde e bem-estar, e prevenir doenças” (BRASIL, 2013).

Para que seja possível ao farmacêutico exercer as atribuições clínicas, se faz necessário que o profissional tenha clareza das suas responsabilidades profissionais, bem como possua uma gama abrangente de conhecimentos clínicos além de outras habilidades necessárias ao cuidado centrado no paciente (BISSON, 2016; PEREIRA; DE FREITAS, 2008).

Na ótica de Bisson (2016), mediante a atuação clínica por meio da orientação ao paciente e à equipe de saúde, do acompanhamento farmacoterapêutico, da participação na elaboração de protocolos clínicos baseados em evidência científica, o farmacêutico pode contribuir para estabelecer um regime terapêutico mais adequado à necessidade do paciente.

O acompanhamento farmacoterapêutico é um serviço clínico pelo qual o farmacêutico avalia as condições de saúde do paciente e acompanha os resultados obtidos pela terapia medicamentosa e não medicamentosa. Está fortemente ligado ao gerenciamento da farmacoterapia, quanto à identificação de riscos potenciais e possíveis problemas relacionados ao uso dos medicamentos, bem como ao foco no alcance das metas terapêuticas estabelecidas (PEREIRA; DE FREITAS, 2008).

Integra a gama de práticas da atenção farmacêutica, que objetiva, a partir da atuação com foco no paciente, o uso racional de medicamentos, com monitoramento constante do tratamento e enfoque nas necessidades clínicas do indivíduo (ANGONESI; SEVALHO, 2010). Consiste num processo complexo e detalhado, pois, ao identificar, prevenir e resolver problemas relacionados a medicamentos (PRM) de forma sistemática e documentada o farmacêutico assume responsabilidade sobre as necessidades do paciente e trabalha para obter os resultados estabelecidos, contribuindo para o sucesso terapêutico e melhoria da sua qualidade de vida (IVAMA et al., 2002).

De forma especial, considerando todos os desafios da prática clínica no tratamento com varfarina, o acompanhamento farmacoterapêutico é fundamental para prevenir possíveis problemas relacionados ao uso do medicamento. O farmacêutico clínico possui o conhecimento para contribuir para o uso racional integrando a equipe multidisciplinar de cuidado, orientando e conscientizando o paciente sobre o tratamento e assim colabora para a redução da possibilidade de interações e intoxicações e, conseqüentemente, para melhor adesão e segurança (BARBOSA et al., 2018).

O Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, proposto em 2002, definiu a intervenção farmacêutica:

“É um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e profissionais de saúde, que visa resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia, sendo parte integrante do processo de acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico” (IVAMA et al., 2002).

Araújo, Tescarollo e Antônio (2019) entendem que intervenções farmacêuticas englobam todas as ações em que o profissional farmacêutico participe ativamente, como

decisões frente à terapia de pacientes e avaliação dos resultados. É uma atividade de extrema importância, já que nesse momento o farmacêutico interage com a equipe de saúde, contribuindo com a prevenção e detecção de problemas relacionados aos medicamentos, bem como com os pacientes fazendo as devidas orientações.

Dentre as atividades desenvolvidas pelo farmacêutico clínico a revisão de prescrições se faz essencial, pois permite a identificação, resolução e prevenção de PRM (CONSENSO, 2007). Esta ação é imperativa na promoção do uso racional de medicamentos e garante ao paciente uma farmacoterapia segura e adequada. Foi o que o estudo feito por Reis e colaboradores (2013) concluiu quando avaliou as intervenções de farmacêuticos clínicos. Dentre as prescrições avaliadas 14,6% continham algum PRM e as intervenções farmacêuticas promoveram modificações benéficas em sete de cada dez prescrições.

Considerando que a prescrição médica dá início ao ciclo de atividades intrahospitalares que levam o medicamento ao paciente, Jacobsen, Mussi e Silveira (2015) concluíram que erros de prescrição ocorrem com alta frequência e a atuação do farmacêutico na análise da prescrição antes da distribuição dos medicamentos é de extrema importância para evitar acometimento de danos aos pacientes.

De forma semelhante o estudo de (Ribeiro e colaboradores (2015) avaliou as intervenções farmacêuticas num período de dois anos. Ao final pode-se observar que, não somente o número de intervenções farmacêuticas aumentou, como também houve aumento no índice de aceitabilidade destas, demonstrando o entendimento pela equipe de saúde da importância da participação do farmacêutico para a terapia medicamentosa e segurança no uso de medicamentos.

No estudo conduzido por Hailu e colaboradores (2020) que avaliou o impacto das intervenções farmacêuticas na otimização do tratamento de pacientes geriátricos hospitalizados, os PRM detectados originaram 670 intervenções farmacêuticas e, destas, obteve-se uma taxa de aceitação por parte do prescritor de 91,7%. Dos medicamentos mais envolvidos nos PRM destacou-se a classe de medicamentos cardiovasculares (38,1%).

Estudo transversal sobre PRM que analisou sua prevalência, fatores de risco e intervenções farmacêuticas associadas, encontrou uma prevalência de 45,2% de PRM na população estudada e, por meio da intervenção farmacêutica, 74,1% dos PRM foram

solucionados. Concluíram que a participação do farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar é capaz de promover a detecção e solução de PRM (GARIN et al., 2021).

Existem outros inúmeros artigos publicados demonstrando a importância da atuação clínica do farmacêutico. Em revisão sistemática, Santos (2016) avaliou o impacto dos serviços de farmácia clínica em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto. O estudo concluiu que os serviços farmacêuticos clínicos têm um impacto positivo nos desfechos clínicos e econômicos de pacientes de UTI adulto.

O estudo conduzido por Almeida (2018), que objetivou avaliar o impacto das atividades desenvolvidas pelo setor de farmácia clínica em UTI adulto e avaliar a atuação do farmacêutico clínico junto à equipe multiprofissional nos cuidados de terapia intensiva, concluiu que o serviço de farmácia clínica impactou positivamente a UTI, reduzindo os riscos associados à terapia medicamentosa e proporcionando ao farmacêutico atuar de maneira integrada e conjunta à equipe de saúde em prol do bem estar dos pacientes.

1.5 JUSTIFICATIVA

Considerando as características da varfarina previamente apresentadas e sua importância para a saúde pública, justifica-se a pesquisa sobre este tema, sendo de extrema importância o conhecimento sobre seu uso e riscos associados, mas, sobretudo, a elaboração de estratégias para contribuir para a segurança e efetividade do tratamento, consistindo em um assunto de grande interesse para a comunidade científica e equipe de saúde.

1.6 OBJETIVOS

Nas seções abaixo estão descritos o objetivo geral e os objetivos específicos desta dissertação.

1.6.1 Objetivo Geral

Identificar os potenciais interferentes na resposta à terapia anticoagulante oral com varfarina e elaborar um protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico que possa contribuir para o sucesso do tratamento.

1.6.2 Objetivos Específicos

- a) Registrar o tempo médio decorrido nos indivíduos para atingir RNI alvo estabelecido;
- b) Observar as alterações de doses necessárias para atingir valor de RNI alvo;
- c) Levantar as possíveis interações medicamentosas presentes nas prescrições com o medicamento varfarina;
- d) Investigar a realização de triagem nutricional e prescrição de dieta específica para paciente em anticoagulação oral;
- e) Elencar as comorbidades dos indivíduos;
- f) Elaborar um plano de acompanhamento farmacoterapêutico para pautar os cuidados farmacêuticos ao paciente em uso de anticoagulação oral.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional prospectivo, realizado em um único centro, com grupo único de indivíduos, em um hospital público geral no município de Joinville, Santa Catarina, que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência. É integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) sendo referência na atenção de média e alta complexidade para a população do município de Joinville e região.

O recrutamento de pacientes foi realizado no período compreendido entre março e junho de 2021. Foram incluídos no estudo pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os pacientes elegíveis deveriam atender a todos os seguintes critérios: pacientes internados, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, estar em terapia com varfarina, ter RNI fora da faixa terapêutica para a indicação.

Não foram incluídos no estudo pacientes com as seguintes características: suspeita ou confirmação para Covid-19 (em fase de transmissão), em terminalidade (fim de vida) ou incapaz de se comunicar.

Por se tratar de um estudo observacional, os critérios para a prescrição da varfarina quanto à indicação, dose e tempo de tratamento couberam exclusivamente aos médicos da instituição, não havendo interferência dos pesquisadores.

Ao longo do estudo foi feita coleta de dados no prontuário eletrônico dos pacientes utilizando informações da prescrição médica, das evoluções médicas e multiprofissionais e dos exames laboratoriais.

O período de análise compreendeu desde a internação até a saída do paciente da unidade hospitalar.

2.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido à Plataforma Brasil para apreciação tendo sido aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, registrado sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 27710119.7.0000.0121 e pelo CEP do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt SES/SC, registrado sob o CAAE: 27710119.7.3001.5363.

2.2 AMOSTRA

A amostra por conveniência com a inclusão de pacientes consecutivos foi constituída por indivíduos internados fazendo uso de varfarina e que atenderam aos critérios de inclusão previamente citados.

Diariamente eram emitidos relatórios de prescrição de varfarina para localizar pacientes iniciando (ou reiniciando) tratamento. Quando atendia aos critérios de inclusão, o paciente era abordado e convidado a participar do estudo, então, após concordância voluntária e assinatura do TCLE era incluído no estudo.

2.3 ANÁLISE DOS DADOS

As principais características e desfechos deste estudo foram analisados descritivamente. Os dados qualitativos foram descritos por meio de distribuição de frequência simples e percentual. Os dados quantitativos foram descritos como média ou mediana, acompanhadas pelo respectivo desvio padrão.

Foram avaliados dados demográficos e características clínicas, como a presença de comorbidades, indicação para o uso da varfarina, tabagismo e etilismo. Os desfechos analisados foram tempo de permanência hospitalar, tempo para se alcançar níveis terapêuticos, manejo de dose para RNI alvo e alta com RNI em faixa alvo, número de medicamentos e presença de interações medicamentosas.

A correlação de Pearson foi calculada para examinar a força das associações em variáveis quantitativas e normalmente distribuídas. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

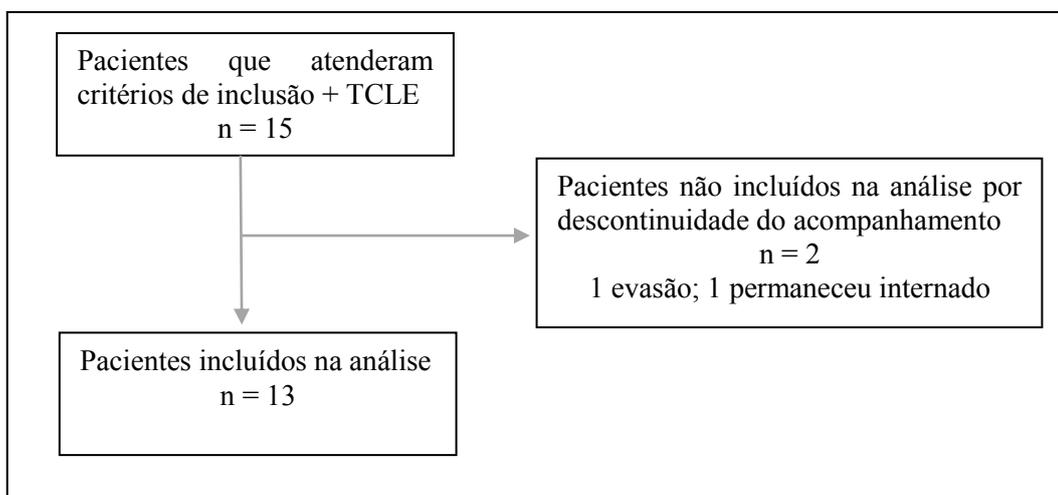
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, 15 pacientes foram incluídos no estudo. Entretanto, dois pacientes acabaram sendo excluídos da análise, pois não foi possível dar continuidade ao acompanhamento. Destes, um evadiu e uma permaneceu internada por complicações após procedimento para amputação transfemoral.

Desta forma, apenas 13 pacientes puderam ser incluídos na análise principal (**Figura 6**). Destes, 12 receberam alta para continuidade de tratamento com acompanhamento ambulatorial, um foi transferido após teste positivo para Covid 19 tendo sido regulado para vaga de UTI em outro município.

O paciente que foi transferido para outra instituição permaneceu incluído no estudo, pois antes das complicações pela Covid 19, utilizou varfarina, atingindo o alvo da RNI para a indicação, desta forma seus dados poderão contribuir para a análise proposta pelo estudo.

Figura 6 – Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo



Os dados demográficos e as características clínicas dos pacientes podem ser visualizados na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Dados demográficos e características clínicas dos pacientes

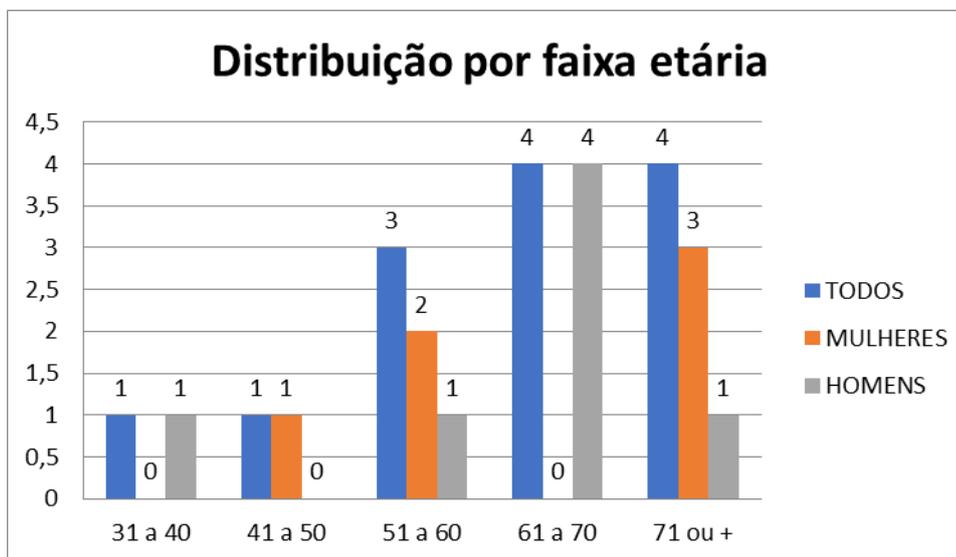
CARACTERÍSTICAS	n = 13
	Número (%)
Gênero	
Feminino	6 (46,15)
Masculino	7 (53,85)
Indicação de uso da varfarina	
Fibrilação atrial	9 (69,23)
Prótese valvar	2 (15,38)
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	1 (7,69)
Tromboembolismo venoso (TEV)	1 (7,69)
Comorbidades	
Asma	2 (15,35)
AVC prévio	4 (30,77)
Câncer de pele	1 (7,69)
Diabetes	6 (46,15)
Dislipidemia	2 (15,35)
Doença arterial coronariana	1 (7,69)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1 (7,69)
Doença renal crônica	3 (23,08)
Estenose aórtica	1 (7,69)
Fibrilação atrial	10 (76,92)
Hipertensão arterial sistêmica	10 (76,92)
Hipertensão pulmonar	2 (15,35)
Hipotireoidismo	1 (7,69)
IAM prévio	3 (23,08)
Insuficiência aórtica oclusiva	1 (7,69)
Insuficiência cardíaca	5 (38,46)
Parkinson	1 (7,69)
Tabagismo	
Sim	1 (7,69)
Não	3 (23,07)
Ex-tabagista	9 (62,23)
Etilismo	
Sim	-
Não	12 (92,31)
Ex-etilista	1 (7,69)
Média (desvio padrão)	
Idade	61,9 (12,5)
Número de comorbidades por paciente	4,38 (1,89)
Dias de internação	16,2 (13,4)

AVC – acidente vascular cerebral; IAM – infarto agudo do miocárdio

A proporção de mulheres e homens incluídos no estudo foi semelhante. Para mulheres a média de idade foi de 64,5 e para os homens foi de 59,7. Dentre todos a menor

idade foi 35 anos e a maior, 80 anos. A distribuição de pacientes por faixa etária pode ser observada na **Figura 7**.

Figura 7 – Distribuição dos pacientes por faixa etária



A maioria dos pacientes encontrava-se com mais de 60 anos ($n = 8$; 61,53%), sendo tal resultado esperado, considerando que comorbidades e processos tromboembólicos apresentam maior prevalência com a idade. O maior número de mulheres estava na faixa de 71 anos ou mais ($n = 3$; 50%), enquanto o maior número de homens estava na faixa de 61 a 70 anos ($n = 4$; 54,14%).

As principais indicações para o uso da varfarina foram: fibrilação atrial ($n = 9$; 69,23%), eventos embólicos ($n = 2$; 15,38%) e prótese valvar ($n = 2$; 15,38%). As indicações podem ser visualizadas na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Indicação para uso de varfarina

Indicações	Sexo	
	Feminino	Masculino
Fibrilação atrial	4 (30,77%)	5 (38,46%)
Eventos embólicos	-	2 (15,38%)
Prótese valvar	2 (15,38%)	-

Outros estudos realizados previamente, que procuraram identificar o diagnóstico para indicação da varfarina, também apontaram a FA como o principal diagnóstico médico que leva os pacientes a iniciarem anticoagulação oral.

De forma bem semelhante aos dados encontrados, um estudo nacional, que avaliou 50 pacientes, observou a prevalência de FA (64,0%), seguida de eventos embólicos (18,0%) e uso de prótese valvar (18,0%) (KITAHARA et al., 2014).

Internacionalmente, estudo realizado por Long e colaboradores (2010) também evidenciou que as principais indicações para utilização da varfarina foram FA (54,0%), TEV (27,2%), TEP (15,4%) e substituição de válvula cardíaca (13,6%).

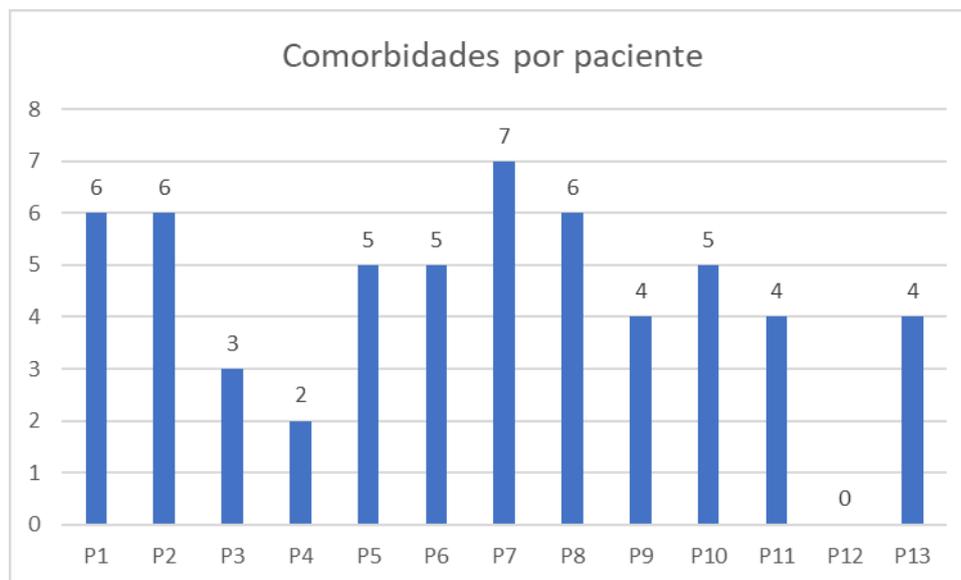
Seis (46,15%) pacientes já faziam uso da varfarina previamente e sete (53,85%) fizeram uso do medicamento pela primeira vez durante a internação. Todos os pacientes que já faziam uso da varfarina anteriormente tinham mais de 60 anos (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Uso prévio de varfarina

Uso prévio de varfarina	Idade	
	31 a 60 anos	61 ou + anos
Sim	-	6 (46,15%)
Não	5 (38,46%)	2 (15,38%)

Percebe-se, em relação às doenças progressivas apresentadas pelos pacientes, que as mais comuns foram a FA (n = 10; 76,92%) e hipertensão arterial sistêmica (n=10; 76,92%) seguidas pela diabetes (n = 6; 46,15%) e insuficiência cardíaca (n= 5; 38,46%). Do total de pacientes, vale destacar que quatro (30,77%) tinham histórico de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico prévio e três (23,08%) tiveram infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio a atual internação. A **Figura 8** demonstra o número de comorbidades por paciente.

A existência de comorbidades, usualmente definida como a presença simultânea de dois ou mais problemas de saúde crônicos, contribui para a complexidade do manejo terapêutico e pode impactar negativamente nos desfechos para a saúde do paciente (MASNOON et al., 2017). Ao correlacionar as comorbidades com a idade dos indivíduos foi possível observar que, quanto maior a idade dos pacientes, maior número de comorbidades apresentavam ($p < 0,05$). Isso confirma que a idade é um fator preditivo e de risco para determinadas condições. Comprovadamente a idade avançada é considerada fator de risco para FA (SCHNABEL et al., 2015).

Figura 8 – Número de comorbidades por paciente

No teste de correlação linear foi possível observar relação significativa ($p < 0,05$) entre número de medicamentos e comorbidades, indicando que quanto maior o número de doenças que um paciente apresenta, mais complexa se torna sua prescrição. Dentre as comorbidades mais encontradas está a HAS, a qual, por si só, compõe um fator de risco para sangramentos em pacientes anticoagulados (HINDRICKS et al., 2021) e está associada com maior risco de AVC e sangramentos em pacientes com FA (ZHENG et al., 2019). Estudo que acompanhou 110 pacientes com indicação de anticoagulação para TEV, de forma semelhante, encontrou alta prevalência de pacientes com HAS (LASTÓRIA et al., 2014).

Um estudo nacional que avaliou a variação da RNI em pacientes anticoagulados também encontrou prevalência aproximada de 30% de pacientes com histórico de AVC e/ou IAM (KITAHARA et al., 2014)

Dentre os pacientes, um (7,69%) era tabagista, sendo considerados nesse grupo os indivíduos que estavam fumando atualmente, independentemente da quantidade, nove (69,23%) eram ex-tabagistas, sendo considerados neste grupo os indivíduos que foram tabagistas e relataram não estar fumando atualmente e três (23,08%) nunca fumaram. O tabagismo é conhecidamente um fator de risco relevante para o surgimento de doenças vasculares como IAM, AVC, obstrução arterial de membros inferiores e TEV (DURAZZO et al., 2005; ODORICO et al., 2019). Evidências sugerem que o tabagismo pode ter importante interação com a varfarina, aumentando sua metabolização, o que leva a efeitos anticoagulantes reduzidos (NATHISUWAN et al., 2011).

Dos pacientes que puderam ser observados até o momento da saída hospitalar, 10 (76,92%) foram liberados com a orientação de continuar utilizando a varfarina como anticoagulação oral, enquanto, para outros dois pacientes, a equipe médica optou por receitar outro anticoagulante oral, sendo apixabana para paciente de 75 anos e edoxabana para paciente de 76 anos. Para considerar a substituição, a equipe médica, presumivelmente, levou em consideração a idade dos pacientes e sua dificuldade de atingir e manter alvo da RNI com uso de varfarina. O dado da continuidade do tratamento não está disponível para o paciente transferido para outra unidade hospitalar.

Os pacientes foram acompanhados por um período variável, incluindo-se dados desde o primeiro dia de internação até a saída da instituição hospitalar. A média de dias de internação foi de 16,2, sendo o mínimo de cinco dias e o máximo de 54 dias. Os pacientes com maior tempo de permanência ficaram internados devido a cirurgia de troca valvar aórtica (54 e 23 dias, ambas mulheres) e tromboembolismo pulmonar (24 dias, sendo homem portador de insuficiência renal crônica).

Foram encontrados poucos estudos que relatassem o tempo necessário para pacientes atingirem a faixa terapêutica desejada. A análise mais comumente encontrada é a que avalia o TTR (do inglês *Time in Therapeutic Range*), ou seja, quanto tempo o paciente permanece na faixa terapêutica pretendida durante o tratamento. Pelo curto período de acompanhamento esta análise não foi realizada em nosso estudo.

Os estudos que mediram tempo para alvo, em geral, avaliavam a diferença de tempo usando doses distintas (5 e 10 mg). Crowther e colaboradores (1999), bem como Quiroz e colaboradores (2006) observaram tempo médio de 5 dias para o alvo (sem diferença significativa entre as doses), resultado semelhante ao encontrado em nosso estudo que obteve média de 4,6 dias para o alvo. Em outros estudos, autores relataram que o tempo médio para o alvo terapêutico foi significativamente menor quando utilizada uma dose de ataque de 10 mg em comparação com a dose de 5 mg (4,2 vs 5,6 dias) (KOVACS et al., 2003). Pudemos observar dados semelhantes para os pacientes que tiveram dose inicial de 10 mg, tendo de fato, uma média menor de tempo para atingir alvo em relação a pacientes com dose de 5 mg (3 vs 4,3 dias).

No acompanhamento de pacientes em clínica de anticoagulação, estudo observou que apenas 16% dos pacientes atingiram a faixa alvo nos primeiros 5 dias de tratamento.

Concluíram que a dose de varfarina durante a segunda e terceira semanas foi altamente preditiva da "dose estável" dos pacientes, já que 84% atingiram o alvo até o 14º dia e 98% até o 21º dia de tratamento; e que não é necessariamente a mesma dose requerida para atingir o nível terapêutico da RNI (MOHEBBI; HONARVAR; BEHZADI, 2006). Esses dados atestam a dificuldade de se atingir o alvo em curtos períodos de tempo e mostram a importância do acompanhamento do paciente em uso de anticoagulação oral mesmo após a alta hospitalar e, de fato, pudemos observar nos prontuários dos pacientes estudados que todos receberam orientações para continuar seguimento em ambulatório após a alta.

Ao analisar as doses prescritas do medicamento, foi observado que a dose média ($4,9 \pm 2,25$) fica bem aproximada da dose de 5 mg, usualmente utilizada para inícios de tratamento. A dose média e por faixa podem ser visualizadas na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Distribuição da dose média e faixa de dose de varfarina

DOSE DE VARFARINA		n = 13
Dose durante internação (mg/dia)		
Média (DP)		4,9 (2,25)
Mediana		5
Mínima		2,5
Máxima		10
		Número (%)
Faixa de dose (mg/dia)		
≤ 2,5		3 (23,08)
> 2,5 a < 5,0		3 (23,08)
≥ 5,0 a < 7,5		5 (38,46)
≥ 7,5 a 10,0		2 (15,38)

Ao observar a dose média por paciente e mediana, encontramos estudo que obteve dado semelhante com média de $5,1 \pm 1,8$ mg e mediana de 5 mg (GUIDONI, 2012). Estes números demonstram que a terapêutica está em conformidade com as doses sugeridas em diretrizes nacionais e internacionais para o início de tratamento com varfarina.

Ainda, ao comparar as doses de varfarina de pacientes com idade superior a 60 anos, foi encontrada média de $4,9 \pm 2,2$ neste grupo e $5,0 \pm 2,7$ para pacientes com menos de 60 anos. Apesar de não haver diferença relevante entre as médias neste estudo, estudos recomendam que idosos recebam doses mais baixas de varfarina. Duas meta-análises observaram evidência de que doses iniciais mais baixas são mais adequadas para idosos, levando a menor ocorrência de RNI elevada (HENEGHAN et al., 2010; KEELING et al., 2011; MAHTANI et al., 2012). Isso consolida o observado em nosso estudo, pois para três

pacientes idosos a equipe médica optou por iniciar tratamento com dose de 2,5mg por dia. Tal ajuste é justificado pela eventualidade a necessidade de doses mais baixas pode estar relacionada com a menor capacidade de metabolização em idosos. Os ajustes subsequentes foram realizados com base em resultados da RNI.

O valor médio da RNI dos pacientes sob tratamento com varfarina foi de 2,414, sendo a média para o gênero feminino equivalente a 2,803 e para o gênero masculino de 2,081 (**Tabela 5**). A média para o sexo feminino foi fortemente influenciada por uma RNI de 14,4, sendo que, por ter apenas três exames realizados para a paciente e com dois valores altos, sua média individual foi de 7,703. Neste caso a mediana 1,915 é o valor que melhor representa os dados dos indivíduos deste grupo.

Tabela 5 – Razão normalizada internacional por paciente

RAZÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL	Número (%)
Alvo RNI atingido durante internação	
Sim	9 (69,2)
Não	4 (30,8)
Alta com RNI na faixa para indicação	
Sim	6 (50)
Não	6 (50)
Alta com RNI acima da faixa	2 (16,7)
Alta com RNI abaixo da faixa	6 (50)
	Média (desvio padrão)
Tempo para RNI alvo em dias	4,5 (2,20)
Feminino	4,5 (3,11)
Masculino	4,5 (1,29)
Número de exames realizados por paciente	5,3 (3,88)
RNI média	2,414 (1,75)
Feminino	2,803 (2,52)
Masculino	2,081 (0,76)
	Mediana (desvio padrão)
RNI mediana	1,943 (1,75)
Feminino	1,915 (2,52)
Masculino	1,943 (0,76)

Avaliando-se individualmente, no caso do gênero feminino, foram observadas três pacientes com RNI média < 2,0 (50%), uma paciente com RNI média entre 2,0 e 3,0 (16,67%), uma paciente com RNI média entre 3,0 e 4,0 (16,67%) e uma paciente com RNI média > 6,0 (16,67%). Entre os pacientes do gênero masculino foram observados quatro com RNI < 2,0 (57,14%) e três com RNI entre 2,0 e 3,0 (42,86%). Na **Tabela 6** podem ser mais

bem observados os valores da RNI. A faixa alvo para a RNI de todos os pacientes observados foi estabelecida entre 2,0 e 3,0, conforme verificado nas evoluções médicas em prontuário. Dentre todos, nove (69,23%) atingiram RNI alvo para a indicação em algum momento da internação, sendo quatro mulheres (44,44%) e cinco homens (55,56%). Apesar disso, nem todos tiveram os resultados do exame estabilizados. Destes, seis (66,67%) pacientes atingiram níveis elevados de RNI (4,0 a 6,0: n = 3; 6,1 a 9,0: n = 2; > 9,1: n = 1).

Dentre os nove pacientes que chegaram ao alvo, seis (66,67%) tiveram alta com RNI na faixa proposta. Dois foram liberados com RNI em valor acima da faixa alvo especificada para a indicação, com orientações para seguimento ambulatorial. Um paciente foi transferido por complicações pela Covid 19 e no momento já não fazia uso de varfarina, mas sim de HBPM, apresentando RNI 1,0. Por este motivo não será incluído na avaliação da faixa da RNI na alta.

Quatro pacientes não chegaram a atingir o alvo desejado durante a permanência hospitalar e receberam alta com RNI abaixo do alvo, também com orientações para seguimento ambulatorial.

Tabela 6 – Valores da RNI dos pacientes observados

Valores da RNI	Sexo	
	Feminino	Masculino
< 2,0	03 (50%)	04 (57,14%)
2,0 a 3,0	01 (16,67%)	03 (42,86%)
3,0 a 4,0	01 (16,67%)	-
> 6	01 (16,67%)	-

Do ponto de vista farmacológico, as prováveis razões para que alguns pacientes não tenham atingido a faixa alvo do tratamento com varfarina, ou tendo atingido, não tenham mantido os exames no alvo, são potenciais ocorrências de interações medicamentosas, que podem diminuir ou potencializar sua ação anticoagulante, a sua faixa terapêutica estreita, que dificulta à equipe encontrar a dose ideal do medicamento e a variabilidade individual dos pacientes em relação à resposta ao tratamento e no que diz respeito à metabolização do medicamento. De forma semelhante, estes aspectos podem interferir no tratamento de forma que o paciente atinja níveis tóxicos do medicamento, representado pelos pacientes que extrapolaram os valores desejados da RNI.

A alta de paciente em uso de varfarina sem o alvo da RNI estável não se fazia comum na instituição há alguns anos. A prática clínica prezava por seguir o protocolo

institucional que determina a alta do paciente que, a partir do sétimo dia de tratamento, tivesse duas medições da RNI consecutivas no alvo. Entretanto, a pandemia da Covid 19 tem influenciado nesta decisão por dois motivos: a escassez de leitos não Covid disponíveis, fazendo com que seja ainda mais importante a gestão da alta para o giro de leitos nas unidades hospitalares, de forma que ajam leitos disponíveis para atender a demanda, e ainda, a necessidade de minimizar o tempo de exposição do paciente a potencial contaminação pelo vírus em ambiente hospitalar. Entretanto, apesar do esforço compreensível, esta prática pode causar uma série de inconvenientes, especialmente na definição da dose semanal calculada para o paciente, já que a RNI não está estabilizada e a resposta do paciente ao tratamento é ainda imprevisível.

Apesar da motivação para alta hospitalar ocorrer de forma mais precoce, a liberação de dois pacientes com a RNI acima da faixa alvo compõe um risco importante, pois a permanência em faixa superior à pretendida aumenta os riscos de eventos hemorrágicos. Estudo finlandês que incluiu 101.588 pacientes em uso de varfarina observou que os eventos hemorrágicos apresentaram um pico nos primeiros 30 dias de tratamento, evento que possivelmente estaria relacionado à dificuldade de alcançar a estreita faixa terapêutica da RNI (RIKALA et al., 2016). O mesmo fato foi observado por outros estudos, nos quais os eventos hemorrágicos ocorreram em importante número de pacientes no primeiro mês de tratamento (GOMES et al., 2013; HYLEK et al., 2007). Em todos os estudos os eventos hemorrágicos mais graves ocasionaram o óbito de pacientes.

O estudo de Bajorek e colaboradores (2009) observou, no acompanhamento de 58 pacientes em uso de varfarina, que 53% experienciaram anticoagulação excessiva, evidenciada por RNI elevada, tendo sido o valor máximo encontrado 14,0, semelhante observado em um paciente em nosso estudo.

As ações médicas relacionadas à RNI aumentada foram omissão de dose de varfarina e administração de vitamina K conforme orientam as diretrizes para manejo da RNI supratrapêutica. De forma equivalente, também existe risco associado à RNI abaixo da faixa alvo. Os quatro pacientes que foram liberados com valores de RNI menores que o alvo estabelecido podem ficar suscetíveis a eventos tromboembólicos, tal qual foi observado em estudo no qual 46 pacientes com evento isquêmico apresentaram RNI subterapêutica média de 1,7 (CAO et al., 2017).

Dos nove pacientes que atingiram o alvo estabelecido para RNI, em apenas sete (77,8%) foi possível evidenciar o tempo em dias para o alvo, sendo a média de $4,6 \pm 2,4$. A média por gênero foi $4,7 \pm 3,8$ dias para mulheres e $4,5 \pm 1,29$ dias para homens. No grupo das mulheres ($n = 3$) o menor tempo foi de dois dias e o maior foi de nove dias. Já para os homens ($n = 4$) o menor tempo foi de três dias e o maior foi de seis dias.

Considerando os sete indivíduos em que foi evidenciado tempo para o alvo, foi possível determinar a dose em miligramas (mg) de varfarina utilizada para cada paciente no período para que a RNI chegasse até a faixa desejada (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Dose total por paciente para alvo da RNI

Dose (mg)	Tempo para alvo (dias)	Idade
10	2	53
10	3	60
10	3	64
20	5	57
25	6	62
30	4	35
40	9	80

Foi possível observar a dificuldade no manejo das doses de varfarina para chegar à faixa alvo. Apesar da média de dose da varfarina diária estar bastante próxima da dose usualmente utilizada, pode-se perceber importante diferença na dose total requerida por paciente naqueles que atingiram o alvo, impactando no tempo para chegar à faixa desejada, o que reafirmou a variabilidade individual na resposta ao anticoagulante (COLET; AMADOR; HEINECK, 2017; JOHNSON et al., 2011; KITAHARA et al., 2014).

Para dois pacientes não foi possível visualizar o tempo ou estabelecer a dose necessária para atingir faixa alvo. Para um dos pacientes o motivo foi o grande intervalo ocorrido entre as solicitações de exames. Por seis dias não houve solicitação de TP para o paciente, sendo que a RNI no primeiro exame era de 1,332, e no exame seguinte, após seis dias, a RNI foi de 5,020. Foi o mais longo período observado entre solicitações. Neste intervalo o paciente recebeu a dose diária de 5mg de varfarina. Na ocasião deste resultado a varfarina foi suspensa da prescrição e o paciente recebeu vitamina K (fitomenadiona) por via oral durante três dias para a reversão do efeito do anticoagulante e redução da RNI.

Para a segunda paciente, o motivo pelo qual não foi possível determinar o tempo para chegada ao alvo, foi que no primeiro exame realizado sua RNI foi 6,490, o que possivelmente se deve ao fato da paciente já fazer uso prévio da varfarina. Após esta medição a paciente

recebeu por dois dias consecutivos a dose de 2,5mg de varfarina, o que resultou em RNI de 14,40 no terceiro dia, sendo a conduta do prescritor a suspensão do medicamento e administração de 30mg de fitomenadiona por via oral para reversão dos efeitos da varfarina e redução da RNI. Em dois dias sem receber o medicamento a paciente retornou ao alvo. Entretanto, por ser idosa e pelo risco relacionado aos altos valores da RNI atingidos, a equipe médica optou, em concordância com paciente, pela substituição da varfarina por edoxabana, inibidor direto do fator Xa.

Observando o ocorrido com estes dois pacientes, entende-se que com maior regularidade nos exames seria possível realizar o manejo das doses para que o alvo fosse mantido, garantindo o sucesso e a segurança da terapia. Ainda, a observância dos valores da RNI e a pronta alteração na conduta médica poderiam prevenir os níveis supratrapêuticos alcançados.

A intensidade das atividades realizadas pelos prescritores possivelmente os impediram de acompanhar os resultados de exames de forma frequente e alterar a conduta no mesmo dia. Apesar de haver um protocolo institucional que pauta a conduta dos ajustes de dose da varfarina em relação aos valores da RNI, sabe-se que existem várias abordagens na literatura sobre este manejo, com sugestões diversas de doses iniciais, tempo para realizar exames e de conduta para cada valor encontrado. Portanto, não é possível alegar que o manejo observado foi inadequado sem conhecer a motivação individual de cada prescritor para as condutas tomadas. Entretanto, a utilização de protocolo específico poderia direcionar a tomada de decisão no ajuste das doses e uniformizar condutas. Este fato foi observado em estudo que concluiu como mais adequada a utilização de doses iniciais de 5 mg de varfarina, com ajustes embasados nos resultados dos exames, o que levou a menores ocorrências de RNI elevada quando comparado com doses de 10 mg (HARRISON et al., 1997).

Neste aspecto, o papel do farmacêutico no acompanhamento destes pacientes poderá ser de grande auxílio, particularmente nas situações supracitadas. Ao observar os exames laboratoriais diariamente e acompanhar a prescrição o farmacêutico poderá intervir junto ao médico e colaborar para a decisão da melhor conduta para o paciente no tempo adequado, melhorando, desta forma, os desfechos no uso do anticoagulante oral.

Em estudo que buscou determinar se o monitoramento da terapia com varfarina por um farmacêutico beneficiaria uma instituição de cuidados de longo prazo, mantendo os

pacientes dentro da faixa terapêutica de RNI mais consistentemente do que a prática de monitoramento médico, autores observaram que RNI de paciente acompanhado por farmacêuticos permaneceu dentro da faixa terapêutica por mais tempo do que acompanhados exclusivamente por médicos (58,7% vs 47,1 correlação de Pearson, $p < 0,05$) (MOTYCKA et al., 2012). Outra experiência, de acompanhamento de pacientes na Jamaica, também provou o valor do farmacêutico com os serviços de monitoramento clínico de varfarina obtendo sucesso em atingir TTRs $> 40\%$ e manter esses valores por mais de seis meses (MCKENZIE et al., 2018).

Em estudo prospectivo conduzido nos Estados Unidos com pacientes geriátricos internados em enfermarias médicas e cirúrgicas, na qual os farmacêuticos clínicos revisaram a terapia medicamentosa dos pacientes, identificaram PRM e forneceram intervenções, foi observada alta incidência de PRM entre os pacientes, sendo que aqueles com polifarmácia e comorbidades tiveram uma chance muito maior de desenvolver PRM. O trabalho do farmacêutico clínico possibilitou a prevenção e resolução de PRM com boa taxa de aceitação pela equipe médica (97,1%) (HAILU et al., 2020)

Em nosso estudo a média de exames realizados por paciente foi de $5,3 \pm 3,88$. Não foi observada concordância com a frequência proposta no protocolo institucional para a determinação de valores da RNI. Ao correlacionar o grupo de pacientes que excedeu o alvo da RNI com os pacientes que não chegaram ao alvo, foi possível observar que o primeiro teve uma média de realização de exames maior que o segundo (7 vs 3,9; correlação de Pearson, $p < 0,05$). Mesmo em pacientes que tiveram exames solicitados com regularidade foi observado manejo das doses em desacordo com o proposto no protocolo institucional (**Tabela 8**). Para quatro pacientes com RNI acima do alvo, no qual a recomendação seria omitir a dose seguinte, houve um atraso de 24 horas até que a conduta fosse tomada. Para um paciente a demora foi de 48 horas (**Tabela 9**).

Tabela 8 – Manejo da dose de varfarina

Manejo	Pacientes
Suspensão com atraso 24 horas	4
48 horas	1
Reinserção com atraso 24 horas	1

Tabela 9 – Conduta em atraso na RNI elevada

Paciente	Valor RNI	Dose recebida no dia após liberação do resultado (mg)	RNI seguinte	Dose recebida no dia após liberação do resultado (mg)
P1	5,02	5	6,11	Suspenso
P2	3,852	5	4,188	Suspenso
P3	4,506	2,5	5,358	Suspenso
P4	6,49	2,5	14,4	Suspenso
P5	4,19	5	5,83	2,5

De forma inversa, também houve atraso na reintrodução do medicamento. Paciente que estava com RNI elevado teve medicamento suspenso por três dias consecutivos, tendo RNI retornado para a faixa alvo no terceiro dia. Neste dia a dose não precisaria permanecer suspensa e a ausência da dose ocasionou uma queda da RNI abaixo da faixa alvo (**Tabela 10**). Após este fato, o tempo para a paciente voltar a atingir a faixa alvo foi de nove dias com dose diária de 2,5 mg de varfarina.

Tabela 10 – Suspensão de varfarina e queda da RNI abaixo da faixa alvo

Dia	Valor RNI	Dose recebida no dia após liberação do resultado (mg)
1	8,06	Suspenso
2	6,89	Suspenso
3	2,55	Suspenso
4	1,64	2,5

Para todos os casos o resultado de exame foi liberado em horário anterior ao horário previsto para a administração do medicamento, com pelo menos duas horas de antecedência.

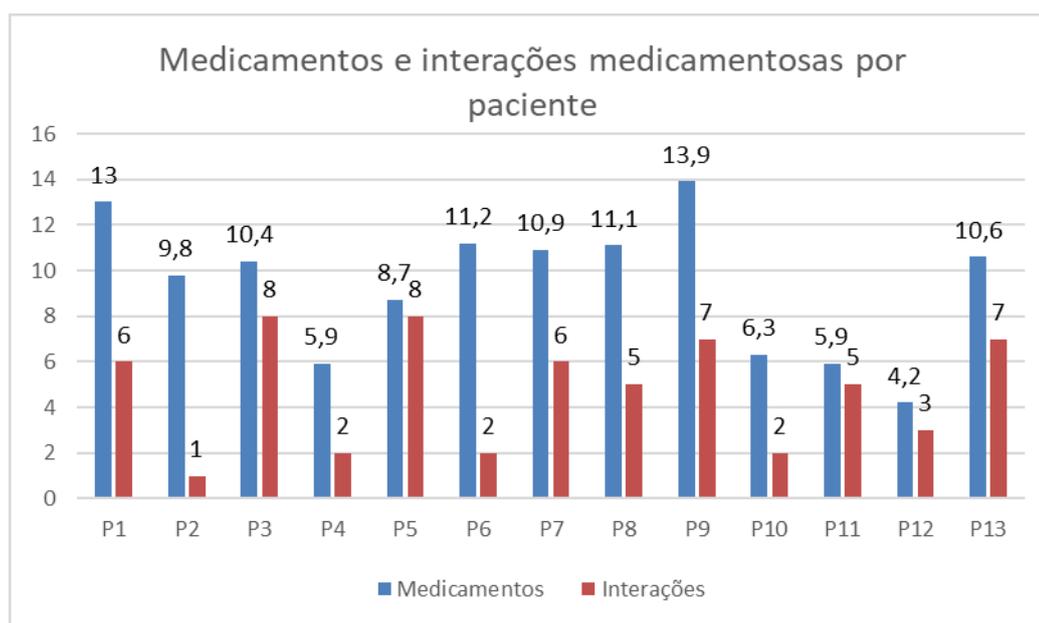
Com relação ao uso de medicamentos foi encontrada uma média de $9,4 \pm 2,97$ por paciente. Nas mulheres a média foi 10, enquanto para os homens foi 8,8. A média de medicamentos e interações pode ser vista na **Tabela 11**. Ao considerar potenciais interações

medicamentosas foi verificada uma média de 4,8 interações por paciente, sendo média para mulheres 4 e para homens 5,4. A **Figura 9** demonstra os medicamentos e interações medicamentosas por paciente.

Tabela 11 – Medicamentos e interações medicamentosas por paciente

MEDICAMENTOS	Média (desvio padrão)
Medicamentos por paciente	9,4 (2,97)
Feminino	10 (2,33)
Masculino	8,8 (3,51)
INTERAÇÕES	Média (desvio padrão)
Interações medicamentosas por paciente	4,8 (2,49)
Feminino	4,0 (2,76)
Masculino	5,4 (2,23)

Figura 9 – Medicamentos e interações medicamentosas por paciente



Na avaliação das prescrições, foi observado que todos os pacientes receberam, em algum momento durante a internação, ao menos um medicamento com potencial de interação com a varfarina. O máximo de interações observadas foi de oito para dois pacientes e o mínimo foi de uma interação para outra paciente. Foram detectados 22 medicamentos com potencial de interação.

As potenciais interações medicamentosas com varfarina encontradas no estudo podem ser visualizadas na **Tabela 12**. Estas foram analisadas e classificadas conforme sua categoria e severidade utilizando a base de dados Lexicomp® Drug Interactions. Quanto à

categoria, são classificadas em: A – nenhuma interação conhecida; B – nenhuma ação necessária; C – monitorar terapia; D – considerar modificação da terapia; X – evitar combinação. Já em relação à severidade, são classificadas em maior, moderada e menor (**Quadro 2**). A grande maioria das interações (91%) encontradas tem ação potencializadora sobre o efeito anticoagulante da varfarina, enquanto apenas 9% causam inibição do seu efeito.

Tabela 12 – Potenciais interações medicamentosas e sua ação sobre a varfarina

POTENCIALIZA (n = 20)	Ocorrência	Categoria de risco	Severidade
Ácido acetilsalicílico	6	D	Maior
Alopurinol	2	D	Moderada
Amitriptilina	2	C	Moderada
Ampicilina+sulbactam	2	C	Moderada
Cetoprofeno	1	D	Moderada
Clopidogrel	2	C	Maior
Digoxina	2	B	Menor
Dipirona	3	D	Moderada
Enoxaparina	6	C	Moderada
Fluoxetina	2	C	Moderada
Heparina	3	C	Moderada
Hidrocortisona	1	C	Moderada
Lactulose	1	C	Moderada
Levotiroxina	1	C	Moderada
Metronidazol	1	D	Maior
Omeprazol	5	C	Moderada
Paracetamol	2	C	Moderada
Piperacilina+Tazobactam	1	C	Moderada
Quetiapina	1	C	Moderada
Sinvastatina	8	C	Moderada
INIBE (n = 2)			
Espironolactona	7	B	Moderada
Metformina	1	C	Moderada

Categorias: A – nenhuma interação conhecida; B – nenhuma ação necessária; C – monitorar terapia; D – considerar modificação da terapia; X – evitar combinação (Lexicomp® Drug Interactions, 2021).

Quadro 2 – Classificação da severidade de interações medicamentosas

Grau de severidade	Descrição
Maior	Interação pode ser fatal e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir eventos adversos graves.
Moderada	Interação pode resultar na exacerbação da condição do paciente e/ou exigir modificação na terapia.
Menor	Interação com efeitos clínicos limitados. Pode acarretar aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais. Geralmente não requer alteração na terapia.

Adaptado de Armahizer *et al.*, 2013

Ao analisar a categoria de risco das interações, foi observada ocorrência de 9,1% da categoria B, na qual nenhuma ação é necessária, 68,2% da categoria C, a qual requer acompanhamento e monitorização da terapia e 22,7% da categoria D, na qual a recomendação é considerar a modificação da terapia, quando possível.

Ao avaliar o nível de severidade das interações medicamentosas analisadas, observou-se que, 81,7% (n = 49) foram do tipo moderada e requerem o monitoramento da terapia farmacológica, enquanto 15% (n = 9) foram do tipo maior, nas quais se deve considerar a substituição da terapia, quando possível, em virtude dos riscos envolvidos. Apenas 3,3% (n = 2) foram do tipo menor, a qual apresenta efeitos clínicos limitados e, em geral, não necessita de intervenção na terapia.

Estudo recente que avaliou interações medicamentosas em 801 pacientes com polifarmácia também encontrou uma alta prevalência (81,8%) de interações com severidade moderada (NUSAIR et al., 2020), semelhante ao encontrado em nosso estudo.

Em relação a interação do tipo maior outro estudo encontrou valores aproximados ao que observamos. Pesquisadores analisaram a prescrição de pacientes em busca de potenciais interações medicamentosas e encontraram prevalência de 18,3% de interações de severidade maior, ainda, encontraram 76,6% de interações moderadas (AL-QEREM et al., 2018).

Atualmente o Lexicomp® Drug Interactions lista 265 resultados para a busca de interações com a varfarina, sendo distribuídos nas categorias X = 8, D = 37, C = 191, B = 28, A = 1. Em alguns casos a interação é atribuída a uma classe, portanto o número de medicamentos que interagem individualmente com a varfarina é ainda maior.

Estudos recentes demonstram que a varfarina está frequentemente envolvida em interações com outros medicamentos. Ao analisar a prescrição de 99 pacientes idosos em transição do ambiente hospitalar para *home care*, foi observado que 24% das interações medicamentosas envolveu a varfarina (OLSEN; SLETVOLD, 2018).

Fontana (2013), ao estudar a frequência de interação medicamentosa em prescrições contendo medicamentos de baixo índice terapêutico, observou que 49,1% das prescrições continham 4 a 6 medicamentos, destas 99% apresentaram interação medicamentosa; 30,5% das prescrições continham 7 a 10 medicamentos, destas 98,5% apresentaram interação. Das 216 prescrições, a varfarina estava presente em 65, das quais 57 (87,7%) apresentaram interação com pelo menos um medicamento da mesma prescrição.

De forma similar, em nosso estudo a varfarina apresentou interação com ao menos um medicamento prescrito e, ao correlacionar o número de medicamentos com a ocorrência

de interações medicamentosas, foi possível observar que, para os pacientes que tinham menos de 7 medicamentos por prescrição, a média de interações foi menor do que para o grupo de pacientes que tinha 7 medicamentos ou mais por prescrição ($3 \pm 1,4$ vs $5,6 \pm 2,5$). Este fato demonstra que, quanto maior o número de medicamentos prescritos, maior a possibilidade de ocorrer potenciais interações medicamentosas.

Desta forma, pelo seu grande potencial de interações, fica evidente que a associação da varfarina com polifarmácia pode ocasionar grandes possibilidades de potenciais interações e se faz necessário um maior cuidado para evitar a ocorrência de reações adversas. A intervenção do farmacêutico clínico na avaliação da prescrição e no aprazamento dos medicamentos prescritos pode ser vantajoso para que tais interações e consequentes reações adversas ocorram.

A polifarmácia é conhecidamente associada a resultados adversos, incluindo mortalidade, quedas, reações adversas a medicamentos, aumento do tempo de permanência no hospital e readmissão ao hospital em curto período após a alta. A definição de polifarmácia pode variar, entretanto, a mais comumente empregada é o uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos (MASNOON et al., 2017).

Em estudo brasileiro que avaliou a prevalência de interações medicamentosas em hospital universitário, os autores observaram que alguns medicamentos, incluindo a varfarina, estavam mais fortemente associados a interações (95%) e na sua presença (digoxina, aminofilina, amiodarona, fluoxetina, metoprolol ou varfarina) a chance de interação era 13 vezes maior do que com outros medicamentos (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006).

Estudos recentes que avaliaram o impacto da polifarmácia com o uso de anticoagulantes observaram que mais de 50% dos pacientes utilizava de 5 a 9 medicamentos (HARSKAMP et al., 2019; PICCINI et al., 2016). No estudo de Harskamp e colaboradores (2019), pacientes com maior número de medicamentos (0-4 vs 5-9 vs ≥ 10) apresentaram maiores taxas de mortalidade (5,8%, 7,9%, 10,0%) e de sangramento maior (3,4%, 4,8%, 7,7%).

Dentre as interações observadas em nosso estudo que ocasionam potencialização da ação do anticoagulante, a sinvastatina foi o medicamento com potencial de interação mais frequentemente prescrito. Dos 13 pacientes, oito faziam uso concomitante de sinvastatina e varfarina. Estes medicamentos são comumente coadministrados a pacientes com doenças

cardiovasculares. Shaik e colaboradores (2016) realizaram estudo que investigou a etiologia das interações medicamentosas entre o anticoagulante oral e o hipolipemiante por meio da verificação do deslocamento da ligação da varfarina da proteína plasmática e da inibição da metabolização da varfarina na presença de estatinas. O estudo demonstrou que a presença da sinvastatina foi capaz de deslocar a ligação da proteína plasmática da S-varfarina e que a inibição da CYP causa significativa interação entre estes medicamentos.

A inibição das enzimas do citocromo P450 leva à redução da metabolização da varfarina e conseqüente aumento da RNI. Estudo de coorte conduzido por Engell e colaboradores (2020) que avaliou a interação medicamentosa entre varfarina e estatinas revelou que a introdução da sinvastatina levou a um aumento da RNI média de 2,40 para 2,71, com pico após 4 semanas. Em conclusão, devido aumento discreto, os autores consideraram a alteração de limitada relevância clínica.

Outro estudo encontrou resultados semelhantes. Andersson, Mannheimer e Lindh (2019) também observaram aumento da RNI média dos pacientes após 4 semanas, com a proporção de pacientes com RNI acima de 3 aumentando de cerca de 8% para 15%, concluindo que, para evitar o aumento do risco de sangramento, o início da sinvastatina deve ser acompanhado por um monitoramento mais frequente da RNI.

Com a segunda posição na frequência de potencial interação medicamentosa com varfarina estão o ácido acetilsalicílico e a enoxaparina (ambas n = 6). O ácido acetilsalicílico e a varfarina podem ser utilizados em conjunto na prevenção de eventos cardiovasculares em casos selecionados e sua utilização requer acompanhamento cuidadoso (LORGA FILHO et al., 2013). O uso concomitante destes medicamentos é recomendado apenas em algumas situações, como síndrome coronariana aguda (SCA), em especial com intervenções coronárias percutâneas e para alguns pacientes com válvulas cardíacas mecânicas (NISHIMURA et al., 2017; O'GARA et al., 2013; YOU et al., 2012).

A associação do anticoagulante com o ácido acetilsalicílico aumenta o risco de hemorragia, pois este último inibe a agregação plaquetária. Em estudo que avaliou o impacto da interação deste com a varfarina no tempo na faixa terapêutica (TTR) observou-se que os pacientes em uso de ácido acetilsalicílico tiveram TTR significativamente reduzidos em relação aos pacientes que não faziam uso deste, e ainda apresentaram um aumento associado de sangramentos menores (BOYCE et al., 2018).

A terapia combinada de ácido acetilsalicílico e varfarina foi observado em 15,5% dos pacientes estudados por Hansen e colaboradores (2010). Para estes, o risco de sangramento foi

quase duas vezes maior do que para os pacientes em monoterapia com varfarina. Mais recentemente, pesquisadores que estudaram ocorrência de sangramentos em pacientes com fibrilação atrial observaram porcentagem semelhante de pacientes em uso de anticoagulante e antiplaquetário concomitantemente. Dos 272.315, 12% dos pacientes utilizavam a terapia combinada com a ocorrência de 4.769 sangramentos graves. Destes, 875 foram hemorragia intracraniana (VAN REIN et al., 2019).

Apesar de ser classificada como uma interação importante pelo aumento do risco de sangramentos, a prescrição da varfarina concomitante a enoxaparina é uma prática comum e recomendada por curtos períodos em protocolos clínicos para paciente hospitalizado quando do início ou retomada do tratamento com o anticoagulante oral. A HBPM é empregada nestes casos para garantir a anticoagulação adequada até que alvo da RNI seja alcançado (SERRANO JR et al., 2019). Os seis pacientes que tiveram prescrição concomitante receberam a enoxaparina por curto período, de forma que, ao atingir o objetivo de assegurar a anticoagulação, foi suspensa e retirada da prescrição.

O omeprazol foi o terceiro medicamento com potencial de interagir com a varfarina mais prescrito. Pelo fato do metabolismo dos inibidores da bomba de prótons (IBP) ocorrer por via comum à varfarina, através da enzima CYP2C19 e com ação de inibição sobre esta, estudo recente sugere que a ingestão concomitante pode aumentar a RNI e risco de sangramentos (BERTRAM et al., 2019), devido a redução da metabolização, em especial, da R-varfarina, isômero menos ativo (UNO et al., 2008).

Apesar do mecanismo da interação ser conhecido, ainda há informações conflitantes na literatura sobre a relevância clínica da interação. No estudo de Bertram e colaboradores (2019) os pacientes em uso concomitante do anticoagulante oral e IBP tiveram redução significativa no TTR em comparação com pacientes que não usavam esta segunda classe. Ainda, tiveram incidência significativamente maior de sangramentos menores. Já outros autores não encontraram resultados clinicamente significantes na terapia concomitante destes medicamentos (HENRIKSEN et al., 2015; NAGATA et al., 2015; SHIRAYAMA et al., 2014; UNGE et al., 1992).

Diversos antibióticos têm a capacidade de interagir com a varfarina. Os beta-lactâmicos, ao ocasionarem o desequilíbrio da microbiota intestinal, provocam a redução da síntese de vitamina K, levando a um aumento na RNI. Já o metronidazol, interação observada

em um paciente, classificada como severidade maior, produz o mesmo efeito por diferente mecanismo, por ser inibidor da enzima CYP, aumenta a meia vida média e a concentração plasmática da S-varfarina (SANTANA; VITORINO; SUCHARA, 2015).

Estudo de coorte retrospectivo que avaliou ocorrência de sangramentos em pacientes que utilizaram varfarina em concomitância com antimicrobianos visualizou que 4,9% dos pacientes que receberam metronidazol tiveram um pico da RNI maior que 6, colocando esses pacientes em risco significativo de sangramentos (LANE; ZERINGUE; MCDONALD, 2014).

Já no estudo de Holt (2010) os resultados sugerem que a redução preventiva da dose diária da varfarina em 30 a 35% quando em uso concomitante com metronidazol podem manter uma RNI na faixa terapêutica.

Além do metronidazol, diversos outros antibióticos podem interagir com a varfarina. Estudo conduzido por Ghaswalla (2012) avaliando um total de 205 pacientes com 364 prescrições de varfarina e antibiótico de forma concomitante observou que os antibióticos que ocasionaram aumento significativo da RNI foram amoxicilina, azitromicina, ciprofloxacino, levofloxacino e moxifloxacino. Apesar da interação, esse aumento não ocasionou resultados clinicamente significativos em relação a sangramentos ou necessidade de hospitalização. Os autores recomendam que, no uso concomitante, seja realizado acompanhamento mais frequente da RNI.

Outro medicamento prescrito com severidade de interação maior foi o clopidogrel. Apesar de somente dois pacientes terem prescrição concomitante deste com a varfarina, estudos demonstram que a associação é comum. Meta análise realizada por Bavishi e colaboradores (2015) observou que 39% dos pacientes incluídos utilizavam a terapia combinada de dupla antiagregação plaquetária (ácido acetilsalicílico + clopidogrel) associados à varfarina, sendo que a maioria necessitou de anticoagulação oral por presença de FA. Os pacientes tratados com essa associação tiveram aumento significativo no risco de sangramento importante.

Em relação aos medicamentos que inibem a ação anticoagulante da varfarina, o mais prevalente foi a espironolactona. Entretanto a classificação de risco B sugere que nenhuma ação é necessária. Foi encontrado apenas um estudo investigando esta interação em humanos, tendo atribuído a diurese e concentração de fatores de coagulação com consequente redução da ação anticoagulante (O'REILLY, 1980).

Em relação a interações alimentares, considerando que a alimentação no hospital é provida por empresa terceirizada e pela impossibilidade de acompanhar o cardápio diário de

alimentos, optamos por observar a atuação de nutricionistas e médicos em relação à prescrição da dieta.

Todos os pacientes passaram por triagem nutricional durante o período de internação. Entretanto, dos 13 pacientes, apenas quatro (30,77%) tiveram prescrição de dieta com recomendações relacionadas ao tratamento com anticoagulantes orais. As recomendações encontradas foram: sem verdes; sem vegetais verdes; para cumarínicos sem verdes e dieta para anticoagulação.

Estudos publicados previamente relatam que vários suplementos dietéticos, ervas e alimentos interferem na ação da varfarina (HOLBROOK et al., 2005; GE; ZHANG; ZUO, 2014; TAN; LEE, 2021). Fonte comum de interação alimentar com varfarina envolve a presença de vitamina K em determinados alimentos. Vegetais, como as folhas verdes (alface, couve, espinafre entre outros) contém altos níveis de vitamina K que, se consumidos em excesso, pode levar a RNI irregular. O mesmo acontece com produtos naturais, como alguns chás e suplementos. As interações devido a ingesta variável de vitamina K destes alimentos podem influenciar a terapia dos pacientes em uso de varfarina e compor um desafio para a manutenção da RNI em faixa terapêutica (CHANG et al., 2014; CHOI; OH; JERNG, 2017).

No entanto, os indivíduos não devem ser aconselhados a evitar esses alimentos, mas sim consumir uma quantidade consistente diariamente (LURIE et al., 2010; TAN; LEE, 2021). Não ficou evidente nos prontuários se os pacientes receberam as orientações sobre cuidados com a alimentação na alta hospitalar.

A partir da observação e percepção da grande variabilidade da resposta ao anticoagulante varfarina e com base em todos os desfechos observados, foi elaborado um protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina (**Apêndice A**) a ser aplicado pelos farmacêuticos clínicos que atuam na instituição, no intuito de colocar em prática o seguimento dos pacientes anticoagulados. Para facilitar a rotina, foi elaborado um fluxo de trabalho, que determina os passos a serem seguidos durante o acompanhamento (**Apêndice B**).

3.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

É importante ressaltar que, devido à pandemia, houve atraso no início do estudo, bem como dificuldade na inclusão de pacientes, havendo, portanto, número baixo de pacientes em relação ao esperado.

Desde março de 2020 o ambiente hospitalar vive uma transformação extraordinária, com modificação do perfil de paciente e atendimento, com prevalência máxima de pacientes graves e alta precoce para tratamento ambulatorial de pacientes clínicos.

Modificações nos critérios de inclusão se fizeram necessárias ao longo do estudo com o intuito de ampliar as possibilidades de inclusão de pacientes, mas ainda assim, obtivemos uma amostra pequena. Um número maior de pacientes poderia ter possibilitado análises com mais resultados estatísticos significativos.

4 CONCLUSÃO

Pudemos identificar, por meio deste estudo, potenciais interferências na resposta à terapia anticoagulante oral que possivelmente contribuíram para a dificuldade de manejo da terapia para que os pacientes atingissem e permanecessem na faixa terapêutica desejada (RNI entre 2,0 e 3,0), tal como a variabilidade da resposta individual ao tratamento, o difícil ajuste das doses frente aos resultados da RNI, bem como a presença de interações medicamentosas relevantes.

A qualidade geral do manejo da anticoagulação ficou abaixo do ideal. Nem todos os pacientes atingiram o alvo terapêutico pretendido e alguns apresentaram resultados extremos de RNI, fato conhecidamente relacionado a riscos de eventos hemorrágicos (se RNI alta) ou tromboembólicos (se RNI baixa).

Essa análise evidencia a dificuldade na condução da terapia com varfarina e destaca a importância de um controle adequado e acompanhamento constante da anticoagulação.

Os resultados apontam diversas oportunidades para a atuação do farmacêutico, em conjunto com a equipe multiprofissional, no cuidado ao paciente em uso de varfarina e poderão propiciar a criação de subsídios para o planejamento de ações e para a melhoria contínua da qualidade e segurança deste tratamento.

A elaboração do protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina proporcionará conhecimento e pautará os cuidados farmacêuticos que poderão contribuir para o sucesso e segurança do tratamento medicamentoso.

Pesquisas adicionais são necessárias para avaliar mais profundamente o uso da varfarina na instituição, de forma que a melhor estratégia de atuação da equipe multiprofissional seja formulada em benefício do paciente.

5 REFERÊNCIAS

- AGENO, W. et al. Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2, 2012.
- AITHAL, G. P. et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. **Lancet**, v. 353, n. 9154, p. 717–719, 1999.
- AL-QEREM, W. et al. The prevalence of drug-drug interactions and polypharmacy among elderly patients in Jordan. **Biomedical Research (India)**, v. 29, n. 12, p. 2561–2569, 2018.
- ALMEIDA, D. R. **Impacto da Farmácia Clínica no Centro de Terapia Intensiva (CTI) Adulto de um Hospital Universitário**. 2018, 43 f. Trabalho de conclusão de curso (graduação), Faculdade de Farmácia e Bioquímica - Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, 2018.
- ALMEIDA, V. C. O. Avaliação de Polimorfismos Genéticos e a Dose Terapêutica da Varfarina em Pacientes com Trombose: um estudo de coorte. p. 1–63, 2014.
- ANDERSSON, M. L.; MANNHEIMER, B.; LINDH, J. D. The Effect of Simvastatin on Warfarin Anticoagulation: A Swedish Register-Based Nationwide Cohort Study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 2019.
- ANGONESI, D.; SEVALHO, G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. suppl 3, p. 3603–3614, 2010.
- ANSELL, J. et al. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. **Chest**, v. 133, n. 6, p. 161S-198S, 2008.
- ARAÚJO, A. C. O.; DOMINGUES, R. B.; VAN BELLEN, B. Determinação do INR: Comparação entre método convencional e dispositivo portátil. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 88–93, 2014.
- ARAÚJO, C. E. P. .; TESCAROLLO, I. L. .; ANTÔNIO, M. A. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. 2019.
- ARMAHIZER, M. J. et al. Comparing Drug-Drug Interaction Severity Ratings between Bedside Clinicians and Proprietary Databases. **ISRN Critical Care**, v. 2013, n. November 2012, p. 1–6, 2013.
- ASIIMWE, I. G. et al. Genetic Factors Influencing Warfarin Dose in Black-African Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 107, n. 6, p. 1420–1433, 2020.
- BAJOREK, B. V. et al. Management of over-anticoagulation in warfarinised hospital patients. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 39, n. 1, p. 13–18, 2009.
- BARBOSA, R. et al. Atenção farmacêutica a pacientes em uso de varfarina. **Saúde &**

Ciência Em Ação, v. 4, n. 1, p. 47–70, 2018.

BAVISHI, C. et al. Evaluation of the efficacy and safety of dual antiplatelet therapy with or without warfarin in patients with a clinical indication for DAPT and chronic anticoagulation: A meta-analysis of observational studies. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 88, n. 1, p. E12–E22, 2015.

BERTRAM, V. et al. Proton pump inhibitors co-prescribed with warfarin reduce warfarin control as measured by time in therapeutic range. **International Journal of Clinical Practice**, v. 73, n. 11, p. 3–7, 2019.

BISSON, M. P. **Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica**. 3.ed. ed. [S.l.]: Manole, 2016.

BLIX, H. S. et al. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients. **Pharmacy Practice**, v. 8, n. 1, p. 50–55, 2010.

BOTTON, M. R. et al. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on warfarin dose in a southern Brazilian population of European ancestry. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 72, n. 3, p. 442–450, 2011.

BOYCE, M. L. et al. Impact of Aspirin on Warfarin Control as Measured by Time in Therapeutic Range. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 123, n. 4, p. 504–508, 2018.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 546p., 1v/il. 2010.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 585 de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília, 2013.

CAGNOLATI, D. et al. Hemostasia e distúrbios da coagulação. **USP**, p. 1–28, 2017.

CAMPBELL, H. A.; LINK, K. P. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. **Nutrition Reviews**, v. 32, n. 8, p. 244–246, 1941.

CAO, C. et al. In Potential Stroke Patients on Warfarin, the International Normalized Ratio Predicts Ischemia. **Cerebrovascular Diseases Extra**, v. 7, n. 2, p. 111–119, 2017.

CARPENTER, M.; BERRY, H.; PELLETIER, A. L. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. **American Family Physician**, v. 99, n. 9, p. 558–564, 2019.

CHANG, C. H. et al. A practical approach to minimize the interaction of dietary vitamin K with warfarin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 39, n. 1, p. 56–60, 2014.

CHOI, S.; OH, D. S.; JERNG, U. M. A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PLoS ONE*, v. 12, n. 8, p. 1–

17, 2017.

COLET, C. F.; AMADOR, T. A.; HEINECK, I. Acompanhamento Farmacoterapêutico De Pacientes Em Uso De Varfarina: Uma Revisão Da Literatura Therapeutic Monitoring of Patients Using Warfarin: a Review of the Literature. **Editora Unijuí – Revista Contexto & Saúde**, v. 1732, n. 32, p. 134–143, 2017.

CONSENSO, Comité de. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*, Granada, v. 1, n. 48, p.5-17, mar. 2007.

CROWTHER, M. A. et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 1, p. 46–48, 1999.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 3, p. 427–433, 2006.

CUNHA, C.; BRANDÃO, A. Farmácia Clínica: Sonho, Realização e História. **Pharmacia Brasileira**, p. 15–18, 2010.

CZOGALLA, K. J. et al. Human VKORC1 mutations cause variable degrees of 4-hydroxycoumarin resistance and affect putative warfarin binding interfaces. **Blood**, v. 122, n. 15, p. 2743–2750, 2013.

_____. Warfarin and Vitamin K compete for binding to Phe55 in human VKOR. **Nature Structural and Molecular Biology**, v. 24, n. 1, p. 77–85, 2017.

DAHAL, K. et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A meta-analysis of observational studies. **Chest**, v. 149, n. 4, p. 951–959, 2016.

DAVIE, E. W.; RATNOFF, O. D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. **Science**, v. 145, n. 1910, p. 20–22, 1964.

DI MINNO, A. et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. **Blood Reviews**, v. 31, n. 4, p. 193–203, 2017.

DURAZZO, A. E. S. et al. Doença arterial obstrutiva periférica: que atenção temos dispensado à abordagem clínica dos pacientes? **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, n. 3, p. 255–264, 2005.

ENGELL, A. E. et al. Drug-drug interaction between warfarin and statins: A Danish cohort study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 2, p. 694–699, 2020.

FONTANA, V. B. **Estudo da frequência de interação medicamentosa em prescrições médicas contendo medicamentos de baixo índice terapêutico**. 2013, 46 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia), Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, RS, 2013.

FRANCO, R. F. FISILOGIA DA COAGULAÇÃO, **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 34, p. 229–237, 2001.

GARCIA, A. A.; REITSMA, P. H. VKORC1 and the vitamin K cycle. **Vitamins and Hormones**, v. 78, n. 07, p. 23–33, 2008.

GARIN, N. et al. Drug related problems in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2021.

GE, B.; ZHANG, Z.; ZUO, Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, 2014.

GHASWALLA, P. K. et al. Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. **American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 10, n. 6, p. 352–360, 2012.

GODOY, J. M. P. et al. Trombose venosa profunda: prevalência da deficiência da proteína S e a interferência da coagulação oral. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, n. 4, p. 219–222, 2003.

GODOY, J. M. P. Fatores de risco e eventos trombóticos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 3, p. 1-5, 2009.

GOMES, T. et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. **Cmaj**, v. 185, n. 2, p. 121–127, 2013.

GONÇALVES, S. O. **Anticoagulantes orais**. 2015. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, Portugal, 2015.

GUIDONI, C. M. Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: análise do risco de interações medicamentosas e reações adversas. 2012. 102 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

_____. Fontes De Informações Sobre Interações Medicamentosas: Há Concordância Entre Elas? **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 9, n. 2, p. 84–91, 2011.

HAILU, B. Y. et al. Drug related problems in admitted geriatric patients: The impact of clinical pharmacist interventions. **BMC Geriatrics**, v. 20, n. 1, p. 1–8, 2020.

HANSEN, M. L. et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. **Archives of Internal Medicine**, v. 170, n. 16, p. 1433–1441, 2010.

HARRISON, L. et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 2, p. 133–136, 1997.

- HARSKAMP, R. E. et al. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 33, n. 5, p. 615–623, 2019.
- HENEGHAN, C. et al. Optimal loading dose for the initiation of warfarin: A systematic review. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 10, 2010.
- HENRIKSEN, D. P. et al. The potential drug-drug interaction between proton pump inhibitors and warfarin. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 24, p. 1337–1340, 2015.
- HEPLER, C. D. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. **Pharmacotherapy**, v. 24, n. 11, p. 1491–1498, 2004.
- HINDRICKS, G. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European Heart Journal**, v. 42, n. 5, p. 373–498, 2021.
- HIRSH, J. et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. **Chest**, v. 119, n. 1 SUPPL., p. 8S-21S, 2001.
- HOEFLER, R.; WANNMACHER, L. **Interações de Medicamentos**. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde, v. 4, p. 1–14, 2010.
- HOLBROOK, A. M. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of Internal Medicine*, v. 165, n. 10, p. 1095–1106, 2005.
- HOLT, R. K. et al. Preemptive dose reduction of warfarin in patients initiating metronidazole. **Drug Metabolism and Drug Interactions**, v. 25, n. 1, p. 35–39, 2010.
- HYLEK, E. M. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. **Circulation**, v. 115, n. 21, p. 2689–2696, 2007.
- IVAMA, A. M. et al. **Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”**, 2002.
- JACOBSEN, T. F.; MUSSI, M. M.; SILVEIRA, M. P. T. Análise de erros de prescrição em um hospital da região sul do Brasil. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, v. 6, n. 3, p. 23–26, 2015.
- JOHNSON, J. A. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 90, n. 4, p. 625–629, 2011.
- KEELING, D. M. et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. **British Journal of Haematology**, v. 154, n. 3, p. 311–324, 2011.
- KITAHARA, S. T. et al. Avaliação da variação de razão normalizada internacional em pacientes anticoagulados através de metodologia diferenciada. **Rev. bras. cardiol. (Impr.)**, v.

27, n. 5, p. 342–348, 2014.

KOVACS, M. J. et al. Comparison of 10mg and 5mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. **Ann Intern Med**, v. 138, p. 714–719, 2003.

LANE, M. A.; ZERINGUE, A.; MCDONALD, J. R. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription In a Cohort of Veterans. v. 127, n. 7, p. 657–663, 2014.

LASTÓRIA, S. et al. Comparação da dose inicial de 5 mg ou 10 mg para o início da terapia com varfarina. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 1, p. 12–17, 2014.

LE JEUNNE, C. Generic drugs. **Revue Francophone des Laboratoires**, v. 2013, n. 449 PART2, p. 7–11, 2013.

LIM, G. B. Warfarin: from rat poison to clinical use. **Nature Reviews Cardiology**, p. 1945, 2017.

LINK, K. P. The discovery of dicumarol and its sequels. **Circulation**, v. 19, n. 1, p. 97–107, 1959.

LONG, A. L. et al. Characteristics of ambulatory anticoagulant adverse drug events: A descriptive study. **Thrombosis Journal**, v. 8, p. 9–13, 2010.

LORGA FILHO, A. M. et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 3 Suppl 3, p. 1–95, 2013.

LURIE, Y. et al. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 70, n. 2, p. 164–170, 2010.

MACFARLANE, R. G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. **Nature**, v. 202, n. 4931, p. 498–499, 1964.

MACHADO, M. V. **Caracterização cristalográfica e funcional de novo sítio alostérico em trombina humana: interação com 1,8-anilinoftaleno sulfonato**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

MAGALHÃES, L. P. et al. II diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 4, p. 1–22, 2016.

MAHTANI, K. R. et al. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation (Review). **The Cochrane Library**, n. 12, 2012.

MASNOON, N. et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC Geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2017.

MCKENZIE, J. A. et al. Improving warfarin therapy through implementation of a hospital-based pharmacist managed clinic in Jamaica. **Pharmacy Practice**, v. 16, n. 4, 2018.

MENEZES, G. O. D. et al. Perfil de utilização da varfarina em pacientes atendidos na farmácia básica da secretaria de saúde em um município do Ceará. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 1, p. 52–61, 2015.

MOHEBBI, A.; HONARVAR, M.; BEHZADI, A. Time Trend in outpatient warfarin therapy based on international normalization ratio. *Iranian Heart Journal*, v. 9, n. 3, p. 37–41, 2008.

MOTYCKA, C. et al. Potential benefits of warfarin monitoring by a clinical pharmacist in a long term care facility. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 33, n. 2, p. 173–177, 2012.

NAGATA, N. et al. Effect of proton-pump inhibitors on the risk of lower gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, aspirin, clopidogrel, and warfarin. **Journal of Gastroenterology**, v. 50, n. 11, p. 1079–1086, 2015.

NATHISUWAN, S. et al. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: A systematic review and meta-analysis. **Chest**, v. 139, n. 5, p. 1130–1139, 2011.

NISHIMURA, R. A. et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 135, 2017.

NUSAIR, M. B. et al. The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 2, p. 155–160, 2020.

NUTESCU, E. A. et al. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 5, n. 3, p. 433–451, 2006.

NUTESCU, E.; CHUATRISORN, I.; HELLENBART, E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: An update. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 31, n. 3, p. 326–343, 2011.

O’GARA, P. T. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation**, v. 127, n. 4, p. 362–425, 2013.

O’REILLY, R. A. Spironolactone and warfarin interaction. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 198–201, 1980.

ODORICO, M. et al. How to support smoking cessation in primary care and the community: A systematic review of interventions for the prevention of cardiovascular diseases. **Vascular Health and Risk Management**, v. 15, p. 485–502, 2019.

- OLSEN, R. M.; SLETVOLD, H. Potential drug-to-drug interactions: a cross-sectional study among older patients discharged from hospital to home care. **Safety in Health**, v. 4, n. 1, p. 1–8, 2018.
- PALTA, S.; SAROA, R.; PALTA, A. Overview of the coagulation system. **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 58, n. 5, p. 515–523, 2014.
- PATEL, S. et al. Warfarin. [Updated 2021 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>. Acesso em: 19 de março de 2021.
- PEREIRA, L. R. L.; DE FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 4, p. 601–612, 2008.
- PERINI, J. A. et al. Pharmacogenetics of warfarin: Development of a dosing algorithm for Brazilian patients. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 84, n. 6, p. 722–728, 2008.
- PIATKOV, I. et al. Warfarin Toxicity and Individual Variability-Clinical Case. **Toxins**, v. 2, n. 11, p. 2584–2592, 2010.
- PICCINI, J. P. et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 352–360, 2016.
- POTPARA, T. S.; FERRO, C. J.; LIP, G. Y. H. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, n. 5, p. 337–351, 2018.
- QUIROZ, R. et al. Comparison of a Single End Point to Determine Optimal Initial Warfarin Dosing (5 mg Versus 10 mg) for Venous Thromboembolism. **American Journal of Cardiology**, v. 98, n. 4, p. 535–537, 2006.
- RASSAM, E. et al. Complicações tromboembólicas no paciente cirúrgico e sua profilaxia. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 22, n. 1, p. 41–44, 2009.
- REIS, W. C. T. et al. Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. **Einstein**, v. 11, n. 2, p. 190–6, 2013.
- REZENDE, S. M. Distúrbios da Hemostasia: doenças hemorrágicas. **Rev Med Minas Gerais**, v. 20, n. 4, p. 534–553, 2010.
- RETTIE, A. E.; TAI, G. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. **Mol Interv**, v. 6, n. 4, p. 223–227, 2006.
- RIBEIRO, V. F. et al. Realização de intervenções farmacêuticas por meio de uma experiência em farmácia clínica. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, SP**,

v. 6, n. 4, p. 18–22, 2015.

RIKALA, M. et al. Natural history of bleeding and characteristics of early bleeders among warfarin initiators – a cohort study in Finland. **Clinical Epidemiology**, v. 8, p. 23–33, 2016.

RODERICK, L. E. E. M. A problem in the coagulation of blood: sweet clover disease of cattle. **Am J Physiol**, v. 96, p. 413–425, 1931.

RODRIGUES, E. et al. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218–233, 2012.

ROST, S. et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. **Nature**, v. 427, n. 6974, p. 537–541, 2004.

RUFF, C. T. Pharmacogenetics of warfarin therapy. **Clinical Chemistry**, v. 64, n. 11, p. 1558–1559, 2018.

SANTANA, E. C.; VITORINO, F. G.; SUCHARA, E. A. Posso usar varfarina em conjunto com outros medicamentos? **Revista Panorâmica On-Line**, v. 18, p. 36–47, 2015.

SANTOS, A. A. S. et al. Coagulação sanguínea e modelos de sinalização: uma revisão de literatura - Blood Coagulation and Signal Models: a Literature Review. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR**, v. 11, n. 1, p. 20–23, 2015.

SANTOS, A. S. **Impacto dos serviços de farmácia clínica em Unidades de Terapia Intensiva: Uma revisão sistemática**. 2016. 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Sergipe, São Cristóvão, 2016.

SCHNABEL, R. B. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. **The Lancet**, v. 386, n. 9989, p. 154–162, 2015.

SCHREIBER, D. Heparin in deep venous thrombosis. **Emedicine.medscape**, p. 1–6, 2020.

SERRANO JR, C. V. et al. Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 1, p. 111–134, 2019.

SHAIK, A. N. et al. Mechanism of Drug-Drug Interactions between Warfarin and Statins. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 6, p. 1976–1986, 2016.

SHIRAYAMA, T. et al. Interaction between Warfarin and Proton Pump Inhibitors. **International Journal of Clinical Medicine**, v. 05, n. 14, p. 836–843, 2014.

STAHMANN, M. A.; HUEBNER, C. F.; LINK, K. P. Studies on the Hemorrhagic Sweet Clover Disease. **Journal of Biological Chemistry**, v. 138, n. 2, p. 513–527, 1941.

SUAREZ-KURTZ, G. et al. VKORC1 polymorphisms in Brazilians: Comparison with the Portuguese and Portuguese-speaking Africans and pharmacogenetic implications. **Pharmacogenomics**, v. 11, n. 9, p. 1257–1267, 2010.

- TAN, C. S. S.; LEE, S. W. H. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 87, n. 2, p. 352–374, 2021.
- TELES, J. S.; FUKUDA, E. Y.; FEDER, D. Varfarina : perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos Warfarin : pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein*, v. 10, n. 1, p. 110–115, 2012.
- UNGE, P. et al. A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 34, n. 6, p. 509–512, 1992.
- UNO, T. et al. The role of cytochrome P2C19 in r-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole. *Therapeutic Drug Monitoring*, v. 30, n. 3, p. 276–281, 2008.
- VAN REIN, N. et al. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. *Circulation*, v. 139, n. 6, p. 775–786, 2019.
- VIEIRA, M. L. et al. Leptospira infection interferes with the prothrombinase complex assembly during experimental leptospirosis. *Frontiers in Microbiology*, v. 8, 2017.
- VINE, A. K. Recent advances in haemostasis and thrombosis. *Retina*, v. 29, n. 1, p. 1–7, 2009.
- WALLIN, R.; HUTSON, S. M. Warfarin and the vitamin K-dependent γ -carboxylation system. *Trends in Molecular Medicine*, v. 10, n. 7, p. 299–302, 2004.
- WALLIN, R.; WAJIH, N.; HUTSON, S. M. VKORC1: A warfarin-sensitive enzyme in vitamin K metabolism and biosynthesis of vitamin K-dependent blood coagulation factors. *Vitamins and Hormones*, v. 78, n. 07, p. 227–246, 2008.
- WARDROP, D.; KEELING, D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology*, v. 141, n. 6, p. 757–763, 2008.
- WHITLOCK, R. P. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, v. 141, n. 2 SUPPL., p. e576S–e600S, 2012.
- WHITLON, D. S. et al. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry*, v. 17, n. 8, p. 1371–1377, 1978.
- WHO. World Health Organization. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K-antagonists - Expert Committee on Biological Standardization. *WHO technical Report Series*, n. 889, p. 271–316, 2013.
- WIJNEN, P. et al. VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms: A case report in a Dutch family with pulmonary fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 5, p. 1–10,

2019.

WITTKOWSKY, A. K. Warfarin and other coumarin derivatives: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. **Seminars in Vascular Medicine**, v. 3, n. 3, p. 221–230, 2003.

YACOBI, A. et al. Who needs individual bioequivalence studies for narrow therapeutic index drugs? A case for warfarin. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 40, n. 8, p. 826–835, 2000.

YOU, J. J. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 SUPPL., p. e531S-e575S, 2012.

ZAGO, M. A. Tratado de hematologia / editores Marco Antonio Zago, Roberto Passetto Falcão, Ricardo Pasquini; editores associados Nelson Spector, Dimas Tadeu Covas, Eduardo Magalhães Rego. -- São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

ZEHNDER, J. L. Fármacos usados nos distúrbios da coagulação. In: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13 ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 584-601.

ZHENG, Y. et al. Novel oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and hypertension: A meta-analysis. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 19, n. 5, p. 477–485, 2019.

APÊNDICE A – Protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina

O desfecho da terapêutica com varfarina é dependente da interação de fatores complexos, os quais podem interferir diretamente no sucesso da farmacoterapia.

Nesse aspecto, a intervenção farmacêutica constitui importante parte da atuação do farmacêutico clínico. Este ato planejado e documentado visa esclarecer e/ou resolver possíveis problemas com potencial de interferir na terapêutica do paciente. Por meio da intervenção o farmacêutico atua de forma a prevenir que potenciais PRM se transformem em eventos adversos, sendo fundamental para a promoção do uso racional de medicamentos e consequente resultado terapêutico adequado.

1. INDICAÇÕES DE USO DA VARFARINA

As indicações para a utilização da varfarina bem como a razão normalizada internacional (RNI) alvo por patologia são descritas no quadro 1.

Quadro 1 – RNI alvo de acordo com indicação

INDICAÇÃO	FAIXA DE RNI
TEV / TEP	2,0 – 3,0
Fibrilação atrial	
Trombo em átrio esquerdo	
Valvulopatias <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mitral reumática com FA ou passado de trombose ▪ Mitral reumática com ritmo sinusal e AE > 55mm ▪ Prótese biológica ▪ Metálica aórtica com ritmo sinusal e sem aumento AE 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metálica mitral ▪ Metálica aórtica e mitral ▪ Metálica com fatores de risco: FA, IAM, aumento AE, dano endocárdico e fração de ejeção reduzida. 	2,5 – 3,5

TEV – Tromboembolismo venoso; TEP – Tromboembolismo pulmonar; FA – Fibrilação atrial; AE – Átrio esquerdo. Adaptado: UNC GIM AnticoagulationClinicAlgorithm Copyright 2001. UNC Center for Excellence in Chronic Illness.

2. INÍCIO DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL

O início da anticoagulação oral com varfarina, bem como as faixas da RNI, deve ser individualizado conforme indicação e condição do paciente. A varfarina deve ser administrada em jejum, no mesmo dia do resultado da RNI. Pacientes com evento trombótico

agudo ou estado trombofílico exacerbado devem receber heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) concomitante à varfarina até RNI alvo. O quadro 2 exibe as recomendações da dose de varfarina para o primeiro dia de tratamento.

Quadro 2 - Recomendação para início de tratamento

Dia de tratamento	Condição do paciente		Dose inicial
1º dia	Sem condições de risco		5 a 10mg
	Condições de alto risco	>60 anos, debilitado, ICC, IRC, hepatopatia, cirurgia recente, em uso de medicações potencializadoras da ação da varfarina e/ou alto risco de sangramento	2,5 a 5mg

3. MONITORAMENTO DA RNI E AJUSTE DE DOSES

Após o início do tratamento, a coleta para o próximo RNI deve ocorrer no 3º dia de tratamento, preferencialmente pela manhã. São recomendados exames diários de RNI até sétimo dia. Consecutivamente a dosagem de varfarina deve ser individualizada de acordo com os resultados de RNI do paciente conforme especificado no quadro 3.

Quadro 3 – Recomendações para ajuste de dose conforme RNI (continua)

Dias de tratamento	RNI	Dose (RNI alvo 2 – 3)	Dose (RNI alvo 2,5 – 3,5)
2	-	Manter dose inicial	Manter dose inicial
3	< 1.5	1 a 1,5 x dose inicial	1 a 1,5 x dose inicial
	1.5 – 1.9	Manter dose inicial	Manter dose inicial
	2.0 – 2.5	0.5 a 1 x dose inicial	Manter dose inicial
	2.6 – 3.0	0.5 x dose inicial	0.5 a 1 x dose inicial
	> 3	Omitir dose	0.5 x dose inicial
4	< 1.5	1,5 a 2 x dose inicial	2 x dose inicial
	1.5 – 1.9	1 a 1,5 x dose inicial	1,5 a 2 x dose inicial
	2.0 – 2.5	Manter dose anterior	Manter dose anterior
	2.6 – 2.9	0,75 x dose inicial	Manter dose anterior
	3.0 – 3.5	Omitir dose	Manter dose anterior
	> 3.5	Omitir dose	Omitir dose

5	< 1.5	2 x dose inicial	2,5 x dose inicial
	1.5 – 1.9	1,5 a 2 x dose inicial	2 x dose inicial
	2.0 – 2.5	Manter dose anterior	1,5 x dose inicial
	2.6 – 2.9	0,75 x dose inicial	Manter dose anterior
	3.0 – 3.5	0,5 x dose inicial	Manter dose anterior
	> 3.5	Omitir dose	0,75 x dose inicial
6	< 1.5	2 x dose inicial	2,5 x dose inicial
	1.5 – 1.9	1,5 a 2 x dose inicial	2 x dose inicial
	2.0 – 2.5	Manter dose anterior	1,5 x dose inicial
	2.6 – 2.9	Manter dose anterior	Manter dose anterior
	3.0 – 3.5	0,75 x dose inicial	Manter dose anterior
	> 3.5	Omitir dose	0,75 x dose inicial

Considerar o arredondamento da dose, devido à disponibilidade de apresentação única de comprimido sulcado de 5mg.

Se no 7º dia RNI estiver <1,5 ou >3,0, manter protocolo diário conforme o 6º dia, até que atinja alvo por 2 dias consecutivos.

Se RNI estável por 2 dias consecutivos, a partir do 7º dia, paciente será elegível para alta com acompanhamento em ambulatório.

Cabe ao farmacêutico acompanhar os resultados de exames diariamente e observar se os ajustes necessários estão sendo efetuados para adequação da terapêutica. Caso evidencie ausência do exame ou que a dose não está condizente com RNI entrar em contato com médico prescritor para esclarecimento.

4. CONDOTA QUANDO A RNI ESTÁ ELEVADA

A abordagem para pacientes que apresentam resultado da RNI acima do alvo terapêutico deve ser feita levando-se em consideração o valor de exame atual, o risco de sangramento e o risco de novo evento tromboembólico (quadro 4).

Quadro 4 – Sugestões de conduta para RNI elevado

RNI	SANGRAMENTO	CONDUTA
< 5	Sem sangramento significativo	Reduzir dose ou omitir dose, aumentar frequência de monitoramento e reiniciar com dose menor assim que a RNI atingir a faixa terapêutica. Não reduzir a dose se RNI discretamente acima da faixa terapêutica.
≥ 5 mas < 9	Sem sangramento significativo	Omitir uma ou duas doses, aumentar frequência de monitoramento e reiniciar com dose menor assim que a RNI atingir a faixa terapêutica. Ou omitir uma dose e administrar vitamina K, principalmente se risco elevado de sangramento.
≥ 9	Sem sangramento significativo	Suspender a terapia e dar vitamina K para redução substancial da RNI em 24 a 48 horas. Monitorar RNI mais frequentemente e se necessário administrar dose adicional de vitamina K. Reiniciar com dose menor assim que a RNI atingir a faixa terapêutica.
Qualquer elevação RNI	Sangramento importante	Suspender a terapia e administrar vitamina K dependendo da urgência, administrar plasma fresco ou concentrado de protrombina. Se necessário repetir vitamina K a cada 12 horas.
Qualquer elevação RNI	Sangramento com risco de vida	Suspender a terapia e administrar plasma fresco ou concentrado de protrombina e vitamina K. Se necessário, dependendo do RNI, repetir a conduta.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas envolvendo a varfarina podem ocasionar potencialização ou redução do efeito terapêutico. Resultados imprevistos e por vezes desfavoráveis podem ocorrer com diferentes graus de gravidade.

Ao acompanhar o paciente em uso de varfarina, é de extrema importância considerar as potenciais interações medicamentosas e avaliar o risco associado à sua presença, bem como traçar estratégias na ocasião de interferência na terapêutica.

Ao avaliar a prescrição, o farmacêutico deverá acessar a base de dados Lexicomp® Drug Interactions, (link de acesso na área de trabalho do computador) e inserir na ferramenta os medicamentos em uso pelo paciente. Observar a classificação de gravidade e categoria das interações mencionadas pela ferramenta e avaliar a necessidade de intervenção junto ao prescritor.

Rever as interações a cada vez que novo medicamento for inserido na prescrição.

Categorias:

- A – Nenhuma interação conhecida;
- B – Nenhuma ação necessária;
- C – Monitorar terapia;
- D – Considerar modificação da terapia;
- X – Evitar combinação.

Severidade:

Maior – Interação pode ser fatal e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir eventos adversos graves;

Moderada – Interação pode resultar na exacerbação da condição do paciente e/ou exigir modificação na terapia;

Menor – Interação com efeitos clínicos limitados. Pode acarretar aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais. Geralmente não requer alteração da terapia.

Considerar que a categoria C e severidade moderada usualmente são as mais encontradas e requerem monitoramento da terapia. A intervenção será necessária apenas ao se evidenciar que está causando interferência negativa no manejo da terapia.

Ao avaliar interações das categorias D e X e severidade maior, que recomendam considerar modificação da terapia e evitar a combinação, é importante levar em consideração as associações já estabelecidas em literatura, que são previstas para casos determinados ou por curto período de tempo, como o uso concomitante de varfarina com antiplaquetários ou outros anticoagulantes. Quando evidenciadas essas classificações o prescritor pode ser alertado para que possa levar em consideração o impacto da potencial interação e definir o manejo mais adequado e individualizado para o paciente.

6. REFERÊNCIAS

AGENO, W. *et al.* Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 SUPPL., p. e44S-e88S, 2012.

AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 13, n. SUPPL. 0, p. 733–736, 2008.

HOLBROOK, A. *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, [s. l.], v. 141, n. 2 SUPPL., p. e152S-e184S, 2012.

IVAMA, A. M. *et al.* **Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”**. 2002.

KEARON, C. *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. **Chest**, v. 149, n. 2, p. 315–352, 2016.

LANSBERG, M. G. *et al.* Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest

physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 SUPPL., p. e601S-e636S, 2012.

LORGA FILHO, A. M. et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 3 Suppl 3, p. 1–95, 2013.

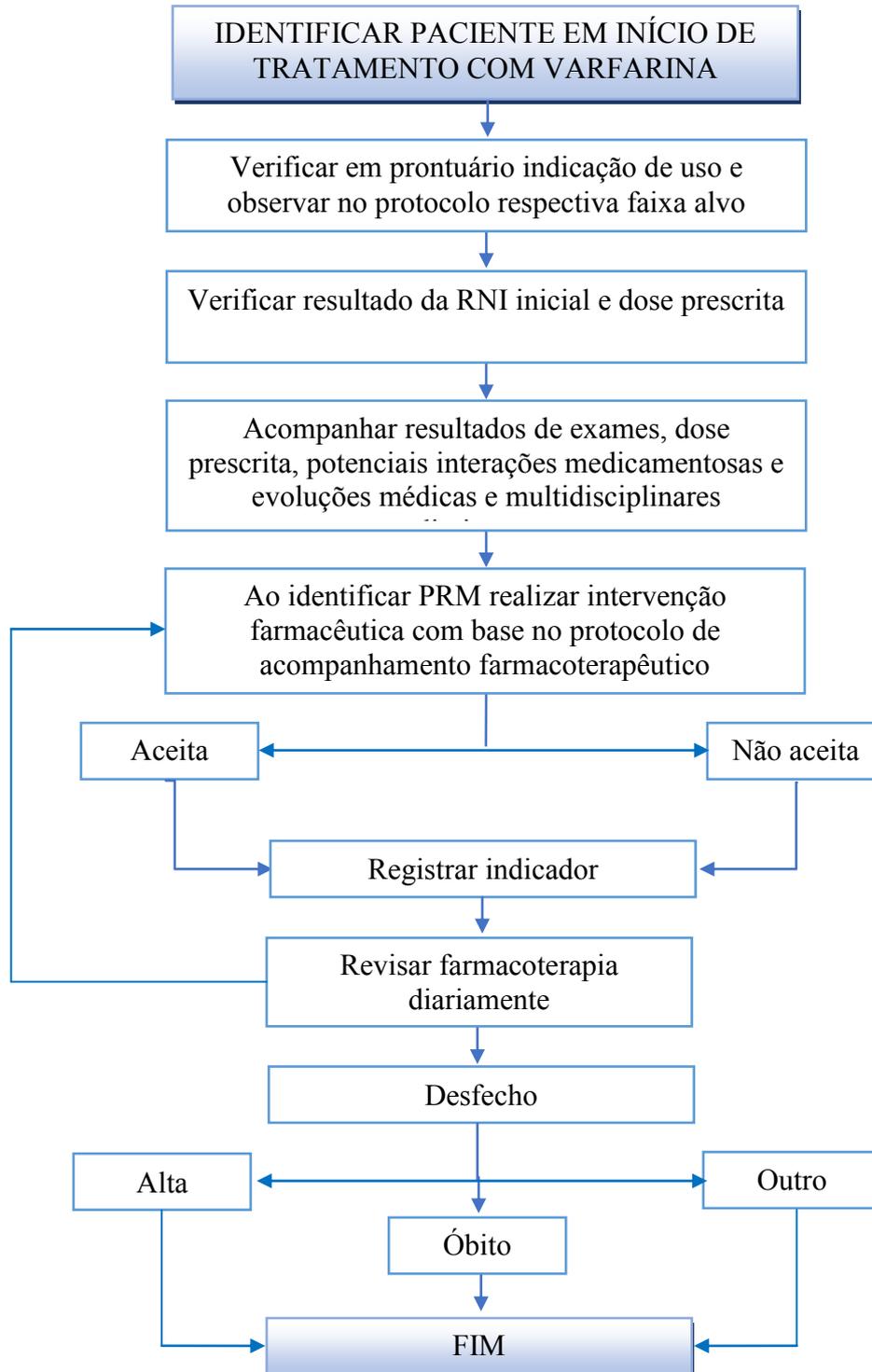
PANDEY, A. K. et al. Lower versus Standard INR Targets in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 120, n. 3, p. 484–494, 2020.

RIBEIRO, V. F. et al. Realização de intervenções farmacêuticas por meio de uma experiência em farmácia clínica. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, SP, v. 6, n. 4, p. 18–22, 2015.

WHITLOCK, R. P. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 SUPPL., p. e576S-e600S, 2012.

YOU, J. J. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 SUPPL., p. e531S-e575S, 2012.

APÊNDICE B – Fluxo de trabalho para acompanhamento farmacoterapêutico de paciente em uso de varfarina



Fonte: Elaborado pela autora (2021)