Leiliane Rodrigues Marcatto

**Avaliação do impacto do cuidado farmacêutico na qualidade da
terapia com varfarina em pacientes sem dose estável**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutora em
Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Leiliane Rodrigues Marcatto

**Avaliação do impacto do cuidado farmacêutico na qualidade da
terapia com varfarina em pacientes sem dose estável**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutora em
Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marcatto, Leiliane Rodrigues

Avaliação do impacto do cuidado farmacêutico na qualidade da terapia com varfarina em pacientes sem dose estável / Leiliane Rodrigues Marcatto. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Distúrbios Genéticos de Desenvolvimento e Metabolismo.

Orientador: Paulo Caleb Júnior de Lima Santos.

Descritores: 1.Varfarina 2.Cuidados farmacêutico 3.Anticoagulantes 4.Polimedicação 5.Atenção primária à saúde

USP/FM/DBD-030/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Valdenir e Leila, aos meus irmãos Letícia e Leonardo e ao meu companheiro Paulo César, pelo apoio, paciência e por sempre estarem comigo.

À minha avó Yolanda por ter me ensinado o que é amor e por ter deixado a melhor parte dela em meu coração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois Ele é a base para todas as minhas conquistas.

Ao meu orientador, Dr. Paulo Caleb,

Agradeço por todas as oportunidades que me proporcionou, por todos os ensinamentos e dedicação. Obrigada por permitir meu crescimento tanto profissional como pessoal. Você foi essencial por toda a minha jornada no mestrado e também no doutorado.

Aos meus pais, Valdenir e Leila,

Não tenho palavras que possam expressar meus sentimentos. Só tenho a agradecer por tudo que fizeram e fazem por mim. Amo vocês.

Aos meus irmãos, Letícia e Leonardo,

Le e Leo obrigada por sempre estarem ao meu lado, dando conselhos e me apoiando. Amo vocês.

Ao meu companheiro e sua família, César, Rosângela e Paulo,

César, você, com toda certeza, me tornou uma pessoa melhor desde que entrou em minha vida. Agradeço todo o apoio durante o doutorado e a vida. Te amo muito. Rosângela e Paulo, obrigada por todos os conselhos.

Aos meus amigos, funcionários e alunos do LGCM,

Obrigada pela amizade, parceria e por me ajudarem durante esses anos.

Aos médicos e amigos Dr. Francisco Darrieux, Dra. Luciana Sacilotto e Dra. Natália Olivetti,

Obrigada pela confiança e por todo apoio. É um prazer trabalhar com excelentes profissionais como vocês. Vocês são exemplos para mim.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Prof. Dr. José Eduardo Krieger e ao Prof. Dr. Alexandre da Costa Pereira,

Agradeço pela oportunidade de realizar o doutorado no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, por disponibilizar a infraestrutura do laboratório para a execução deste trabalho e por todo o apoio em todos esses anos.

Aos pacientes participantes deste projeto,

Agradeço imensamente a participação, sem vocês nada disso teria sentido.

Ao CNPq, à FAPESP, à CAPES e à Comissão Científica,

Agradeço o apoio financeiro para a execução deste trabalho. (Processo nº 2016/23454-5, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)).

"O analfabeto do século XXI não será aquele que não consegue ler e escrever, mas aquele que não consegue aprender, desaprender e reaprender."

Alvin Toffler

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de Associação Brasileira de Normas Técnicas- ABNT.

Universidade de São Paulo. Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte I ABNT*. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Ana Paula Calabrez, Giseli Adornato de Aguiar, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Maria Aparecida Laet, Maria Marta Nascimento. 4a ed. São Paulo: AGUIA; 2020.

RESUMO

Marcatto LR. *Avaliação do impacto do cuidado farmacêutico na qualidade da terapia com varfarina em pacientes sem dose estável* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Eventos tromboembólicos estão associados com altas taxas de mortalidade e morbidade. Neste contexto, a varfarina é o anticoagulante oral mais prescrito para prevenir e tratar esses eventos. Este fármaco possui uma faixa terapêutica estreita e, conseqüentemente, é difícil atingir e manter o intervalo terapêutico. Alguns estudos mostram que o cuidado farmacêutico pode melhorar a eficiência da terapia com varfarina. Porém, não há estudos na literatura que tenham avaliado a implementação do cuidado farmacêutico em pacientes com tempo fora da faixa terapêutica (TTR<50%) em longo prazo. Assim, os objetivos deste estudo foram avaliar: o impacto do cuidado farmacêutico em pacientes com fibrilação atrial (FA) em uso de varfarina e com baixo TTR (<50%); a qualidade da anticoagulação com varfarina em longo prazo, após a finalização do cuidado farmacêutico; e, o perfil de aderência à terapia com varfarina na qualidade da anticoagulação durante as 12 semanas do cuidado farmacêutico. Foram avaliados cerca de 2.600 pacientes, sendo selecionados 268 pacientes com FA e com TTR<50%, baseado nos últimos 3 valores de razão normalizada internacional (RNI). Esses pacientes foram acompanhados por 12 semanas, recebendo o cuidado farmacêutico durante este período. No processo do cuidado farmacêutico, o farmacêutico avaliou a aderência, os eventos adversos, a interação medicamentosa e a interação alimentar e orientou os pacientes sobre sua farmacoterapia. Além disso, os valores de RNI foram avaliados e os ajustes de dose foram realizados quando necessários. Além das 12 semanas de acompanhamento, foi avaliado o TTR de cada paciente 1 ano antes do acompanhamento farmacoterapêutico e o TTR 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico. As comparações entre o TTR basal (que foi calculado com base nos últimos 3 valores de RNI antes da fase de acompanhamento) e o TTR de 4 semanas (que foi calculado com as RNI entre as visitas 0 e 4) e entre o TTR basal e o TTR de 12 semanas (calculado com as RNI entre as visitas 0 e 12) revelaram diferenças estatísticas (média $\pm$ erro padrão- TTR 12 semanas: $0,541 \pm 0,015$ vs TTR basal: $0,134 \pm 0,010$; $p<0,001$; TTR 4 semanas: $0,383 \pm 0,016$ vs TTR basal: $0,134 \pm 0,010$; $p<0,001$). Também foi observado que a média do TTR 1 ano antes de entrar no protocolo foi menor que o TTR 1 ano após a finalização do protocolo (TTR 1 ano antes: $0,313 \pm 0,015$ vs TTR 1 ano após: $0,565 \pm 0,015$; $p<0,001$). Ainda, quando foi analisado o TTR em categorias, foi visto que 1 ano antes do cuidado farmacêutico, 76% (n=199) dos pacientes apresentavam TTR<50% e 24% (n=63) dos pacientes apresentavam TTR $\geq$ 50%. Após 1 ano de finalização do cuidado ao paciente, somente 32% (n=83) dos pacientes apresentaram TTR<50%, enquanto que 68% (n=179) apresentaram TTR $\geq$ 50%. Como conclusões, a implementação do cuidado farmacêutico para pacientes com FA e com baixo TTR foi capaz de aumentar os valores de TTR e, ainda, foi capaz de manter a qualidade adquirida durante o cuidado farmacêutico 1 ano após a finalização do acompanhamento pelo profissional. Além disso, os pacientes que aderiram ao tratamento, durante o cuidado farmacêutico, tiveram melhor qualidade no tratamento do que aqueles que não aderiram à varfarina.

Descritores: Varfarina; Cuidados farmacêutico; Anticoagulantes; Polimedicação; Atenção primária à saúde.

ABSTRACT

Marcatto LR. *Evaluation of the impact of pharmaceutical care on the quality of warfarin therapy in patients without stable dose* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Thromboembolic events are associated with high mortality and morbidity indexes. In this context, warfarin is the most widely prescribed oral anticoagulant agent to prevent and treat these events. This drug has a narrow therapeutic range and, consequently, it is difficult to achieve and maintain stable target therapeutics. Some studies in the literature showed that pharmaceutical care could improve the efficiency of anticoagulant therapy. However, there are no studies in the literature that evaluated the implementation of pharmaceutical care in patients with time out the therapeutic range (TTR<50%) in the long term. This way, the objectives of this study were to evaluate: the impact of pharmaceutical care on patients with atrial fibrillation (AF) using warfarin with low TTR (<50%); the quality of anticoagulation with warfarin in the long term after the finalization of the pharmaceutical care; and, the adherence profile to warfarin therapy on the quality of anticoagulation during the 12 weeks of pharmaceutical care. Approximately 2600 patients were evaluated and 268 patients with AF and with TTR<50%, based on the last 3 international normalized ratio (INR) values were included. These patients were followed up for 12 weeks, receiving pharmaceutical care during this period. In this caring process, the pharmacist evaluated: adherence; adverse events; instructed patients about the pharmacotherapy; evaluated drug and food interaction. In addition, INR were assessed and doses adjustments were performed when necessary. Furthermore, it was evaluated for each patient the TTR 1 year before the follow up and also the TTR 1 year after the end of the follow up with the pharmacist. The comparisons between basal TTR (which was calculated based on the three last INR values before the follow up stage) and TTR of 4 weeks (calculated by considering the INR tests from visits 0 to 4); and basal TTR and TTR of 12 weeks (calculated based on the INR tests from visits 0 to 12) revealed significant statistical differences (mean $\pm$ standard error- TTR of 12 weeks: 0.541 ± 0.015 vs TTR basal: 0.134 ± 0.010 ; $p<0.001$; TTR of 4 weeks: 0.383 ± 0.016 vs basal TTR: 0.134 ± 0.010 ; $p<0.001$). We also observed that the mean TTR value 1 year before pharmaceutical care was lower than TTR value after 1 year after the end of the protocol (TTR 1 year before: 0.313 ± 0.015 vs TTR 1 year after: 0.565 ± 0.015 ; $p<0.001$). Despite that, when TTR was analyzed in categories, it was noticed that 1 year before pharmaceutical care, 76% (n=199) of the patients showed TTR<50% and 24% (n=63) of the patients had TTR $\geq$ 50%. After 1 year of the end of the follow up with the pharmacist, 32% (n=83) of the patients showed TTR<50, while 68% (n=179) had TTR $\geq$ 50%. Concluding, the implementation of pharmaceutical care for patients with AF and with low TTR was able to increase TTR values and maintain the quality acquired during pharmaceutical care 1 year after the end of pharmaceutical follow up. In addition, the patients who adhered to the treatment with warfarin during pharmaceutical care, had a better quality of treatment than those who did not adhere to the therapy with warfarin.

Descriptors: Warfarin; Pharmaceutical services; Anticoagulants; Polypharmacy; Primary health care.

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AF	Anticoagulação farmacogenética
AIT	Acidente isquêmico transitório
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVK	Antagonista da vitamina K
AST	Aspartato aminotransferase
AT	Anticoagulação tradicional
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CHA2DS2-VASC	Escore de avaliação de risco de AVC
Cm	Centímetro
CR	Creatinina
CYP1A2	Gene codificado do citocromo P-450 na isoenzima 1A2
CYP2C9*2	Polimorfismo no gene codificado do citocromo P-450 na isoenzima 2C9
CYP2C9*3	Polimorfismo no gene codificado do citocromo P-450 na isoenzima 2C9
CYP2C19	Gene codificado do citocromo P-450 na isoenzima 2C19
CYP3A4	Gene codificado do citocromo P-450 na isoenzima 3A4
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DOACs	Anticoagulantes orais diretos
EA	Evento adverso
EP	Erro padrão
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação atrial
g/dl	Gramas por decilitro

GGCX	Enzima γ -glutamil carboxilase
<i>HAS-BLED</i>	Escore de avaliação de sangramento
IC	Intervalo de confiança
InCor- HC/FMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IMC	Índice de massa corporal
ISI	Índice de sensibilidade internacional
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IR	Insuficiência renal
IT	Intervalo terapêutico
Kg	Quilograma
Kg/m²	Quilograma por metro quadrado
Mg	Miligramma
mL	Mililitro
mL/min	Mililitro por minuto
mmHg	Milímetro de mercúrio
mg/dL	Miligramma por decilitro
mmol/L	Milimol por litro
Nº	Número
<i>NQO1</i>	Gene codificador da enzima NAD (P) H desidrogenase quinona 1
OMS	Organização Mundial da Saúde
REDCap	“Research Electronic Data Capture”
RNI	Razão normalizada internacional
RR	Risco relativo
SNP	“Single nucleotide polymorphism”- polimorfismo de nucleotídeo único
SUS	Sistema Único de Saúde
TEV	Tromboembolismo venoso
TP	Tempo de protrombina
TPc	Tempo de protrombina de amostras controle

<i>TTR</i>	Tempo dentro da faixa terapêutica
<i>VKORC1</i>	Gene do complexo da vitamina K epóxi redutase 1
<i>VR</i>	Valor de referência
<i>Vs</i>	Versus
%	Porcentagem
±	Símbolo para mais ou menos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC	21
Tabela 2 – Escores HAS-BLED	24
Tabela 3 – Medicamentos que apresentam interação medicamentosa com a varfarina	29
Tabela 4 – Ajuste de dose de varfarina de acordo com o valor de RNI apresentado	39
Tabela 5 – Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos (n=268)	46
Tabela 6 – Frequência de sangramentos menores durante o cuidado farmacêutico	49
Tabela 7 – Características clínicas e demográficas de acordo com o grupo de aderência (n=262)	54
Tabela 8 – Comparação das médias de TTR no mesmo tempo entre os grupos de aderência	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo da vitamina K e mecanismo de ação da varfarina	23
Figura 2 – Fórmula da RNI	26
Figura 3 – Fases do estudo	35
Figura 4- Desenho do estudo	37
Figura 5- Número de pacientes incluídos e perdas durante o seguimento do estudo	45
Figura 6- Comparação entre o TTR basal e o TTR calculado em diferentes tempos na fase II do estudo	47
Figura 7 – Variações das RNI mensurados no momento basal, na 4 ^a . semana e na 12 ^a . semana	49
Figura 8 – Comparação entre os valores médios de TTR, de acordo com as fases do estudo	51
Figura 9 – Comparação da porcentagem de pacientes que apresentaram TTR<50% ou TTR≥50 em diferentes períodos de tempo	52
Figura 10 – Comparação da porcentagem de pacientes que apresentaram TTR≤30%, TTR >30% e <50%, TTR ≥50% e <70% e TTR ≥70% nas diferentes fases do estudo	53
Figura 11 – Comparação dos valores de TTR em diferentes tempos dentro do mesmo grupo de aderência.	56

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 – Gráfico de dispersão com a dose de varfarina não estável (antes do cuidado farmacêutico) e a dose estável identificada durante o cuidado farmacêutico	48
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 Hemostasia	19
1.2 Distúrbios da hemostasia	19
1.3 Fibrilação atrial e o uso de anticoagulantes	20
1.4 Características farmacológicas da varfarina	22
1.4.1 Farmacocinética da varfarina	22
1.4.2 Farmacodinâmica da varfarina	23
1.4.3 Reações adversas e toxicidade da varfarina	24
1.4.4 Posologia e monitoramento da terapia com a varfarina	24
1.4.5 Avaliação da qualidade da anticoagulação com varfarina	27
1.4.6 Fatores que influenciam a qualidade da terapia com varfarina	27
1.4.6.1 Fatores genéticos	27
1.4.6.2 Fatores fenotípicos	28
1.5 Cuidado farmacêutico aos pacientes em uso da varfarina	30
2 JUSTIFICATIVA	32
3 OBJETIVOS	33
3.1 Primário	33
3.2 Secundário	33
4 MÉTODOS	34
4.1 Casuística	34
4.2 Comitê de Ética em Pesquisa	34
4.3 Desenho do estudo	35
4.3.1 Fase retrospectiva	35
4.3.2 Fase do cuidado farmacêutico	36
4.3.3 Fase prospectiva	40
4.4 Aplicação de questionários	41
4.5 Metodologia laboratorial	41
4.5.1 Tempo de protrombina	41
4.5.2 Creatinina, AST e ALT	42
4.6 Eventos mensurados	42
4.7 Poder estatístico	43

4.8 Análise estatística	43
5 RESULTADOS	44
5.1 Características clínicas e demográficas dos pacientes	44
5.2 Implementação do cuidado farmacêutico	47
5.3 Fase retrospectiva e fase prospectiva	50
5.4 Avaliação da aderência	53
6 DISCUSSÃO	58
6.1 Características clínicas e demográficas dos pacientes	58
6.2 Implementação do cuidado farmacêutico	59
6.3 Fase retrospectiva e fase prospectiva	61
6.4 Avaliação da aderência	63
6.5 Limitações do estudo	65
7 CONCLUSÕES	66
REFERÊNCIAS	67
ANEXOS	75
APÊNDICE	81

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hemostasia

Em condições fisiológicas, o processo hemostático, em consequência à lesão de um vaso sanguíneo, induz a coagulação sanguínea através de diversos mecanismos reguladores, envolvendo fatores vasculares, plaquetários e plasmáticos, que leva à cessação do evento hemorrágico. Este é um processo complexo, que envolve várias etapas interligadas. Desta forma, a hemostasia é separada didaticamente em três etapas principais: primária, envolvendo a vasoconstrição e a agregação plaquetária; secundária, que leva à formação do coágulo; e terciária, na qual ocorre a dissolução do coágulo formado.¹⁻³

A hemostasia primária é o resultado de interações complexas entre a parede vascular, as plaquetas, as proteínas e os mediadores que levam à formação do tampão plaquetário no local lesionado. Já na hemostasia secundária, ocorre uma série de reações de cascata enzimática por um mecanismo de amplificação, na qual os zimogênios (fatores de coagulação inativos) são ativados e catalisam a próxima reação da cascata, formando o coágulo de fibrina. Em seguida, a hemostasia terciária, também chamada de fibrinólise, é um processo enzimático que leva à dissolução do coágulo de fibrina pela plasmina produzida na hemostasia secundária.^{3,4}

As reações envolvidas na hemostasia levam à produção equilibrada de quantidades de trombina e, consequentemente, à formação do coágulo de fibrina, em resposta à lesão vascular existente. O comprometimento desse equilíbrio hemostático ocasiona distúrbios na hemostasia.³

1.2 Distúrbios da hemostasia

Os distúrbios da hemostasia abrangem fenômenos de hipocoagulabilidade e hipercoagulabilidade.^{3,4}

A hipocoagulabilidade induz eventos hemorrágicos que variam de acordo com a patologia que o indivíduo apresenta. Esses eventos hemorrágicos possuem diversas causas, como, por exemplo: deficiência de fatores de coagulação, deficiência de vitamina K, hemofilia, trombocitopenia, entre outras. Ao contrário, quando ocorre uma resposta hemostática exacerbada, há aumento da coagulabilidade e do risco de o indivíduo apresentar condições tromboembólicas.¹⁻⁴

Os eventos tromboembólicos estão associados com mais de 1,5 milhão de hospitalizações, sendo responsáveis por mais de 100.000 mortes anualmente nos Estados Unidos (EUA).⁵ O risco aumentado desses eventos é causado por fatores genéticos, medicamentos, hospitalizações e algumas comorbidades como infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), fibrilação atrial (FA), entre outros. Dessas, a FA é uma das principais causas de complicações tromboembólicas por doença cardiovascular.^{6,7}

1.3 Fibrilação atrial e o uso de anticoagulantes

A FA é caracterizada como uma arritmia supraventricular, com irregularidade do ritmo cardíaco devido à ativação atrial desordenada, sendo a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica, atingindo aproximadamente 33,5 milhões de indivíduos em todo o mundo.^{8,9} No Brasil, os dados epidemiológicos publicados, bem como a relação dos gastos do sistema de saúde com o paciente e a quantidade de óbitos devido à FA, ainda são insuficientes.¹⁰

As principais consequências da FA são os eventos tromboembólicos, sendo associada ao aumento de 1,5 a 2 vezes do risco de mortalidade e morbidades. As causas da formação de trombo na FA são multifatorial e estão relacionadas com a tríade de Virchow que inclui estase sanguínea, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. A FA leva à uma lentificação do fluxo de sangue no átrio esquerdo, favorecendo a estase sanguínea e a formação de coágulo de fibrina, gerando o trombo. Além disso, na FA há atrito entre o sangue e o endocárdio levando a lesões do endocárdio favorecendo a formação de trombo. Há, também, a hipercoagulabilidade, ocasionada pelo aumento da agregação plaquetária, favorecendo também a formação do trombo. Desta forma, as três condições vistas na tríade de Virchow estão presentes na FA.¹¹

A FA afeta cerca de 3% dos adultos, acometendo principalmente aqueles que possuem idade avançada e que apresentam comorbidades, tais como hipertensão, diabetes, entre outros.^{9,12,13} A prevenção dos eventos tromboembólicos em pacientes com FA é crucial, pois a incidência desses eventos em pacientes com FA é de 5% ao ano.¹⁴ O trabalho de Lutsey et al⁷ apontou que o aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) é maior ainda em pacientes pretos [RR (IC 95%): 2,30 (1,48-3,58)] e durante os primeiros 6 meses após o diagnóstico de FA [RR (IC 95%): 5,08 (3,08-8,38)], mostrando que a taxa anual de incidência de TEV em indivíduos com FA é 6,3 para 1.000 indivíduos, sendo que, sem FA, a taxa anual de incidência é 2,4.⁷ Outro estudo, que comparou o risco de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi),

em pacientes com e sem FA com idade ≥ 90 anos, demonstrou que pacientes com FA tinham maior risco quando comparados com pacientes sem essa condição [RR (IC 95%): 1,93 (1,74-2,14)].¹⁵

Para prevenir e tratar os eventos tromboembólicos em pacientes com FA, é recomendado o uso de anticoagulantes, que são efetivos em inibir a síntese de fatores de coagulação e, portanto, reduzir a formação de trombos.^{13,16} Estudos têm mostrado que os anticoagulantes são capazes de reduzir a incidência do acidente vascular cerebral (AVC) em 50% e, ainda, diminuir a recorrência do mesmo.^{17,18}

A prescrição de anticoagulantes orais é recomendada para 90% dos pacientes, sendo indicada de acordo com o valor do escore CHA₂DS₂-VASC apresentado; este escore estima o risco de AVC em pacientes com fibrilação atrial.^{13,19} As diretrizes recomendam que, para pacientes que apresentam pontuação maior do que 2, é necessária a prescrição de anticoagulante oral; para pacientes que apresentam pontuação 0, não é recomendada a prescrição de anticoagulante oral; e, para pacientes que apresentam pontuação 1, a prescrição do anticoagulante é a critério médico.¹³ As variáveis que compõem esse escore podem ser vistas na Tabela 1, sendo que, pontuação ≥ 7 indica que o indivíduo possui risco $>10\%$ de ter um evento tromboembólico.^{20,21}

Tabela 1 – Escore CHA₂DS₂-VASC

Variável	Acrônimo	Significado (inglês)	Pontuação
ICC	C	<i>Congestive heart failure</i>	1
Histórico de hipertensão	H	<i>Hypertension history</i>	1
Idade (≥ 75 anos)	A ₂	<i>Age</i>	2
Diabetes	D	<i>Diabetes history</i>	1
Histórico de AVC/AIT/TE	S ₂	<i>Stroke/TIA/thromboembolism history</i>	2
Histórico de doença vascular (doença arterial periférica, IAM, placa aórtica)	V	<i>Vascular disease history</i>	1
Idade (64-74 anos)	A	<i>Age</i>	1
Sexo feminino	Sc	<i>Sex</i>	1

Fonte: adaptado de Lip GY, 2010.

Legenda: ICC: insuficiência cardíaca congestiva. AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório; TE: tromboembolismo; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Apesar disso, mesmo com o tratamento com anticoagulantes, o paciente ainda apresenta risco significativo de morte por eventos tromboembólicos (5% ao ano).²² No Brasil, a terapia com o anticoagulante varfarina é a principal adotada, mesmo após a inserção dos anticoagulantes orais diretos (DOAC) no mercado, pois esses fármacos, que até o momento, não foram incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS), possuem custo elevado e também não são indicados para pacientes com substituição de válvula cardíaca e pacientes com insuficiência renal (IR) (*clearance* de creatinina <15 mL/min), sendo a varfarina o único anticoagulante oral indicado nessas situações.^{13,23} Uma meta-análise publicada em 2007 mostrou que a varfarina é capaz de reduzir aproximadamente 60% dos eventos tromboembólicos em pacientes com FA.¹⁶ Porém, a varfarina apresenta faixa terapêutica estreita, inúmeras interações medicamentosas, interação com alimentos e grande variabilidade na resposta medicamentosa entre os pacientes, alterando assim a qualidade da anticoagulação do paciente.^{3, 24-26}

1.4 Características químico farmacêuticas da varfarina

A varfarina possui um centro quiral em sua estrutura química, sendo composta por uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos, o R e o S. O enantiômero S é mais ativo em aproximadamente 90% da farmacodinâmica do medicamento – sendo, assim, o enantiômero mais potente.³

1.4.1 Farmacocinética da varfarina

A varfarina é altamente solúvel e possui alta biodisponibilidade, apresentando classificação biofarmacêutica de 1. Ela atinge sua concentração máxima em torno de 90 minutos. Este fármaco é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal após sua administração oral, sendo reduzido na presença de alimentos. Sua meia-vida é em torno de 20-60 horas, apresentando forte ligação às proteínas plasmáticas.^{1-3, 27}

A metabolização dos enantiômeros da varfarina ocorre através de diferentes mecanismos. A S-varfarina é biotransformada para metabólito inativo, em maior quantidade, pela isoenzima CYP2C9 e, em menor quantidade, pela CYP3A4. Ao contrário, a R-varfarina é

biotransformada, em maior quantidade, pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP3A4 e, em menor quantidade, pela isoenzima CYP2C19. Esses metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes.^{1-3, 27}

1.4.2 Farmacodinâmica da varfarina

A varfarina apresenta em sua estrutura química o grupamento cumarina, tendo como principal mecanismo de ação a inibição da enzima participante do ciclo da vitamina K – a enzima vitamina K epóxido-redutase. Além disso, a varfarina inibe indiretamente a enzima vitamina K redutase.³

A partir da inibição dessa enzima, a varfarina inibe a formação da hidroquinona, que atua como cofator da enzima γ -glutamil carboxilase (GGCX), promovendo a carboxilação de resíduos de ácido glutâmico e a ativação dos fatores de coagulação vitamina K dependentes (especificamente II, VII, IX e X) e das proteínas que auxiliam na regulação anticoagulante (C, S e Z).^{3, 28} O esquema do mecanismo de ação da varfarina está ilustrado na Figura 1.³

Fonte: Marcatto LR, 2020.

Legenda: Na presença do fator vitamina K, ocorre a carboxilação de resíduos do ácido glutâmico para formar o ácido gamacarboxiglutâmico pela GGCX que ativa os fatores de coagulação e as proteínas S e C. A varfarina inibe a ação das duas enzimas que participam deste ciclo, vitamina K epóxido-redutase e vitamina K redutase, não havendo a ativação dos fatores de coagulação e das proteínas S e C. AVK: antagonista da vitamina K

1.4.3 Reações adversas e toxicidade da varfarina

Apesar de a varfarina ser bastante utilizada, ela está associada a taxas de mortalidade e morbidade significantes, sendo classificada como a segunda principal causa de hospitalização emergencial devido aos eventos adversos (EA) relacionados ao uso de medicamentos, perdendo somente para a insulina²⁹. Os principais EA são eventos tromboembólicos e hemorrágicos, sendo que o risco de ter esses eventos variam entre 16% e 25% durante os primeiros 6 meses de tratamento.^{28,30-32}

1.4.4 Posologia e monitoramento da terapia com a varfarina

O estabelecimento de dose de varfarina é um desafio e deve ser avaliado individualmente. Diretrizes recomendam a utilização do escore HAS-BLED para auxiliar na escolha da dose de varfarina.^{22,33} Esse escore é utilizado para estimar o risco de sangramento do paciente e pode ser usado tanto para guiar na escolha da primeira dose de varfarina como também para calcular o risco de sangramento do paciente durante o tratamento. As variáveis que compõem este escore podem ser visualizadas na Tabela 2. Se o HAS-BLED totalizar de 0 a 2 pontos, é recomendado o estabelecimento de dose maior ou igual a 5 mg por dia / 35 mg por semana. Caso a pontuação seja maior ou igual a 3, é recomendado o estabelecimento de dose inicial menor do que 5 mg ao dia.^{22,34,35}

Tabela 2 – Escores HAS-BLED

Variável	Acrônimo	Significado (inglês)	Pontuação
Hipertensão não controlada Pressão sistólica > 160 mmHg	H	<i>Hypertension</i>	0 ou 1
Função renal anormal Diálise, transplante, CR > 2,6 mg/dL ou > 200 mmol/L	A	<i>Abnormal liver or renal function</i>	0, 1 ou 2
Função hepática anormal Cirroze ou bilirrubina > 2x VR ou AST/ALT/ALP > 3xVR)			

Fonte: Pisters R, 2010.

Legenda: CR: creatinina; VR: valor de referência; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase. ALP: fosfatase alcalina. Continua.

Continuação: Tabela 2 – Escores HAS-BLED

Variável	Acrônimo	Significado (inglês)	Pontuação
Histórico de AVC	S	<i>Stroke</i>	0 ou 1
Histórico de sangramento maior ou predisposição a sangramento	B	<i>Bleeding</i>	0 ou 1
RNI lábil TTR < 60%	L	<i>Labile INR</i>	0 ou 1
Idade > 65 anos	E	<i>Elderly</i>	0 ou 1
Medicamentos que aumentam o risco de sangramento e histórico de uso de álcool ou de drogas	D	<i>Drugs or Alcohol</i>	0, 1 ou 2

Fonte: Pisters R, 2010.

Legenda: AVC: acidente vascular cerebral; RNI: razão normalizada internacional; TTR: tempo dentro da faixa terapêutica. Conclusão.

Após a escolha da dose inicial, as doses posteriores são ajustadas conforme o resultado do exame laboratorial tempo de protrombina (TP).²² Este exame avalia três dos quatro fatores de coagulação dependentes do ciclo da vitamina K (II, VII e X).¹⁻³

O TP é realizado através da adição de cálcio no plasma descalcificado pelo citrato. Desta forma, quando se adiciona o cálcio em uma quantidade de cloreto conhecida, a tromboplastina converte a protrombina em trombina em um tempo uniforme, ocorrendo a coagulação sanguínea *in vitro*. Assim, o TP mostra o tempo que leva para ocorrer a coagulação após a adição de cálcio.¹⁻³

Neste contexto, a varfarina primeiramente reduz a ativação do fator VII e posteriormente a redução dos fatores X e II, obtendo um prolongamento do TP. Deste modo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconizou o uso do derivado do TP, a Razão Normalizada Internacional (RNI), para a avaliação adequada da terapia com varfarina.^{3,36,37} A RNI é o resultado da seguinte fórmula:

Figura 2 – Fórmula da RNI

$$RNI = \left(\frac{TP}{TP_c} \right)^{ISI}$$

Fonte: Marcatto LR, 2020.

Legenda: RNI: razão normalizada internacional; TP: tempo de protrombina do paciente; TPc: tempo de protrombina da amostra controle; ISI: Índice de Sensibilidade Internacional.

O índice de sensibilidade internacional (ISI) reflete a capacidade de resposta da tromboplastina para a redução dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, comparada com as preparações primárias de referência internacional da OMS, de modo que, quanto mais responsivo o reagente, menor o valor ISI. Cada fabricante do reagente fornece este número ao laboratório de análises clínicas que adquiriu o kit.^{2,3,22,37}

Deste modo, a RNI é utilizada na prática clínica para a monitorização da terapia com varfarina, avaliando se o tratamento com o anticoagulante cumarínico atingiu ou manteve o nível terapêutico indicado de acordo com a patologia apresentada. Para a FA não valvar, o intervalo terapêutico (IT) recomendado por diretrizes é de 2-3, sendo que, para a FA valvar, o IT recomendado é maior (2,5-3,5).^{12,22,33,36}

O número de exames necessários irá depender da resposta do paciente ao tratamento. Para os pacientes que estão hospitalizados, a monitorização é realizada diariamente, até atingir o IT, que pode ser estendido quando o paciente apresentar duas mensurações consecutivas com o valor de RNI dentro do IT.^{22,33,36}

Além disso, para os pacientes ambulatoriais, é recomendado por diretrizes que a avaliação da RNI deve ser realizada em até no máximo 15 dias até atingir o IT. Uma vez atingido, a avaliação da RNI pode ocorrer de 4 até 12 semanas. Se o paciente apresentar um valor fora do IT, é recomendado realizar o ajuste de dose e repetir o exame, que pode ser realizado diariamente ou em até 15 dias, a depender do valor e do risco de o paciente apresentar sangramento ou um evento tromboembólico.^{22,33,36}

Valores de RNI maiores do que o IT são associados com sangramentos, enquanto que valores menores que o IT são associados com eventos tromboembólicos.^{38,39}

1.4.5 Avaliação da qualidade da anticoagulação com varfarina

Além do monitoramento da terapia com varfarina pela RNI, também se utiliza o TTR (*Time in the therapeutic range* – tempo dentro da faixa terapêutica), que é um parâmetro utilizado para avaliar a qualidade do tratamento com varfarina em longo prazo. O TTR mensura a porcentagem dos dias, de determinado período, em que os valores de RNI estão dentro do IT. O TTR pode ser calculado pelo método de Rosendaal, que utiliza a interpolação linear dos valores de RNI, ou pelo método de número de testes dentro do IT, porém o parâmetro mais visto e aceito na literatura internacional é o TTR pelo método de Rosendaal.^{22,40}

Clinicamente, valores menores de TTR (<50%) têm sido associados a maiores riscos de EA. Ao contrário, valores maiores de TTR (>50%) têm sido associados a menor risco de EA e a maior efetividade terapêutica. Os indivíduos que apresentam valores de TTR maiores do que 70% são considerados com ótima qualidade na terapia com varfarina.⁴¹⁻⁴³

1.4.6 Fatores que influenciam a qualidade da terapia com varfarina

Há diversos fatores que influenciam a terapia com varfarina, levando a alterações em sua efetividade e segurança, reduzindo, assim, a qualidade do tratamento.^{24,44,45}

1.4.6.1 Fatores genéticos

Os fatores genéticos que influenciam a ação da varfarina são bem descritos na literatura, sendo que os principais associados com a resposta da varfarina são os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP – Single Nucleotide Polymorphism), que significa variações genéticas pontuais com frequência superior a 1% na população, localizados nos genes *VKORC1* (c.-1639G>A) e *CYP2C9* (*2 e *3).^{24,45}

A *CYP2C9* é uma isoenzima responsável pela metabolização do enantiômero S da varfarina. Os principais polimorfismos presentes no gene *CYP2C9*, associados à sensibilidade à varfarina, são as variantes *2 (c.430C>T, rs1799853) e *3 (c.1075A>C, rs1057910), que estão correlacionados à metabolização mais lenta da varfarina e, em consequência, à necessidade de dose inferior pelos indivíduos polimórficos.^{24,47-49} As frequências alélicas das variantes *CYP2C9**2 e *3 variam de acordo com a etnia, sendo mais frequentes em caucasianos com ancestralidade europeia ou norte-americana.^{47,50-52} Estudos também demonstram que o grupo

de pacientes portadores dessas variantes requer maior tempo para atingir o IT ideal e apresentam maior risco de sangramento.^{53,54}

A enzima VKORC1 reduz a vitamina K durante o processo de ativação dos fatores de coagulação vitamina K dependentes, atuando no processo de farmacodinâmica do fármaco. O gene *VKORC1* é responsável por codificar a VKOR; desta forma, na presença do polimorfismo no gene *VKORC1* (c.1639G>A) (rs9923231), há diminuição da expressão do mRNA da enzima VKOR alterando o fator de transcrição de ligação, necessitando, assim, menores doses de varfarina.⁵⁵⁻⁵⁷ Estudos mostraram que o polimorfismo no gene *VKORC1* explica de 15 a 30% da variabilidade da dose em pacientes adultos, sendo o determinante genético que mais influencia na variabilidade da dose de varfarina.^{55,56} Além disso, Schwarz e seus colaboradores⁵⁸ indicam que pacientes heterozigotos ou homozigotos polimórficos para o rs9923231 têm maior risco, em relação aos indivíduos selvagens, de apresentar um valor de RNI elevado (> 4) no início do tratamento, levando a maior risco de sangramentos.⁵⁸

1.4.6.2 Fatores fenotípicos

Além dos fatores genéticos, também há fatores fenotípicos que influenciam a dose de varfarina. Os fatores fenotípicos mais relacionados com a variabilidade da resposta da varfarina são: idade, índice de massa corporal (IMC), concomitância de medicamentos, alterações na absorção, síntese e metabolização da vitamina K, dieta, não aderência ao tratamento, entre outros.^{47,61-63}

O aumento da idade está associado com o aumento da sensibilidade à varfarina. Porém, o mecanismo para essa sensibilidade até o momento não foi totalmente elucidado. Shendre et al⁶⁴ mostraram que pacientes de meia-idade (50-70 anos) precisaram de diminuição de 10% na dose de varfarina quando comparados aos pacientes mais jovens, enquanto que pacientes idosos (>70 anos) precisaram de mais 10% na redução da dose, quando avaliados juntamente com fatores clínicos e genéticos. Apesar disso, o estudo mostra que os pacientes de meia-idade e idosos apresentam melhor controle da anticoagulação do que os pacientes jovens.⁶³ A monitorização da terapia e a escolha da dose nesses pacientes são de suma importância, sendo que diretrizes recomendam o uso de doses iniciais para idosos menores ou iguais do que 5 mg por dia.²²

Outro fator importante é o IMC, pois estudos mostram que pacientes com IMC alto requerem doses maiores de varfarina para manter o valor de RNI terapêutico. Um estudo

realizado nos EUA mostrou que, para cada 1 ponto aumentado no IMC, a dose de varfarina semanal aumenta em torno de 0,69 mg.⁶⁴ Assim como este, outro estudo relatou que o peso faz variar em torno de 3,77% a dose de varfarina.⁶⁵

A varfarina também possui diversas interações medicamentosas que podem ocasionar resposta exacerbada, aumentando o valor de RNI e levando a um maior risco de sangramento, necessitando, assim, menores doses deste fármaco. Também pode ocasionar resposta reduzida, diminuindo o valor de RNI e levando a um maior risco de eventos tromboembólicos, portanto, necessitando de maiores doses de varfarina.^{3,22,27,45,66} A Tabela 3 apresenta alguns fármacos importantes que alteram o valor de RNI.

Tabela 3 – Fármacos que apresentam interação medicamentosa com a varfarina

Aumento de RNI	Diminuição de RNI
Amiodarona	Fenobarbital
Anti-inflamatórios não esteroidais	Carbamazepina
AAS	Fenitoína
Sinvastatina	Colestiramina
Omeprazol	Azatioprina
Propafenona	Ginseng
Amoxicilina	Suplementos com vitamina K

Fonte: Marcatto LR, 2020

Essas alterações podem induzir ou inibir a resposta anticoagulante através dos mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos. A maioria das interações importantes envolve a inibição ou a indução das enzimas metabolizadoras da varfarina. Já as interações farmacodinâmicas envolvem alterações na síntese ou no catabolismo dos fatores de coagulação ou, ainda, afetam diretamente a hemostasia.^{3,66,67}

As alterações na absorção, na síntese e na metabolização, assim como a ingestão de vitamina K, também alteram a dose de varfarina. Os pacientes que apresentam menores concentrações de vitamina K são mais sensíveis aos efeitos farmacodinâmicos da varfarina, tendo maior risco de ter eventos hemorrágicos. Ao contrário, pacientes que apresentam maiores concentrações de vitamina K apresentam efeitos farmacodinâmicos reduzidos. Além disso, variações na quantidade de ingestão de vitamina K também podem impactar na estabilidade da

RNI. Por esse motivo, é importante que o paciente seja orientado a consumir alimentos com vitamina K de forma adequada, para que não ocorram essas variações.^{62,67}

Outro fator determinante é a aderência, que, de acordo com a OMS, é essencial para o sucesso da terapia. A não aderência ao tratamento com varfarina pode diminuir para menos de 50% o valor do TTR do paciente, levando ao aumento de risco de sangramentos e eventos tromboembólicos.⁶⁸⁻⁷⁰ Um estudo de Kimmel e seus colaboradores⁶⁹ avaliou a aderência de 136 pacientes à varfarina e mostrou que 92% dos pacientes estudados não aderiram ao tratamento. Observaram, ainda, que, para cada aumento de 10% na não ingestão de comprimidos, há aumento de 14% na subanticoagulação ($p < 0,001$).⁶⁹

Dados da OMS sugerem que a adesão ao tratamento medicamentoso é 50% menor em pacientes de média e baixa rendas.⁷¹ Além disso, fatores como o estado civil, as condições de vida e o regime de dose influenciam a não aderência ao tratamento.⁷² A aderência à varfarina acaba sendo menor do que de outros medicamentos por conta dos inconvenientes associados ao tratamento com ela, como, por exemplo, visitas regulares à clínica, monitoramento contínuo por exame laboratorial, restrições alimentares e de bebidas alcóolicas e EA.⁷³

Levando-se em consideração todos esses fatores, que podem alterar a qualidade do tratamento com varfarina, aumentando os riscos de EA, o agravamento do estado de saúde e o aumento da taxa de morbidade e da mortalidade associadas à varfarina, são necessários métodos que melhorem a terapia com esse fármaco. A literatura mostra o cuidado farmacêutico como o principal fator para a melhora da qualidade da anticoagulação com varfarina.⁷⁴

1.5 Cuidado farmacêutico aos pacientes em uso da varfarina

O cuidado farmacêutico, também conhecido por atenção farmacêutica, foi definido pela primeira vez por Hepler e Strand.⁷⁵ Este modelo mudou o paradigma da prática profissional farmacêutica. No Brasil, a Organização Pan-Americana da Saúde, definiu o cuidado farmacêutico como:⁷⁶

Um modelo de prática desenvolvido no contexto da assistência farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Essa interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (Organização Pan-Americana da Saúde, 2002, p.16).

Essa prestação de cuidado tem como foco o paciente e visa a melhora da terapia farmacológica. Dentro do processo do cuidado farmacêutico, o profissional estabelece e conduz uma relação de cuidado centrada no paciente; participa da equipe multidisciplinar, com o objetivo de promover, proteger e recuperar a saúde do indivíduo e prevenir doenças e problemas de saúde; participa do planejamento e da avaliação da farmacoterapia do paciente, identificando possíveis problemas relacionados ao uso do medicamento, seguindo os princípios de necessidade, efetividade e segurança da farmacoterapia, notificando esses problemas ao médico responsável; faz intervenções farmacêuticas; avalia e acompanha a adesão dos pacientes ao tratamento; orienta o paciente, os familiares e os cuidadores quanto à terapia prescrita, ao manejo do problema de saúde e ao autocuidado; e realiza a anamnese farmacêutica. Além disso, também faz o acompanhamento farmacoterapêutico, no qual monitora a efetividade e a segurança da terapia medicamentosa, através de exames laboratoriais. Todas essas atribuições do farmacêutico foram regulamentadas em 2013 e estão previstas pelas resoluções CFF no. 585/2013 e 586/2013.^{26,76-79}

Diante deste cenário, alguns estudos internacionais avaliaram o impacto da prática do cuidado farmacêutico em pacientes que utilizavam varfarina e obtiveram resultados promissores.^{74,80} Por exemplo, Aidit e colaboradores⁸⁰ avaliaram o manejo do tratamento com varfarina guiado pelo farmacêutico em comparação com o manejo tradicional. Eles mostraram que o tratamento guiado pelo farmacêutico apresentou maior TTR e maior estabilidade do RNI nos pacientes estudados.⁸⁰ Além disso, uma revisão sobre a eficácia e a segurança do cuidado farmacêutico no tratamento com varfarina, que incluiu 26 estudos, concluiu que o cuidado farmacêutico melhorou a terapia com varfarina quando comparada ao manejo de costume.⁷⁴ Outro estudo recente mostrou que o cuidado farmacêutico está associado com o aumento do TTR (0,705 vs. 0,634, $p < 0,001$, média do TTR do grupo que recebeu o cuidado farmacêutico *versus* grupo controle, respectivamente).⁸¹

Apesar de os estudos apresentarem que o cuidado farmacêutico na terapia com varfarina é benéfico, na maioria das vezes, esses estudos são retrospectivos e incluem a população geral. Além disso, não há estudos na literatura que tenham avaliado o cuidado farmacêutico em pacientes com FA que utilizam varfarina com baixo TTR (<50%), de forma prospectiva e em longo prazo. Um achado positivo pode auxiliar na implantação do cuidado farmacêutico na terapia com varfarina no sistema público de saúde brasileiro.⁸²⁻⁸⁴

2 JUSTIFICATIVA

A varfarina apresenta faixa terapêutica estreita, inúmeras interações medicamentosas e alta variabilidade na resposta entre pacientes, podendo desenvolver EA graves, como sangramentos ou eventos tromboembólicos. A qualidade da terapia com varfarina está diretamente associada com o manejo de dose, o qual, por sua vez, é influenciado por diversos fatores, como a não aderência ao medicamento, as interações medicamentosas, a dieta, entre outros.

Deste modo, são necessários estudos com métodos para aprimorar e otimizar a terapia com varfarina, podendo, assim, diminuir os riscos deste tratamento. A literatura tem mostrado possíveis formas de aprimoramento desta terapia com algoritmos farmacogenéticos e cuidado farmacêutico. O cuidado farmacêutico tem se mostrado bastante promissor na otimização da terapia com varfarina, porém, a literatura atual dispõe apenas de estudos retrospectivos e realizados em população geral. Além disso, não há estudo na literatura em pacientes com FA com baixo TTR, de forma prospectiva e avaliando o serviço em longo prazo.

Este estudo, realizado em um centro de referência, possibilita o conhecimento sobre o processo do cuidado farmacêutico e seus benefícios em um grupo específico de pacientes, considerados, pela literatura, com alto risco de ter EA. Contribui, também, para o desenvolvimento do serviço de cuidado farmacêutico para pacientes ambulatoriais no SUS, promovendo a melhora na efetividade e na segurança do tratamento dos pacientes com FA anticoagulado com varfarina, especialmente daqueles pacientes que não conseguem atingir o RNI dentro do intervalo terapêutico.

3 OBJETIVOS

3.1 Primário

Avaliar o impacto do cuidado farmacêutico em pacientes com fibrilação atrial em uso de varfarina com baixo TTR (<50%).

3.2 Secundários

Avaliar a qualidade da anticoagulação com varfarina 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico em pacientes com fibrilação atrial em uso de varfarina com baixo TTR (<50%).

Avaliar o perfil de aderência à terapia com varfarina de acordo com a qualidade da anticoagulação apresentada durante as 12 semanas do cuidado farmacêutico.

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

A casuística deste trabalho provém de um estudo clínico primário randomizado registrado no *Clinical trials* (NCT02592980).⁸⁵

Neste estudo primário, foram avaliados aproximadamente 2.600 pacientes. Desses 2.600, 300 se encontravam dentro dos critérios de inclusão, sendo que todos eram provenientes da unidade clínica de arritmia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC/FMUSP).

Foram incluídos pacientes em tratamento com varfarina, com idade igual ou superior a 18 anos, com fibrilação atrial não valvar e sem dose estável. Foram considerados como sem dose estável os pacientes com TTR<50%, baseando-se nos últimos três valores de RNI mensurados antes da inclusão de cada paciente no estudo.

Foram excluídos do estudo os pacientes com valvulopatias, insuficiência hepática (AST – aspartato aminotransferase/ALT – alanina aminotransferase, 3x maior do que o valor de referência, ou quando já era descrito o diagnóstico no prontuário eletrônico do paciente) e/ou insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina <50 mL/min ou creatinina >2,26 mg/dL ou transplantado renal); que faziam uso de outros medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários; que recebiam quimioterapia no momento da inclusão no estudo; etilistas (>8 doses por semana); aqueles cuja dose de amiodarona havia sofrido alterações na última semana antes da inclusão no estudo; aqueles que foram identificados como não aderentes ao tratamento; ou aqueles que não faziam parte do critério de inclusão.

A não aderência no momento da inclusão no estudo foi identificada pelo corpo clínico da instituição, através de questionamento ao paciente se ele era aderente ou não ao tratamento. Antes da inclusão do paciente ao estudo, não era aplicada nenhuma metodologia para verificação de sua aderência ao tratamento. Todas as informações coletadas pela equipe médica no momento de seleção do paciente foram checadas pelo farmacêutico no prontuário eletrônico.

4.2 Comitê de Ética em Pesquisa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SDC 4033/14/013). Todos os pacientes incluídos

foram informados sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

4.3 Delineamento do estudo

Este estudo se constituiu de três fases:

- fase retrospectiva (fase I), que avaliou o TTR calculado através dos valores de RNI mensurados 1 ano antes do cuidado farmacêutico;
- fase do cuidado farmacêutico (fase II), na qual os pacientes foram acompanhados durante 12 semanas pelo farmacêutico e o TTR foi calculado através dos valores de RNI mensurados durante essas 12 semanas;
- fase prospectiva (fase III), que avaliou o TTR calculado através dos valores de RNI mensurados 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico.

As fases estão ilustradas na Figura 3.

Figura 3 – Fases do estudo

Fonte: Próprio autor.

Legenda: A fase I, retrospectiva, avaliou o TTR calculado através das mensurações da RNI durante 1 ano antes do acompanhamento farmacêutico. A fase II, cuidado farmacêutico, é a fase na qual o farmacêutico acompanhou o paciente por 12 semanas. A fase III, prospectiva, avaliou o TTR calculado através das mensurações da RNI durante 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico (fase II). Sendo que, na fase I e na fase III, não há a presença do farmacêutico clínico.

4.3.1 Fase retrospectiva

Na fase retrospectiva, o TTR foi avaliado durante o período de 1 ano antes de iniciar o acompanhamento com o farmacêutico. Para o cálculo do TTR retrospectivo, foi utilizado o prontuário eletrônico do paciente, coletando todos os valores de RNI de 1 ano antes de o paciente entrar no protocolo de pesquisa. Nesta fase, os pacientes receberam a terapia com

varfarina e foram tratados e acompanhados pelos clínicos através do manejo tradicional, no qual os médicos residentes forneceram as informações gerais sobre os medicamentos prescritos, realizaram o ajuste de dose, se necessário, e examinaram possíveis EA. Porém, neste período, não foi aplicada nenhuma metodologia para avaliar a aderência do paciente ao tratamento com varfarina. Após a consulta com o médico, os pacientes receberam a varfarina na farmácia do SUS. O farmacêutico clínico não participou desta fase do estudo.

O TTR calculado com os valores de RNI mensurados um ano antes da implementação do cuidado farmacêutico no tratamento com varfarina foi utilizado como controle para a comparação com o TTR após a implementação do cuidado farmacêutico.

4.3.2 Fase do cuidado farmacêutico

A fase do cuidado farmacêutico está representada na Figura 4. Os médicos cardiologistas da unidade clínica de arritmia do InCor-HC/FMUSP, colaboradores neste estudo, selecionaram os pacientes elegíveis, de acordo com os critérios de inclusão. Se o paciente estivesse dentro dos critérios de inclusão, o médico informava sobre a pesquisa e se o paciente aceitasse participar ele era encaminhado até o Laboratório de Genética de Cardiologia Molecular do 10º andar do Instituto do Coração para a assinatura do termo de consentimento e para a realização do acompanhamento farmacoterapêutico. Neste primeiro momento (Visita 0), o farmacêutico checkou no prontuário eletrônico a elegibilidade do paciente para participar do estudo, conferindo novamente todos os critérios de inclusão; após, explicou o estudo e, com o aceite voluntário, o paciente assinava o termo de consentimento. Ainda nesta primeira consulta, os pacientes participantes foram randomizados em dois grupos: grupo AT (anticoagulação tradicional) e grupo AF (anticoagulação farmacogenética). A randomização foi gerada pelo método original *generator* que aloca por bloco. Foi utilizado o site www.randomization.com, o qual desenvolveu a randomização automaticamente.⁸⁶ A lista de randomização foi incluída na *REDCap* (*Research Electronic Data Capture*) que selecionou automaticamente o grupo de acordo com a lista de randomização anexada, não permitindo alterações. A *REDCap* é uma base de dados segura, *on-line*, projetada para suportar a captura de dados para estudos de pesquisa.⁸⁷ Além disso, todas as informações obtidas durante todo o período do estudo foram armazenadas na *REDCap*, hospedada pelo InCor-HC/FMUSP.

Nesta visita, o farmacêutico aplicou questionários, no qual foi coletada informações demográficas e clínicas do paciente (ver mais no tópico 4.4) e, ainda, coletou amostras de

sangue para a extração do ácido desoxirribonucleico (DNA), para a realização do teste genético, e para mensuração de creatinina, AST e ALT. Além disso, foi dispensado o Marevan®, que tinha disponível na dosagem de 2,5 mg, 5 mg e 7,5 mg. O paciente também recebeu o cuidado farmacêutico com as orientações do farmacêutico e a nova dose de varfarina era informada por telefone no dia seguinte.

Figura 4 – Delineamento do estudo

Fonte: Próprio autor.

Legenda: Na visita 0, o paciente foi selecionado de acordo com os critérios de inclusão e randomizado em dois grupos: AT ou AF. O paciente recebeu a varfarina e o cuidado farmacêutico e a dose foi-lhe informada no dia seguinte por telefone. De 7 em 7 dias, ocorreram 4 visitas, nas quais houve a mensuração da RNI e o ajuste de dose, se necessário. Após a 4ª visita, se o paciente estivesse com a RNI estável, este retornava somente após 30 dias; se não estivesse estável, era realizado o ajuste de dose e o paciente retornava em 7 dias até completar as 12 semanas de tratamento. Em todas as visitas houve a avaliação da aderência e de possíveis EA.

Não só na visita 0, mas também em todas as visitas o farmacêutico aplicou o cuidado farmacêutico para todos os pacientes incluídos. As ações que envolveram o cuidado farmacêutico foram:

- a) orientação quanto ao uso correto da varfarina e dos outros medicamentos prescritos pelo médico, explicando como tomar todos os medicamentos corretamente;
- b) promoção do uso racional de medicamentos, avaliando todos os medicamentos não prescritos que o paciente utiliza e intervindo sobre eles.
- c) Explicação sobre as comorbidades que o paciente apresentava e a importância de aderir ao tratamento prescrito e os possíveis prognósticos se não tratada;
- d) avaliação da prescrição do paciente, realizando, se necessário, intervenções quanto ao tratamento, avaliando interações medicamentosas e alimentares;
- e) dispensação do Marevan® (2,5 mg ou 5 mg ou 7,5 mg; doado pela indústria farmacêutica Farmaquímica);
- f) avaliação da aderência, com contagem de comprimidos e questionário;
- g) avaliação de EA;
- h) Monitoração da terapia com varfarina através de exames laboratoriais e sanando possíveis dúvidas dos pacientes, cuidadores e ou familiares quanto aos medicamentos que o paciente utiliza.

A única mudança entre os dois grupos na visita 0 da fase II era o ajuste de dose da varfarina; posteriormente, o protocolo era feito igualmente para ambos os grupos. Para o grupo AT, a dose foi ajustada de acordo com diretrizes desde a visita 0.^{22,33,36,88} Para o grupo AF, o ajuste de dose da visita 0 foi realizado de acordo com o algoritmo farmacogenético desenvolvido pelo nosso grupo e os demais ajustes de acordo com as diretrizes.^{22,33,36,88,89} O algoritmo farmacogenético desenvolvido pelo nosso grupo, para a população brasileira específica, inclui variáveis como idade, gênero, raça autodeclarada, peso e altura, uso de amiodarona, uso de indutores enzimáticos (carbamazepina e fenobarbital) e presença dos polimorfismos nos genes *CYP2C9**2, *3 e *VKORC1* 3673.⁸⁹ Já era previsto que, em alguns casos, o algoritmo farmacogenético poderia prever uma dose errônea, isto é, uma dose não adequada para o ajuste, de acordo com a RNI atual apresentada pelo paciente (por exemplo, uma alta dose para um paciente que apresentava RNI acima do IT). Nestes casos, os ajustes eram realizados de acordo com o critério baseado nas diretrizes, igualmente ao grupo AT.^{22,90} Nesta tese de doutorado, apenas os dados dos desfechos farmacogenômicos não serão abordados, esses desfechos serão avaliados em estudos futuros. Desta forma, foram avaliados os dados clínicos dos pacientes incluídos.

Um dia após a randomização, os pacientes de ambos os grupos foram informados por telefone sobre a nova dose semanal prescrita. Na primeira (após 7 dias), na segunda (após 14 dias), na terceira (após 21 dias) e na quarta (após 28 dias) visitas, a dose de varfarina era ajustada, se necessário, da mesma maneira para ambos os grupos, de acordo com as diretrizes^{22,88,90}. Após a quarta visita, se o paciente apresentasse RNI dentro do IT (2-3), a próxima mensuração de RNI seria somente realizada após 30 dias. Se o paciente não apresentasse RNI dentro do IT (<2->3), o ajuste de dose era realizado e o paciente retornava com uma nova mensuração em 7 dias até completar 12 semanas de acompanhamento.

Além de utilizar as diretrizes para o ajuste de dose, também foi utilizado o aplicativo *EP mobile* para auxiliar na distribuição da dose de acordo com os dias da semana.⁹¹ Pacientes com valores de RNI abaixo de 1,8 ou acima de 3,2 necessitaram de ajuste de dose. Para pacientes com valores de RNI $\geq 1,8$ até <2,0 ou >3,0 até $\leq 3,2$, a dose de varfarina foi mantida e uma nova mensuração de RNI foi feita em 7 dias. Se, após 7 dias, o valor de RNI permanecesse entre $\geq 1,8$ até <2,0 ou >3,0 até $\leq 3,2$, era realizado o ajuste de dose (Tabela 4).²⁶

Tabela 4 – Ajuste de dose de varfarina de acordo com o valor de RNI apresentado

Valor RNI	Ajuste de dose
$\leq 1,5$	Aumento de 20% na dose semanal de varfarina
>1,5 até < 2,0	Aumento de 5% na dose semanal de varfarina
>3,0 até 3,5	Diminuição de 5% na dose semanal de varfarina
>3,5 até <5,0	Diminuição de 20% na dose semanal de varfarina
>5,0 até 9,0	Diminuição de 20% e omissão de duas doses e, se houver sangramento, considerar administração de vitamina K
>9,0	Descontinuar o uso de varfarina por 7 dias e considerar a administração de vitamina K, se houver sangramento

Fonte: Adaptado de Santos PCJL, 2016.

Durante esse período de 12 semanas, foi avaliada a aderência através da contagem de comprimidos e de questionário durante todas as visitas. Primeiramente, o farmacêutico aplicava o questionário – que continha duas perguntas. A primeira:

- a) “Você tomou o medicamento da forma que foi prescrita?”.

Em um outro momento da consulta farmacêutica, fazia-se a outra pergunta:

b) “Como você tomou a varfarina?”.

Após, o farmacêutico checava as informações dadas pelo paciente com a contagem dos comprimidos e com a dose prescrita no prontuário do paciente. Posteriormente às 12 semanas do cuidado farmacêutico, o paciente era classificado de acordo com a aderência ao tratamento:

- a) Alta aderência: o paciente fez uso da varfarina conforme prescrito nas 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico, sem nenhuma falha.
- b) Média aderência: durante as 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico, o paciente falhou a terapia com varfarina somente 1 vez.
- c) Baixa aderência: durante as 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico, o paciente falhou a terapia com varfarina 2 vezes ou mais.

Além da aderência, também foi avaliada a ocorrência de EA. Os EA foram avaliados através da checagem no prontuário eletrônico, do relatório voluntário do incidente por paciente, cuidadores e familiares e através de entrevista com o paciente. Em todas as consultas farmacêuticas, o farmacêutico questionava o paciente quanto ao aparecimento de possíveis EA. Os EA foram classificados como eventos tromboembólicos, sangramentos menores e sangramentos maiores. Sangramentos maiores foram definidos como sangramento fatal, intracraniano ou intrapericárdico com tamponamento cardíaco, hipotensão severa, choque hipovolêmico por conta do sangramento e que requer uso de vasopressor ou intervenção cirúrgica, e, diminuição de 5,0 g/dL ou mais de hemoglobina com necessidade de transfusão de concentrado de hemácias. O sangramento menor é qualquer sangramento que exija intervenção médica, porém não atenda os critérios de sangramento maior.

4.3.3 Fase prospectiva

Na fase prospectiva (fase III), foi avaliada as mensurações de RNI durante 1 ano após a finalização das 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico (fase II). Os valores de RNI mensurados foram captados através do prontuário eletrônico do paciente. Neste período, o paciente recebeu a terapia com varfarina da mesma forma que ocorreu na fase retrospectiva, ou seja, de maneira empírica.

4.4 Aplicação de questionários

Os questionários incluíram as seguintes variáveis: nome; RG INCOR; idade; gênero; raça/cor autodeclarada; peso e altura, para cálculo do IMC; tabagismo e a quantidade de cigarros que fuma por dia; ingestão semanal de bebidas alcoólicas, perguntando sobre frequência e quantidade; ingestão semanal de vegetais verdes escuros, questionando frequência e quantidade; comorbidades; resultados dos últimos 3 valores de RNI e de EA anteriores; uso de outros medicamentos; dose e posologia utilizada da varfarina; ano que iniciou a utilização de varfarina; se obteve algum valor de RNI>5 durante todo o tratamento com varfarina; prática de exercício físico e sua frequência; entre outros (Apêndice A). Além disso, os clínicos avaliaram os pacientes de acordo com os escores CHA₂DS₂-VASC e HAS-BLED.^{19,20,34} Os pacientes foram categorizados de acordo com sua raça/cor autodeclarada, a partir do critério utilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), como brancos, pardos ou pretos.

Cada paciente teve seu prontuário de acompanhamento armazenado no local de atendimento, trazendo informações como: dose de varfarina (mg/semana), dose diária, valores de RNI, se foi aderente ou não, se desenvolveu algum EA durante o protocolo, entre outros (Apêndice B). Além disso, foi entregue ao paciente um cartão de registro com as informações da dose prescrita (Apêndice C).

4.5 Metodologia laboratorial

Foram coletados 10 mL de sangue, em tubos contendo citrato de sódio a 3,8%, para a realização do exame laboratorial TP, e 10 mL de sangue, em tubos contendo ativador de coágulo, para a realização da mensuração de creatinina, AST e ALT.

4.5.1 Tempo de protrombina

O monitoramento do tratamento da anticoagulação oral foi avaliado através do TP, realizado por método coagulométrico automatizado. O plasma foi obtido por centrifugação a 3.000 rpm por 10 minutos pelo uso do equipamento *Tcoag Destiny Max™ Trinity Biotech* pelo kit *Tcoag TriniCLOT*. Os resultados do TP foram gerados em segundos e expressos em RNI.

O cálculo da RNI foi obtido através da divisão do TP do paciente pelo TP do controle normal, elevado ao ISI. O TTR foi calculado pelo método de Rosendaal.⁴⁰

4.5.2 Creatinina, AST e ALT

Foram solicitados esses exames para se ter a certeza de que os pacientes se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo. Para a mensuração da creatinina, foi utilizado o método colorimétrico automatizado e, para as mensurações de AST e ALT, foi utilizado o método cinético automatizado. Estes exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do InCor. Posteriormente, foi estimado o *clearance* de creatinina através da equação *Cockcroft Gault*.

4.6 Eventos mensurados

O TTR foi calculado em diferentes tempos do estudo, sendo classificado em:

- a) TTR basal: TTR calculado utilizando os últimos 3 valores de RNI mensurados antes do início do cuidado farmacêutico, com um ponto de corte para a seleção de $TTR < 50\%$.
- b) TTR após 4 semanas: TTR calculado utilizando os valores de RNI mensurados entre as semanas 0 e 4.
- c) TTR após 12 semanas: TTR calculado utilizando os valores de RNI mensurados entre as semanas 0 e 12.
- d) TTR 1 ano antes: TTR calculado utilizando os valores de RNI mensurados durante 1 ano antes de o paciente receber o cuidado farmacêutico durante 12 semanas.
- e) TTR 1 ano após: TTR calculado utilizando os valores de RNI mensurados durante 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico, que durou 12 semanas.

Além disso, a variável TTR 1 ano antes e 1 ano após foi transformada em uma variável categórica, apresentando quatro categorias: (1) $\leq 30\%$; (2) $> 30\%$ até $< 50\%$; (3) $\geq 50\%$ até $< 70\%$; (4) $\geq 70\%$.

Neste período, também foram avaliadas a dose de varfarina no momento da inclusão e a dose estável alcançada durante as 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico. Foi considerado, como dose estável de varfarina, quando o paciente apresentou 2 RNI consecutivos dentro do IT (2-3) durante as 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico. Além disso,

foi calculado o tempo que o paciente levou para atingir a primeira RNI terapêutica (RNI entre 2 e 3) durante as 12 semanas de acompanhamento.

4.7 Poder estatístico

O estudo possui poder estatístico de 100%, observando uma diferença de 20% entre as médias de TTR durante os diferentes períodos, usando sigma de 25% e alfa de 0,05%. Com os mesmos parâmetros e com tamanho de amostra de 99 pacientes, é possível observar uma diferença de 10% entre os TTR.

4.8 Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão (DP) ou média e erro padrão (EP), as categóricas foram apresentadas como frequências. O teste qui-quadrado foi realizado para a análise comparativa das frequências do TTR categórico e para as outras variáveis categóricas. As diferenças da eficiência terapêutica da varfarina, de acordo com os TTR apresentados, foram avaliadas utilizando teste Wilcoxon, pois os dados não apresentaram normalidade, de acordo com as duas abordagens realizadas. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* SPSS (versão 16.0, *IBM, New York, NY*), com o nível de significância de $p \leq 0,05$. Para a transformação dos dados em figuras e gráficos, foi utilizado o *software GraphPad Prism* 8.

5 RESULTADOS

5.1 Características clínicas e demográficas dos pacientes

Foram incluídos 300 pacientes no estudo, sendo que 150 pacientes foram incluídos no grupo AT e 150 pacientes no grupo AF. A Figura 5 apresenta o número total de pacientes em cada fase do estudo, o número de pacientes excluídos e os motivos de exclusão. Durante a fase do cuidado farmacêutico (fase II), não houve desistência de nenhum participante; os pacientes foram excluídos por apresentarem critérios de exclusão; ou por não possuírem valores de RNI mensurados durante as outras fases; ou por troca de anticoagulante; ou por óbito. Os dois casos de óbito durante o estudo foram notificados, tendo sido enviados os laudos dos pacientes para o Comitê de Ética e para a Plataforma Brasil.

Apesar de 150 pacientes terem sido incluídos no grupo AF, somente 30 pacientes utilizaram o algoritmo, por motivos já demonstrados anteriormente, na seção de metodologia, previstos pelo grupo de pesquisadores envolvidos neste trabalho. Desta maneira, os outros 120 pacientes incluídos no grupo AF seguiram da mesma forma que o grupo AT, tendo sido possível avaliar o impacto do cuidado farmacêutico nesses pacientes.

Figura 5 – Número de pacientes incluídos e perdas durante o seguimento do estudo

Fonte: Próprio autor.

A Tabela 5 resume as características demográficas e clínicas dos 268 pacientes envolvidos no estudo. Nesta coorte de pacientes, a média de idade ($\pm$ DP) foi de $66,6 \pm 11,8$ anos; 47,6% eram mulheres; o peso médio ($\pm$ DP) foi de $78,2 \pm 17,0$ kg; e a altura média ($\pm$ DP) foi de 165 ± 10 cm; apresentando média de IMC (kg/m^2) de $28,7 \pm 5,3$. A raça/cor autodeclarada predominante foi branca (48,7%), seguida de parda (38,6%) e preta (11,2%). 20,2% dos pacientes faziam uso de amiodarona e 13,9% faziam uso de indutores enzimáticos

(carbamazepina e fenobarbital). A média do número de medicamentos prescritos e utilizados pelos pacientes foi de $6,6 \pm 2,4$ medicamentos, sendo que 66,8% dos pacientes incluídos usavam 6 ou mais medicamentos. Nesta coorte de pacientes, 81,6% eram hipertensos e 56,2% dislipidêmicos.

Tabela 5 – Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos (n=268)

Variáveis	Valores
Gênero, feminino (%)	47,6
Raça/cor autodeclarada (%)	
Branca	48,7
Parda	38,6
Preta	11,2
Outras	1,5
Uso de amiodarona, sim (%)	20,2
Uso de indutores enzimáticos, sim (%)	13,9
Fumantes, sim (%)	9,0
Ingestão de álcool <8 drinques por semana (%)	13,9
Ingestão de vitamina K (%)	37,5
Diabetes, sim (%)	31,5
Hipertensão, sim (%)	81,6
Dislipidemia, sim (%)	56,2
Idade (anos)	$66,6 \pm 11,8$
Peso (kg)	$78,2 \pm 17,0$
Altura (cm)	165 ± 10
IMC (kg/m^2)	$28,7 \pm 5,3$
Número de medicamentos	$6,6 \pm 2,4$
Tempo de uso da varfarina	$5,2 \pm 4,5$
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC	$2,9 \pm 1,4$
Escore HAS-BLED	$1,8 \pm 1,0$
AST	$28,4 \pm 25,6$
ALT	$35,4 \pm 36,4$
Clearance de creatinina	$72,1 \pm 1,4$

Fonte: Próprio autor.

Dados estão apresentados como % ou média $\pm$ DP.

5.2 Implementação do cuidado farmacêutico

Para a avaliação do impacto do cuidado farmacêutico, foram utilizados os dados dos 268 pacientes incluídos na fase II do estudo. Para esta análise, foram excluídos os pacientes que utilizaram o algoritmo farmacogenético estimador de dose de varfarina, pois esses pacientes utilizaram a dose preconizada pelo algoritmo, que poderia influenciar de alguma forma o TTR, e/ou aqueles que não finalizaram o estudo por algum motivo como troca de anticoagulante ou óbito (Figura 5).

Durante as 12 semanas de acompanhamento farmacoterapêutico (fase II), foi calculado o TTR em diferentes tempos. A Figura 6 mostra a média do TTR basal (TTR calculado baseado nos últimos 3 valores de RNI antes da implementação do cuidado farmacêutico), a média do TTR de 4 semanas (TTR calculado utilizando os valores de RNI mensurados entre as visitas 1 a 5) e a média do TTR de 12 semanas (TTR calculado utilizando os valores de RNI mensurados entre a visita 0 a visita 12) e a comparação entre eles. Foi observado que a média do TTR de 4 semanas e a média do TTR de 12 semanas foram significativamente maiores que a média do TTR basal (0,383 vs. 0,134; $p < 0,001$; 0,541 vs. 0,134; $p < 0,001$, respectivamente).

Figura 6 – Comparação entre o TTR basal e o TTR calculado em diferentes tempos na fase II do estudo

Fonte: Próprio autor.

Legenda: TTR basal: baseado nos últimos 3 valores de RNI no momento da inclusão do indivíduo no estudo – visita 0; TTR 4 semanas: baseado nos valores de RNI das visitas 0 a 4, totalizando 4 semanas de tratamento; TTR 12 semanas: baseados nos valores de RNI das visitas 0 a 12, totalizando 12 semanas de tratamento. Teste de Wilcoxon foi realizado para comparação dois a dois (basal e TTR 4 semanas; basal e TTR 12 semanas) apresentando $p < 0,001$ para ambas comparações. Os dados estão expressos em média ± EP.

A média de dose de varfarina apresentada pelo paciente no momento da inclusão do indivíduo no estudo foi de 28,5 mg/semana (dose não estável do paciente). Durante o cuidado farmacêutico, foi identificada a dose estável de varfarina, sendo que a média da dose estável foi de 31,8 mg/semana ($p < 0,001$). O Gráfico 1 mostra a dispersão da dose apresentada pelo paciente (dose não estável – momento basal vs. dose estável – identificada durante as 12 semanas de acompanhamento).

Gráfico 1 – Gráfico de dispersão com a dose de varfarina não estável (antes do cuidado farmacêutico) e a dose estável identificada durante o cuidado farmacêutico

Fonte: Próprio autor.

A dose neste gráfico está representada em mg/semana.

A Figura 7 apresenta um diagrama que representa a variação dos valores de RNI mensurados no momento da inclusão (visita 0), na 4ª. semana de acompanhamento com o farmacêutico (visita 4) e na 12ª. semana de acompanhamento com o farmacêutico (visita 12). Nesta figura, é possível observar que a variação dos valores de RNI basal é maior do que a variação dos valores de RNI na 4ª. e na 12ª. semanas. Além disso, é possível observar que a mediana da RNI basal é menor do que a da RNI na 4ª. e na 12ª. semanas (Basal: 1,5; 4 semanas: 2,2; 12 semanas: 2,3). A média de tempo para atingir o primeiro IT durante as 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico foi de 18,8 dias.

Figura 7 – Variações dos valores de RNI mensurados no momento basal, na 4^a. semana e na 12^a. Semana

Fonte: Próprio autor

Além da RNI, também foi avaliada a ocorrência dos EA durante as 12 semanas do cuidado farmacêutico. Foram realizadas 1.905 avaliações dos EA durante a fase II. Destes, houve apenas 57 EA, sendo que, destes, 25 (44%) foram equimoses e 32 (56%) sangramentos menores. Durante o cuidado farmacêutico, não houve nenhum caso de sangramento maior nem de evento tromboembólico. A Tabela 6 mostra a frequência dos sangramentos menores e qual o tipo de sangramento apresentado durante o cuidado farmacêutico.

Tabela 6 – Frequência de sangramentos menores durante o cuidado farmacêutico

Tipo de sangramento	Frequência n (%)
Hematúria	5 (0,26)
Hematêmese	1 (0,05)
Melena	1 (0,05)
Hemospermia	1 (0,05)
Epistaxe	6 (0,32)
Sangramento gengival	8 (0,42)
Hemorragia subconjuntival	7 (0,37)
Hemoptise	3 (0,16)

fonte: Próprio autor

Conclusão.

5.3 Fases retrospectiva e prospectiva

A fim de confirmar que o cuidado farmacêutico realmente garante a melhoria da terapia com varfarina, foi utilizada como controle a mensuração do TTR calculado 1 ano antes da implementação do cuidado farmacêutico (fase I) do mesmo paciente que foi incluído na fase II, sendo avaliado o impacto do cuidado farmacêutico nesses mesmos pacientes em longo prazo (fase III). Para esta análise, foram incluídos 262 pacientes (Figura 5), pois houve perda de 6 pacientes, por não possuírem dados de RNI no prontuário eletrônico do paciente 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico. Destes 6 pacientes, em somente 1 foi identificado o motivo por não ter os dados de RNI mensurados 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico – no caso, este paciente foi a óbito.

A Figura 8 mostra que a média do TTR de 12 semanas do cuidado farmacêutico foi significativamente maior do que a média do TTR de 1 ano antes do cuidado farmacêutico (0,541 vs. 0,313; $p < 0,001$) nos 262 pacientes que permaneceram na fase III do estudo. Esse dado mostra que os pacientes não tinham TTR baixo somente quando foram incluídos no estudo (TTR basal=13,4%), mas também apresentavam valores baixos de TTR 1 ano antes da inclusão no estudo. Nesta mesma figura, também é possível observar a média dos valores de TTR 1 ano após a finalização do acompanhamento farmacoterapêutico (fase III). Observa-se que os pacientes conseguiram manter o valor do TTR adquirido durante as 12 semanas de acompanhamento (0,541 vs. 0,565% $p = 0,149$), mesmo após a finalização do cuidado farmacêutico.

Figura 8 – Comparação entre os valores médios de TTR, de acordo com as fases do estudo

Fonte: Próprio autor.

Legenda: Fase I: 1 ano antes do acompanhamento farmacêutico, fase II: 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico e fase III: 1 ano após a finalização do acompanhamento farmacêutico. Foi realizado o teste de *Wilcoxon* para comparação dois a dois (1 ano antes e TTR 12 semanas; TTR 12 semanas e 1 ano após; 1 ano antes e 1 ano após). Os dados estão expressos em média ± EP. Valores com diferentes letras sobrescritas são significativamente diferentes ($p < 0,001$).

Além disso, o TTR foi dividido em várias categorias: $TTR < 50\%$ e $TTR \geq 50\%$ (Figura 9) e $TTR \leq 30\%$, $TTR > 30\%$ e $< 50\%$, $TTR \geq 50\%$ e $< 70\%$ e $TTR \geq 70\%$ (Figura 10). A Figura 9 mostra a comparação da porcentagem de pacientes com $TTR < 50\%$ e $TTR \geq 50\%$ em diferentes tempos (fase I vs. fase III). Desta forma, observa-se que na fase I, 76% dos pacientes apresentavam $TTR < 50\%$, sendo que, na fase III, esse número reduziu-se para 32% ($p = 0,02$). Na fase I, somente 24% dos pacientes apresentavam $TTR \geq 50\%$, sendo que, na fase III, esse número aumentou para 68% ($p = 0,02$).

Figura 9 – Comparação da porcentagem de pacientes que apresentaram TTR<50% ou TTR≥50% em diferentes períodos de tempo

Fonte: Próprio autor.

Legenda: Fase I: 1 ano antes do acompanhamento com o farmacêutico e fase III: 1 ano após a finalização do acompanhamento com o farmacêutico. Os dados estão expressos em porcentagem (número absoluto). Todos os valores foram significativamente diferentes (p=0,02). Para esta análise, foi utilizado o teste qui-quadrado.

A Figura 10 mostra a porcentagem de pacientes divididos por cortes de valores de TTR (TTR≤30%, TTR >30% e <50%, TTR ≥50% e <70% e TTR ≥70%) em diferentes tempos (fase I e fase III). Desta forma, foi possível identificar que 1 ano antes do cuidado farmacêutico (fase I), 47,7% dos pacientes apresentaram TTR ≤30%, sendo que somente 13,6% apresentaram este valor de TTR 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico (fase III) (p=0,01). Além disso, somente 6,6% dos pacientes apresentaram TTR ≥ 70% na fase I, sendo que 28,1% apresentaram este valor de TTR na fase III do estudo (p=0,01). Observa-se, também, que a maioria dos pacientes (35,5%) na fase III apresentou TTR entre ≥ 50% e < 70%, enquanto que a maioria dos pacientes (47,7%) na fase I apresentou TTR ≤30%.

Figura 10 – Comparação da porcentagem de pacientes que apresentaram $TTR \leq 30\%$, $TTR > 30\%$ e $< 50\%$, $TTR \geq 50\%$ e $< 70\%$ e $TTR \geq 70\%$ nas diferentes fases do estudo

Fonte: Próprio autor.

Legenda: fase I: 1 ano antes do acompanhamento pelo farmacêutico e fase III: 1 ano após a finalização do acompanhamento pelo farmacêutico. Os dados estão expressos em porcentagem (número absoluto). Todos os valores foram significativamente diferentes. Para esta análise, foi utilizado o teste *Wilcoxon*.

5.4 Avaliação da aderência

Para esta análise, foram incluídos os 262 pacientes que permaneceram na fase III do estudo. Destes, 160 (61%) pacientes foram classificados como alta aderência, 71 (27%) pacientes foram classificados como média aderência e 31 (12%) pacientes foram classificados como baixa aderência durante as 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico. Não foram observadas diferenças estatísticas entre as variáveis clínicas e demográficas, de acordo com os grupos de aderência (Tabela 7).

Tabela 7 – Características clínicas e demográficas de acordo com o grupo de aderência (n=262)

Variáveis	Alta aderência (n=160)	Média aderência (n=71)	Baixa aderência (n=31)	p-valor
Gênero, feminino (%)	46,9	50,7	41,9	0,705
Idade (anos)	65,9 ± 11,3	66,9 ± 11,6	67,7 ± 14,4	0,698
IMC (Kg/m ²)	28,7 ± 5,5	28,3 ± 5,2	29,3 ± 4,4	0,677
Raça, branca (%)	51,2	47,9	38,7	0,434
Uso de amiodarona (%)	21,2	21,1	9,7	0,319
RNI>4 (%)	30,4	37,1	26,7	0,488
Tempo em uso de varfarina (anos)	5,2 ± 4,6	5,2 ± 3,9	5,0 ± 5,2	0,943
HAS-BLED	1,8 ± 1,0	2,0 ± 1,0	1,7 ± 1,1	0,481

Fonte: Próprio autor.

Variáveis contínuas apresentadas como média ± DP. Variáveis categóricas apresentadas como porcentagem. Alta aderência: pacientes que tomaram todos os comprimidos prescritos de varfarina durante o acompanhamento farmacoterapêutico de 12 semanas. Média aderência: pacientes que falharam com a terapia prescrita uma única vez durante o acompanhamento farmacoterapêutico de 12 semanas. Baixa aderência: pacientes que falharam 2 vezes ou mais com a terapia prescrita durante o acompanhamento farmacoterapêutico de 12 semanas.

A Tabela 8 mostra a comparação das médias de TTR no mesmo tempo (TTR basal, TTR 12 semanas e TTR 1 ano após) entre os grupos de aderência. A média do TTR basal não foi estatisticamente diferente entre os grupos de aderência e ainda confirma o resultado demonstrado anteriormente – de que a qualidade da anticoagulação dos pacientes incluídos no estudo era baixa ($0,137 \pm 0,158$; $0,117 \pm 0,159$; $0,158 \pm 0,174$; $p=0,386$; alta, média e baixa aderências, respectivamente). Porém, quando comparamos a média de TTR durante as 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico (fase II) entre os grupos de aderência, foi identificado que o grupo que possui alta aderência possui maior média de TTR do que os outros grupos ($0,614 \pm 0,215$ vs. $0,490 \pm 0,235$ vs. $0,359 \pm 0,199$, $p < 0,001$; alta, média e baixa aderências, respectivamente). Quando foi comparada a média de TTR 1 ano após a finalização do acompanhamento com o farmacêutico (fase III) entre os grupos de aderência, também foi observado que o grupo classificado como alta aderência obteve maior TTR do que outros grupos ($0,608 \pm 0,226$ vs. $0,517 \pm 0,209$ vs. $0,467 \pm 0,208$, $p=0,002$; alta, média e baixa aderências, respectivamente).

Tabela 8 – Comparação das médias de TTR no mesmo tempo entre os grupos de aderência

Grupo de aderência	TTR basal [#]	p-valor*	TTR 12 semanas	p-valor**	TTR 1 ano após [#]	p-valor***
Alta aderência (n=160/n=152 / n=136)	0,137 ± 0,158		0,614 ± 0,215 ^a		0,608 ± 0,226 ^a	
Média aderência (n=71/n=70 / n=65)	0,117 ± 0,159	0,386	0,490 ± 0,235 ^b	<0,001	0,517 ± 0,209 ^b	0,002
Baixa aderência (n=31/n=31/ n=27)	0,158 ± 0,174		0,359 ± 0,199 ^c		0,467 ± 0,208 ^b	

Fonte: Próprio autor.

[#]Nestes períodos, não foram coletadas as informações de aderência. *Comparação das médias do TTR basal entre os grupos de aderência. **Comparação das médias do TTR de 12 semanas entre os grupos de aderência. *** Comparação das médias de TTR de 1 ano após o cuidado farmacêutico entre os grupos de aderência. Valores com diferentes letras sobrescritas são significativamente diferentes.

Além disso, também foram comparados os valores de TTR em diferentes tempos dentro do mesmo grupo de aderência (Figura 11). Foi observado que, no grupo de pacientes classificados como alta aderência, houve diferença estatística quando comparados o TTR basal com o TTR de 12 semanas e o TTR de 1 ano após ($p<0,001$). Porém, não houve diferença estatística quando comparados o TTR de 12 semanas e o TTR de 1 ano após no grupo de pacientes classificados com alta aderência ($p=0,730$). Similarmente, esse resultado se repetiu no grupo de pacientes com média e baixa aderências. Quando comparado o TTR basal com o TTR de 12 semanas e de 1 ano após, é observada diferença significativa (média aderência: $p<0,001$; baixa aderência: $p<0,001$). Ao contrário, quando comparado o TTR de 12 semanas com o TTR de 1 ano após não é observada uma diferença significativa nos grupos (média aderência: $p=0,535$; baixa aderência: $p=0,083$).

Figura 11 – Comparação dos valores de TTR em diferentes tempos dentro do mesmo grupo de aderência.

Fonte: Próprio autor.

Legenda: O p-valor foi calculado de acordo com o teste de Friedman's.

Além disso, não foi encontrada uma associação entre os grupos de aderência, e os EA ($p=0,678$) e outras variáveis que influenciam a aderência.

Os pacientes também tiveram sua aderência classificada de acordo com a OMS, tendo sido classificados como aderentes aqueles pacientes que tomaram a medicação prescrita mais do que 80% do tempo e como não aderentes aqueles pacientes que tomaram a medicação

prescrita menor ou igual do que 80% do tempo. Porém, os resultados foram os mesmos apresentados anteriormente.

Foram realizadas análises estatísticas avaliando o impacto de variáveis no perfil de aderência e de acordo com o valor de TTR. Nesta análise, foram avaliadas as seguintes variáveis: gênero, idade, peso, altura, IMC, raça, uso de medicamentos como (amiodarona, indutores, omeprazol, ácido acetilsalicílico e estatina), se o paciente fuma ou ingere bebidas alcoólicas, comorbidades (como diabetes, hipertensão, dislipidemia, ICC, AVC e isquemia cardíaca), se já apresentou em algum momento da terapia RNI>4, tempo de uso de varfarina, se apresentou algum evento adverso durante a terapia com varfarina, dose, polimorfismos nos genes *CYP2C9**2 e *3, *VKORC1*, *CYP4F2* e *NQO1*, tipo de FA que o paciente apresenta, CHA₂DS₂-VASC score, HAS-BLED score e o número de medicamentos que o paciente utiliza. Porém, não foi encontrada nenhuma relação estatística entre as variáveis citadas acima e o perfil de aderência e o valor de TTR.

6 DISCUSSÃO

Estudos sugerem que a implementação do cuidado farmacêutico no manejo da terapia com varfarina pode melhorar a qualidade da terapia.^{80,81} Consequentemente, o paciente poderá atingir o alvo terapêutico rapidamente e diminuir o risco de EA, levando a uma terapia mais efetiva e segura. No entanto, o cenário real do custo-benefício desta prática no Brasil é pouco estudado e não há serviço de cuidado farmacêutico implantado para pacientes ambulatoriais nos principais hospitais públicos do Brasil.

No presente estudo, foi possível evidenciar que a implementação do cuidado farmacêutico, no manejo da terapia com varfarina, para pacientes com FA com baixa qualidade no tratamento anticoagulante (TTR<50%), melhorou os valores de TTR quando comparados com valores de TTR do mesmo paciente 1 ano antes de iniciar o acompanhamento farmacoterapêutico. Também foi capaz de manter a melhora da qualidade da anticoagulação adquirida durante o cuidado farmacêutico, 1 ano após a finalização do acompanhamento farmacoterapêutico nesses pacientes. Além disso, os pacientes que aderiram ao tratamento com varfarina durante as 12 semanas de acompanhamento farmacoterapêutico obtiveram maior média de TTR do que aqueles pacientes com média e baixa aderências.

Segundo o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou o valor do TTR em 3 fases diferentes (retrospectiva, implementação do cuidado farmacêutico e em longo prazo), sendo o único na literatura que avalia pacientes com FA não valvar com baixo TTR (<50%). Neste estudo, é utilizada a comparação pareada (o TTR do mesmo paciente foi avaliado e comparado, antes e após o manejo da terapia com varfarina pelo farmacêutico), sendo o único que avalia o impacto do cuidado farmacêutico em longo prazo (1 ano após a finalização do acompanhamento farmacêutico) em pacientes brasileiros com baixa qualidade na terapia com varfarina.

6.1 Características clínicas e demográficas dos pacientes

Este estudo identificou alta prevalência de pacientes maiores do que 60 anos utilizando varfarina – dado semelhante ao encontrado na literatura.^{92,93} A prevalência de idosos usuários de varfarina possivelmente está relacionada às características das enfermidades tratadas com este medicamento, as quais possuem maior prevalência em indivíduos idosos.⁹⁴ No presente estudo, foram selecionados somente pacientes com FA. Cabe ressaltar que já é conhecido, na

literatura, que a variável idade é um fator de risco não modificável de FA, sendo que a prevalência da doença aumenta drasticamente com o avanço da idade.^{95,96}

A frequência de raça/cor autodeclarada dos pacientes, neste estudo, é similar ao descrito pelo IBGE e também com outros estudos brasileiros.⁹⁷⁻⁹⁹

A polifarmácia é uma variável que apresenta um desafio adicional no manejo da anticoagulação. Alguns estudos consideram a polifarmácia com o uso de 6 ou mais medicamentos.¹⁰⁰ Observa-se alta taxa de pacientes que apresentam polifarmácia (66,8%), neste estudo – o que pode ser justificado pela alta complexidade no hospital terciário que os pacientes foram selecionados, pela prevalência de idosos na coorte e pela alta prevalência de pacientes hipertensos, dislipidêmicos e diabéticos neste estudo (81,6%, 56,2% e 31,5%, respectivamente) – o que condiz com a frequência relatada em outros estudos, tanto brasileiros como também internacionais.^{43,99,101} Desta forma, quanto maiores a gravidade do caso e o número de comorbidades apresentadas pelo paciente, maior é o uso de medicamentos, levando à polifarmácia.¹⁰²

6.2 Implementação do cuidado farmacêutico

Este estudo mostrou que o cuidado farmacêutico melhora a qualidade da terapia com varfarina após 12 semanas de acompanhamento, indo ao encontro dos estudos recentes publicados na literatura.^{99,103,104} Downing et al (2016)¹⁰³ avaliaram o efeito da implementação do manejo da anticoagulação com varfarina pelo farmacêutico em um estudo retrospectivo. Os autores mostraram que a implementação do cuidado farmacêutico foi capaz de aumentar o valor do TTR (27,8% antes da implementação vs. 38,5% após a implementação).¹⁰³

Não somente estudos retrospectivos, mas também estudos prospectivos mostram a melhora da terapia com varfarina através da implementação do cuidado farmacêutico. Choumane et al (2018)¹⁰⁴ mostraram que o valor de RNI terapêutico e o conhecimento sobre o medicamento foram maiores após a inserção do farmacêutico na equipe.¹⁰⁴ Além disso, um estudo brasileiro mostrou que, após o manejo da terapia pelo farmacêutico, 64,3% dos pacientes atingiram um TTR adequado ($\geq 60\%$).⁹⁹ Apesar de os estudos mostrarem aumento importante na média de TTR após o cuidado farmacêutico, o estudo apresentado nesta tese observou média de TTR maior do que outros estudos que utilizaram a população geral.^{103,105}

Ademais, o aumento da porcentagem no TTR de 12 semanas reportado neste estudo é mais promissor do que o incremento reportado em outros estudos.^{101,104,107} Por exemplo,

Viquez-Jaikel demonstraram um incremento de 29,5% na média de TTR após a implementação do manejo de varfarina pelo farmacêutico quando comparado ao manejo tradicional.¹⁰¹ Ainda, Motycka e colaboradores apresentaram um incremento de 10%, enquanto que Young et al um incremento de somente 8%.^{106,107} Porém, esses estudos compararam grupos de tratamento (com o farmacêutico e sem o farmacêutico) e possuíam critérios de inclusão diferentes deste estudo. Em contraste, o presente estudo comparou o mesmo paciente, em diferentes tempos, com e sem o farmacêutico. Desta forma, acredita-se que a possível razão para a melhora significativa do TTR neste estudo foi a boa interação entre os pacientes e o farmacêutico, a adesão do paciente ao tratamento – a qual foi checada durante todo o seguimento – e o suporte educacional do farmacêutico sobre a comorbidade apresentada pelo paciente e sobre o tratamento dado aos pacientes, aos familiares e aos cuidadores.

Apesar de ter sido observado aumento significativo na média de TTR após as 12 semanas do cuidado farmacêutico (54,3%), quando comparado com o TTR basal (14,4%), o TTR no final do acompanhamento farmacoterapêutico não atingiu o nível adequado, considerado por estudos e diretrizes (entre 58% e 65% e ótimo controle >70%).⁴³ Provavelmente, isto ocorreu, pois este protocolo selecionou somente pacientes com baixo TTR, que pode dificultar atingir um valor de TTR ideal. Além disso, uma meta-análise sugere que, para capturar todos os efeitos do cuidado farmacêutico, é necessário um acompanhamento ≥ 6 meses, porém, o estudo apresentado realizou o cuidado farmacêutico por 3 meses.¹⁰⁸ Também é importante observar que o TTR basal (14,4%) está muito abaixo do *cut-off* determinado como critério de inclusão no estudo (<50%), o que pode ter contribuído para que não tenha atingido o valor ideal do TTR (~70%).

Ademais, o estudo de Connolly e seus colaboradores⁴³ mostrou que, em países em desenvolvimento, a média de TTR tende a ser menor quando comparada com a média de TTR de países desenvolvidos. Os autores mostraram que a média de TTR no Brasil é de 47,1%, sendo menor do que a média de TTR de 12 semanas apresentada neste estudo.⁴³ Além disso, foram selecionados pacientes com baixa qualidade no tratamento – o que não reflete a qualidade do TTR do local de seleção e de pacientes brasileiros gerais que utilizam a varfarina.

O aumento do TTR após a implementação do cuidado farmacêutico, em pacientes com baixa qualidade na terapia com varfarina, é muito importante. Estudos têm mostrado que pacientes com baixo TTR apresentam maiores riscos de eventos tromboembólicos e sangramentos.^{109,110}

Uma meta-análise mostrou que cada 7% de melhora no valor do TTR leva à redução de 1 evento de sangramento maior, a cada 100 pacientes ao ano, e que o incremento de 12% no valor do TTR leva à redução de 1 evento tromboembólico a cada 100 pacientes ao ano.¹¹¹ Além disso, alguns estudos mostraram que o risco de eventos hemorrágicos e tromboembólicos é significativamente menor no grupo no qual o tratamento é guiado pelo farmacêutico.¹¹²

No presente estudo, não foi possível comparar a incidência de EA, antes e após o cuidado farmacêutico, pois, nas fases I e III do estudo (1 ano antes e 1 ano após do cuidado farmacêutico), era realizada a prática clínica tradicional. Durante as 12 semanas de acompanhamento farmacoterapêutico, não houve eventos de sangramentos maiores, nem eventos tromboembólicos. Os pacientes apresentaram somente sangramentos menores e equimoses. Apesar de não ser possível a comparação, é conhecido que o risco de eventos hemorrágicos pelo uso de anticoagulantes orais é maior em pacientes acima de 65 anos, particularmente para aqueles com mais de 75 anos, sendo que o sangramento gastrointestinal e a hemorragia subdural são os eventos hemorrágicos mais comuns nesta idade, sendo necessário um acompanhamento mais assertivo nesse grupo de pacientes.^{113,114} Porém, alguns estudos mostram que os pacientes de meia-idade e idosos apresentam melhor controle da anticoagulação do que os pacientes jovens – o que não foi possível avaliar neste estudo.^{59,63}

6.3 Fases retrospectiva e prospectiva

Além de mostrar que o cuidado farmacêutico foi capaz de aumentar o valor do TTR durante o cuidado farmacêutico, também foi observado que o paciente conseguiu manter a qualidade da terapia com varfarina mesmo após 1 ano da finalização do cuidado farmacêutico. Este é um dado importante para o Brasil, pois como se trata de um país em desenvolvimento, não há recursos suficientes para atender todos os pacientes se este serviço for implantado. Dessa forma, pode-se selecionar um paciente de alto risco e, após se atingir o TTR ideal, este paciente poderá ter alta do serviço farmacêutico, dando espaço para que outro paciente seja atendido.

Acredita-se que os pacientes permaneceram com a mesma média de TTR, mesmo 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico, porque aprenderam como utilizar a varfarina da maneira correta. Além do mais, durante o cuidado, foi orientado ao paciente sobre a utilização de outros medicamentos, que possuem interação medicamentosa com a varfarina, e ainda sobre a ingestão de vitamina K. Dessa forma, o paciente passou a possuir autonomia sobre o seu tratamento, com maior aderência e melhor controle sob a terapia farmacológica.

Além disso, alguns estudos mostraram que o benefício em longo prazo do cuidado farmacêutico é mantido não somente em pacientes com baixo TTR, mas também em pacientes gerais.^{112,113} Mckenzie et al¹¹⁵ observaram que o benefício em longo prazo do cuidado farmacêutico é mantido (após 6 meses de cuidado farmacêutico), mostrando que o benefício não é somente em pacientes com baixa qualidade na terapia anticoagulante (TTR<50%), mas também em pacientes gerais. Os autores daquele estudo constataram média de TTR de 53,3%, alcançada em 3 meses de cuidado farmacêutico, e de 56,4%, após 6 meses do cuidado farmacêutico.¹¹⁵ Este estudo sustenta a hipótese de que poderia ser realizado o acompanhamento farmacoterapêutico do paciente com o farmacêutico até se atingir um ótimo TTR e após o paciente poderia ser transferido para outro serviço, mantendo-se a qualidade da terapia adquirida e obtendo-se a possibilidade de atendimento a um novo paciente, tornando viável a possível aplicação do serviço de cuidado farmacêutico no SUS.

Como visto, nem todos os pacientes incluídos no estudo atingiram um controle ótimo de TTR (TTR>70%).¹¹⁶ Porém, a implementação do cuidado farmacêutico foi capaz de aumentar o TTR por pelo menos 25% quando comparado com a média de TTR 1 ano antes do cuidado farmacêutico. Além do mais, 28% dos pacientes atingiram um valor de TTR $\geq 70\%$ 1 ano após o cuidado farmacêutico, mas, 1 ano antes do cuidado, somente 6% atingiram o valor de TTR $\geq 70\%$. Como dito anteriormente, é provável que todos os pacientes incluídos no estudo não tenham atingido um ótimo controle (>70%), porque nossa coorte foi composta de pacientes com baixa qualidade na anticoagulação com varfarina, o que dificulta o alcance de um controle ideal. Além disso, muitos fatores estão relacionados ao mau controle da anticoagulação, como hábitos alimentares, terapia concomitante, comorbidades genéticas e outros que podem ter influenciado na terapia do paciente.^{46,59} Neste estudo foi realizada uma análise estatística com o objetivo de encontrar alguma variável que pudesse prever valores baixos de TTR. Porém, não foi encontrado nenhum resultado significativo.

O benefício identificado neste estudo é importante para contribuir para a incorporação do farmacêutico na equipe multidisciplinar e para a implementação do serviço de cuidado farmacêutico no SUS, promovendo um tratamento mais efetivo e seguro. Estudos de custo-efetividade são necessários para que o cuidado farmacêutico seja realmente implantado na prática clínica.

6.4 Avaliação da aderência

Alguns estudos mostraram que a aderência é uma variável importante para atingir bons valores de TTR.^{69,117} O presente estudo mostrou que 61% dos pacientes foram aderentes à varfarina após o cuidado farmacêutico, melhorando o valor de TTR. O número de pacientes aderentes difere entre os estudos. Geralmente, ensaios clínicos possuem número de pacientes aderentes maior quando comparado ao mundo real. As taxas de aderência nesses estudos variam de 43% a 78%, mas os estudos clínicos que abordam os DOAC, comparando com a varfarina, estimaram que a taxa de aderência à varfarina varia de 22% a 58%.^{69,118,119} De acordo com a OMS, até 50% dos pacientes não aderem ao tratamento. Além disso, esse número está aumentando à medida que a expectativa de vida aumenta e, com isso, há aumento no número de comorbidades, levando à prescrição de vários medicamentos e, assim, o problema de adesão aumenta.⁷¹

Apesar de vários estudos na literatura terem obtido o mesmo resultado que o estudo presente, eles usaram diferentes métodos para mensurar a aderência do paciente e utilizaram critérios de inclusão diferentes. Ababneh e seus colaboradores¹¹⁷ utilizaram a escala de adesão terapêutica de 8 itens de Morisky (MMAS-8) e concluíram que a aderência à varfarina afeta o controle da anticoagulação nos 331 pacientes estudados [RR (IC95%): 2,21 (1,05, 4,89), p-valor= 0,036].¹¹⁷ Outro estudo, que também utilizou o MMAS-8 em uma amostra de 151 pacientes, mostrou que os que responderam com maior pontuação de MMAS-8 tinham melhor TTR (p-valor=0,01).¹²⁰ Kimmel e colaboradores⁶⁹ também avaliaram a relação entre a aderência à varfarina e o controle da anticoagulação, mostrando o mesmo resultado, mas eles monitoraram a aderência com um dispositivo eletrônico acoplado ao frasco do medicamento que contabiliza a quantidade de medicamento utilizada (*Medication Event Monitoring System-MEMS*).⁶⁹ Ao contrário, o estudo de Kim et al¹²¹ não encontrou associação entre a aderência e o controle da anticoagulação. Porém, os autores daquele estudo utilizaram o método de autorrelato do paciente, o que pode ser considerado uma limitação do estudo, por não ser o melhor método de avaliação da aderência.¹²¹ Entretanto, os estudos citados incluíram pacientes gerais usando varfarina e não pacientes com baixa qualidade da terapia como – no presente estudo.

Há vários métodos que podem ser utilizados para mensurar a aderência. Porém, há vantagens e desvantagens entre eles.¹²² Para diminuir o viés deste estudo, foi decidido utilizar 2 métodos diferentes: o método de autorrelato e o método de contagem de comprimidos. Muitos

estudos usaram somente o método de autorrelato, a partir de um questionário validado, sendo que a principal desvantagem deste método é que ele é subjetivo.^{117,120} Além de utilizarmos o método de autorrelato, no qual foi questionado ao paciente sobre a sua aderência ao medicamento, também foi utilizado o método de contagem de comprimidos. O estudo de Abdou et al apontou como uma limitação, do método de contagem de comprimidos, que ele depende de o paciente apresentar o medicamento para o farmacêutico.¹²² Para diminuir essa limitação, no presente estudo, o farmacêutico dispensava o medicamento, tinha o controle do lote do medicamento e o paciente era instruído a trazer, para a consulta, o medicamento que lhe fora dispensada. Ademais, o farmacêutico entrava em contato um dia antes, através do telefone, para o paciente afim de confirmar a consulta e, naquele momento, o profissional lembrava o paciente da necessidade de levar o medicamento. Por fim, não há um consenso sobre o melhor método para avaliar a aderência. Um grupo de pesquisadores brasileiros está conduzindo uma revisão sistemática para investigar e descrever um instrumento validado que avalia a aderência à varfarina, que poderá ajudar posteriormente a decidir qual é o melhor método para avaliar a aderência a esse medicamento.¹²³

Além disso, quando alguns estudos avaliaram o questionário MMAS-8, os principais motivos associados à baixa aderência foram o esquecimento de tomar a varfarina e que o paciente não se sentia confortável em aderir ao plano de regime da varfarina.^{120,124,1254} Considerando isso, o farmacêutico possui importante papel para combater a baixa aderência: durante o acompanhamento, esse profissional pode reforçar a importância da aderência ao medicamento e quais as possíveis consequências se o medicamento não for utilizado.

Pelo nosso conhecimento, não há estudos na literatura que avaliam a aderência após a implementação do cuidado farmacêutico, porque muitos estudos são retrospectivos e a aderência não é acessada durante o estudo. Apesar de este estudo ser prospectivo, não teve acesso à aderência do paciente antes de seu ingresso no estudo, para comparar se o cuidado farmacêutico melhorou a aderência, nem após a finalização do cuidado farmacêutico, a fim de verificar se o paciente se manteve aderente ao tratamento – mesmo sem a presença do farmacêutico.

Há vários fatores que podem influenciar a aderência à varfarina. Estudos mostraram que menor idade (<60 anos), sexo masculino, menor risco de AVC, baixa função cognitiva, pobreza e baixa educação em saúde são fatores de risco para a não aderência a varfarina.^{117,122,126} Apesar de alguns estudos mostrarem diferença significativa entre a variável idade e a aderência, neste estudo, não foi vista uma diferença estatística. Similarmente, não foi observada uma diferença

estatística entre as variáveis: gênero, escore CHA₂DS₂-VASC, AVC, número de medicamentos e número de comorbidade e os grupos de aderência. Além disso, neste estudo, não houve acesso às informações de função cognitiva, educação em saúde e classe social do paciente. Estudos indicam que o nível de escolaridade do paciente também é importante.^{117,127} Pacientes com alto nível de escolaridade são mais aderentes quando comparados com pacientes analfabetos.¹¹⁷ Porém, este estudo não teve acesso a esses dados na coorte de pacientes incluída. É necessário lembrar que o estudo foi realizado dentro de um hospital público e que estudos mostram que, entre os indivíduos atendidos pelo SUS, há predomínio de pacientes com baixa escolaridade (52,8% até 3 anos de estudo) e concentração nos quatro primeiros quintis de renda familiar per capita – com excesso relativo de indivíduos nos dois primeiros quintis.^{128,129}

Aproximadamente 12% dos pacientes tiveram baixa aderência mesmo após o cuidado farmacêutico, mostrando que, para um grupo específico de paciente, o cuidado farmacêutico realizado no protocolo apresentado neste estudo não foi suficiente para melhorar a aderência e a qualidade da terapia do paciente. Assim como foi demonstrado acima, existem estudos com variáveis que influenciam a adesão do paciente ao tratamento.^{117,122,124} Porém, neste estudo, não foi possível identificar variáveis que explicassem e melhorassem a qualidade da anticoagulação e a aderência neste grupo específico de pacientes.

6.5 Limitações do estudo

Este estudo possui algumas limitações.

Primeiro, não é um estudo randomizado para a presença ou para a ausência do cuidado farmacêutico, embora tenha utilizado a comparação pareada; ou seja, o paciente foi comparado com ele mesmo em diferentes tempos (com e sem o farmacêutico). Segundo, este estudo não obteve poder estatístico para avaliar os EA, pois o acompanhamento do paciente com a checagem de evento adverso foi registrado somente durante as 12 semanas de tratamento e o número destes EA foi pequeno. Terceiro, este estudo avaliou pacientes com FA não valvar com baixo TTR, consequentemente, ele não pode ser aplicado para pacientes com outras indicações terapêuticas, como, por exemplo, pacientes com substituição de válvula cardíaca ou pacientes gerais que utilizam varfarina. Quarto, não houve acesso aos dados de aderência durante as fases I e III do estudo, não podendo concluir se o cuidado farmacêutico aumenta ou não a aderência do paciente, mesmo que a literatura indique que é bem provável.

7 CONCLUSÕES

A implementação do cuidado farmacêutico em pacientes com FA e com baixa qualidade da terapia anticoagulante com varfarina foi capaz de impactar e aumentar os valores de TTR, e assim, melhorar a qualidade da terapia anticoagulante do paciente.

Também, observou-se que a qualidade adquirida durante o cuidado farmacêutico permaneceu mesmo 1 ano após a finalização do cuidado farmacêutico.

Além do mais, os pacientes desta coorte, que aderiram ao tratamento durante o cuidado farmacêutico, tiveram melhor qualidade no tratamento do que aqueles pacientes que tiveram o perfil de média e baixa aderências.

REFERÊNCIAS

1. GOODMAN L, GILMAN A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2006.
2. RANG P, DALE M, RITTER J, MOORE P. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Churchill Livingstone, 2004.
3. MARCATTO LR, TAVARES LC, SACILOTTO L, SANTOS PCJL. Fármacos Anticoagulantes. In: Santos PCJL (org). **Livro-texto farmacologia**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2020. p. 543-554.
4. LASNE D, JUDE B, SUSEN S. From normal to pathological hemostasis. **Can J Anaesth**. v. 53, n. 6 Suppl, p. S2-11, 2006.
5. NATIONAL HEART L, AND BLOOD INSTITUTE (US). The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. 2008.
6. THE LANCET HAEMATOLOGY. Thromboembolism: an under appreciated cause of death. **Lancet Haematol**. v. 2, n. 10, p. e393, 2015.
7. LUTSEY PL, NORBY FL, ALONSO A, et al. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **J Thromb Haemost**. v. 16, n. 4, p. 670-679, 2016.
8. GUYTON A, HALL J. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
9. CHUGH SS, HAVMOELLER R, NARAYANAN K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. **Circulation**. v. 129, n. 8, p. 837-847, 2014.
10. PESSENTE, GDA. **Aspectos genéticos da fibrilação atrial isolada**. São Paulo: 2019. 114p.
11. MAGALHAES LP, FIGUEIREDO MJO, CINTRA FD, SAAD EB, KUNIIYOSHI RR, TEIXEIRA RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v 106, n. 4, p. 1-16, 2016.
12. CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J**. v. 31, n. 19, p. 2369-2429, 2010.
13. HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European heart journal**.v. 00, p. 1-126, 2020.
14. BJÖRCK S, PALASZEWSKI B, FRIBERG L, BERGFELDT L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. **Stroke**. v. 44, n.11, p. 3103-3108, 2013.
15. CHAO TF, LIU CJ, LIN YJ, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. **Circulation**.v. 138, n. 1, p. 37-47, 2018.
16. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. **Stroke**. v. 22, n. 8, p. 983-988, 1991.
17. HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. **Ann Intern Med**.v. 146, n. 12, p. 857-867, 2007.
18. HUISMAN MV, LIP GY, DIENER HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. **Am Heart J**.v. 167, n. 3, p. 329-334, 2014.
19. LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R, LANE DA, CRIJNS HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a

- novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. **Chest**.v. 137, n. 2, p. 263-272, 2010.
20. OKUMURA K, INOUE H, ATARASHI H, et al. Validation of CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: an analysis of the J-RHYTHM Registry. **Circ J**.v. 78, n. 7, p. 1593-1599, 2014.
 21. GÓMEZ-OUTES A, LAGUNAR-RUIZ J, TERLEIRA-FERNÁNDEZ AI, CALVO-ROJAS G, SUÁREZ-GEA ML, VARGAS-CASTRILLÓN E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. **J Am Coll Cardiol**.v. 68, n. 23, p. 2508-2521, 2016.
 22. AGENO W, GALLUS AS, WITTKOWSKY A, CROWTHER M, HYLEK EM, PALARETI G. 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.
 23. JOHNSON JA, CAVALLARI LH, BEITELSHEES AL, LEWIS JP, SHULDINER AR, RODEN DM. Pharmacogenomics: application to the management of cardiovascular disease. **Clin Pharmacol Ther**.v. 90, n. 4, p. 519-531, 2011.
 24. TAVARES LC, MARCATTO LR, SANTOS PCJL. Genotype-guided warfarin therapy: current status. **Pharmacogenomics**. v. 19, n. 7, p. 667-685, 2018.
 25. WU J, ZHANG Y, LIAO X, LEI Y. Anticoagulation Therapy for Non-valvular Atrial Fibrillation: A Mini-Review. **Front Med (Lausanne)**.v. 7, n. 350, 2020.
 26. SANTOS PCL. **Atenção farmacêutica: contexto atual, exames laboratoriais e acompanhamento farmacoterapêutico**. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2016.
 27. GARG SS, GUPTA J, SHARMA S, SAHU D. An insight into the therapeutic applications of coumarin compounds and their mechanisms of action. **Eur J Pharm Sci**. v. 152, 2020.
 28. BEYTH RJ, MILLIGAN PE, GAGE BF. Risk factors for bleeding in patients taking coumarins. **Curr Hematol Rep**. v. 1, n. 1, p. 41-49, 2002.
 29. BUDNITZ DS, LOVEGROVE MC, SHEBAB N, RICHARDS CL. Emergency Hospitalizations for dverse drug events in Older Americans. **The New England Journal of Medicine**. v. 365, p. 2002-2012, 2011.
 30. FANG MC, GO AS, CHANG Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. **Am J Med**. v. 120, n. 8, p. 700-705, 2007.
 31. PENNING-VAN BEEST FJ, VAN MEEGEN E, ROSENDAAL FR, STRICKER BH. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. **Thromb Haemost**.v. 86, n. 2, p. 569-574, 2001.
 32. SHEHAB N, SPERLING LS, KEGLER SR, BUDNITZ DS. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. **Arch Intern Med**.v. 170, n. 21, p. 1926-1933, 2010.
 33. CUSHMAN M, LIM W, ZAKAI NA. Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant- Associated Bleeding Complications in Adults. **American Society of Hematology**. 2014.
 34. PISTERS R, LANE DA, NIEUWLAAT R, DE VOS CB, CRIJNS HJ, LIP GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. **Chest**.v. 138, n. 5, p. 1093-1100, 2010.
 35. LIP GY, FRISON L, HALPERIN JL, LANE DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. **J Am Coll Cardiol**.v. 57, n. 2, p. 173-180, 2011.

36. HOLBROOK A, SCHULMAN S, WITT DM, 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**.v. 141, n. 2 Suppl, p. e152S-e184S, 2012.
37. DORGALALEH A, FAVALORO EJ, BAHRAINI M, RAD F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). **Int J Lab Hematol**. 2020.
38. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. **Lancet**.v. 348, n. 9028, p. 633-638, 1996.
39. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. **Arch Intern Med**. v. 156, n. 4, p. 409-416, 1996.
40. ROSENDAAL FR, CANNegiETER SC, VAN DER MEER FJ, BRIËT E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. **Thromb Haemost**. v. 69, n. 3, p. 236-239, 1993.
41. KRITTAYAPHONG R, CHANTRARAT T, ROJJAREKAMPAI R, JITTHAM P, SAIRAT P, LIP GYH. Poor Time in Therapeutic Range Control is Associated with Adverse Clinical Outcomes in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Report from the Nationwide COOL-AF Registry. **J Clin Med**.v. 9, n. 6, 2020.
42. CALDEIRA D, CRUZ I, MORGADO G, et al. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. **BMC RES NOTES**. v. 7, n. 891, 2014.
43. CONNOLLY SJ, POGUE J, EIKELBOOM J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. **Circulation**. v. 118, n. 20, p. 2029-2037, 2008.
44. AQUILANTE CL, LANGAEE TY, LOPEZ LM, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. **Clin Pharmacol Ther**.v. 79, n. 4, p. 291-302, 2006.
45. SANTOS PC, SOARES RA, STRUNZ CM, et al. Simultaneous use of amiodarone influences warfarin maintenance dose but is not associated with adverse events. **J Manag Care Spec Pharm**.v. 20, n. 4, p. 376-381, 2014.
46. SANTOS PC, DINARDO CL, SCHETTERT IT, et al. CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms influence warfarin dose variability in patients on long-term anticoagulation. **Eur J Clin Pharmacol**.v. 69, n. 4, p. 789-797, 2013.
47. LINDH JD, HOLM L, ANDERSSON ML, RANE A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. **Eur J Clin Pharmacol**.v. 65, n. 4, p. 365-375, 2009.
48. BILLECI AM, AGNELLI G, CASO V. Stroke pharmacogenomics. **Expert Opin Pharmacother**. v. 10, n. 18, p. 2947-2957, 2009.
49. BECQUEMONT L. Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice. **Eur J Clin Pharmacol**.v. 64, n. 10, p. 953-960, 2008.
50. CAVALLARI LH, LANGAEE TY, MOMARY KM, et al. Genetic and clinical predictors of warfarin dose requirements in African Americans. **Clin Pharmacol Ther**. v. 87, n. 4, p. 459-464, 2010.
51. PIRMOHAMED M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. **Annu Rev Genomics Hum Genet**. v. 15, p. 349-370, 2014.

52. SCOTT SA, KHASAWNEH R, PETER I, KORNREICH R, DESNICK RJ. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. **Pharmacogenomics**.v. 11, n. 6, p. 781-791, 2010.
53. BISS TT, AVERY PJ, WILLIAMS MD, BRANDÃO LR, GRAINGER JD, KAMALI F. The VKORC1 and CYP2C9 genotypes are associated with over-anticoagulation during initiation of warfarin therapy in children. **J Thromb Haemost**.v. 11, n. 2, p. 373-375, 2013.
54. HIGASHI MK, VEENSTRA DL, KONDO LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. **JAMA**.v. 287, n. 13, p. 1690-1698, 2002.
55. WANG D, CHEN H, MOMARY KM, CAVALLARI LH, JOHNSON JA, SADÉE W. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) affects gene expression and warfarin dose requirement. **Blood**. v. 112, n. 4, 1013-1021, 2008.
56. RIEDER MJ, REINER AP, GAGE BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. **N Engl J Med**.v. 352, n. 22, p. 2285-2293, 2005.
57. YUAN HY, CHEN JJ, LEE MT, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. **Hum Mol Genet**. v. 14, n. 13, p. 1745-1751, 2005.
58. SCHWARZ UI, RITCHIE MD, BRADFORD Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. **N Engl J Med**. v. 358, n. 10, p. 999-1008, 2008.
59. MARCATTO LR, SACILOTTO L, DARRIEUX FC, et al. Age is associated with time in therapeutic range for warfarin therapy in patients with atrial fibrillation. **Oncotarget**.v. 7, n. 34, p. 54194-54199, 2016.
60. HIRSH J, DALEN J, ANDERSON DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. **Chest**. v. 119, n. 1 Suppl, p. 8S-21S, 2001.
61. SAITO R, TAKEDA K, YAMAMOTO K, et al. Nutri-pharmacogenomics of warfarin anticoagulation therapy: VKORC1 genotype-dependent influence of dietary vitamin K intake. **J Thromb Thrombolysis**.v. 38, n. 1, p. 105-114, 2014.
62. TAN CSS, LEE SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. **Br J Clin Pharmacol**. 2020.
63. Shendre A, Parmar GM, Dillon C, Beasley TM, Limdi NA. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. **Pharmacotherapy**.v. 38, n. 6, p. 588-596, 2018.
64. MUELLER JA, PATEL T, HALAWA A, DUMITRASCU A, DAWSON NL. Warfarin dosing and body mass index. **Ann Pharmacother**.v. 48, n. 5, p. 584-588, 2014.
65. KABAGAMBE EK, BEASLEY TM, LIMDI NA. Vitamin K intake, body mass index and warfarin maintenance dose. **Cardiology**.v. 126, n. 4, p. 214-218, 2013.
66. TELES JS, FUKUDA EY, FEDER D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. **Einstein (Sao Paulo)**. v. 10, n. 1, p. 110-115, 2012.
67. WHITE PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. **J Pharm Pract**. v. 23, n. 3, p. 194-204, 2010.
68. PLATT AB, LOCALIO AR, BRENSINGER CM, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. v. 17, n. 9, p. 853-860, 2008.
69. KIMMEL SE, CHEN Z, PRICE M, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio

- Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. **Arch Intern Med.** v. 167, n. 3, p. 229-235, 2007.
70. MARTINS MAP, COSTA JM, MAMBRINI JVM, et al. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil. **Heart.** v. 103, n. 14, p. 1089-1095, 2017.
 71. SABATE E. **Adherence to long-term therapies: evidence for action.** In. Geneva: World Health Organization. v. 16, 2003.
 72. CRUESS DG, LOCALIO AR, PLATT AB, et al. Patient attitudinal and behavioral factors associated with warfarin non-adherence at outpatient anticoagulation clinics. **Int J Behav Med.** v. 17, n. 1, p. 33-42, 2010.
 73. KNEELAND PP, FANG MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. **Patient Prefer Adherence.** v. 4, p. 51-60, 2010.
 74. LEE T, DAVIS E, KIELLY J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review of the literature. **Integr Pharm Res Pract.** v. 5, p. 53-63, 2016.
 75. HEPLER CD, STRAND LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Am J Hosp Pharm.** v. 47, n. 3, p. 533-543, 1990.
 76. IVAMA A, NOBLAT L, CASTRO M, OLIVEIRA N, JARAMILLO N, RECH N. **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta.** In. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. v. 24, 2002.
 77. MARCATTO L, SANTOS P. **Cuidado Farmaceutico Contexto Atual E Atribuicoes Clinicas Do Farmaceutico** Vol 1. Sao Paulo: Atheneu, 2019.
 78. BRASIL. Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Conselho Federal de Farmácia, Brasília, DF, 2013.
 79. BRASIL. Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013. Conselho Federal de Farmácia, Brasília, DF, 2013.
 80. AIDIT S, SOH YC, YAP CS, et al. Effect of Standardized Warfarin Treatment Protocol on Anticoagulant Effect: Comparison of a Warfarin Medication Therapy Adherence Clinic with Usual Medical Care. **Front Pharmacol.** v. 8, n. 637, 2017.
 81. PHELPS E, DELATE T, WITT DM, SHAW PB, MCCOOL KH, CLARK NP. Effect of increased time in the therapeutic range on atrial fibrillation outcomes within a centralized anticoagulation service. **Thromb Res.** v. 163, p. 54-59, 2018.
 82. LEEY JA, MCCABE S, KOCH JA, MILES TP. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin therapy for anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation. **Am J Geriatr Pharmacother.** v. 7, n. 4, p. 197-203, 2009.
 83. CHONG HY, SAOKAEW S, DUMRONGPRAT K, et al. Cost-effectiveness analysis of pharmacogenetic-guided warfarin dosing in Thailand. **Thromb Res.** v. 134, n. 6, p. 1278-1284, 2014.
 84. ECKMAN MH, ROSAND J, GREENBERG SM, GAGE BF. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. **Ann Intern Med.** v. 150, n. 2, p. 73-83, 2009.
 85. MARCATTO LR, SACILOTTO L, BUENO CT, et al. Evaluation of a pharmacogenetic-based warfarin dosing algorithm in patients with low time in therapeutic range - study protocol for a randomized controlled trial. **BMC Cardiovasc Disord.** v. 16, n. 1, p. 224, 2016.
 86. DALLAL G. Randomization.com. 2008. Disponível em: <http://www.randomization.com>. Acesso em: 03/2017.
 87. HARRIS PA, TAYLOR R, THIELKE R, PAYNE J, GONZALEZ N, CONDE JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and

- workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform.** v. 42, n. 2, p. 377-381, 2009.
88. ANSELL J, HIRSH J, HYLEK E, JACOBSON A, CROWTHER M, PALARETI G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest.** v. 133, n. 6 Suppl, p. 160S-198S, 2008.
 89. SANTOS PC, MARCATTO LR, DUARTE NE, et al. Development of a pharmacogenetic-based warfarin dosing algorithm and its performance in Brazilian patients: highlighting the importance of population-specific calibration. **Pharmacogenomics.** v. 16, n. 8, p. 865-876, 2015.
 90. GUYATT GH, AKL EA, CROWTHER M, GUTTERMAN DD, SCHUÜNEMANN HJ. Executive summary: 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. 7S-47S, 2012.
 91. HORTON J, BUSHWICK B. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. **Am Fam Physician.** v. 59, p. 635-646, 1999.
 92. GRAY JA, LUGO RA, PATEL VN, POHLAND CJ, STEWART DW. First evidence for a pharmacist-led anticoagulant clinic in a medicare part A long term care environment. **J Thromb Thrombolysis.** v. 48, n. 4, p. 690-693, 2019.
 93. LIANG JB, LAO CK, TIAN L, et al. Impact of a pharmacist-led education and follow-up service on anticoagulation control and safety outcomes at a tertiary hospital in China: a randomised controlled trial. **Int J Pharm Pract.** v. 28, n. 1, p. 97-106, 2020.
 94. GO AS, HYLEK EM, PHILLIPS KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. **JAMA.** v. 285, n. 18, p. 2370-2375, 2001.
 95. FROST L, JOHNSEN SP. Age and Risk of Stroke in Asians With Atrial Fibrillation. **Stroke.** v. 49, n. 8, p. 1809-1810, 2018.
 96. BRUNETTI ND, SANTORO F, CORREALE M, DE GENNARO L, CONTE G, DI BIASE M. Incidence of atrial fibrillation is associated with age and gender in subjects practicing physical exercise: A meta-analysis and meta-regression analysis. **Int J Cardiol.** v. 221, p. 1056-1060, 2016.
 97. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Características gerais dos domicílios e dos moradores 2019.** In: Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 9 p.
 98. SOARES RA, SANTOS PC, MACHADO-COELHO GL, et al. CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms are differently distributed in the Brazilian population according to self-declared ethnicity or genetic ancestry. **Genet Test Mol Biomarkers.** v. 16, n. 8, p. 957-963, 2012.
 99. DE LIMA SILVA RG, BERTOLLO CM, FERREIRA IG, BRANT LC, MARTINS MAP. Assessment of oral anticoagulation control at two pharmacist-managed clinics in Brazil. **Int J Clin Pharm.** v. 39, n. 6, p. 1157-1161, 2017.
 100. JASPERS FOCKS J, BROUWER MA, WOJDYLA DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. **BMJ.** v. 353, p. i2868, 2016.
 101. VÍQUEZ-JAIKEL A, VICTORIA HALL-RAMÍREZ, RAMOS-ESQUIVEL A. Improvement of time in therapeutic range with warfarin by pharmaceutical intervention. **Int J Clin Pharm.** v. 39, n. 1, p. 41-44, 2017.
 102. BAUERSACHS RM, HEROLD J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. **Hamostaseologie.** v. 40, n. 1, p. 74-83, 2020.

103. DOWNING A, MORTIMER M, HIERS J. Impact of a pharmacist-driven warfarin management protocol on achieving therapeutic International Normalized Ratios. **Am J Health Syst Pharm.** v. 73, n. 5 Suppl 1, p. S69-73, 2016.
104. CHOUMANE NS, MALAEB DN, MALAEB B, HALLIT S. A multicenter, prospective study evaluating the impact of the clinical pharmacist-physician counselling on warfarin therapy management in Lebanon. **BMC Health Serv Res.** v. 18, n. 1, p. 80, 2018.
105. KATADA Y, NAKAGAWA S, MINAKATA K, et al. Efficacy of protocol-based pharmacotherapy management on anticoagulation with warfarin for patients with cardiovascular surgery. **J Clin Pharm Ther.** v. 42, n. 5, p. 591-597, 2017.
106. MOTYCKA C, KESGEN C, SMITH SM, ALVAREZ E, JONES K. Potential benefits of warfarin monitoring by a clinical pharmacist in a long term care facility. **J Thromb Thrombolysis.** v. 33, n. 2, p. 173-177, 2012.
107. YOUNG S, BISHOP L, TWELLS L, DILLON C, HAWBOLDT J, O'SHEA P. Comparison of pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic. **BMC Fam Pract.** v. 12, n. 88, 2011.
108. SAOKAEW S, PERMSUWAN U, CHAIYAKUNAPRUK N, NATHISUWAN S, SUKONTHASARN A. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. **J Thromb Haemost.** v. 8, n. 11, p. 2418-2427, 2010.
109. VEEGER NJ, PIERSSMA-WICHERS M, TIJSSEN JG, HILLEGE HL, VAN DER MEER J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. **Br J Haematol.** v. 128, n. 4, p. 513-519, 2005.
110. POKORNEY SD, SIMON DN, THOMAS L, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. **Am Heart J.** v. 170, n. 1, p. 141-148, 2015.
111. WAN Y, HENEGHAN C, PERERA R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes.** v. 1, n. 2, p. 84-91, 2008.
112. FALAMIĆ S, LUCIJANIĆ M, HADŽIABDIĆ MO, MARUŠIĆ S, BAČIĆ VRCA V. Pharmacist's interventions improve time in therapeutic range of elderly rural patients on warfarin therapy: a randomized trial. **Int J Clin Pharm.** v. 40, n. 5, p. 1078-1085, 2018.
113. CONTI A, RENZI N, CATARZI S, et al. Bleeding Events in Patients 75 Years of Age and Older Under Long-term Anticoagulant Therapy: A Real-life Study. **Crit Pathw Cardiol.** v. 19, n. 3, p. 131-138, 2020.
114. ABRAHAM NS, SINGH S, ALEXANDER GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. **BMJ.** n. 350, 2015.
115. MCKENZIE JA, WILSON-CLARKE C, PROUT J, CAMPBELL J, DOUGLAS RD, GOSSELL-WILLIAMS M. Improving warfarin therapy through implementation of a hospital-based pharmacist managed clinic in Jamaica. **Pharm Pract (Granada).** v. 16, n. 4, p. 1214, 2018.
116. CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. **Eur Heart J.** v. 33, n. 21, p. 2719-2747, 2012.

117. ABABNEH MA, AL-AZZAM SI, ALZOUBI KH, RABABA'H AM. Adherence in outpatients taking warfarin and its effect on anticoagulation control in Jordan. **Int J Clin Pharm.** v. 38, n. 4, 816-821, 2016.
118. PARKER CS, CHEN Z, PRICE M, et al. Adherence to warfarin assessed by electronic pill caps, clinician assessment, and patient reports: results from the IN-RANGE study. **J Gen Intern Med.** v. 22, n. 9, p. 1254-1259, 2007.
119. LAPORTE S, QUENET S, BUCHMULLER-CORDIER A, et al. Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomised trial. **Thromb Haemost.** v. 89, n. 3, p. 458-467, 2003.
120. WANG Y, KONG MC, KO Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. **Thromb Haemost.** v. 108, n. 4, p. 789-795, 2012.
121. KIM JH, KIM GS, KIM EJ, PARK S, CHUNG N, CHU SH. Factors affecting medication adherence and anticoagulation control in Korean patients taking warfarin. **J Cardiovasc Nurs.** v. 26, n. 6, p. 466-474, 2011.
122. ABDOU JK, AUYEUNG V, PATEL JP, ARYA R. Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold. **Br J Haematol.** v. 174, n. 1, p. 30-42, 2016;.
123. MF DSP, M SV, WJ FNDS, F B, VE DA, MA PM. Instruments for the Assessment of Patient Adherence to Oral Anticoagulation With Warfarin Protocol for a Systematic Review. **Medicine.** v. 98, n. 42, 2019.
124. ZHAO S, ZHAO H, WANG X, et al. Factors influencing medication knowledge and beliefs on warfarin adherence among patients with atrial fibrillation in China. **Patient Prefer Adherence.** v. 11, p. 213-220, 2017.
125. SHILBAYEH SAR, ALMUTAIRI WA, ALYAHYA SA, ALSHAMMARI NH, SHAHEEN E, ADAM A. Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic. **Int J Clin Pharm.** v. 40, n. 1, p. 56-66, 2018.
126. READING SR, BLACK MH, SINGER DE, et al. Risk factors for medication non-adherence among atrial fibrillation patients. **BMC Cardiovasc Disord.** v. 19, n. 1, p. 38, 2019.
127. HEINRICH K, SANCHEZ K, HUI C, et al. Impact of an electronic medium delivery of warfarin education in a low income, minority outpatient population: a pilot intervention study. **BMC Public Health.** v. 19, n. 1, p. 1050, 2019.
128. RIBEIRO MCSdA, BARATA RB, ALMEIDA MFd, SILVA ZPd. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização de serviços de saúde para usuários e não-usuários do SUS - PNAD 2003. . In. **Ciênc. saúde coletiva.** v. 11 2006:1011-1022.
129. GUIBU IA. Características principais dos usuários dos serviços de atenção primária à saúde no Brasil. In. **Rev. Saúde Pública.** vol. 51, 2017.

ANEXOS

Anexo A – Aprovação no comitê de ética

31/03/2014	
INSTITUTO DO CORAÇÃO – HC - FMUSP	Comissão Científica
MEM CC 042/14	
2º PARECER	
PARECER CONSUBSTANCIADO DA COMISSÃO CIENTÍFICA	
<p>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</p> <p>SDC: 4033/14/013 On Line: 11900 Título da Pesquisa: Avaliação de algoritmo estimador de dose de varfarina em pacientes sem dose estável". Pesquisador: Dr. Alexandre da Costa Pereira</p> <p><i>(Sr. Ad hoc é obrigatório o preenchimento de todos os itens que seguem, retornando este parecer à Secretaria da Comissão Científica, no prazo máximo de 10 dias).</i></p> <p>Apresentação do projeto: Objetivo da Pesquisa: Avaliação de Riscos e Benefícios: Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Considerações sobre o TCLE: Recomendações: Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</p> <p>Observações Complementares: as recomendações feitas no 1º parecer foram atendidas.</p>	
<p>Resultado:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ☒ Aprovado/ CIÊNCIA ☐ Recusado ☐ Devolver ao Pesquisador </div>	
<p>São Paulo, 31/03/2014</p> <p>Carimbo e assinatura do ad hoc: _____</p>	

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO :M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO: .../.../.....

ENDEREÇO..... Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

2.RESPONSÁVEL

LEGAL

.....

NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Avaliação de algoritmo estimador de dose de varfarina em pacientes sem dose estável”

PESQUISADOR: Dr. Alexandre da Costa Pereira

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente, Médico Pesquisador – InCor – HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 97329

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor - Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular.

PESQUISADOR EXECUTANTE: Leiliane Rodrigues Marcatto

CARGO/FUNÇÃO: Mestranda – InCor – HCFMUSP

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor - Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO_x

RISCO MAIOR

O risco é baixo e decorrente da punção venosa (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Registro das explicações do pesquisador ao paciente ou seu representante legal sobre a pesquisa, consignando:

Você está sendo convidado (a) a participar de um projeto de pesquisa. Este projeto tem como objetivo principal melhorar o seu tratamento na anticoagulação. O estudo irá avaliar um algoritmo estimador de dose que leva em conta a sua genética, comparado à anticoagulação tradicional. Durante o estudo, você fará exames para verificar a anticoagulação. Neste projeto vamos estudar o seu material genético (o DNA). O objetivo do estudo é identificar o efeito do algoritmo genético que individualize a dose do medicamento. Para isto precisaremos de uma amostra de sangue (amostra de mesma quantidade do exame para avaliar a anticoagulação, o RNI, que normalmente é feito de rotina para as pessoas que usam a varfarina), assim como seu consentimento para que dados de seu prontuário médico sejam consultados. Os desconfortos mais comuns que podem ocorrer com sua participação neste estudo são os mesmos de uma coleta de sangue no braço, por exemplo, leve dor no local da punção e eventualmente leve dor ou hematoma local. Este sangue será encaminhado ao Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração onde será armazenado somente para a pesquisa. Sua participação é totalmente voluntária. Ainda, você poderá solicitar o seu desligamento deste projeto a qualquer momento bastando para tal entrar em contato com o Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular (telefone (11) 2661-5995). Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Alexandre da Costa Pereira, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Instituto do Coração, Bloco 2, andar 10, Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, telefone (11) 2661-5995. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585/ (11) 2661-1548/ (11) 2661-1549/ (11) 2661-6442– E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br. Poderá também solicitar a destruição das amostras de DNA que estarão armazenadas no mesmo laboratório.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer

fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Não há benefício direto para o participante. Porém, nossos resultados poderão encontrar relação entre as alterações no material genético (DNA) e condições de terapêutica efetiva para pacientes tratados com varfarina e auxiliar outros pacientes.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Estas informações poderão auxiliar, posteriormente, na elaboração de programas eficazes para o uso da informação genética individual em usuários de varfarina.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Avaliação de algoritmo estimador de dose de varfarina em pacientes sem dose estável”**.

Eu discuti com o Dr. Alexandre da Costa Pereira e com a **Leiliane Rodrigues Marcatto** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do pesquisador

Data ____/____/____

Assinatura do pesquisador executante

Data ____/____/____

APÊNDICES

Apêndice A – Questionário

Laboratory of
Genetics and
Molecular Cardiology

____/____/____

CÓDIGO:
DNA:
GRUPO:

“Avaliação de algoritmo estimador de dose de varfarina em pacientes sem dose estável”

Dados Gerais:

Nome: _____ RG-InCor: _____

IMC (kg/m²): _____

Fuma: S ____ N ____ Quantidade por dia: _____

Álcool: S ____ N ____ Quantidade por dia: _____

Ingestão de vegetais verdes escuros: S ____ N ____ Frequência: _____

Prática exercício físico: S ____ N ____ Frequência: _____

Outras comorbidades (Sim ou Não):

Diabetes: ____ Hipertensão: ____ ICC: ____ Dislipidemia: ____ Isquemia cardíaca: ____

Doença Renal: ____ Doença Fígado: ____ AVC: ____ Doenças vasculares: ____

Outros: _____

Início da anticoagulação (ano): _____ RNI>5: _____

Eventos adversos:

TTR do último ano: _____

Medicação: Outras medicações: _____

Medicações importantes: Amiodarona: _____

Artorvastatina; Fluvastatina; Lovastatina: _____

Pravastatina; Rosuvastatina; Sinvastatina: _____

Qualquer azole (Omeprazol; Pantoprazol): _____

Sulfametoxazol / Septra / Bactrim / Cotrim / Sulfatrim: _____

Ibuprofeno; Naproxeno; Diclofenaco ou outro Antiinflamatório: _____

Amitriptilina ou Anti-depressivos: _____

Indutores enzimáticos: _____

Observações: _____

Apêndice B – Formulário de inclusão e ficha do paciente

Frente

Data 1ª consulta: ____/____/____

Médico 1ª consulta: _____

CÓDIGO:

DNA:

GRUPO:

Nome: _____ RGIncor: _____

HAS-BLED: ____ CHADS₂-VASC₂: ____ Clearance de creatinina: ____ Tamanho do AE: ____

Sexo: F__ M__ Data de nascimento: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____ Raça/cor (autodeclarada):

____ Amiodarona: S__ N__ Indutores enzimáticos: S__ N__ Antepenúltimo

RNI: ____ Data: ____/____/____ Penúltimo RNI: ____ Data: ____/____/____ Último RNI: ____ Data: ____/____/____

TTR baseado nos últimos 3 valores RNI: ____ Última dose: ____ Posologia da última dose: _____

Observações: _____

AST	ALT	CREAT
____/____/____	____/____/____	____/____/____

Data do Exame	Valor de INR	Dose (mg/semana)	Evento Adverso	Aderência	Lote	Responsável
Semana 0 ____/____/____			-----	-----		
1ª semana ____/____/____						
2ª semana ____/____/____						
3ª semana ____/____/____						
4ª semana ____/____/____						
5ª semana ____/____/____						
6ª semana ____/____/____						
7ª semana ____/____/____						
8ª semana ____/____/____						

Verso

9ª semana __/__/__						
10ª semana __/__/__						
11ª semana __/__/__						
12ª semana __/__/__						

POSOLOGIA DO MEDICAMENTO

Data	mg do comprimido	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Semana 0 __/__/__								
1ª semana __/__/__								
2ª semana __/__/__								
3ª semana __/__/__								
4ª semana __/__/__								
5ª semana __/__/__								
6ª semana __/__/__								
7ª semana __/__/__								
8ª semana __/__/__								
9ª semana __/__/__								
10ª semana __/__/__								
11ª semana __/__/__								
12ª semana __/__/__								

Apêndice C – Via de registro de controle da terapia do paciente

Frente

Nome: _____
 RG-InCor: _____

Laboratory of
Genetics and
Molecular Cardiology

CONTROLE

Data do Exame	Valor de INR	Dose (mg/semana)	Evento adverso	Responsável
Semana 0 ____/____		Dose inicial	-----	
1º semana ____/____				
2º semana ____/____				
3º semana ____/____				
4º semana ____/____				
5º semana ____/____				
6º semana ____/____				
7º semana ____/____				
8º semana ____/____				
9º semana ____/____				
10º semana ____/____				
11º semana ____/____				
12º semana ____/____				

Verso

POSOLOGIA DO MEDICAMENTO

Data	mg do comprimido	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Semana 0 ____/____								
1° semana ____/____								
2° semana ____/____								
3° semana ____/____								
4° semana ____/____								
5° semana ____/____								
6° semana ____/____								
7° semana ____/____								
8° semana ____/____								
9° semana ____/____								
10° semana ____/____								
11° semana ____/____								
12° semana ____/____								

Apêndice D – Artigo "Pharmaceutical care increases time in therapeutic range of patients with poor quality of anticoagulation with warfarin"

Pharmaceutical Care Increases Time in Therapeutic Range of Patients With Poor Quality of Anticoagulation With Warfarin

Leiliane Rodrigues Marcatto¹, Luciana Sacilotto², Leticia Camargo Tavares¹, Mirella Facin², Natália Olivetti², Celia Maria Cassaro Strunz³, Francisco Carlos Costa Darrieux², Maurício Ibrahim Scanavacca², Jose Eduardo Krieger¹, Alexandre Costa Pereira¹ and Paulo Caleb Junior Lima Santos^{1,4*}

OPEN ACCESS

Edited by:

Bimal Malhotra,
Pfizer, United States

Reviewed by:

Nazareno Paolocci,
Johns Hopkins University,
United States
Milica S. Prostran,
University of Belgrade, Serbia

*Correspondence:

Paulo Caleb Junior Lima Santos
paulo.caleb@unifesp.br;
pcaleb@usp.br

Specialty section:

This article was submitted to
Cardiovascular and Smooth Muscle
Pharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 04 June 2018

Accepted: 31 August 2018

Published: 21 September 2018

Citation:

Marcatto LR, Sacilotto L, Tavares LC,
Facin M, Olivetti N, Strunz CMC,
Darrieux FCC, Scanavacca MI,
Krieger JE, Pereira AC and
Santos PCJL (2018) Pharmaceutical
Care Increases Time in Therapeutic
Range of Patients With Poor Quality
of Anticoagulation With Warfarin.
Front. Pharmacol. 9:1052.
doi: 10.3389/fphar.2018.01052

¹ Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Faculdade de Medicina FMUSP, Heart Institute (InCor), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ² Arrhythmia Unit, Faculdade de Medicina FMUSP, Heart Institute (InCor), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ³ Clinical Laboratory, Heart Institute (InCor), Faculdade de Medicina FMUSP, Heart Institute (InCor), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁴ Department of Pharmacology, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brazil

Thromboembolic events are associated with high mortality and morbidity indexes. In this context, warfarin is the most widely prescribed oral anticoagulant agent for preventing and treating these events. This medication has a narrow therapeutic range and, consequently, patients usually have difficulty in achieving and maintaining stable target therapeutics. Some studies on the literature about oral anticoagulant management showed that pharmacists could improve the efficiency of anticoagulant therapy. However, the majority of these studies included general patients retrospectively. The aim of this study was to prospectively evaluate a pharmacist's warfarin management in patients with poor quality of anticoagulation therapy (Time in the Therapeutic Range-TTR < 50%). We included 268 patients with atrial fibrillation (AF) and without stable dose of warfarin (TTR < 50%, based on the last three values of International Normalized Ratio-INR). We followed them up for 12 weeks, INR values were evaluated and, when necessary, the dose adjustments were performed. During the first four visits, patient's INR was measured every 7 days. Then, if INR was within the target therapeutic range (INR: 2–3), the patient was asked to return in 30 days. However, if INR was out the therapeutic target, the patient was asked to return in 7 days. Adherence evaluation was measured through questionnaires and by counting the pills taken. Comparison between basal TTR (which was calculated based on the three last INR values before prospective phase) and TTR of 4 weeks (calculated by considering the INR tests from visits 0 to 4, in the prospective phase of the study) and basal TTR and TTR of 12 weeks (calculated based on the INR tests from visits 0 to 12, in the prospective phase of the study) revealed significant statistical differences (0.144 ± 0.010 vs. 0.382 ± 0.016 ;

Apêndice E – Artigo "Evaluation of the Long-Term Impact on Quality After the End of Pharmacist-Driven Warfarin Therapy Management in Patients With Poor Quality of Anticoagulation Therapy"

ORIGINAL RESEARCH
published: 14 July 2020
doi: 10.3389/fphar.2020.01056

Evaluation of the Long-Term Impact on Quality After the End of Pharmacist-Driven Warfarin Therapy Management in Patients With Poor Quality of Anticoagulation Therapy

OPEN ACCESS

Edited by:

Bimal Mahotra,
Pfizer, United States

Reviewed by:

Jack Ansell,
Donald and Barbara Zucker School of
Medicine at Hofstra-Northwell,
United States
Tommaso Lomonaco,
University of Pisa, Italy

*Correspondence:

Paulo Caleb Junior Lima Santos
paulo.calsb@unifesp.br

Specialty section:

This article was submitted to
Cardiovascular and Smooth
Muscle Pharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 16 November 2019

Accepted: 29 June 2020

Published: 14 July 2020

Citation:

Marcatto LR, Sacilotto L, Tavares LC,
Souza DSP, Olivetti N, Strunz CMC,
Darrieux FCC, Scanavacca M,
Krieger JE, Pereira AC and
Santos PCJL (2020) Evaluation of the

Leiliane Rodrigues Marcatto¹, Luciana Sacilotto², Leticia Camargo Tavares¹,
Debora Stephanie Pereira Souza³, Natália Olivetti², Celia Maria Cassaro Strunz⁴,
Francisco Carlos Costa Darrieux², Maurício Ibrahim Scanavacca², Jose Eduardo Krieger¹,
Alexandre Costa Pereira¹ and Paulo Caleb Junior Lima Santos^{3*}

¹ Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ² Arrhythmia Unit, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ³ Department of Pharmacology, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, EPM-Unifesp, São Paulo, Brazil, ⁴ Clinical Laboratory, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Background: Warfarin is the most common oral anticoagulant drug, especially in low-income and emerging countries, because of the high cost of direct oral anticoagulant (DOACs), or when warfarin is the only proven therapy (mechanical prosthetic valve and kidney dysfunction). The quality of warfarin therapy is directly associated with dose management. Evidence shows that pharmaceutical care achieves a better quality of therapy with warfarin. However, there are no studies showing this intervention in a specific patient group with poor quality of anticoagulation in a long period after the end of the follow-up by a pharmacist. Thus, the aim of this study was to evaluate whether the quality of warfarin therapy driven by a pharmacist remains stable in the long term after the end of follow up with a pharmacist, in AF patients with poor quality of anticoagulation.

Methods: This is a prospective study, which evaluated about 2,620 patients and selected 262 patients with AF and poor quality of anticoagulation therapy with warfarin (TTR < 50% - based on the last three values of international normalized ratio). Pharmacist-driven therapy management was performed up to 12 weeks. Data from patients were evaluated 1 year

Apêndice F – Artigo *"Impact of adherence to warfarin therapy during 12 weeks of pharmaceutical care in patients with poor time in therapeutic range"*

Journal of Thrombosis and Thrombolysis
<https://doi.org/10.1007/s11239-020-02280-8>

LETTER TO THE EDITOR

Impact of adherence to warfarin therapy during 12 weeks of pharmaceutical care in patients with poor time in the therapeutic range

Leiliane Marcatto¹ · Bruno Boer² · Luciana Sacilotto³ · Natália Olivetti³ · Francisco Carlos Costa Darrieux³ · Maurício Ibrahim Scanavacca³ · Alexandre Costa Pereira¹ · Paulo Caleb Junior Lima Santos⁴

Accepted: 7 September 2020

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

Poor adherence to warfarin treatment is a contributor to poor quality of treatment, which increases the risk of bleeding and thromboembolic events. This study aims to evaluate the impact of adherence to warfarin therapy on anticoagulation quality during 12 weeks of pharmaceutical care and after 1 year of follow-up for patients with atrial fibrillation and with poor TTR. The Arrhythmia Unit of tertiary hospital in Brazil. We included 262 patients with AF and poor quality of anticoagulation therapy with warfarin (TTR < 50%). Pharmacist-driven therapy management was performed for 12 weeks and patients were also evaluated 1 year after the end of the follow-up with a pharmacist. Adherence was classified into high adherence, medium adherence and low adherence. Impact of adherence to warfarin therapy after pharmaceutical care. Of the 262 patients, 160 were high adherence, 71 were medium adherence and 31 were low adherence. No statistically significant difference is found between adherence groups in demographic and clinical variables. The TTR basal means were not different among adherence groups ($p=0.386$). However, the means of TTR 12 weeks and TTR 1 year after the end of protocol were statistically different among adherence groups ($p<0.001$ and $p=0.002$, respectively). When we compared TTR values at different times within the adherence group, we observed that there is a statistical difference between the three TTR means (basal versus 12 weeks versus 1 year after) within the adherence group ($p<0.001$). Patients with poor anticoagulation control, who adhered to the treatment with warfarin during the pharmaceutical care had better anticoagulation quality compared to those who did not adhere to the therapy with warfarin.

Keywords Adherence to warfarin · Management of adherence · Pharmaceutical care · Quality of anticoagulation · Atrial fibrillation · Time in the therapeutic range