



## **Impacto da requisição do exame laboratorial pelo farmacêutico no monitoramento terapêutico de varfarina em pacientes com baixo tempo dentro da faixa terapêutica**

### **Resumo:**

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da requisição do exame laboratorial e do acompanhamento pelo farmacêutico no monitoramento terapêutico de varfarina em pacientes com baixo tempo dentro da faixa terapêutica (TTR<50%, *time in therapeutic range*). Foram incluídos 268 pacientes com fibrilação atrial sem dose estável de varfarina (TTR<50%, baseado nos 3 últimos valores do *INR* – exame laboratorial Relação Normalizada Internacional). Esses pacientes, selecionados pela baixa efetividade farmacoterapêutica e pela baixa segurança ao paciente, foram acompanhados por 12 semanas. O farmacêutico requisitou o exame laboratorial *INR*, avaliou seus resultados e indicou, quando necessário, o ajuste de dose de acordo com protocolos previamente estabelecidos em equipe multiprofissional. Durante as 4 primeiras semanas de acompanhamento com o farmacêutico, o *INR* foi requisitado a cada 7 dias. Após, caso o resultado do exame estivesse dentro da faixa terapêutica, eram solicitados o *INR* e o retorno para um novo exame em 30 dias. Porém, se o resultado do exame estivesse fora da faixa terapêutica, eram solicitados o *INR* e o retorno em 7 dias, para uma nova avaliação. Para a análise estatística, foram realizadas as comparações entre o TTR basal (TTR que o paciente apresentou quando entrou no estudo) e o TTR após 4 semanas, e entre o TTR basal e o TTR após 12 semanas revelaram diferenças estatisticamente significativas (14,4% vs 38,2%; e 14,4% vs 54,3%,  $p<0,001$ ; respectivamente). Além disso, a média do TTR de um ano antes do início do estudo foi menor do que a média do TTR após as 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico (32,0% vs 54,3%,  $p<0,001$ ). Conclui-se que a requisição do *INR* pelo farmacêutico, assim como o cuidado farmacêutico foi capaz de

aumentar a segurança do paciente e melhorar o TTR de pacientes com fibrilação atrial com baixa qualidade da anticoagulação com varfarina.

Palavras-chaves: varfarina; Coeficiente Internacional Normalizado; efetividade.

## **Introdução**

Em 2013, no Brasil, foi aprovada a resolução 585 que dispõem sobre as atribuições clínicas do farmacêutico no Brasil. Conforme o inciso XII do art.7º da Resolução CFF nº 585/2013, o farmacêutico pode solicitar exames laboratoriais com finalidade de monitoramento dos resultados da farmacoterapia do paciente. Desta forma, o farmacêutico pode realizar o cuidado farmacêutico de forma mais completa, requerendo exames laboratoriais que podem monitorar a efetividade e segurança da terapia do paciente. Neste cenário, a atuação do farmacêutico na requisição de exames que monitoram a terapia anticoagulante pode ser interessante, especialmente para assegurar a segurança ao paciente <sup>7</sup>.

A varfarina, um antagonista da vitamina K, é o anticoagulante oral mais prescrito no mundo e é indicado para prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos. Os eventos tromboembólicos estão associados com mais de 100,000 mortes anuais nos Estados Unidos <sup>20</sup>. O seu risco é aumentado por fatores genéticos, obesidade, hospitalizações e comorbidades, como a fibrilação atrial (FA) <sup>29,16</sup>.

A FA, arritmia cardíaca mais comum na prática clínica, é associada com alta mortalidade e morbidade em consequência de eventos tromboembólicos e infarto desencadeados. Em 2010, foi estimado que 33,5 milhões de pessoas no mundo tem FA <sup>5, 9, 26</sup>, sendo que pessoas acima de 80 anos apresentam um aumento de 5 a 15% na sua prevalência <sup>4</sup>.

Neste cenário, a varfarina é capaz de reduzir em aproximadamente 60% a ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes com FA <sup>12</sup>. Apesar da varfarina ser eficiente em prevenir eventos tromboembólicos, a farmacodinâmica e a farmacocinética desse medicamento são influenciadas por fatores genéticos, demográficos, bem como por interação medicamentosa e alimentar, o que implica em grande variabilidade intra e interindividual na resposta terapêutica, que leva a uma dificuldade em estabelecer a dosagem adequada da terapia com varfarina para o paciente. Além disso, a varfarina possui uma estreita faixa terapêutica, elevando os riscos de ocorrência de eventos adversos, como eventos tromboembólicos e hemorragias, em virtude de uma dose sub ou supraterapêutica. Desta forma, há a necessidade de monitorar regularmente a terapia anticoagulante com varfarina, visando que a terapia seja segura e eficaz <sup>1, 10, 18, 23, 27, 28, 33, 34</sup>.

O exame laboratorial que avalia a segurança e efetividade pontualmente da terapia com a varfarina é o exame chamado Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio- INR*). Valores de *INR* maiores ou menores do que as faixas terapêuticas estão associados a um maior risco de o paciente apresentar sangramentos ou eventos tromboembólicos, respectivamente <sup>1</sup>.

O método utilizado para avaliar a qualidade da anticoagulação com varfarina é a partir da medida da porcentagem de tempo que o paciente apresenta o *INR* dentro da faixa terapêutica (*time in the therapeutic range -TTR*), utilizado para avaliar a terapia a longo prazo. Geralmente o TTR é calculado pelo método Rosendaal que utiliza a interpolação linear dos dados (*INR* e dias de tratamento) <sup>22</sup>. Estudos demonstram que altos valores de TTR estão associados a menor incidência de eventos adversos, como hemorragias e eventos tromboembólicos <sup>35</sup>.

Neste cenário, estudos internacionais mostram que o cuidado farmacêutico pode melhorar a qualidade do tratamento com varfarina através da monitoração adequada pelo exame laboratorial *INR* e pelo acompanhamento farmacoterapêutico<sup>2, 15</sup>.

Apesar de diversos estudos demonstrarem que o cuidado farmacêutico na terapia anticoagulante é benéfico, a maioria deles são retrospectivos e incluem pacientes com diversas comorbidades e faixas terapêuticas de *INR*. Não existem na literatura estudos prospectivos específicos com pacientes de varfarina com FA com baixa qualidade no tratamento, avaliando o impacto da requisição farmacêutica do exame *INR* e seguimento farmacoterapêutico em uma equipe multidisciplinar, levando em consideração que esse grupo de pacientes apresenta maior risco de incidência de eventos adversos.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da requisição do exame laboratorial *INR* e do acompanhamento pelo farmacêutico no monitoramento terapêutico de varfarina em pacientes com baixo tempo dentro da faixa terapêutica (TTR<50%), no cenário de equipe multidisciplinar.

### **Metodologia**

O presente estudo incluiu uma coorte de 268 pacientes com baixo TTR (<50%) provenientes do Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- FMUSP. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do InCor-FMUSP, (SDC 4033/14/013). Todos os pacientes que aceitaram participar do protocolo de pesquisa assinaram o termo de consentimento. O estudo é parte de tese de doutorado da farmacêutica Leiliane Marcatto, orientada pelo farmacêutico Prof. Dr. Paulo Caleb J. L. Santos.

Foram incluídos pacientes com FA, acima de 18 anos, com TTR<50%, sendo que o cálculo do TTR basal foi baseado nos 3 últimos valores de *INR*. Pacientes com disfunção

renal ou hepática, alcoolismo, uso de outro anticoagulante e/ou tratamento com quimioterápicos foram excluídos do estudo.

Este estudo consiste em duas fases: (i) fase retrospectiva: que envolve o mesmo paciente selecionado para a fase prospectiva, um ano antes de iniciar o seguimento com o farmacêutico; (ii) fase prospectiva: que envolve o seguimento com o farmacêutico por 12 semanas.

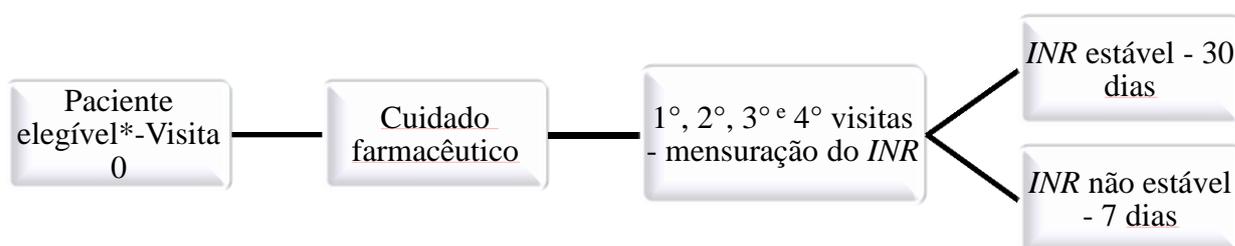
### **Fase retrospectiva**

O TTR foi avaliado um ano antes do início da fase prospectiva. Para o cálculo do TTR retrospectivo foi utilizado o prontuário do paciente, no qual, foram coletados os valores de *INR*. Nesta fase, os pacientes que receberam a terapia com varfarina foram tratados de acordo com a prática clínica tradicional. Esta prática clínica é realizada da seguinte maneira: os médicos cardiologistas realizaram o ajuste de dose, verificando se havia o relato de evento adverso e solicitaram o retorno do paciente. Após, o paciente retirou a medicação no departamento de farmácia com instruções gerais sobre o uso da medicação. O farmacêutico clínico não esteve envolvido nesse processo. Deste modo, foi avaliado o valor do TTR de um ano antes da implementação do cuidado farmacêutico, comparando-o com o TTR após a implementação do seguimento com o farmacêutico. Não foi utilizado um grupo controle, pois seria antiético continuar proporcionando um serviço ao paciente sabendo que esse apresentava baixa qualidade no tratamento, de forma que somente pacientes com  $TTR < 50\%$  foram selecionados.

### **Fase prospectiva**

A Figura 1 mostra o desenho do estudo da fase prospectiva. O farmacêutico clínico acompanhou o paciente com  $TTR < 50\%$  por 12 semanas. Durante este período, o farmacêutico solicitou o exame laboratorial *INR* para avaliação da terapia do paciente. O farmacêutico clínico ainda avaliou e reportou interações medicamentosas, interações

alimentares, aderência medicamentosa e eventos adversos. Além disso, educou os pacientes com orientações sobre o uso correto de varfarina e outras medicações e ainda indicou ao médico, através de protocolos, o ajuste de dose ideal da varfarina. O protocolo utilizado pelo farmacêutico foi baseado em diretrizes <sup>3,8</sup> e ainda foi utilizado o aplicativo EP mobile para segmentar a dose semanal nos 7 dias da semana <sup>13</sup>.



**Figura 1.** Desenho do protocolo do estudo. \*Os pacientes foram incluídos de acordo com os critérios pré-estabelecidos. O cuidado farmacêutico consistiu em dispensação da medicação, solicitação do exame laboratorial *INR* para monitorar a efetividade e segurança da varfarina, orientação sobre o uso correto da medicação e avaliação de interação medicamentosa e alimentícia. Na 1º, 2º, 3º e 4º visita, o *INR* foi mensurado e a aderência e possíveis eventos adversos foram checados. Essas visitas ocorreram com intervalos de 7 dias entre elas. A partir da 4º consulta, caso o *INR* estivesse estável o paciente retornou em 30 dias. Em caso de não estabilidade, o médico realizou o ajuste de dose de acordo com o protocolo e o paciente retornou em 7 dias para uma nova consulta com o farmacêutico, até completar o seguimento de 12 semanas.

Na visita 0, o cardiologista identificou e selecionou o paciente elegível, de acordo com os critérios de inclusão. O farmacêutico verificou se realmente o paciente era elegível e lhe forneceu explicações sobre o estudo. Caso o paciente concordasse em participar do estudo, o termo de consentimento era assinado. O farmacêutico aplicou questionários, que incluíam variáveis como comorbidades, eventos adversos prévios, quantidade de ingestão de vitamina K, medicamentos, entre outros. Além disso, foram mensurados creatinina e as transaminases hepáticas para confirmação de que o diagnóstico de disfunção renal e/ou hepática foi excluído. Após, o farmacêutico clínico dispensou Marevan<sup>®</sup> para o paciente,

orientou sobre a administração correta, avaliou possíveis interações medicamentosas e alimentícias, solicitou ao médico o ajuste de dose de acordo com o protocolo e, por fim, solicitou uma nova mensuração do *INR* em 7 dias.

Na visita 1, 2, 3 e 4, que ocorreram de 7 em 7 dias, um novo teste *INR* foi realizado e, quando necessário, a dose foi ajustada. Em cada consulta, o farmacêutico clínico checkou a aderência por contagem de comprimidos e questionário e se houve ou não eventos adversos de acordo com a percepção clínica do farmacêutico e do auto-relato do paciente. Ainda, o farmacêutico orientou sobre todas as medicações administradas pelo paciente, principalmente a varfarina.

Após a visita 4, se o paciente apresentasse o *INR* dentro da faixa terapêutica (2-3), o próximo *INR* era mensurado só após 30 dias. Se o *INR* do paciente estivesse fora da faixa terapêutica, a dose de varfarina era ajustada e o paciente retornava em 7 dias para uma nova mensuração, até completar 12 semanas <sup>17</sup>.

Pacientes com valores de *INR* <1,8 ou > 3,2 passaram por ajustes de dose. Para pacientes com valores de *INR* entre  $\geq 1,8$  e <2,0 ou >3,0 e  $\leq 3,2$ , a dose foi mantida com uma nova mensuração de *INR* em 7 dias. Se o resultado do exame permanecesse entre  $\geq 1,8$  e <2,0 ou >3,0 e  $\leq 3,2$  a dose era ajustada. Para valores de *INR*:  $\leq 1,5$ , aumentou-se a dose em 20%; >1,5 até <2,0, aumentou-se a dose em 5%; >3,0 até 3,5, diminuiu-se em 5%; >3,5 até <6,0, retirou-se uma dose diária e a dose foi diminuída em 15%;  $\geq 6,0$ , o uso de varfarina foi suspenso e, em caso de sangramentos, o médico prescreveu vitamina K <sup>8,13</sup>. Além disso, quando necessário o farmacêutico recomendou medicamentos alternativos, sendo que o cardiologista tomava a decisão final sobre a inserção ou retirada de uma nova medicação.

A terapia anticoagulante foi avaliada através do exame laboratorial tempo de protrombina (TP) feito pelo método coagulométrico automatizado no Laboratório de

Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP. As amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo citrato de sódio a 3,8%. O cálculo do *INR* foi obtido através da razão entre o tempo de protrombina de um paciente e uma amostra normal (controle), elevado à potência do índice de sensibilidade internacional (ISI). Os valores do *INR* anteriores foram verificados em registros médicos eletrônicos. O TTR foi calculado pelo método de Rosendaal, que usa a interpolação linear dos dados que atribui um valor *INR* a cada dia entre os valores sucessivos de *INR* observados <sup>22</sup>.

Cada paciente tem um prontuário eletrônico. Este prontuário trouxe informações de doses semanais de varfarina atualizadas (mg/semana), dose diária e os valores de *INR*. Além disso, cada paciente possuía um cartão em papel, onde era registrado a dose diária e semanal do paciente. Todas as informações obtidas do estudo foram alimentadas no banco de dados REDCap (*Research Electronic Data Capture*), pertencente ao Hospital das Clínicas da FMUSP. Esta base de dados é um aplicativo seguro disponível na internet para suportar a captura de dados para pesquisas <sup>11</sup>.

Os parâmetros avaliados foram as porcentagens do TTR em pacientes com FA nos diferentes tempos de seguimento: TTR basal (baseado nos últimos 3 valores de *INR* antes do paciente entrar na fase prospectiva do estudo, sendo somente selecionado aqueles com TTR<50%); TTR de 4 semanas (calculada 4 semanas após o início do seguimento); TTR calculado entre a 4<sup>o</sup> e a 12<sup>o</sup> semana e TTR calculado nas 12 semanas. Também, foi calculada a porcentagem do TTR do mesmo paciente em relação a um ano antes de sua entrada no estudo de acompanhamento com o farmacêutico (fase retrospectiva).

### **Análise estatística**

Foram realizadas análises descritivas para avaliar as características dos pacientes. Os dados foram apresentados pela média e desvio padrão (DP) ou o erro padrão da média

(EP). Os testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram utilizados para avaliar a normalidade. A variável TTR não apresentou normalidade normal. Por esse motivo, foi utilizado o teste não paramétrico Wilcoxon signed-rank para a comparação das médias do TTR (2 a 2). Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS (v. 16.0, IBM, Nova York, NY). O nível de significância considerado foi  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

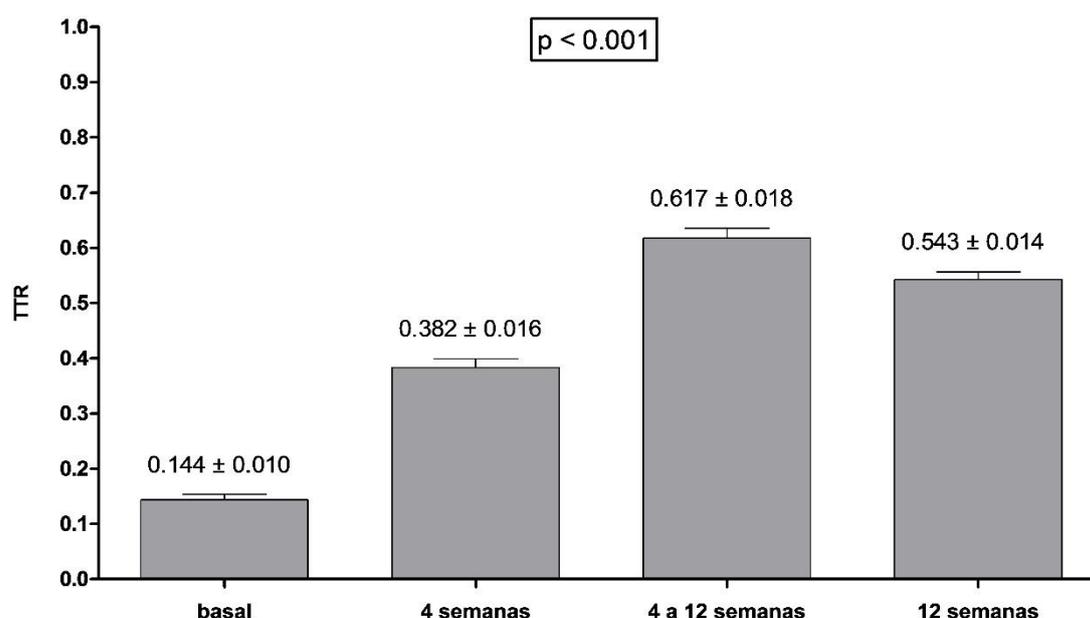
A Tabela 1 mostra as características clínicas e demográficas dos 268 pacientes incluídos no estudo. A média da idade foi  $66,6 \pm 0,7$  anos e 47,6 % eram do gênero feminino. A raça/cor autodeclarada predominante foi branca (48,7%), seguida de pardos (38,6%) e negros (11,2%).

**Tabela 1. Características clínicas e demográficas (n=268)**

<b>Variáveis</b>	<b>Valores</b>
Gênero feminino (%)	<b>47,6</b>
Raça/cor autodeclarada (%)	
Branco	<b>48,7</b>
Pardo	<b>38,6</b>
Negro	<b>11,2</b>
Outros	<b>1,5</b>
Uso de amiodarona (%)	<b>20,2</b>
Uso de indutores enzimáticos (%)	<b>13,9</b>
Fumantes (%)	<b>9,0</b>
Ingestão de álcool (%)	<b>13,9</b>
Ingestão de vitamina K (%)	<b>37,5</b>
Diabetes (%)	<b>31,5</b>
Hipertensão (%)	<b>81,6</b>
Dislipidemia (%)	<b>56,2</b>
Idade (anos)	<b>66,6± 0,7</b>
Peso (kg)	<b>78,2± 1,0</b>
Altura (cm)	<b>165±0,6</b>

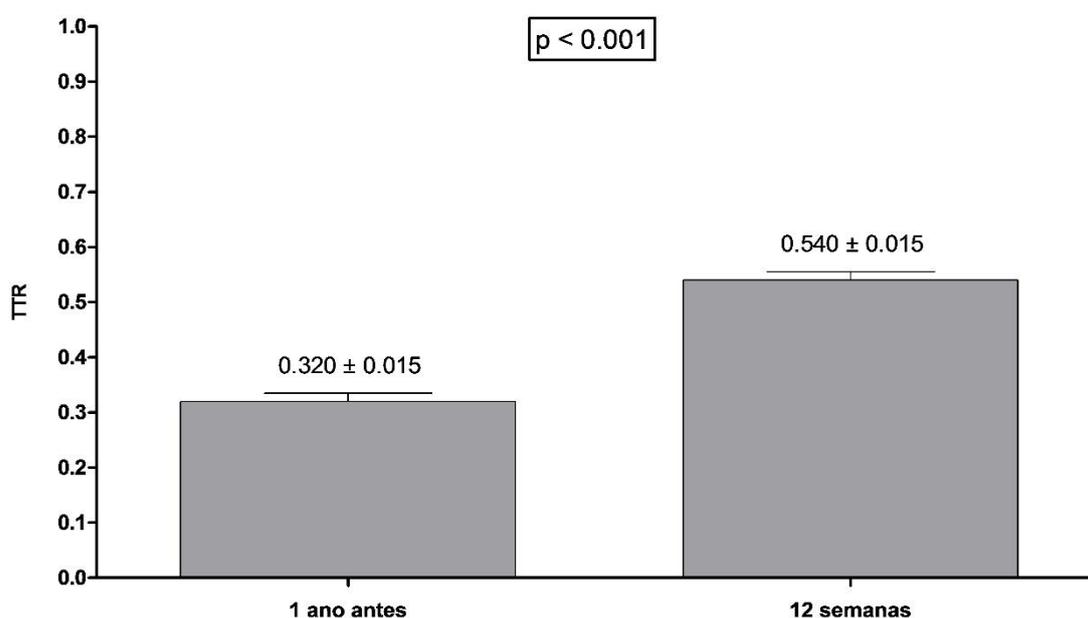
Os dados estão apresentados como % ou média  $\pm$  DP.

A Figura 2 mostra a comparação entre os TTRs calculados em diferentes tempos: TTR basal (TTR calculado baseado nos 3 últimos valores de *INR* antes do início da fase prospectiva), TTR das 4 semanas (TTR calculado com os testes de *INR* entre a visita 1 e 4 da fase prospectiva), TTR calculado entre a 4<sup>o</sup> e a 12<sup>o</sup> semanas e o TTR calculado nas 12 semanas. Pode-se observar que a média do TTR de 12 semanas e a média do TTR de 4 semanas foram significativamente maiores que a média do TTR basal (54,3% vs 14,4%;  $p < 0,001$ ; 38,2% vs 14,4%;  $p < 0,001$ , respectivamente), sugerindo que o cuidado farmacêutico, monitorado por exames laboratoriais, aumentou a efetividade da terapia anticoagulante em relação ao método tradicional.



**Figura 2.** Comparação entre o TTR basal (TTR calculado com os 3 últimos *INRs* antes de entrar no estudo prospectivo) e os TTRs calculados em tempos diferentes da fase prospectiva (TTR 4 semanas: baseado nos testes do *INR* da visita 0 a 4; TTR 4 a 12 semanas: baseados nos testes do *INR* da visita 4 a 12 semanas; TTR 12 semanas: baseado nos testes do *INR* da visita 0 a 12). Para esta análise foi feito o teste Wilcoxon para comparação 2 a 2 (basal e TTR 4 semanas; basal e TTR 4 a 12 semanas; e, basal e TTR 12 semanas). Todos os  $p$  valores foram  $p < 0,001$ . Os dados são expressos em média  $\pm$  EP.

Além disso, para assegurar que o cuidado farmacêutico realmente aprimorou a terapia do paciente, foi utilizado como controle de medida o TTR calculado 1 ano antes do início da fase prospectiva (fase retrospectiva). A Figura 3 mostra que o TTR após 12 semanas de cuidado farmacêutico foi significativamente maior que o TTR calculado 1 ano antes do paciente entrar no protocolo (54,3% vs 32,0%;  $p < 0,001$ ) (Figura 3).



**Figura 3.** Comparação entre o TTR 1 ano antes (fase retrospectiva) e o TTR 12 semanas (fase prospectiva) nos pacientes incluídos no protocolo. Foi feito pelo teste de Wilcoxon. Os dados foram expressos pela média  $\pm$  EP. TTR 1 ano antes é aquele calculado no período de 1 ano antes do paciente entrar no protocolo. O TTR de 12 semanas é aquele calculado 12 semanas após o início do protocolo.

## Discussão

Os resultados deste estudo pioneiro, com a requisição do exame laboratorial, com o ajuste de dose e com o cuidado farmacêutico em equipe multidisciplinar, demonstraram o aumento da segurança ao paciente e maiores valores de TTR quando comparado com o TTR do mesmo paciente um ano antes de começar o seguimento da terapia com esse profissional da saúde.

O farmacêutico podendo requerer exames laboratoriais a fim de monitorar a efetividade e segurança da terapia do paciente em uma equipe multidisciplinar é bastante importante e os principais resultados deste estudo comprovaram isso em pacientes com baixa qualidade da terapia com varfarina. Parte destes resultados foram publicados em artigos internacionais de impacto Qualis A.

As principais diferenças entre este estudo com os outros publicados na literatura são: este estudo é composto por duas fases (retrospectiva e prospectiva). Geralmente, os outros estudos possuem somente a fase retrospectiva. Além disso, os estudos prévios incluem uma coorte geral de pacientes, enquanto que este estudo inclui somente pacientes com baixa qualidade de terapia anticoagulante (TTR <50%), levando em consideração que este grupo possui maior risco de ter eventos adversos. Ainda, os estudos prévios são estudos randomizados, enquanto que este estudo realizou comparações pareadas (os TTRs dos pacientes foram avaliados e comparados antes e depois do tratamento com varfarina com o cuidado farmacêutico, de forma que antes de receber o seguimento por um farmacêutico, estes pacientes recebiam o tratamento tradicional) <sup>14, 25, 31 27-29</sup>.

Neste estudo, após 12 semanas de seguimento com o farmacêutico a média do TTR aumentou de 14,4% para 54,3%. Apesar de ter sido observada uma melhora significativa no valor do TTR após 12 semanas de seguimento, a média da porcentagem do TTR após as 12 semanas ainda não atingiu o nível adequado recomendado para a terapia com varfarina (entre 58% e 65%) <sup>6</sup>.

A média do TTR calculada após 12 semanas não foi alta suficiente, provavelmente porque o estudo selecionou somente pacientes com baixo TTR, os quais, possuem características peculiares (fatores extrínsecos e intrínsecos) que fazem com que tenham dificuldade em atingir um nível adequado de anticoagulação. Além disso, uma interessante meta-análise sugeriu que para capturar todos os efeitos do cuidado farmacêutico é

necessário o seguimento  $\geq 6$  meses, sendo que neste estudo o acompanhamento foi realizado somente por 3 meses<sup>24</sup>. Ainda, a média do TTR entre a 4<sup>o</sup> e a 12<sup>o</sup> semana foi de 61,7%, considerada adequada de acordo com o nível recomendado na literatura.

O estudo de Connolly et al<sup>6</sup> mostrou que países em desenvolvimento tendem a ter um TTR menor comparado a países desenvolvidos. Especificamente, os autores demonstraram que a média de TTR no Brasil foi de 47,1%, no qual, o valor foi numericamente menor do que o atingido no presente estudo. No entanto, o estudo presente selecionou um grupo de pacientes específico com baixo TTR, o que não reflete a realidade de todos os pacientes brasileiros que utilizam a varfarina.

O aumento do valor do TTR após a implementação do cuidado farmacêutico para pacientes com baixa qualidade da terapia anticoagulante é muito importante, uma vez que estudos mostram que valores baixos de TTR (<50%) estão associados com maiores riscos de eventos tromboembólicos e sangramentos<sup>21</sup>. Corroborando com este resultado, outro estudo mostrou que pacientes com TTR<45% apresentam maior risco de eventos tromboembólicos e sangramentos quando comparado com pacientes com TTR>65% (RR 2,8, IC95% 1,9-4,3,  $p < 0,001$ )<sup>30</sup>.

Além disso, uma meta-análise mostrou que cada aumento de 7% no valor do TTR leva a uma redução de 1 evento de sangramento maior em 100 pacientes por ano, e a cada 12% de aumento no valor do TTR leva a uma redução de 1 evento tromboembólico em 100 pacientes por ano<sup>9</sup>. Desta forma, pode-se dizer que o cuidado farmacêutico pôde diminuir os riscos de sangramento maior e eventos tromboembólicos, observando que após 4 semanas de acompanhamento com o farmacêutico a média do TTR aumentou 23,8% e após 12 semanas, aumentou 39,9%.

Esse aumento de 39,9% na média do TTR após 12 semanas de acompanhamento com o farmacêutico demonstrado neste estudo é mais promissor do que os relatados em

estudos prévios. Como exemplo, o estudo do Víquez-Jaikel et al <sup>32</sup> e seus colaboradores demonstraram um aumento de 29,5% na média do TTR após a implementação do cuidado farmacêutico quando comparada com o método tradicional. Além disso, Motiycka et al <sup>19</sup> mostraram um aumento de 10% na média do TTR e Young et al <sup>36</sup> reportaram um aumento de 8% na média do TTR após o cuidado farmacêutico.

Porém, esses estudos compararam grupos de tratamento (cuidado farmacêutico vs prática clínica tradicional) com critérios de inclusão diferentes do estudo abordado neste artigo. Além disso, este estudo comparou o mesmo paciente em tempos diferentes do seguimento farmacêutico. Assim, as possíveis razões para a melhora significativa do TTR observada em nosso estudo podem ser devidas à boa interação entre os pacientes e o farmacêutico, à adesão do paciente ao tratamento que foi verificado durante todo o acompanhamento e à orientação do farmacêutico e apoio educacional sobre a doença e tratamento que foi dado aos pacientes.

Este estudo possui algumas limitações. Primeiramente, o desenho de um estudo de intervenção ideal é um desenho randomizado. Porém, a intenção deste estudo era comparar o mesmo paciente em diferentes tempos do estudo: com a atuação do farmacêutico e sem a atuação do farmacêutico, para observar se os pacientes que apresentavam baixa qualidade do tratamento anticoagulante conseguiriam melhorar a terapia após o cuidado farmacêutico.

Valores de TTR um ano antes de entrar na terapia com o farmacêutico clínico indicavam baixa qualidade. Assim, selecionar um grupo de pacientes com baixa qualidade de terapia de anticoagulação, como grupo controle, e não apoiá-los com a melhor prática clínica, não seria ético. Em segundo lugar, artigos na literatura usam pacientes gerais de varfarina para compor suas coortes e nossa coorte é composta de pacientes com

anticoagulação deficiente, que precisam de mais atenção no manejo. Portanto, nossos achados não podem ser semelhantes para pacientes recém-diagnosticados e gerais.

Em conclusão, a implementação da requisição do exame *INR* pelo farmacêutico, assim como o cuidado farmacêutico foi capaz de aumentar a segurança do paciente e melhorar o TTR de pacientes com fibrilação atrial com baixa qualidade da anticoagulação com varfarina. Essas atribuições clínicas dos farmacêuticos são extremamente importantes para políticas públicas de saúde brasileira e justificam-se práticas de gestão voltadas aos farmacêuticos, podendo ser implantadas em diversos serviços de saúde que possua equipe multiprofissional.

### **Agradecimentos**

Nós agradecemos principalmente aos participantes do estudo. Agradecemos também à CNPQ, CAPES e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (nº processo: 2013/09295-3 e 2016/23454-5) pelo apoio financeiro ao estudo e à indústria farmacêutica Farmoquímica por doarem os medicamentos.

### **Referências Bibliográficas**

1. AGENO, W.; GALLUS, A. S.; WITTKOWSKY, A.; CROWTHER, M.; HYLEK, E. M.; PALARETI, G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, *Chest*, v. 141, 2 Suppl, e44S-e88S, 2012.
2. AIDIT, S.; SOH, Y. C.; YAP, C. S.; KHAN, T. M.; NEOH, C. F.; SHAHARUDDIN, S.; KASSAB, Y. W.; PATEL, R. P.; MING, L. C. 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.
3. ANSELL, J.; HIRSH, J.; HYLEK, E.; JACOBSON, A.; CROWTHER, M.; PALARETI, G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists, *Chest*, v.133, 6 Suppl, 160S-198S, 2008.
4. CAMM, A. J.; KIRCHHOF, P.; LIP, G. Y.; SCHOTTEN, U.; SVELIEVA, I.; ERNST, S.; VAN GELDER, I. C.; AL-ATTAR, N.; HINDRICKS, G.; PRENDERGAST, B.; HEIDBUCHEL, H.; ALFIERI, O.; ANGELINI, A.; ATAR, D.; COLONNA, P.; DE CATERINA, R.; DE SUTTER, J.; GOETTE, A.; GORENEK, B.; HELDAL, M.; HOHLOSER, S. H.; KOLH, P.; LE HEUZEY, J. Y.; PONIKOWSKI, P.; RUTTEN, F. H.

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, 2369-2429, 2010.

5. CHUGH, S. S.; HAVMOELLER, R.; NARAYANAN, K.; SINGH, D.; RIENSTRA, M.; BENJAMIN, E. J.; GILLUM, R. F.; KIM, Y. H.; MCANULTY, J. H.; ZHENG, Z. J.; FOROUZANFAR, M. H.; NAGHAVI, M.; MENSAH, G. A.; EZZATI, M.; MURRAY, C. J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study, *Circulation*, v. 129 n.8, 837-847, 2014.

6. CONNOLLY, S. J.; POGUE, J.; EIKELBOOM, J.; FLAKER, G; COMMERTFORD, P.; FRANZOSI, M. G.; HEALEY, J. S.; YUSUF, S. 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, 2029-37, 2008.

7. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução CFF nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília/DF, 25 setembro de 2013. Seção 1, p. 1-186, 2013.

8. CUSHMAN, M.; LIND, W.; ZAKAI, N.A. 2011 Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant: Associated Bleeding Complications in Adults. *Hematology*, 8th Edition, 2011.

9. FEINBERG, W. M.; BLACKSHEAR, J. L.; LAUPACIS, A.; KRONMAL, R.; HART, R. G. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation, Analysis and implications, *Arch Intern Med*, v. 155 n.5, 469-473, 1995.

10. GUYATT, G. H.; EIKELBOOM, J. W.; GOULD, M. K.; GARCIA, D. A.; CROWTHER, M.; MURAD, M. H.; KAHN, S. R.; FALCK-YTTER, Y.; FRANCIS, C. W.; LANSBERG, M. G.; AKL, E. A.; HIRSH, J. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, *Chest*, v.141, 2 Suppl, 2012.

11. HARRIS, P. A.; TAYLOR, R.; THIELKE, R.; PAYNE, J.; GONZALEZ, N.; CONDE, J. G. 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, 377-81, 2009.

12. HART, R. G.; PEARCE, L. A.; AGUILAR, M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation, *Ann Intern Med*, v.146, n.12, 857-867, 2007.

13. HORTON, J. D.; BUSHWICK, B. M. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation, *Am Fam Physician*, v.59, n.3, 635-46, 1999.

14. KATADA, Y.; NAKAGAWA, S.; MINAKATA, K.; ODAKA, M.; TAUE, H.; SATO, Y.; YONEZAWA, A.; KAYANO, Y.; YANO, I.; NAKATSU, T.; SAKAMOTO, K.; UEHARA, K.; SAKAGUCHI, H.; YAMAZAKI, K.; MINATOYA, K.; SAKATA, R.; MATSUBARA, K. Efficacy of protocol-based pharmacotherapy management on

anticoagulation with warfarin for patients with cardiovascular surgery, *J Clin Pharm Ther*, v.42, n.5, 591-597, 2017.

15. 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, 53-63, 2016.

16. LUTSEY, P. L.; NORBY, F. L.; ALONSO, A.; CUSHMAN, M.; CHEN, L. Y.; MICHOS, E. D.; FOLSOM, A. R. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study, *J Thromb Haemost*, v. 16, n.4, 670-679, 2014.

17. MARCATTO, L. R.; SACILOTTO, L.; BUENO, C. T.; FACIN, M.; STRUNZ, C. M.; DARRIEUX, F. C.; SCANAVACCA, M. I.; KRIEGER, J. E.; PEREIRA, A. C.; SANTOS, P. C. 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, 224, 2016.

18. MARCATTO, L. R.; SACILOTTO, L.; DARRIEUX, F. C.; HACHUL, D. T.; SCANAVACCA, M. I.; KRIEGER, J. E.; PEREIRA, A. C.; SANTOS, P. C. Age is associated with time in therapeutic range for warfarin therapy in patients with atrial fibrillation, *Oncotarget*, v.7 n.34, 54194-54199, 2016.

19. MOTYCKA, C.; KESGEN, C.; SMITH, S. M.; 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, 173-7, 2012.

20. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE (HHS). The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Office of the Surgeon General (US), 2008.

21. POKORNEY, S. D.; SIMON, D. N.; THOMAS, L.; FONAROW, G. C.; KOWEY, P. R.; CHANG, P.; SINGER, D. E.; ANSELL, J.; BLANCO, R. G.; GERSH, B.; MAHAFFEY, K. W.; HYLEK, E. M.; GO, A. S.; PICCINI, J. P.; PETERSON, E. D. 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, 141-8, 2015.

22. ROSENDAAL, F. R.; CANNEGIETER, S. C.; VAN DER MEER, F. J.; BRIET, E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy, *Thromb Haemost*, v.69, n.3, 236-239, 1993.

23. SANTOS, P. C.; DINARDO, C. L.; SCHETTERT, I. T.; SOARES, R. A.; KAWABATA-YOSHIHARA, L.; BENSENOR, I. M.; KRIEGER, J. E.; LOTUFO, P. A.; PEREIRA, A. C. CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms influence warfarin dose variability in patients on long-term anticoagulation, *Eur J Clin Pharmacol*, v.69, n.4, 789-797, 2013.

24. 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, 2418-27, 2010.

25. SAOKAEW, S.; SAPOO, U.; NATHISUWAN, S.; CHAIYAKUNAPRUK, N.; PERMSUWAN, U. Anticoagulation control of pharmacist-managed collaborative care versus usual care in Thailand. *Int J Clin Pharm*, v.34, n.1, 105-12, 2012.

26. SHANTSILA, E.; LIP, G. Y. Preventing Thrombosis to Improve Outcomes in Heart Failure Patients, *Prog Cardiovasc Dis*, v.58 n.4, 386-92, 2016.

27. SOARES, R. A.; SANTOS, P. C.; MACHADO-COELHO, G. L.; DO NASCIMENTO, R. M.; MILL, J. G.; KRIEGER, J. E.; PEREIRA, A. C. 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, 957-963, 2012.

28. TAVARES, L. C.; MARCATTO, L. R.; SANTOS, P. C. Genotype-guided warfarin therapy: current status, *Pharmacogenomics*, v.19, n.7, 667-685, 2018.

29. THE LANCET HEMATOLOGY EDITORIAL. Thromboembolism: an under appreciated cause of death, *Lancet Haematol*, v.2, n.10, 2015.

30. VEEGER, N. J.; PIERSMA-WICHERS, M.; TIJSSEN, J. G.; HILLEGE, H. L.; 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, *Br J Haematol*, v.128, n.4, 513-9, 2005.

31. VERRET, L.; COUTURIER, J.; ROZON, A.; SAUDRAIS-JANECEK, S.; ST-ONGE, A.; NGUYEN, A.; BASMADJIAN, A.; TREMBLAY, S.; BROUILLETTE, D.; DE DENUS, S. Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial, *Pharmacotherapy*, v.32, n.10, 871-9, 2012.

32. VIQUEZ-JAIKEL, A.; VICTORIA, H.-R.; RAMOS-ESQUIVEL, A. Improvement of time in therapeutic range with warfarin by pharmaceutical intervention, *Int J Clin Pharm*, v.39, n.1, 41-44, 2016.

33. WAN, Y.; HENEGHAN, C.; PERERA, R.; ROBERTS, N.; HOLLOWELL, J.; GLASZIOU, P.; BANKHEAD, C.; XU, Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, v.1, n.2, 84-91, 2008.

34. WELLS, P. S.; HOLBROOK, A. M.; CROWTHER, N. R.; HIRSH, J. Interactions of warfarin with drugs and food, *Ann Intern Med*, v.121, n.9, 676-683, 1994.

35. WHITE, H. D.; GRUBER, M.; FEYZI, J.; KAATZ, S.; TSE, H. F.; HUSTED, S.; ALBERS, G. W. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V, *Arch Intern Med*, v.167, n.3, 239-45, 2007.

36. 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.