

ESTUDO OBSERVACIONAL COM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM TRATAMENTO COM VARFARINA

OBSERVATIONAL STUDY WITH HOSPITALIZED PATIENTS TREATED WITH WARFARIN

Camile Nutti^{1*}; Daniel Fernandes²

¹Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, Joinville, Brasil.

²Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Farmacologia, Florianópolis, Brasil

*Autor correspondente: Camile Nutti, Rua Brasil, 387, bairro Saguacú, Joinville, SC, CEP: 89221561

Telefone: (47) 999942157

Email: camile_nutti@hotmail.com

RESUMO

A varfarina é um anticoagulante oral de ampla utilização, com diversas indicações na prática clínica. Entretanto, apresenta diversos inconvenientes que podem interferir no sucesso terapêutico, como por exemplo, a estreita faixa terapêutica, variabilidade na relação dose-resposta, extensa interação com medicamentos e alimentos, necessidade de controle laboratorial periódico e ajustes de dose frequentes. O objetivo deste trabalho foi identificar os potenciais interferentes na resposta à terapia anticoagulante oral com varfarina, bem como elaborar um protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico. O estudo observacional prospectivo foi realizado em um único centro, com grupo único de indivíduos, em hospital público geral. O recrutamento de pacientes ocorreu entre março e junho de 2021, com inclusão de pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo. Os desfechos analisados foram tempo de permanência hospitalar, tempo até razão normalizada internacional (RNI) alvo, manejo de doses e alta com RNI em faixa alvo, número de medicamentos e presença de potenciais interações medicamentosas. O tempo médio para atingir RNI alvo foi de 4,5 dias. Durante a internação 69,2% dos pacientes observados atingiram RNI alvo, entretanto apenas 50% tiveram alta com valores na faixa alvo para a indicação. A média de comorbidades por indivíduo foi de 4,38, e média de 9,4 medicamentos prescritos por paciente, com 4,8 potenciais interações medicamentosas por paciente. Os resultados observados apontam diversas oportunidades para a atuação do farmacêutico no cuidado a este paciente, de forma a contribuir para a qualidade e segurança deste tratamento.

Palavras-chave: Anticoagulante; Coeficiente Internacional Normalizado; Cuidado farmacêutico.

ABSTRACT

Warfarin is a widely used oral anticoagulant, with several indications in clinical practice. However, several inconveniences can interfere with therapeutic success, such as the narrow therapeutic range, variability in the dose-response relationship, extensive drug and food interactions, periodic laboratory control and frequent dose adjustments. Thus, the aim of this study was to identify potential interferences of oral anticoagulant therapy with warfarin and develop a pharmacotherapeutic follow-up protocol. It was a single center, prospective observational study, with a single group of individuals, conducted in a public hospital. The recruitment of patients was performed between

March and June 2021, including patients who met the inclusion criteria and accepted the invitation to participate in the study and signed an informed consent form. The outcomes studied were length of hospital stay, time to reach therapeutic levels, dose management for target international normalized ratio (INR) and discharge with INR in the target range, number of medications and presence of potential drug interactions. Median time to reach target INR was 4.5 days. During hospitalization 69.2% of the patients reached a target INR, however only 50% were discharged with INR values in the target range for the indication. The average of comorbidities per patient was 4.38, and an average of 9.4 drugs prescribed per patient was observed, with 4.8 potential drug interactions per patient. The observed results point to several opportunities for the pharmacist to promote patient care to contribute for the quality and safety of patients treatment.

Keywords: Anticoagulant; International Normalized Ratio; Pharmaceutical care.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida populacional e, conseqüentemente, o envelhecimento, constituem um fator de risco para doenças tromboembólicas. Os medicamentos anticoagulantes apresentam consistente evidência para uso no tratamento e prevenção destas condições. Mesmo com o surgimento de novos agentes anticoagulantes para uso clínico, a varfarina permanece sendo o anticoagulante oral de ampla aplicação por seu baixo custo e vasta experiência clínica. Seu emprego na prática clínica data de mais de 60 anos, sendo indicada no tratamento do tromboembolismo venoso (TEV), profilaxia do tromboembolismo na fibrilação atrial (FA), em pacientes com próteses cardíacas (valvares) e outras condições de risco (LORGA FILHO et al., 2013).

Apesar de ser o pilar da anticoagulação oral há décadas, o tratamento com varfarina apresenta uma série de inconvenientes que podem interferir no sucesso terapêutico e trazer riscos ao paciente, como alto número de potenciais interações medicamentosas, regime posológico que exige ajustes regulares, variabilidade individual na resposta ao tratamento e necessidade de monitorização laboratorial contínua, além de risco de sangramentos (DAHAL et al., 2016; GUIDONI, 2012).

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

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

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi identificar os potenciais interferentes na resposta à terapia anticoagulante oral com varfarina e elaborar um protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico que possa contribuir para o sucesso do tratamento.

MATERIAL E MÉTODO

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

O recrutamento de pacientes foi realizado no período compreendido entre março e junho de 2021. Foram incluídos no estudo pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes elegíveis deveriam atender aos seguintes critérios: pacientes internados, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, estar em terapia com varfarina, ter a razão normalizada internacional (RNI) fora da faixa terapêutica para a indicação. Não foram incluídos no estudo pacientes com as seguintes características: suspeita ou confirmação para Covid-19 (em fase de transmissão), em terminalidade (fim de vida) ou incapaz de se comunicar. Ao longo do estudo foi realizada coleta de dados no prontuário eletrônico dos pacientes utilizando informações da prescrição médica, das evoluções médicas e multiprofissionais e dos exames laboratoriais. O período de análise compreendeu desde a internação até a saída do paciente da unidade hospitalar.

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

As principais características e desfechos deste estudo foram analisados descritivamente. Os dados qualitativos foram descritos por meio de distribuição de frequência simples e percentual. Os dados quantitativos foram descritos como média ou mediana, acompanhadas pelo desvio padrão e intervalo interquartil, respectivamente. Foram avaliados dados demográficos e características clínicas, como a presença de comorbidades e indicação para o uso da varfarina. Os desfechos analisados foram tempo de permanência hospitalar, tempo para se alcançar níveis terapêuticos, manejo de dose para RNI alvo e alta com RNI em faixa alvo, número de medicamentos e presença de potenciais interações medicamentosas. A correlação de Pearson foi calculada para examinar a força das associações em variáveis quantitativas e normalmente distribuídas. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado significativo.

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

RESULTADOS

Durante o período do estudo 13 pacientes foram incluídos na análise, sendo 53,8% do sexo masculino (*n* = 7). A idade média observada foi $61,9 \pm 12,5$ anos e a faixa etária na qual foi alocada a maioria dos pacientes foi > 60 anos (61,5%). O principal desfecho clínico foi a alta hospitalar (92,3%). As principais indicações para o uso da varfarina no momento da internação foram: fibrilação atrial (*n* = 9; 69,2%), prótese valvar (*n* = 2; 15,4%) e eventos embólicos (*n* = 2; 15,4%). Seis (46,2%) participantes já faziam uso da varfarina previamente e sete (53,8%) fizeram uso do medicamento pela primeira vez durante a internação. Todos os participantes que já faziam uso da varfarina anteriormente tinham mais de 60 anos.

Em relação às doenças progressivas apresentadas pelos participantes, as mais comuns foram hipertensão arterial sistêmica (n=10; 76,9%) e fibrilação atrial (n = 9; 69,2%), seguidas por diabetes (n = 6; 46,2%) e insuficiência cardíaca (n= 5; 38,5%). Do total de pacientes, vale destacar que quatro (30,8%) tinham histórico de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico prévio e três (23,1%) tiveram infarto agudo do miocárdio prévio a atual internação. Os pacientes foram acompanhados por um período variável, incluindo-se dados desde o primeiro dia de internação até a saída da instituição hospitalar. A média de dias de internação foi de 16,2, sendo o mínimo de cinco dias e o máximo de 54 dias (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos e características clínicas dos participantes.

Caracterização dos participantes (n = 13)	n	%
Faixa etária (anos)		
18 – 60	5	38,5
> 60	8	61,5
Sexo		
Masculino	7	53,8
Feminino	6	46,2
Indicação de uso da varfarina		
Fibrilação atrial	9	69,2
Prótese valvar	2	15,4
Tromboembolismo pulmonar	1	7,7
Tromboembolismo venoso	1	7,7
Desfecho		
Alta hospitalar	12	92,3
Transferência	1	7,7
	Média	Desvio padrão
Idade	61,9	12,5
Número de comorbidades por participante	4,38	1,89
Dias de internação	16,2	13,4

Ao correlacionar as comorbidades com a idade dos indivíduos foi possível observar que, quanto maior a idade dos participantes, maior número de comorbidades apresentavam ($p < 0,05$). No teste de correlação linear foi possível também observar relação significativa ($p < 0,05$) entre número de medicamentos e comorbidades, indicando que quanto maior o número de doenças que um participante apresenta, mais complexa se torna sua prescrição.

Ao analisar as doses prescritas do medicamento, foi observado que a dose média ($4,9 \pm 2,25$) fica bem aproximada da dose de 5 mg, usualmente utilizada para inícios de tratamento. A dose média e por faixa podem ser visualizadas na **Tabela 2**. Ao comparar as doses de varfarina de participantes com idade superior a 60 anos, foi encontrada média de $4,9 \pm 2,2$ neste grupo e $5,0 \pm 2,7$ para participantes com menos de 60 anos, não apresentando diferença estatística significativa.

O valor médio da RNI dos pacientes sob tratamento com varfarina foi de 2,414, sendo a média para o sexo feminino equivalente a 2,803 e para o sexo masculino de 2,081 (**Tabela 3**).

Tabela 2 – Distribuição da dose média e faixa de dose de varfarina.

Dose de varfarina	n = 13	Medida de dispersão
Dose durante internação (mg/dia)		
Média	4,9	
Mediana	5	2,25(DP)
Mínima	2,5	1,25 (IIQ)
Máxima	10	
	n	%
Faixa de dose (mg/dia)		
≤ 2,5	3	23,1
> 2,5 a < 5,0	3	23,1
≥ 5,0 a < 7,5	5	38,5
≥ 7,5 a 10,0	2	15,4

DP: desvio padrão; IIQ: Intervalo Interquartil

Tabela 3 – Razão normalizada internacional por participante.

Razão Normalizada Internacional	n	%
Alvo RNI atingido durante internação		
Sim	9	69,2
Não	4	30,8
Alta com RNI na faixa para indicação		
Sim	6	50
Não	6	50
Alta com RNI acima da faixa	2	16,7
Alta com RNI abaixo da faixa	4	33,3
	Média	Desvio padrão
Tempo para RNI alvo em dias	4,5	2,20
Feminino	4,5	3,11
Masculino	4,5	1,29
Número de exames realizados por participante	5,3	3,88
RNI média	2,414	1,75
Feminino	2,803	2,52
Masculino	2,081	0,76
	Mediana	Intervalo interquartil
RNI mediana	1,943	0,83
Feminino	1,915	0,69
Masculino	1,943	1,02

Um participante foi transferido por complicações pela Covid 19 e na ocasião já não fazia uso de varfarina, por este motivo não foi incluído na avaliação da faixa da RNI na alta.

A RNI média para o sexo feminino foi fortemente influenciada por um valor de 14,4, sendo que, por ter apenas três exames realizados para a participante em questão e com dois valores altos, sua média individual foi de 7,703. Neste caso a mediana (1,915) é o valor que melhor representa os dados dos indivíduos deste grupo.

A faixa alvo para a RNI de todos os participantes observados foi estabelecida entre 2,0 e 3,0, conforme verificado nas evoluções médicas em prontuário. Dentre todos, nove (69,2%) atingiram

RNI alvo para a indicação em algum momento da internação, sendo quatro mulheres (44,4%) e cinco homens (55,6%). Apesar disso, nem todos tiveram os resultados do exame estabilizados. Destes, seis (66,7%) participantes atingiram níveis elevados de RNI (4,0 a 6,0: n = 3; 6,1 a 9,0: n = 2; > 9,1: n = 1). Dentre os nove participantes que chegaram ao alvo, seis (66,7%) tiveram alta com RNI na faixa proposta. Dois (16,7%) foram liberados com RNI em valor acima da faixa alvo especificada para a indicação, com orientações para seguimento ambulatorial. Quatro (33,3%) participantes não chegaram a atingir o alvo desejado durante a permanência hospitalar e receberam alta com RNI abaixo do alvo, também com orientações para seguimento ambulatorial.

Dos nove participantes que atingiram o alvo estabelecido para RNI, em apenas sete (77,8%) foi possível evidenciar o tempo em dias para o alvo, sendo a média de 4,6 dias \pm 2,4. Considerando os sete indivíduos em que foi evidenciado tempo para o alvo, foi possível determinar a dose em miligramas (mg) de varfarina utilizada para cada participante no período para que a RNI chegasse até a faixa desejada (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Dose total por participante para alvo da RNI.

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

Neste estudo a média de exames realizados por paciente foi de 5,3 \pm 3,88. Não foi observada concordância com a frequência proposta no protocolo institucional para a determinação de valores da RNI. Ao correlacionar o grupo de participantes que excedeu o alvo da RNI com os participantes que não chegaram ao alvo, foi possível observar que o primeiro teve uma média de realização de exames maior que o segundo (7 vs 3,9; correlação de Pearson, $p < 0,05$). Mesmo em participantes que tiveram exames solicitados com regularidade foi observado manejo das doses em desacordo com o proposto no protocolo institucional.

Para quatro participantes com RNI acima do alvo, no qual a recomendação seria omitir a dose seguinte, houve um atraso de 24 horas até que a conduta fosse tomada. Para um participante a demora foi de 48 horas. De forma inversa, também houve atraso na reintrodução do medicamento. Um participante que estava com RNI elevado teve medicamento suspenso por três dias consecutivos, tendo RNI retornado para a faixa alvo no terceiro dia. Neste dia a dose não precisaria permanecer suspensa e a ausência da dose ocasionou uma queda da RNI abaixo da faixa alvo. Após este fato, o tempo para o participante voltar a atingir a faixa alvo foi de nove dias com dose diária de 2,5 mg de varfarina.

Com relação ao uso de medicamentos, foi encontrada uma média de 9,4 \pm 2,97 medicamentos prescritos por participante. A média de medicamentos e interações pode ser vista na **Tabela 5**. Ao considerar interações medicamentosas foi verificada uma média de 4,8 \pm 2,49 potenciais interações por participante.

Tabela 5 – Medicamentos e interações medicamentosas por participante.

Medicamentos	Média	Desvio padrão
Total de medicamentos por participante	9,4	2,97
Feminino	10	2,33
Masculino	8,8	3,51
Interações		
Potenciais interações medicamentosas por participante	4,8	2,49
Feminino	4,0	2,76
Masculino	5,4	2,23

Na avaliação das prescrições, foi observado que todos os participantes receberam, em algum momento durante a internação, ao menos um medicamento com potencial de interação com a varfarina. O máximo de interações observadas foi de oito para dois participantes e o mínimo foi de uma interação para outro participante. Foram detectados 22 medicamentos com potencial de interação. As potenciais interações medicamentosas com varfarina encontradas no estudo podem ser visualizadas na **Tabela 6**. Estas foram analisadas e classificadas conforme sua categoria e severidade utilizando a base de dados Lexicomp® Drug Interactions. Quanto à categoria, são classificadas em: A – nenhuma interação conhecida; B – nenhuma ação necessária; C – monitorar terapia; D – considerar modificação da terapia; X – evitar combinação. Já em relação à severidade, são classificadas em maior, moderada e menor (**Quadro 1**). A grande maioria das interações (91%) encontradas potencializam o efeito anticoagulante da varfarina, enquanto apenas 9% reduzem seu efeito.

Tabela 6 – Potenciais interações medicamentosas e sua ação sobre a varfarina.

Potencializa o efeito (n = 20)	Ocorrência	Categoria de risco	Severidade
ácido acetilsalicílico	6	D	maior
alopurinol	2	D	moderada
amitriptilina	2	C	moderada
ampicilina+sulbactam	2	C	moderada
cetoprofeno	1	D	moderada
clopidogrel	2	C	maior
digoxina	2	B	menor
dipirona	3	D	moderada
enoxaparina	6	C	moderada
fluoxetina	2	C	moderada
heparina	3	C	moderada
hidrocortisona	1	C	moderada
lactulose	1	C	moderada
levotiroxina	1	C	moderada
metronidazol	1	D	maior
omeprazol	5	C	moderada
paracetamol	2	C	moderada
piperacilina+tazobactam	1	C	moderada
quetiapina	1	C	moderada
sinvastatina	8	C	moderada
Reduz o efeito (n = 2)			
espironolactona	7	B	moderada
metformina	1	C	moderada

Quadro 1 – Classificação da severidade de interações medicamentosas.

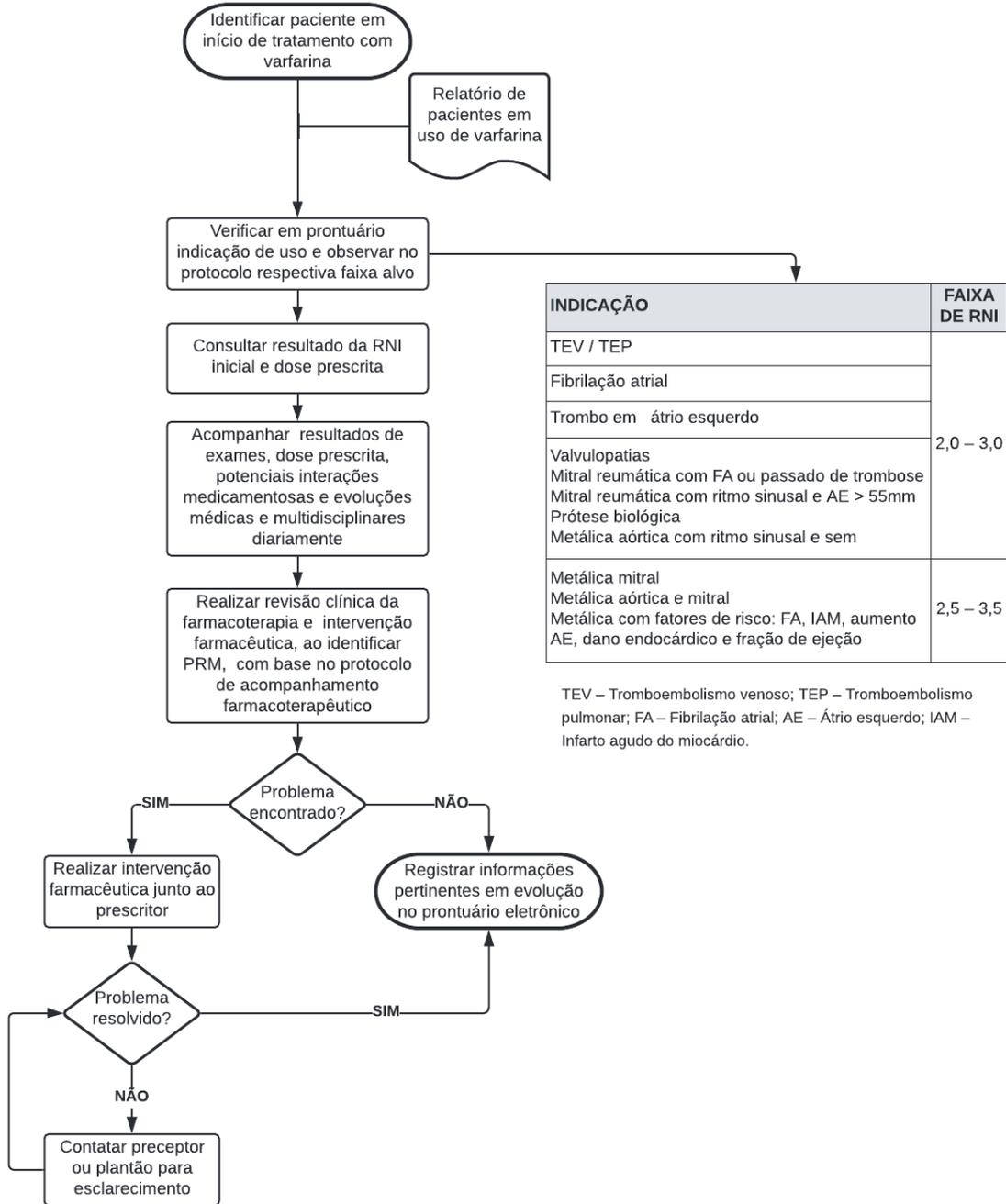
Grau de severidade	Descrição
Maior	Interação pode ser fatal e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir eventos adversos graves.
Moderada	Interação pode resultar na exacerbação da condição do paciente e/ou exigir modificação na terapia.
Menor	Interação com efeitos clínicos limitados. Pode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

Fonte: Adaptado de Armahizer *et al.*, 2013 prospective evaluation of DDIs at a large, tertiary care academic medical center in a 10-bed cardiac intensive care unit (CCU).

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

A partir da observação e percepção da grande variabilidade da resposta ao anticoagulante varfarina e com base em todos os desfechos observados, foi possível elaborar um fluxo de trabalho, que determina os passos a serem seguidos durante o acompanhamento (**Figura 2**).

Figura 2 – Fluxo de trabalho para acompanhamento farmacoterapêutico de paciente em uso de varfarina.



DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes (61,5%) encontravam-se com mais de 60 anos, sendo tal resultado esperado, considerando que comorbidades e processos tromboembólicos apresentam maior prevalência com a idade avançada (BORGIO; SANCHES; KIHARA, 2013).

Outros estudos realizados, que procuraram identificar o diagnóstico para indicação da varfarina, também apontaram a fibrilação atrial como o principal diagnóstico médico que leva os pacientes a iniciarem a anticoagulação oral, seguida por eventos embólicos e uso de prótese valvar (KITAHARA et al., 2014; LONG et al., 2010).

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

Dentre as comorbidades mais encontradas no estudo está a hipertensão arterial sistêmica, a qual, por si só, compõe um fator de risco para sangramentos em pacientes anticoagulados (HINDRICKS et al., 2021) e está associada com maior risco de AVC e sangramentos em pacientes com FA (ZHENG et al., 2019). Dados semelhantes no tocante a comorbidades foram observados em outros estudos com pacientes anticoagulados (LASTÓRIA et al., 2014; KITAHARA et al., 2014).

Foram encontrados poucos estudos que relatassem o tempo necessário para pacientes atingirem a faixa terapêutica desejada. A análise mais comumente encontrada é a que avalia o TTR (do inglês *Time in Therapeutic Range*), ou seja, quanto tempo o paciente permanece na faixa terapêutica pretendida durante o tratamento (PIVATTO JÚNIOR et al., 2017) in addition to relating the score obtained with the occurrence of adverse events in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF. Pelo curto período de acompanhamento esta análise não foi realizada neste estudo. Os estudos que mensuram tempo para alvo, em geral, avaliam a diferença de tempo usando doses distintas (5 e 10 mg). Crowther e colaboradores (1999), bem como Quiroz e colaboradores (2006) observaram tempo médio de 5 dias para o alvo (sem diferença significativa entre as doses), resultado semelhante ao encontrado neste estudo que obteve média de 4,6 dias para o alvo.

Em outro estudo, autores relataram que o tempo médio para o alvo terapêutico foi significativamente menor quando utilizada uma dose de ataque de 10 mg em comparação com a dose de 5 mg (4,2 vs 5,6 dias) (KOVACS et al., 2003). Pode-se observar dados semelhantes para os participantes que tiveram dose inicial de 10 mg, tendo, de fato, uma média menor de tempo para atingir alvo em relação a participantes com dose de 5 mg (3 vs 4,3 dias).

No acompanhamento de pacientes em clínica de anticoagulação, alguns autores observaram que apenas 16% dos pacientes atingiram a faixa alvo nos primeiros cinco dias de tratamento. Concluíram que a dose de varfarina durante a segunda e terceira semanas foram altamente preditiva da “dose estável” dos pacientes, já que 84% atingiram o alvo até o 14º dia e 98% até o 21º dia de tratamento e que não é necessariamente a mesma dose requerida para atingir o nível terapêutico da RNI (MOHEBBI; HONARVAR; BEHZADI, 2008). Esses dados atestam a dificuldade de se atingir o alvo em curtos períodos e mostram a importância do acompanhamento do paciente em uso de anticoagulação oral mesmo após a alta hospitalar e, de fato, pode-se observar nos prontuários dos participantes estudados que todos receberam orientações para continuar seguimento em ambulatório após a alta.

Ao observar a dose média (em mg) por participante ($4,9 \pm 2,25$) e mediana (5), encontrou-se estudo que obteve dado semelhante com média de $5,1 \pm 1,8$ mg e mediana de 5 mg (GUIDONI, 2012). Estes números demonstram que a terapêutica está em conformidade com as doses sugeridas em diretrizes nacionais e internacionais para o início de tratamento com varfarina. Apesar de não ter

sido observada uma diferença relevante entre as médias de dose de varfarina de participantes com idade superior a 60 anos ($4,9 \pm 2,2$) com pacientes com menos de 60 anos ($5,0 \pm 2,7$), estudos recomendam que idosos recebam doses mais baixas de varfarina. Em duas meta-análises foram observadas evidências de que doses iniciais mais baixas são mais adequadas para idosos, levando a menor ocorrência de RNI elevada (HENEGHAN et al., 2010; KEELING et al., 2011; MAHTANI et al., 2012) and current evidence is lacking to determine the optimal strategy for initiation of therapy. Methods: We included randomized controlled trials in patients commencing anticoagulation with warfarin, comparing different loading dose or different regimens. We searched Medline, EMBASE, the Cochrane Library and the NHS Health Economics Database up to June 2009. Primary outcomes were time to stable INR and adverse events. We summarised results as proportion of INRs in range from date of initiation and compared dichotomous outcomes using relative risks (RR). Isso consolida o observado neste estudo, pois, para três participantes idosos, a equipe médica optou por iniciar o tratamento com dose de 2,5 mg por dia. Tal ajuste é justificado, pois a necessidade de doses mais baixas pode estar relacionada com a menor capacidade de metabolização em idosos. Os ajustes subsequentes foram realizados com base em resultados da RNI.

Do ponto de vista farmacológico, possíveis razões para que alguns participantes não tenham atingido a faixa alvo do tratamento com varfarina e/ou não tenham mantido os exames no alvo são a ocorrência de potenciais interações medicamentosas, que podem diminuir ou potencializar a ação anticoagulante do medicamento, além da estreita faixa terapêutica da varfarina, que impõe desafio à equipe de saúde na determinação da dose ideal, bem como a variabilidade individual dos indivíduos em relação à resposta ao tratamento. Estes aspectos podem interferir no tratamento de forma que o participante atinja níveis supraterapêuticos do medicamento, representado neste estudo pelos participantes que extrapolaram os valores desejados da RNI.

A alta de paciente em uso de varfarina sem o alvo da RNI estável não se fazia comum na instituição há alguns anos. A prática clínica prezava por seguir o protocolo institucional que determina a alta do paciente que, a partir do sétimo dia de tratamento, tivesse duas medições da RNI consecutivas no alvo.

Entretanto, a pandemia da Covid 19 influenciou nesta decisão por dois motivos: a escassez de leitos não Covid disponíveis, fazendo com que fosse ainda mais importante a gestão da alta para o giro de leitos nas unidades hospitalares, de forma que haja leitos disponíveis para atender à demanda e, ainda, a necessidade de minimizar o tempo de exposição do paciente a uma potencial contaminação pelo vírus em ambiente hospitalar. Entretanto, apesar do esforço compreensível, esta prática pode causar uma série de inconvenientes, especialmente na definição da dose semanal calculada para o paciente, já que a RNI não está estabilizada e a resposta do paciente ao tratamento é ainda imprevisível.

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

Em todos os estudos os eventos hemorrágicos mais graves ocasionaram o óbito de pacientes. De forma equivalente, também existe risco associado à RNI abaixo da faixa alvo. Os quatro pacientes que foram liberados com valores de RNI menores que o alvo estabelecido podem ficar suscetíveis a eventos tromboembólicos, tal qual foi observado em estudo no qual 46 pacientes com evento isquêmico apresentaram RNI subterapêutica média de 1,7 (CAO et al., 2017).

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

Para dois participantes não foi possível visualizar o tempo ou estabelecer a dose necessária para atingir a faixa alvo. Para um dos participantes o motivo foi o grande intervalo ocorrido entre as solicitações de exames. Por seis dias não houve solicitação de tempo de protrombina (TP), sendo que a RNI no primeiro exame era de 1,332, e, no exame seguinte, após seis dias, a RNI foi de 5,020. Foi o mais longo período observado entre solicitações.

Neste intervalo o participante recebeu a dose diária de 5 mg de varfarina. Na ocasião deste resultado a varfarina foi suspensa da prescrição, tendo sido administrada vitamina K (fitomenadiona) por via oral durante três dias para a reversão do efeito do anticoagulante e redução da RNI. Para o segundo participante, o motivo pelo qual não foi possível determinar o tempo para chegada ao alvo, foi que no primeiro exame realizado sua RNI foi 6,490, o que possivelmente se deve ao fato de o participante já fazer uso prévio da varfarina. Após esta medição o mesmo permaneceu recebendo por dois dias consecutivos a dose de 2,5 mg de varfarina, o que resultou em RNI de 14,40 no terceiro dia, sendo a conduta do prescritor a suspensão do medicamento e administração de 30 mg de fitomenadiona por via oral para reversão dos efeitos da varfarina e redução da RNI. Após dois dias da suspensão da varfarina o participante retornou ao alvo.

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

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

Neste aspecto, o papel do farmacêutico no acompanhamento destes participantes poderá ser de grande auxílio, particularmente nas situações supracitadas. Ao observar os exames laboratoriais

diariamente e acompanhar a prescrição o farmacêutico poderá intervir junto ao prescritor e colaborar para a decisão da melhor conduta para o paciente no tempo adequado, melhorando, desta forma, os desfechos no uso do anticoagulante oral. Tal fato foi observado em estudo que buscou determinar se o monitoramento da terapia com varfarina por um farmacêutico beneficiaria uma instituição de cuidados de longo prazo, mantendo os pacientes dentro da faixa terapêutica de RNI mais consistentemente. Os autores observaram que RNI de paciente acompanhado por farmacêuticos permaneceu dentro da faixa terapêutica por mais tempo do que acompanhados exclusivamente por médicos (58,7% vs 47,1 correlação de Pearson, $p < 0,05$) (MOTYCKA et al., 2012).

Estudos recentes demonstram que a varfarina está frequentemente envolvida em interações com outros medicamentos (HARSKAMP et al., 2019; OLSEN; SLETVOLD, 2018; PICCINI et al., 2016; FONTANA, 2013; CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006). De forma similar ao observado na literatura, neste estudo, observou-se que a varfarina apresentou potencial interação com ao menos um medicamento prescrito e, ao correlacionar o número de medicamentos com a ocorrência de potenciais interações medicamentosas, foi possível observar que, para os participantes que tinham menos de 7 medicamentos por prescrição, a média foi menor do que para o grupo de participantes que tinha 7 medicamentos ou mais por prescrição ($3 \pm 1,4$ vs $5,6 \pm 2,5$). Este fato demonstra que quanto maior o número de medicamentos prescritos, maior a possibilidade de ocorrer potenciais interações medicamentosas.

Estudo recente que avaliou interações medicamentosas em 801 pacientes com polifarmácia, definida como o uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos, (MASNOON et al., 2017), também encontrou uma alta prevalência (81,8%) de potenciais interações com severidade moderada (NUSAIR et al., 2020), semelhante ao encontrado neste estudo (81,7%). Outro estudo encontrou 18,3% de potenciais interações de severidade maior (AL-QEREM et al., 2018), valor aproximado ao observado neste estudo (15%).

Dentre as interações observadas neste estudo que ocasionam potencialização da ação do anticoagulante, a sinvastatina foi o medicamento mais frequentemente prescrito. Dos 13 participantes, oito faziam uso concomitante de sinvastatina e varfarina. Estes medicamentos são comumente coadministrados a pacientes com doenças cardiovasculares. Shaik e colaboradores (2016) realizaram estudo que investigou a etiologia das interações medicamentosas entre o anticoagulante oral e o hipolipemiante por meio da verificação do deslocamento da ligação da varfarina da proteína plasmática e da inibição da metabolização da varfarina na presença de estatinas. O estudo demonstrou que a presença da sinvastatina foi capaz de deslocar a ligação da proteína plasmática da S-varfarina e que a inibição da CYP causa significativa interação entre estes medicamentos. Outros estudos observaram pequena alteração na RNI na presença de estatinas, portanto consideram a interação de limitada relevância clínica, mas concluem que, considerando a estreita faixa terapêutica da varfarina, o tratamento concomitante deve ser acompanhado por um monitoramento mais frequente (ENGELL et al., 2020; ANDERSSON; MANNHEIMER; LINDH, 2019).

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

cardíacas mecânicas (NISHIMURA et al., 2017; O'GARA et al., 2013; YOU et al., 2012). A associação do anticoagulante com o ácido acetilsalicílico aumenta o risco de hemorragia, pois este último inibe a agregação plaquetária. Em estudo que avaliou o impacto da interação deste com a varfarina no tempo na faixa terapêutica (TTR) observou-se que os pacientes em uso de ácido acetilsalicílico tiveram TTR significativamente reduzidos em relação aos pacientes que não faziam uso deste, e ainda apresentaram um aumento associado de sangramentos (BOYCE et al., 2018).

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

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

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

CONCLUSÕES

Foi possível identificar, por meio deste estudo, potenciais interferências na resposta à terapia anticoagulante oral que possivelmente contribuíram para a dificuldade no manejo, tal como a variabilidade da resposta individual ao tratamento, o difícil ajuste das doses frente aos resultados da RNI, bem como a presença de potenciais interações medicamentosas relevantes. O estudo aponta diversas oportunidades para a atuação do farmacêutico no cuidado ao paciente em uso de varfarina e contribuirá para o planejamento de ações e para a melhoria contínua da qualidade e segurança deste tratamento. A aplicação prática do protocolo desenvolvido como fruto deste estudo para o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina pautará os cuidados farmacêuticos que poderão contribuir para o sucesso e segurança do tratamento medicamentoso.

REFERÊNCIAS

AL-QEREM, W. et al. The prevalence of drug-drug interactions and polypharmacy among elderly patients in Jordan. **Biomedical Research**, v. 29, n. 12, p. 2561–2569, 2018.

- ANDERSSON, M. L.; MANNHEIMER, B.; LINDH, J. D. The effect of simvastatin on warfarin anticoagulation: a swedish register-based nationwide cohort study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 10, p. 1387–1392, 2019.
- ARMAHIZER, M. J. et al. Comparing drug-drug interaction severity ratings between bedside clinicians and proprietary databases. **ISRN Critical Care**, v. 2013, n. 347346, p. 1–6, 2013.
- BARBOSA, R. et al. Atenção farmacêutica a pacientes em uso de varfarina. **Saúde & Ciência Em Ação**, v. 4, n. 1, p. 47–70, 2018.
- BLIX, H. S. et al. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients. **Pharmacy Practice**, v. 8, n. 1, p. 50–55, 2010.
- BORGO, F. L.; SANCHES, D. C. N.; KIHARA, D. C. Predição do risco futuro de tromboembolismo venoso em idosos no ambulatório. **Revista Geriatria & Gerontologia**, v. 7, n. 4, p. 274–278, 2013.
- BOYCE, M. L. et al. Impact of aspirin on warfarin control as measured by time in therapeutic range. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 123, n. 4, p. 504–508, 2018.
- CAO, C. et al. In Potential stroke patients on warfarin, the international normalized ratio predicts ischemia. **Cerebrovascular Diseases Extra**, v. 7, n. 2, p. 111–119, 2017.
- COLET, C. F.; AMADOR, T. A.; HEINECK, I. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina: uma revisão da literatura. **Revista Contexto & Saúde**, v. 1732, n. 32, p. 134–143, 2017.
- CROWTHER, M. A. et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 1, p. 46–48, 1999.
- CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 3, p. 427–433, 2006.
- DAHAL, K. et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. **Chest**, v. 149, n. 4, p. 951–959, 2016.
- ENGELL, A. E. et al. Drug-drug interaction between warfarin and statins: a danish cohort study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 2, p. 694–699, 2020.
- FONTANA, V. B. **Estudo da frequência de interação medicamentosa em prescrições médicas contendo medicamentos de baixo índice terapêutico**. 2013, 46 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia), Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, RS, 2013.
- GOMES, T. et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. **Cmaj**, v. 185, n. 2, p. 121–127, 2013.
- GUIDONI, C. M. **Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: análise do risco de interações medicamentosas e reações adversas**. 2012. 102 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.
- HARRISON, L. et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 2, p. 133–136, 1997.

- HARSKAMP, R. E. et al. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 33, n. 5, p. 615–623, 2019.
- HENEGHAN, C. et al. Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 10, n. 18, p. 1–12, 2010.
- HINDRICKS, G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European Heart Journal**, v. 42, n. 5, p. 373–498, 2021.
- HYLEK, E. M. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. **Circulation**, v. 115, n. 21, p. 2689–2696, 2007.
- JOHNSON, J. A. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 90, n. 4, p. 625–629, 2011.
- KEELING, D. M. et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. **British Journal of Haematology**, v. 154, n. 3, p. 311–324, 2011.
- KITAHARA, S. T. et al. Avaliação da variação de razão normalizada internacional em pacientes anticoagulados através de metodologia diferenciada. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 27, n. 5, p. 342–348, 2014.
- KOVACS, M. J. et al. Comparison of 10mg and 5mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. **Annals of Internal Medicine**, v. 138, n. 9, p. 714–719, 2003.
- LASTÓRIA, S. et al. Comparação da dose inicial de 5 mg ou 10 mg para o início da terapia com varfarina. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 1, p. 12–17, 2014.
- LONG, A. L. et al. Characteristics of ambulatory anticoagulant adverse drug events: A descriptive study. **Thrombosis Journal**, v. 8, n. 5, p. 9–13, 2010.
- LORGA FILHO, A. M. et al. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 3 Suppl 3, p. 1–95, 2013.
- MAHTANI, K. R. et al. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation (Review). **The Cochrane Library**, n. 12, p. 1–44, 2012.
- MASNOON, N. et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC Geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2017.
- MOHEBBI, A.; HONARVAR, M.; BEHZADI, A. Time Trend in outpatient warfarin therapy based on international normalization ratio. **Iranian Heart Journal**, v. 9, n. 3, p. 37–41, 2008.
- MOTYCKA, C. et al. Potential benefits of warfarin monitoring by a clinical pharmacist in a long term care facility. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 33, n. 2, p. 173–177, 2012.
- NISHIMURA, R. A. et al. AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. **Circulation**, v. 135, n. 25, p. 1159–1195, 2017.

- NUSAIR, M. B. et al. The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 2, p. 155–160, 2020.
- O'GARA, P. T. et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation**, v. 127, n. 4, p. 362–425, 2013.
- O'REILLY, R. A. Spironolactone and warfarin interaction. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 198–201, 1980.
- OLSEN, R. M.; SLETVOLD, H. Potential drug-to-drug interactions: a cross-sectional study among older patients discharged from hospital to home care. **Safety in Health**, v. 4, n. 1, p. 1–8, 2018.
- PICCINI, J. P. et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 352–360, 2016.
- PIVATTO JÚNIOR, F. et. al. SAME-TT2R2 score in the outpatient anticoagulation clinic to predict time in therapeutic range and adverse events. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 108, n. 4, p. 290–296, 2017.
- POTPARA, T. S.; FERRO, C. J.; LIP, G. Y. H. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, n. 5, p. 337–351, 2018.
- QUIROZ, R. et al. Comparison of a Single end point to determine optimal initial warfarin dosing (5 mg versus 10 mg) for venous thromboembolism. **American Journal of Cardiology**, v. 98, n. 4, p. 535–537, 2006.
- RIKALA, M. et al. Natural history of bleeding and characteristics of early bleeders among warfarin initiators – a cohort study in Finland. **Clinical Epidemiology**, v. 8, p. 23–33, 2016.
- RUFF, C. T. Pharmacogenetics of warfarin therapy. **Clinical Chemistry**, v. 64, n. 11, p. 1558–1559, 2018.
- SCHNABEL, R. B. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. **The Lancet**, v. 386, n. 9989, p. 154–162, 2015.
- SERRANO JÚNIOR, C. V. et al. Posicionamento sobre antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 1, p. 111–134, 2019.
- SHAIK, A. N. et al. Mechanism of Drug-Drug Interactions between Warfarin and Statins. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 6, p. 1976–1986, 2016.
- YACOBI, A. et al. Who needs individual bioequivalence studies for narrow therapeutic index drugs? A case for warfarin. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 40, n. 8, p. 826–835, 2000.
- YOU, J. J. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 SUPPL., p. e531S–e575S, 2012.
- ZHENG, Y. et al. Novel oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and hypertension: a meta-analysis. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 19, n. 5, p. 477–485, 2019.