

Variáveis antropométricas, clínicas e medicamentosas de usuários de varfarina após acompanhamento farmacoterapêutico

Anthropometric, clinical and drug variables of warfarin users after pharmacotherapeutic follow-up

Greissi Tatieli Franke Tremêa¹, Karine Raquel Uhdich Kleibert², Paula Lorenzoni Nunes³, Keli Jaqueline Staudt⁴, Aline Schneider⁵, Christiane de Fátima Colet^{6*}

¹Graduada em Estética e Cosmética, Universidade do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI, Mestranda do Programa de Pós Graduação em Atenção Integral à Saúde – UNIJUI; ²Farmacêutica – UNIJUI; ³Farmacêutica e Mestranda do Programa de Pós Graduação Sistemas Ambientais e Sustentabilidade – UNIJUI; ⁴Farmacêutica, Mestra em Ciências Médicas – UNIJUI; ⁵Farmacêutica, Mestra em Atenção Integral à Saúde – UNIJUI; ⁶Farmacêutica – UNIJUI, Mestre e Doutora em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Professora Adjunto e Docente Permanente do Programa de Pós Graduação em Atenção Integral à Saúde e do Programa de Pós- Graduação em Sistemas Ambientais e Sustentabilidade – UNIJUI

Resumo

Introdução: a varfarina é um medicamento anticoagulante para o tratamento de doenças cardíacas, tromboembólicas e de hipercoagulabilidade. É considerado potencialmente perigoso devido à janela terapêutica estreita e grande variabilidade de resposta.

Objetivo: avaliar o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico sobre o uso de medicamentos e interações medicamentosas de pacientes do sistema público de saúde que fazem uso de varfarina, bem como associar o acompanhamento às medidas clínicas de pressão arterial e o índice de massa corporal. **Metodologia:** 47 pacientes participaram da pesquisa, onde foi realizado um ensaio clínico randomizado de dois braços, paralelo e controlado, que compara o grupo intervenção (n=23), através do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes do sistema público de saúde do município de Ijuí que fazem uso de varfarina, com um grupo controle (n=24), sem acompanhamento farmacoterapêutico. **Resultados:** neste estudo não foi demonstrada associação do acompanhamento farmacoterapêutico e medidas antropométricas como IMC e circunferência abdominal, mas verifica-se a alta prevalência dessas variáveis alteradas, como sobrepeso e obesidade. Houve melhora da pressão arterial no grupo intervenção em comparação ao grupo controle, o que demonstra o benefício do acompanhamento. **Discussão:** o controle da anticoagulação pode ser prejudicado por alimentação, uso de medicamentos, idade e doenças associadas, e seu uso requer o monitoramento dos níveis de INR e avaliação da adesão ao tratamento. **Conclusão:** os usuários de varfarina estão suscetíveis a sangramentos, tromboes, interações medicamentosas, além dos próprios fatores de risco decorrentes da obesidade, hipertensão e adiposidade abdominal, sendo fundamental o acompanhamento destes pacientes para se evitar possíveis efeitos negativos da medicação.

Palavras-chaves: varfarina; interações medicamentosas; circunferência abdominal; obesidade; hipertensão.

Abstract

Introduction: warfarin is an anticoagulant for treating heart, thromboembolic and hypercoagulable diseases. It is considered potentially dangerous due to its narrow therapeutic window and wide response variability. **Objective:** to evaluate the impact of pharmacotherapeutic follow-up on the use of medications and drug interactions in patients in the public health system who use warfarin, as well as to associate follow-up with clinical measurements of blood pressure and body mass index. **Methodology:** 47 patients participated in the research, where a randomised clinical trial of two arms, parallel and controlled, was carried out, which compares the intervention group (n=23) through pharmacotherapeutic follow-up in patients of the public health system of the municipality of Ijuí who make use of warfarin, with a control group (n=24), without pharmacotherapeutic follow-up. **Results:** in this study, no association was demonstrated between pharmacotherapeutic follow-up and anthropometric measures such as BMI and abdominal circumference, but there was a high prevalence of these altered variables, such as overweight and obesity. There was an improvement in blood pressure in the intervention group compared to the control group, demonstrating the benefit of follow-up. **Discussion:** anticoagulation control can be impaired by diet, medication use, age and associated diseases, and its use requires monitoring INR levels and assessing treatment adherence. **Conclusion:** warfarin users are susceptible to bleeding, thrombosis, and drug interactions, in addition to the risk factors resulting from obesity, hypertension and abdominal adiposity, and monitoring these patients is essential to avoid possible adverse effects of the medication.

Keywords: warfarin; drug interactions; abdominal circumference; obesity; hypertension.

Correspondente/Corresponding: *Christiane de Fátima Colet – End: Rua do Comércio, 3000 - Bairro Universitário, Ijuí - RS, 98700-000. – Tel: (55) 3332-0200 (55) 9656-3288 – E-mail: chriscolet@yahoo.com.br ou christiane.colet@unijui.edu.br

INTRODUÇÃO

A varfarina representa uma das principais estratégias terapêuticas farmacológicas de prevenção e tratamento de doenças cardíacas, tromboembólicas e de hipercoagu-

tabilidade (PARRETT *et al.*, 2018). Este anticoagulante oral é o prescrito com maior frequência na atenção primária à saúde pela eficácia comprovada e baixo custo, contudo, é considerado um medicamento potencialmente perigoso devido à janela terapêutica estreita e grande variabilidade de resposta (PARRETT *et al.*, 2018). Seu uso requer o monitoramento dos níveis de anticoagulação, avaliação da adesão ao tratamento e educação do paciente quanto aos cuidados durante o tratamento (PARRETT *et al.*, 2018; SILVA, 2012).

A varfarina está entre os fármacos com maior número de interações medicamentosas (IM) (SOUZA *et al.*, 2017). As complicações mais importantes e frequentes que podem ocorrer com o uso da varfarina são as hemorragias (MEIRELLES; NETO; OLIVEIRA, 2016; IBM MICROMEDEX, 2020) sendo estas mais frequentes em pacientes polimedicados e suscetíveis a IM.

A partir de um acompanhamento farmacoterapêutico (AF) para paciente anticoagulado, busca-se que estes estejam bem-informados sobre os riscos e benefícios desta terapia, procurando garantir o entendimento de como utilizar corretamente o medicamento, que compreendam a importância do acompanhamento regular, além de receber informações que lhes permitam reconhecer sinais clínicos de eventos adversos e riscos de uso

incorreto deste medicamento (ALPHONSA *et al.*, 2015).

Nesse sentido, o estudo teve como objetivo avaliar o impacto do AF sobre o uso de medicamentos e IM de pacientes que fazem uso de varfarina do Sistema Público de Saúde, bem como associar o acompanhamento com nível de pressão arterial (PA), o índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA).

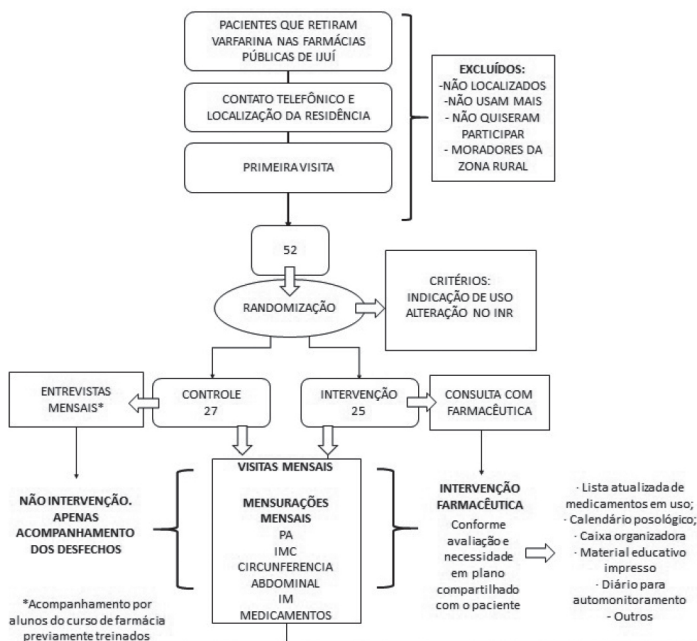
METODOLOGIA

Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado de braços, paralelo, controlado, unicégo, que compara o AF em pacientes que fazem uso de varfarina do Sistema Público de Saúde do município de Ijuí, RS, com um grupo controle, sem acompanhamento farmacoterapêutico. O fluxograma do procedimento de randomização está descrito na Figura 1.

Este estudo está vinculado à pesquisa da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul intitulada “Avaliação da eficácia de um protocolo para pacientes anticoagulados do sistema público de saúde no município de Ijuí, RS”, com número de parecer do CEP 1.850.054/2016 e aprovado no edital PPSUS/FAPERGS 002/2017.

Figura 1 – Fluxograma dos métodos do estudo.



Fonte: Autoria própria.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os pacientes foram recrutados por intermédio do registro de pacientes em uso crônico de varfarina, que retiram este medicamento nas Unidades de Saúde de Ijuí/

RS/Brasil. Os critérios de inclusão foram: pacientes em uso de varfarina para doenças crônicas, ambos os sexos, acima de 18 anos, residir na área urbana do município de Ijuí, ter consultado em alguma Unidade de Saúde do

município, ter recebido pelo menos 7 visitas de acompanhamento durante o período do estudo. Os critérios de exclusão foram: pacientes que residem na zona rural do município, aqueles que pararam de fazer uso de varfarina antes da primeira entrevista do acompanhamento, e que não concordarem em assinar o Termo de consentimento livre e esclarecido e participar da pesquisa.

Tamanho da amostra e randomização

Foram identificados 52 pacientes, e destes 47 elegíveis para a pesquisa, foram randomizados, sendo 24 pacientes no grupo controle (GC) e 23 pacientes no grupo intervenção (GI). Para randomização, utilizou-se programa Microsoft Excel Software 2016, por randomização simples. Para minimizar vieses de pesquisa, os grupos foram estratificados de acordo com a indicação de uso da varfarina e considerando apresentar alteração no INR, dados estes obtidos na primeira entrevista, antes do início do acompanhamento. A sequência de alocação randomizada foi gerada pelos proponentes da pesquisa, considerando que não houve cegamento dos pesquisadores, contudo os pacientes que participaram da pesquisa foram cegos. Abaixo estão descritos os procedimentos realizados em ambos os grupos, conforme a randomização em controle e intervenção.

O acompanhamento do GC foi realizado por pesquisadores, previamente treinados, mensalmente, no seu domicílio. Os pacientes foram avaliados utilizando o mesmo protocolo do GI, porém este grupo não recebeu o acompanhamento/intervenção farmacêutica.

O GI recebeu a intervenção, ou seja, o AF. Bem como foram realizadas medidas de PA e de peso mensalmente. Foram realizadas intervenções farmacêuticas durante os meses de acompanhamento, de acordo com as necessidades do paciente.

Coleta de dados

Foi realizada através da aplicação de questionários estruturados elaborados pelos pesquisadores, os quais eram aplicadas em visitas domiciliares de periodicidade mensal, durante 8 meses, entre setembro de 2018 a abril de 2019. O questionário foi constituído de perguntas para descrever e caracterizar a população, segundo dados socioeconômicos, de farmacoterapia e comorbidades. O questionário utilizado para o acompanhamento mensal apresentava questões sobre fármacos, além da medida da PA, CA e altura. Ainda, era realizado o acompanhamento com orientações sobre: IMs e uso de medicamentos. As visitas eram previamente agendadas, mediante contato telefônico.

O roteiro utilizado para as entrevistas de acompanhamento em domicílio foi adaptado das recomendações do Ministério da Saúde para o Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica (BRASIL, 2015).

Mensurações

a) Número de medicamentos – Foram verificados a cada visita todos os medicamentos utilizados pelo paciente, incluindo aqueles não prescritos pelo médico. Os medicamentos serão classificados nos níveis 1º (grupo anatômico) e 2º (grupo terapêutico) da classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) (WHO, 2020).

b) IMs – foram identificadas através do Micromedex® Solutions Drug Interactions (IBM MICROMEDEX, 2020). Nesta base de dados foram incluídos todos os medicamentos prescritos e que cada paciente fazia uso no primeiro e no último mês de acompanhamento, e checado individualmente cada um, obtendo-se o número de interações que o mesmo estava suscetível. Foram identificadas as IMs associadas a varfarina e estas classificadas em: 1) aumentam o risco de sangramento e 2) aumentam risco de trombose.

c) PA – foi realizada a verificação a cada visita por meio de esfigmomanômetro manual da marca G-tech®. Para a classificação dos níveis pressóricos, foi utilizado o critério proposto pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão como normal $\leq 120/\leq 80$ mmHg.

d) IMC – calculado através da fórmula $IMC = \text{Peso (kg)}/\text{Altura}^2$ (m) (BRASIL, 2011). A partir disso, os dados foram classificados de acordo com o Quadro 2 (BRASIL, 2011). Quanto à CA, a verificação foi realizada com fita métrica e os resultados classificados conforme o risco de complicações metabólicas, para homens: ≥ 102 cm, e para mulheres ≥ 88 cm (SBC, 2016). A frequência de verificação foi mensal.

Quadro 1 – Classificação do IMC.

Índice de Massa Corporal	Classificação
Menor que 18,5	Abaixo do peso
Entre 18,5 e 24,9	Peso normal
Entre 25 e 29,9	Sobrepeso
Igual ou acima de 30	Obesidade

Fonte: Caderno de Atenção Básica, nº 38 (BRASIL, 2011)

Análise estatística

Todas as análises foram conduzidas utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences, versão 23.0. A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados contínuos foram descritos através de média \pm desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil), e os dados categóricos através de frequência absoluta e relativa. Para verificar a associação entre duas ou mais variáveis qualitativas foi utilizado o teste de hipótese do Qui-quadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher. Para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste de comparação de médias para amostras paramétricas e independentes foi utilizado o teste de t de student para variáveis independentes ou para não paramétricas teste de Mann-Whitney e Kruskal Willes. Para todos os testes foi considerado o nível de 5% de significância.

RESULTADOS

Elegeu-se 52 indivíduos para o estudo, sendo 5 excluídos (aqueles não localizados, que não usam mais varfarina, que não quiseram participar e moradores da zona rural) e 47 foram randomizados. Destes indivíduos, 9 não completaram o estudo, sendo 7 no GC (1 óbito, 1 parou de usar varfarina, 4 desistiram de participar da pesquisa e 1 mudou de cidade) e 2 no GI (2 óbitos). Desta forma, 38 indivíduos (21 no GI e 17 no GC) concluíram a

pesquisa, tais dados foram retirados de outro trabalho do grupo de pesquisa (SCHNEIDER *et al.*, 2022).

Os dados sociodemográficos desta população demonstram idade média de $67,42 \pm 13,74$ anos. Em ambos os grupos houve maior frequência do sexo feminino, indivíduos casados e de ensino fundamental incompleto (SCHNEIDER *et al.*, 2022).

Foram analisados os IMC e a CA dos usuários de varfarina neste estudo, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 – IMC e CA de indivíduos que fazem uso de varfarina do sistema público de saúde de Ijuí/RS/Brasil. n=47. 2018.

Mês	Randomização	IMC*				p [#]	CIRCUNFERÊNCIA		
		B [†]	N [‡]	S [§]	O		N [‡]	A ^{**}	P
		n ^{††} (%)	n ^{††} (%)	n ^{††} (%)	n ^{††} (%)		n ^{††} (%)	n ^{††} (%)	
01	Controle	0 (0,0)	4 (26,7)	5 (33,3)	6 (40,0)	0,997	2 (18,2)	9 (81,8)	0,684
	Intervenção	0 (0,0)	5 (27,8)	6 (33,3)	7 (38,9)		3 (18,8)	13 (81,2)	
02	Controle	0 (0,0)	5 (27,8)	7 (38,9)	6 (33,3)	0,699	2 (10,0)	18 (90,0)	0,541
	Intervenção	0 (0,0)	7 (36,8)	5 (26,3)	7 (36,8)		1 (5,6)	17 (94,4)	
03	Controle	0 (0,0)	6 (33,3)	6 (33,3)	6 (33,3)	0,808	2 (10,0)	18 (90,0)	0,656
	Intervenção	1 (5,3)	7 (36,8)	6 (31,6)	6 (31,6)		2 (11,1)	16 (88,9)	
04	Controle	0 (0,0)	5 (29,4)	6 (35,3)	6 (35,3)	0,808	3 (16,7)	15 (83,3)	0,642
	Intervenção	1 (5,6)	5 (27,8)	6 (33,3)	6 (33,3)		3 (17,6)	14 (82,4)	
05	Controle	0 (0,0)	5 (29,4)	7 (41,2)	5 (29,4)	0,821	3 (17,6)	14 (82,4)	0,563
	Intervenção	0 (0,0)	6 (37,5)	5 (31,2)	6 (33,3)		2 (13,3)	13 (86,7)	
06	Controle	0 (0,0)	5 (31,2)	7 (43,8)	4 (25,0)	0,960	2 (11,1)	16 (88,9)	0,545
	Intervenção	0 (0,0)	5 (29,4)	7 (41,2)	5 (29,4)		1 (6,2)	15 (93,8)	
07	Controle	0 (0,0)	5 (33,3)	6 (40,0)	4 (26,7)	0,587	2 (12,5)	14 (87,5)	0,500
	Intervenção	0 (0,0)	3 (17,6)	8 (47,1)	6 (35,3)		1 (6,2)	15 (93,8)	
08	Controle	0 (0,0)	1 (10,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	0,635	1 (6,7)	14 (93,3)	0,742
	Intervenção	0 (0,0)	4 (25,0)	7 (43,8)	5 (31,2)		1 (6,2)	15 (93,8)	

Legenda: *índice de massa corporal; †baixo; ‡normal; §Sobrepeso; ||obesidade; **alterado/aumentado.; †† número # teste exato de Fisher; * significativo para $p < 0,05$.

Fonte: Autoria própria

Verificou-se elevada prevalência de pessoas com sobrepeso e obesidade nos GC e GI. Conforme a Tabela 1, a maior parte dos indivíduos encontra-se com a circunferência da cintura aumentada em todos os meses do acompanhamento, e não foi verificada diferença entre os grupos durante o acompanhamento.

Na Tabela 2 são apresentados os dados dos controles mensais de PA realizados pelo grupo de pesquisa, sendo que foi verificada diferença apenas no mês 08, com melhor controle no grupo intervenção.

Tabela 2 – Pressão arterial sistêmica de indivíduos em uso de varfarina do sistema público de saúde de Ijuí/RS/Brasil. n=47. 2018.

Mês	Randomização	PA*		P
		Normal n' (%)	Alterada n' (%)	
01	Controle	11 (52,4)	10 (47,6)	0,062#
	Intervenção	16 (80,0)	4 (20,0)	
02	Controle	12 (57,1)	9 (42,9)	0,890&
	Intervenção	11 (55,0)	9 (45,0)	
03	Controle	13 (61,9)	8 (38,1)	0,654&
	Intervenção	11 (55,0)	9 (45,0)	
04	Controle	16 (76,2)	5 (23,8)	0,309&
	Intervenção	11 (61,1)	7 (38,9)	
05	Controle	15 (75,0)	5 (25,0)	0,161&
	Intervenção	9 (52,9)	8 (47,1)	
06	Controle	10 (50,0)	10 (50,0)	0,094#
	Intervenção	13 (76,5)	4 (23,5)	
07	Controle	13 (68,4)	6 (31,6)	0,549&
	Intervenção	10 (58,8)	7 (41,2)	
08	Controle	9 (50,0)	9 (50,0)	0,018#§
	Intervenção	15 (88,2)	2 (11,8)	

*pressão arterial sistêmica † Número; & teste de qui-quadrado; # teste exato de Fisher; § significativo para p<0,05.

Fonte: Autoria própria

Os dados acima citados demonstram que os pacientes em AF tiveram a pressão mais controlada em relação aos indivíduos sem o acompanhamento, verificado no mês 08.

Quanto ao uso de medicamentos observou-se uma média elevada no GC e no GI e não houve diferenças significativas entre eles. O número de medicamentos se manteve alto durante todos os meses de acompanhamento (Tabela 3).

Tabela 3 – Número médio de medicamentos em uso juntamente com a varfarina do sistema público de saúde de Ijuí/RS/Brasil. n=47. 2018.

Mês	Randomização	Nº de medicamentos				p
		N	Média	Desvio		
Mês 01	Controle	21	7,95	4,35	0,156	
	Intervenção	20	8,20	3,32		
Mês 02	Controle	21	7,67	3,36	0,762	
	Intervenção	20	7,55	2,92		
Mês 03	Controle	21	8,28	3,06	0,314	
	Intervenção	20	8,65	3,46		
Mês 04	Controle	21	7,61	4,03	0,486	
	Intervenção	20	8,50	3,12		
Mês 05	Controle	21	8,52	3,77	0,982	
	Intervenção	20	8,05	3,48		
Mês 06	Controle	21	8,66	3,58	0,824	
	Intervenção	20	8,00	3,47		
Mês 07	Controle	21	8,76	3,71	0,826	
	Intervenção	20	8,10	3,48		
Mês 08	Controle	21	8,71	3,57	0,775	
	Intervenção	20	8,00	3,53		

Teste t de student para amostras independentes. * significativo para p<0,05.

Fonte: Autoria própria.

Na tabela 4 verificou-se que o losartana representou o medicamento mais utilizado no GC e foi utilizado apenas por quatro pacientes no GI. Sendo que neste (GI), a maioria dos usuários (68,42%) faziam uso de enalapril. A sinvastatina representou o segundo medicamento mais citado em ambos os grupos.

Tabela 4 – Medicamentos mais utilizados juntamente com a varfarina do sistema público de saúde de Ijuí/RS/Brasil. n=47. 2018.

Controle		Intervenção	
Medicamento	n (%)	Medicamento	n (%)
Losartana	10 (52,63)	Enalapril	13 (68,42)
Sinvastatina	7 (36,84)	Sinvastatina	10 (52,63)
Digoxina	6 (31,57)	Furosemida	7 (36,84)
Espironolactona	6 (31,57)	Omeprazol	7 (36,8)
Furosemida	6 (31,57)	Espironolactona	6 (31,57)
Hidroclorotiazida	6 (31,57)	Metoprolol	6 (31,57)
Anlodipino	5 (26,31)	Digoxina	5 (26,31)
Omeprazol	5 (26,31)	Hidroclorotiazida	5 (26,31)
Amiodarona	4 (21,05)	Amiodarona	4 (21,05)
Amitriptilina	4 (21,05)	Atenolol	4 (21,05)
Carvedilol	4 (21,05)	Losartana	4 (21,05)
Enalapril	4 (21,05)	Metformina	4 (21,05)
Levotiroxina	4 (21,025)		
Paracetamol	4 (21,05)		

Fonte: Autoria própria

Considerando o uso de polimedicação, os pacientes no presente estudo estão mais suscetíveis à IMs. Destacou-se a IM potencial do uso associado de varfarina e sinvastatina, sendo esta mais frequente no GC e a segunda no GI. No GI, a associação mais citada foi a varfarina e o omeprazol. As demais IMs estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Medicamentos mais associados com interação medicamentosa em usuários de varfarina do sistema público de saúde de Ijuí/RS/Brasil. n=47. 2018.

Controle		Intervenção	
Interação	n (%)	Interação	n (%)
Varfarina + Sinvastatina	8 (42,10)	Varfarina + Omeprazol	10 (52,63)
Varfarina + Espironolactona	6 (31,57)	Varfarina + sinvastatina	9 (47,36)
Varfarina + Omeprazol	5 (26,31)	Varfarina + paracetamol	7 (36,84)
Carvedilol + digoxina	4 (21,05)	Enalapril + Hidroclorotiazida	6 (31,57)
Digoxina + furosemida	4 (21,05)	Digoxina + furosemida	5 (26,31)
Losartana + Espironolactona	4 (21,05)	Sinvastatina + digoxina	5 (26,31)
Sinvastatina + digoxina	4 (21,05)	Varfarina + Espironolactona	5 (26,31)
Varfarina + Amiodarona	4 (21,05)	Digoxina + Omeprazol	4 (21,05)
Varfarina + Amitriptilina	4 (21,05)	Enalapril + furosemida	4 (21,05)
Varfarina + Levotiroxina	4 (21,05)	Varfarina + Amiodarona	4 (21,05)
Varfarina + paracetamol	4 (21,025)	Varfarina + glibenclamida	4 (21,05)

Fonte: Autoria própria

Na Tabela 6 as IMs foram divididas entre aquelas que aumentam o risco de sangramento e as que aumentam o risco de trombose. Observou-se que os pacientes têm elevada possibilidade de IM, com maior média daquelas

que aumentam o risco de sangramento. Verificou-se que o número de IM que aumentam o risco de trombose foi menor em todos os meses de acompanhamento no GI em relação ao GC.

Tabela 6 – Interações medicamentosas e riscos de sangramento e trombose em pacientes que fazem uso de varfarina do sistema público de saúde de Ijuí/RS/Brasil. n=47. 2018.

Mês	R*	n	Nº de Interações Medicamentosas (IM)			Nº de IM que aumentam risco de sangramento			Nº de IM que aumentam risco de trombose		
			Média	DP	p	Média	DP	P	Média	DP	p
01	GC	21	8,09	6,08	0,836	2,33	2,12	0,601	0,71	0,56	0,354
	GI	20	8,85	5,67		3,10	1,65		0,50	0,60	
02	GC	21	9,23	7,59	0,548	2,80	2,96	0,253	0,85	0,65	0,391
	GI	20	9,42	5,55		3,31	1,45		0,52	0,77	
03	GC	21	8,61	6,08	0,916	2,42	2,06	0,552	0,85	0,57	0,185
	GI	19	9,94	5,67		3,15	1,46		0,47	0,61	
04	GC	21	8,52	6,41	0,868	2,52	2,15	0,185	0,76	0,62	0,652
	GI	17	9,58	5,72		3,35	1,41		0,47	0,62	
05	GC	20	8,10	6,37	0,723	2,45	2,21	0,204	0,75	0,63	0,379
	GI	17	9,94	6,12		3,41	1,50		0,52	0,71	
06	GC	19	8,94	8,06	0,920	2,89	3,16	0,208	0,84	0,60	0,331
	GI	17	10,05	6,45		3,35	1,69		0,47	0,62	
07	GC	18	8,55	6,68	0,690	2,55	2,25	0,191	0,77	0,64	0,745
	GI	17	9,23	5,79		3,17	1,50		0,47	0,62	
08	GC	18	8,61	6,67	0,609	2,72	2,21	0,335	0,77	0,64	0,471
	GI	17	9,41	6,28		3,23	1,56		0,52	0,79	

*Randomização; Grupo Controle (GC); Grupo Intervenção (GI).

Fonte: Autoria própria

DISCUSSÃO

Ao analisar os dados sociodemográficos observa-se maior frequência de mulheres, assim como o trabalho de Serra *et al.* (2016). A idade média do presente estudo é maior que trabalhos internacionais (FEREIDOUNI *et al.*, 2019). O qual é um fator de risco, considerando que o

avanço da idade é associado com um aumento na incidência de tromboembolismo (KEENAN; WHITE, 2007), o que pode justificar a relação entre idade avançada daqueles que fazem uso de varfarina, ao considerar a indicação terapêutica da mesma.

Os pacientes em AF apresentaram melhor controle dos valores pressóricos ao final do estudo, quando com-

parado aos indivíduos sem o acompanhamento. Trata-se de um indicativo de que houve benefícios relacionados com o acompanhamento dos pacientes, indicando que o cuidado farmacêutico se mostrou efetivo, reduzindo os níveis pressóricos do GI. Além disso, reduzindo risco de doenças cardiovasculares, hospitalização e óbitos (JULIÃO *et al.*, 2021).

A melhora da hipertensão arterial foi observada, com diferença estatística, apenas no último mês de acompanhamento. Entretanto, pesquisa demonstra a importância e o benefício do AF em pacientes hipertensos (REINHARDT *et al.*, 2012).

Após o AF, verificou-se que as variáveis relacionadas a CA e peso, não mostraram alteração significativa. No presente estudo as intervenções focaram na farmacoterapia, sendo realizado apenas orientações acerca da necessidade de mudanças alimentares. Desta forma, infere-se que para tais mudanças faz-se necessário intervenções individuais realizadas por um profissional nutricionista (JUNIOR; SILVEIRA, 2017). Ressalta-se também que outros hábitos desses pacientes podem contribuir com esse resultado, já que mais da metade dos pacientes se declarou sedentário (SCHNEIDER; WINKELMANN; COLET, 2018).

Considerando uma importante representatividade de indivíduos em sobrepeso e obesidade identificadas no estudo, que representam fatores de risco para várias doenças, inclusive cardiovasculares (BARROSO *et al.*, 2017) e que os pacientes em uso de varfarina geralmente apresentam outras comorbidades associadas (NJOVANE; FASINU; ROSENKRANZ, 2013), e a polimedicação está presente nestes pacientes, como resultados da presença de tais comorbidades citadas. Ressalta-se que medicamentos da classe do sistema cardiovascular, são os mais utilizados em usuários de varfarina (KLEIBERT *et al.*, 2020), corroborando com os resultados encontrados e demonstrando necessidade de novas intervenções focadas em reduzir tal fator de risco buscando minimizar agravos e óbitos.

Em decorrência dessas comorbidades nos pacientes em uso de varfarina, esses pacientes utilizam outros medicamentos, sendo as principais classes, os anti-hipertensivos e diuréticos, corroborando com os achados de (LIMA *et al.*, 2016). A maior frequência de uso de losartana e enalapril pode estar associado com a presença destes medicamentos na lista da farmácia popular e as doenças cardiovasculares serem um problema prevalente na amostra, o que pode estar ligado ao fácil acesso do usuário à este programa, o qual é considerado como uma Política Pública para a ampliação do acesso da população aos medicamentos essenciais (BRASIL, 2005).

Considerando que a varfarina é um fármaco que interage com vários medicamentos, a polimedicação está diretamente associada à susceptibilidade de IMs e reações adversas (KLEIBERT *et al.*, 2019) Somados às possibilidades de IMs, promovidas pelo uso da varfarina, existem maiores riscos de reações adversas, prolongação

do tempo de internação hospitalar e aumento de morbimortalidade (CUENTRO *et al.*, 2016)

Nesta pesquisa os indivíduos em uso de varfarina utilizavam algum outro medicamento que apresenta potencial de IM, demonstrando necessidade de AF para evitar sangramentos e trombozes (MARCATTO *et al.*, 2018; VÍQUEZ-JAIKEL; VICTORIA HALL-RAMÍREZ; RAMOS-ESQUIVEL, 2017). Ainda, a média de interações que potencializam o efeito anticoagulante, aumentando o risco de sangramento, foi maior que a média de interações que diminuam tal efeito, assim como pesquisa de Souza *et al.* (2017).

A sinvastatina foi o segundo medicamento mais utilizado nos GC e GI, assim como visto por Silva (2016). A interação entre sinvastatina e varfarina foi a mais prevalente em ambos os grupos. Em um estudo de coorte retrospectivo (ANDERSSON; MANNHEIMER; LINDH, 2019), com indivíduos em tratamento com varfarina, iniciando a sinvastatina, o INR aumentou de 2,43 no início do estudo para 2,58, e não se estabilizou até o último trimestre estudado. O uso da varfarina + omeprazol pode aumentar o risco de hemorragia. Essa associação foi mais vista no GI. Essa interação aumenta os efeitos farmacológicos dos anticoagulantes, devido a uma inibição enzimática, com resposta terapêutica aumentada e, toxicidade ao paciente (TELES; FUKUDA; FEDER, 2012).

A intervenção do farmacêutico reduziu o número de IMs com riscos de trombozes nestes pacientes, embora sem significância estatística. O monitoramento de IMs é sempre importante. Em uma pesquisa (VÍQUEZ-JAIKEL; VICTORIA HALL-RAMÍREZ; RAMOS-ESQUIVEL, 2017), um grupo de pacientes ambulatoriais foi submetido à intervenção farmacêutica (IF), e observou-se que a média do tempo no intervalo terapêutico antes da IF foi de $37,4 \pm 23,5\%$ e após a IF aumentou para $67,0 \pm 24,9\%$.

As IFs, acompanhamentos de pacientes usuários de medicamentos têm benefício importante para os acompanhados, como melhora da farmacoterapia, preservação da segurança do paciente e garantia do uso racional de medicamentos (LIMA *et al.*, 2016). A intervenção de farmacêuticos clínicos na terapia com varfarina melhora o controle do INR, mantendo-o dentro da faixa terapêutica específica do paciente, reduzindo o sangramento e as complicações relacionadas com varfarina, bem como diminui a proporção de INRs subterapêuticos e INRs supratrapêuticos (DOWNING; MORTIMER; HIERS, 2016).

Verifica-se que o AF pode minimizar desfechos negativos relacionados com a farmacoterapia, para tal sendo necessário, entre outros aspectos, conhecer e estudar as IMs que o paciente está suscetível. Ressalta-se que o número de medicamentos prescritos nem sempre pode ser reduzido, considerando que os pacientes deste estudo são portadores de comorbidades e polimedicados.

Considera-se que o presente estudo apresenta algumas limitações, como tamanho da amostra, o qual pode ter prejudicado algumas análises estatísticas. Destaca-se também que os desfechos clínicos do estudo eram objetivos secundários.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou melhora da pressão arterial no GI em comparação ao GC, o que demonstra o benefício do acompanhamento. Por outro lado, o acompanhamento não apresentou efeito sobre as medidas antropométricas de IMC e CA.

Ambos os grupos apresentavam polimedicação, e faziam uso de várias classes medicamentosas. Não se obteve diferenças nas potenciais IMs entre os grupos, entretanto as interações observadas demonstram a necessidade de monitoramento, já que aumentam risco de trombose ou sangramento. Além disso, os pacientes acompanhados apresentavam obesidade, hipertensão e adiposidade abdominal, fatores de risco importante em anticoagulados, que reforçam a necessidade de acompanhamento para evitar possíveis efeitos negativos.

REFERÊNCIAS

- ALPHONSA, A. *et al.* Knowledge regarding oral anticoagulation therapy among patients with stroke and those at high risk of thromboembolic events. **J. Stroke Cerebrovasc. Dis.**, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 668-672, mar. 2015.
- ANDERSSON, M. L.; MANNHEIMER, B.; LINDH, J. D. The effect of simvastatin on warfarin anticoagulation: a Swedish register-based nationwide cohort study. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v. 75, n. 10, p. 1387-1392, out. 2019.
- BARROSO, T. A. *et al.* Association of central obesity with the incidence of cardiovascular diseases and risk factors. **Int. J. Cardiovasc. Sci.**, Rio de Janeiro, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa farmácia popular do Brasil: manual básico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde**. Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Cuidado farmacêutico na atenção básica**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2015.
- CUENTRO, V. DA S. *et al.* Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre idosos de um hospital público. **Revista Contexto & Saúde**, v. 16, n. 30, p. 28-35, 10 ago. 2016.
- DOWNING, A.; MORTIMER, M.; HIERS, J. Impact of a pharmacist-driven warfarin management protocol on achieving therapeutic International Normalized Ratios. **American journal of health-system pharmacy: AJHP**, Bethesda, v. 73, n. 5, supl. 1, p. S69-73, 1 mar. 2016.
- FEREIDOUNI, M. *et al.* Association between polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 genes with warfarin maintenance dose in a group of warfarin users in Birjand city, Iran. **J. Cell. Biochem.**, New York, v. 120, n. 6, p. 9588-9593, June 2019.
- JULIÃO, NA; SOUZA, A; GUIMARÃES, R.R.M. Tendências na prevalência de hipertensão arterial sistêmica e na utilização de serviços de saúde no Brasil ao longo de uma década (2008-2019). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 9, p.4007-4019, 2021.
- JUNIOR, A. C. G.; SILVEIRA, J. Q. A influência do acompanhamento nutricional para a redução de gordura corporal e aumento de massa magra em mulheres praticantes de treinamento funcional. **RBNE – Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 11, n. 64, p. 485-493, 2017.
- KEENAN, C. R.; WHITE, R. H. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. **Curr. Opin. Pulm. Med.**, Philadelphia, v. 13, n. 5, p. 377-383, Sept 2007.
- KLEIBERT, K. R. U. *et al.* Análise dos medicamentos e interações medicamentosas de pacientes usuários de varfarina no município de Ijuí/RS. **Salão do Conhecimento**, [S.l.] 5 out. 2019.
- KLEIBERT, K. R. U. *et al.* Polimedicação em usuários de varfarina sódica do Sistema Único de Saúde e variáveis associadas. **Revista Ciências em Saúde**, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 28-35, 2 maio 2020.
- LIMA, T. A. M. de *et al.* Acompanhamento farmacoterapêutico em idosos. **Arq. Ciênc. Saúde**, São José do Rio Preto, v. 23, n. 1, p. 52, 31 mar. 2016.
- MARCATTO, L. R. *et al.* Pharmaceutical care increases time in therapeutic range of patients with poor quality of anticoagulation with warfarin. **Front. Pharmacol.**, [S.l.], v. 9, p. 1052, 2018.
- IBM MICROMEDEX. **Mobile Micromedex**. App. Versão 4.0. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. 2020
- MEIRELLES, L. M. A.; NETO, N. B. DA S.; OLIVEIRA, R. C. DES. Interações relacionadas ao uso de anticoagulantes orais. **Boletim Informativo Geum**, [S.l.], v. 7, n. 1, p. 40, 30 mar. 2016.
- NJOVANE, X. W.; FASINU, P. S.; ROSENKRANZ, B. Comparative evaluation of warfarin utilisation in two primary healthcare clinics in the Cape Town area. **Cardiovasc. J. Afr.**, Durbanville, v. 24, n. 2, p. 19-23, mar. 2013.
- PARRETT, J. L. *et al.* Enzalutamide-warfarin interaction necessitating warfarin dosage adjustment: A case report of successful clinical management. **J. Clin. Pharm. Ther.**, Oxford, v. 43, n. 2, p. 276-279, Apr. 2018.
- REINHARDT, F. *et al.* Acompanhamento farmacoterapêutico em idosos hipertensos residentes em um lar geriátrico, localizado na Região do Vale dos Sinos, Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 15, p. 109-117, 2012.
- SBC, S. B. de C. (Ed.). **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**. 3. ed. v. 107
- SCHNEIDER, A. *et al.* Pharmacotherapeutic follow-up of patients on warfarin in primary care: randomized clinical trial. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 51, n. 3, 2022.
- SCHNEIDER, A.; WINKELMANN, E. R.; COLET, C. D. F. Perfil dos pacientes que utilizam varfarina do sistema público de saúde de Ijuí. **Salão do Conhecimento**, [S.l.], 19 out. 2018.
- SERRA, I. DA C. C. *et al.* Therapeutic management of users with oral anticoagulant therapy. **Enferm. Glob.**, Murcia, v. 15, n. 1, p. 10, 9 jan. 2016.
- SILVA, P. M. da. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. **Rev. Portug. Cardiol.**, Lisboa, v. 31, p. 6-16, 1 abr. 2012.
- SILVA, R. G. DE L. **Avaliação da qualidade da anticoagulação oral em cardiopatas atendidos em ambulatórios de referência em Belo Horizonte**. Dissertação (Pós Graduação em medicamentos e assistência farmacêutica)-Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 30 dez. 2016.
- SOUZA, M. M. DE *et al.* Identificação de interações medicamentosas e eventos hemorrágicos em idosos em uso de varfarina. **Rev. APS, Juiz de Fora**, v. 20, n. 4, 2017.

TELES, J. S.; FUKUDA, E. Y.; FEDER, D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, n. 1, p. 110-115, mar. 2012.

VÍQUEZ-JAIKEL, A.; VICTORIA HALL-RAMÍREZ, N.; RAMOS-ESQUIVEL, A. Improvement of time in therapeutic range with warfarin by

pharmaceutical intervention. **Int. J. Clin. Pharm.**, Dordrecht, v. 39, n. 1, p. 41-44, fev. 2017.

WHO, W. H. O. **Anatomical Therapeutic Chemical Classification – ATC / DDD Index2020**. Disponível em: www.whooc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 29 maio. 2020.

Submetido em: 25/01/2022

Aceito em: 08/05/23