

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA

ROGÉRIO GUIMARÃES DE LIMA SILVA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL EM
CARDIOPATAS ATENDIDOS EM AMBULATÓRIOS DE REFERÊNCIA
EM BELO HORIZONTE**

Belo Horizonte
2016

ROGÉRIO GUIMARÃES DE LIMA SILVA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL EM
CARDIOPATAS ATENDIDOS EM AMBULATÓRIOS DE REFERÊNCIA
EM BELO HORIZONTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dr^a. Maria Auxiliadora Parreiras Martins.

Coorientadora: Profa. Dr^a Caryne Margotto Bertollo.

Belo Horizonte
2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

Avaliação da qualidade da anticoagulação oral em cardiopatas atendidos em ambulatórios de referência em Belo Horizonte.


ROGÉRIO GUIMARÃES DE LIMA SILVA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 30 de dezembro de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Profa. Maria Auxiliadora Parfeiras Martins - Orientadora
Universidade Federal de Minas Gerais


Profa. Mariana Linhares Pereira
Universidade Federal de São João Del Rei


Profa. Karina Braga Gomes Borges
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 30 de dezembro de 2016.

Aos meus pais, José Lima e Elizabeth.

AGRADECIMENTOS

Ao Deus (in) visível por me agraciar com a Sua boa, agradável e perfeita vontade (Rm 12:2).

Aos meus pais, por se dedicarem sempre a dar o melhor, mesmo com toda minha ingratidão.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, em especial ao Vitor, por ter me arrancado sorrisos em épocas de céu de bronze.

Às minhas orientadoras Maria Auxiliadora e Caryne Margotto pela confiança, paciência, investimento e por não desistirem de mim, mesmo quando tudo parecia perdido. Obrigado por cada palavra de incentivo e por contribuírem com minha formação. Esse trabalho não seria possível sem vocês.

Ao HRTN e ao HC/UFMG e toda equipe que de alguma forma contribuírem com a coleta dos dados e com a realização desse projeto, em especial aos pacientes das clínicas de anticoagulação.

À Josiane Costa pela ajuda no recrutamento, ao Pedro Guimarães pela revisão dos prontuários médicos, a Gabi Rebouças pela confecção do banco de dados, a Isadora pelo auxílio na dupla digitação e no cálculo do TTR, à Josiane Moreira pela ajuda com os resultados da RNI dos pacientes do HRTN, ao João e a Aline pela contribuição com os pacientes do HC/UFMG.

Aos professores Milena Soriano e Adriano Max pelas sugestões no exame de qualificação, o que norteou e enriqueceu esse trabalho.

Ao PPGMAF e a UFMG por acreditarem nesse trabalho e por contribuírem novamente com minha formação, em especial ao Silas por sempre estar disponível a organizar a parte burocrática de uma pós-graduação.

Bons tempos, tempos difíceis, mas nunca tempos ruins.

Steve Jobs

RESUMO

A qualidade da anticoagulação oral é um determinante crítico na qualidade de vida dos pacientes em uso contínuo dessa classe de medicamentos. Pacientes cardiopatas e com indicações de anticoagulação oral podem se beneficiar do tratamento quando o *time in therapeutic range* (TTR) está acima de 60%. Nessa faixa, o risco de sangramento e complicações tromboembólicas é minimizado, aumentando a efetividade e segurança do tratamento. Os inibidores de vitamina K são os anticoagulantes orais (ACO) mais usuais, sendo a varfarina o mais utilizado no Brasil. Dentre as características desse fármaco, destaca-se sua estreita faixa terapêutica e uma ampla variabilidade na dose resposta ao tratamento o que requer monitorização laboratorial periódica. O tempo de protrombina (TP) é o método mais comum usado para monitorar a terapia anticoagulante, por meio da relação normalizada internacional (RNI). A RNI varia de 2,0 a 3,0 para a maioria das indicações. Esse estudo tem como objetivo investigar a qualidade da anticoagulação oral em pacientes cardiopatas, atendidos em duas clínicas de anticoagulação (CA) vinculadas a dois hospitais de ensino no município de Belo Horizonte. Trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectivo, que avaliou variáveis sociodemográficas e clínicas. Foram avaliados 544 pacientes, com mediana de idade de 63,7 (Quartil 1 (Q1) 54,3, Quartil 3 (Q3) 73,6) anos, sendo maioria do sexo feminino (57,4%), apresentando baixo grau de escolaridade e renda. A fibrilação atrial (FA) foi a indicação da ACO mais predominante (77,1%). A mediana da fração da RNI na faixa terapêutica foi 53,5% (Q1 43,5, Q3 62,5) e mediana do TTR foi 64,3% (Q1 54,0, Q3 74,0). A mediana do número de medicamentos utilizados incluindo a varfarina foi de 6,0 (Q1 5,0, Q3 7,0) e a maioria dos pacientes apresentaram comorbidades (97,5%; mediana 3,0 (Q1 2,0, Q3 5,0)). O TTR institucional foi considerado satisfatório, principalmente ao ser obtido em um país em desenvolvimento e em um grupo de pacientes com baixo grau socioeconômico e cultural. Entretanto, observou-se baixo TTR individual para 210 (38,4%) pacientes.

PALAVRAS CHAVE: varfarina, cardiopatias, tromboembolismo, tempo de protrombina.

ABSTRACT

The quality of oral anticoagulation is a critical determinant in the quality of life of patients in continuous use of this class of drugs. Patients with heart disease with indications for oral anticoagulation may benefit from treatment when the time in therapeutic range (TTR) is above 60%. In this range, the risk of bleeding and thromboembolic complications is minimized, increasing the effectiveness and safety of the treatment. The inhibitors of vitamin K are the most common oral anticoagulants (OAC) in the clinical practice and warfarin is the most used OAC in Brazil. Warfarin has a narrow therapeutic index and a wide variability in the dose response to the treatment. Therefore, it requires periodic laboratory monitoring. The prothrombin time (PT) is the most common method used to monitor anticoagulant therapy through the International Normalized Ratio (INR). The INR ranges from 2.0 to 3.0 for most indications. This study aims to investigate the quality of oral anticoagulation in patients with heart disease, attended at two anticoagulation clinics (AC) linked to two university hospitals in the city of Belo Horizonte. This is an observational retrospective cohort study that evaluated sociodemographic and clinical variables. A total of 544 patients was evaluated, with a median age of 63.7 (Quartile 1 (Q1) 54.3, Quartile 3 (Q3) 73.6) years, the majority was female (57.4%), presenting a low degree of schooling and income. Atrial fibrillation (AF) was the most predominant OAC indication (77.1%). The median fraction of the INR in the therapeutic range was 53.5% (Q1 43.5, Q3 62.5) and the median of the TTR was 64.3% (Q1 54.0, Q3 74.0). The median of medications used including warfarin was 6.0 (Q1 5.0, Q3 7.0) and the majority of patients presented comorbidities (97.5%, median 3.0 (Q1 2.0, Q3 5.0)). The institutional TTR was considered satisfactory, mainly when it was obtained in a developing country and in a patient group with low socioeconomic and cultural level. However, low individual TTR was observed for 210 (38.4%) patients.

KEYS WORD: warfarin, heart diseases, thromboembolism, prothrombin time.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Relação teórica da incidência de tromboembolismo e hemorragia com a intensidade da anticoagulação.....	28
Figura 2 Fluxograma de triagem para avaliação de critérios de elegibilidade	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características sociodemográficas dos pacientes estudados em duas clínicas de anticoagulação	40
Tabela 2 Características clínicas dos pacientes estudados em duas clínicas de anticoagulação	41
Tabela 3 Descrição dos eventos adversos hemorrágicos e tromboembólicos em duas clínicas de anticoagulação, n (%).	43
Tabela 4 Descrição dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo anatômico da classificação ATC, n=2700*	43
Tabela 5 Descrição dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo terapêutico da classificação ATC, n=2700*	44
Tabela 6 Descrição de uma seleção dos medicamentos de uso contínuo pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, exceto a varfarina*	46

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	60
---	----

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A Formulário de recrutamento de pacientes	61
Apêndice B Protocolo para coleta de dados por meio de entrevista com o paciente	62
Apêndice C Protocolo para coleta de dados por meio de prontuários médicos.....	63
Apêndice D Termo de consentimento livre e esclarecido	65
Apêndice E Descrição completa dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo químico da classificação ATC.	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Anticoagulante oral
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
FA	Fibrilação Atrial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CA	Clínica de anticoagulação
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CYP	Citocromo P450
EUA	Estados Unidos da América
GLA	γ - carboxiglutamina
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HRTN	Hospital Risoleta Tolentino Neves
ISI	Índice de Sensibilidade Internacional
KH2	Vitamina K reduzida
KO	Vitamina K oxidada
Q1	Quartil 1
Q3	Quartil 3
RNI	Relação Normalizada Internacional
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TP	Tempo de Protrombina
TTR	<i>Time in therapeutic range</i>

TVP	Trombose venosa profunda
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VKORC1	Vitamina K epóxido redutase
WARF	<i>Wisconsin-Madison's Wisconsin Alumni Research Foundation</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 JUSTIFICATIVA	18
3 REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1 Indicações clínica do uso de anticoagulantes orais	19
3.2 Propriedades farmacológicas da varfarina	22
3.3 Eventos adversos	27
3.4 Manejo de pacientes em uso de varfarina	29
4 OBJETIVOS	32
4.1 Objetivo geral	32
4.2 Objetivos específicos	32
5 METODOLOGIA	33
5.1 Desenho e local do estudo do estudo	33
5.2 Recrutamento	33
5.3 Critérios de inclusão	34
5.4 Critérios de não inclusão	34
5.5 Coleta de dados	34
5.6 Variáveis.....	34
5.7 Desfechos de interesse.....	35
5.7.1 <i>TTR – Time in therapeutic range</i>	35
5.7.2 <i>Complicações hemorrágicas</i>	36
5.7.3 <i>Complicações tromboembólicas</i>	37
6 CÁLCULO AMOSTRAL	37
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
8 ASPECTOS ÉTICOS	38
9 RESULTADOS	38
9.1 Características sociodemográficas da população do estudo	39
9.2 Características clínicas da população do estudo	40
9.3 Caracterização dos medicamentos	43
10 DISCUSSÃO	47

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
REFERÊNCIAS.....	54
ANEXOS	60
APÊNDICES	61

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida ao nascer tem elevado a frequência de doenças cardiovasculares. Essa elevação também está relacionada com a melhoria do acesso a serviços de saúde, o que contribui para um maior número de pacientes diagnosticados com essas doenças. No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis pela morte anual de quase 20.000 idosos, aproximadamente 0,1% do total de idosos (ENZWEILER *et al.*, 2011). Os anticoagulantes orais (ACO) são frequentemente indicados em indivíduos com doenças cardiovasculares, que cursam com eventos tromboembólicos ou maior risco de desenvolvê-los, sendo os inibidores de vitamina K os mais utilizados. No Brasil, a varfarina é o principal anticoagulante oral, o qual é amplamente distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A varfarina é prescrita para prevenção primária e secundária da trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), prevenção de embolia sistêmica ou acidente vascular cerebral (AVC), em pacientes com próteses mecânicas valvares, com diagnóstico de fibrilação atrial (FA) e pessoas com doença de Chagas que apresentem fatores de risco para tromboembolismo (VERHOEF *et al.*, 2014; HARTER; LEVINE; HENDERSON, 2015; PAIXÃO *et al.*, 2009).

A varfarina é um inibidor de vitamina K que apresenta estreita faixa terapêutica, ampla variedade na dose-resposta e alto risco para ocorrência de eventos adversos, representados principalmente pelos sangramentos. Por isso, o tratamento com varfarina requer monitorização laboratorial periódica realizada pela relação normalizada internacional (RNI), calculada a partir do tempo de protrombina (TP). A RNI-alvo para a maioria das indicações de varfarina é entre 2,0 e 3,0 (AGENO *et al.*, 2012).

Sendo uma das indicações mais predominantes para o uso de ACO, a FA apresenta prevalência em países desenvolvidos de 1% a 2,5% (VERHOEF *et al.*, 2014), sendo a quinta maior causa de morte no Brasil e a quinta maior causa de internação no SUS, onde aproximadamente 1,5 milhões de pacientes apresentam este diagnóstico (ZIMERMAN *et al.*, 2009). O número de internações associadas à FA ultrapassa

225.000 e a mortalidade atinge 88.000 pessoas anualmente (ANDRE *et al.*, 2006). Um estudo realizado em várias regiões da França estimou o custo total associado ao tratamento da FA em 886 milhões de dólares, sendo considerando como custo as hospitalizações, uso de medicamentos, exames médicos mais aprofundados, perda do trabalho e procedimentos paramédicos (LE HEUZEY *et al.*, 2004). Pacientes com FA têm risco aumentado em aproximadamente 20 vezes de desenvolver AVC, sendo essa condição clínica uma das principais causas de mortalidade e incapacidade do mundo. Além da FA, fatores de risco como hipertensão, diabetes melito, idade, tabagismo, obesidade, sedentarismo, também estão associados ao AVC e se constituem problemas de saúde pública em todo mundo. No Brasil, estudos conduzidos entre janeiro 2006 a maio de 2007 estimaram os gastos com AVC em 366,9 milhões de dólares (CHRISTENSEN *et al.*, 2009).

Considerando a importância do emprego terapêutico da varfarina, Connolly *et al.* (2008) descreveram que a qualidade da anticoagulação oral é um determinante crítico para redução da incidência de eventos adversos ao tratamento, sendo o *time in therapeutic range* (TTR) o método mais frequentemente utilizado para essa avaliação. Neste estudo, os autores descreveram que pacientes com TTR $\geq 60\%$ usufruem de benefício duas vezes maior em relação à terapia com antiagregantes plaquetários, demonstrando uma associação entre baixo valor do TTR e um aumento das taxas de eventos tromboembólicos e hemorrágicos em pacientes em uso de anticoagulantes orais (CONNOLLY *et al.*, 2008; WHITE *et al.*, 2007).

Diferentes modalidades de seguimento podem ser adotadas para o manejo do tratamento com varfarina, tais como o seguimento usual feito por cardiologistas ou médicos clínicos gerais, o acompanhamento em clínicas de anticoagulação (CA), o uso de dispositivos informatizados de ajuste de dose ou automonitorização auxiliado por aparelhos portáteis (*point of care*). As CA são definidas como clínicas multidisciplinares onde médicos, enfermeiros e farmacêuticos assumem a responsabilidade pela monitorização terapêutica do paciente em uso de ACO. Nesse modelo de assistência, o cuidado não é centrado necessariamente no profissional médico e atua utilizando

condutas padronizadas para manejo da dose e orientações ao paciente. Estudos conduzidos para investigar o controle da anticoagulação oral promovido pelas CA demonstraram resultados semelhantes ou superiores com relação ao controle da RNI ou à redução da taxa de complicações hemorrágicas ou tromboembólicas quando comparadas ao seguimento usual (ABDELHAFIZ; WHEELDON, 2004; CHIQUETTE *et al.*, 1998; NICHOL *et al.*, 2008; VAN WALRAVEN *et al.*, 2006; WILSON *et al.*, 2003).

Mesmo com a introdução dos anticoagulantes orais alvo-específicos, considera-se que a varfarina continuará sendo um medicamento relevante no Brasil, principalmente no contexto do SUS, devido ao seu baixo custo, maior amplitude de indicações terapêuticas, além de ser um medicamento amplamente estudado.

2 JUSTIFICATIVA

Devido ao envelhecimento populacional e à melhoria de acesso da população ao serviço de saúde no Brasil, o número de pacientes com diagnóstico definitivo de cardiopatia e, especificamente FA, poderá aumentar significativamente nas próximas décadas. Os ACO são frequentemente indicados no tratamento desses pacientes e a disponibilidade de CA no âmbito do SUS representa um avanço no manejo do tratamento. Contudo, devido às particularidades e risco inerente ao uso da varfarina, a avaliação da qualidade do controle da RNI se faz necessária para acompanhar o desempenho das CA e assegurar que seus objetivos estejam de fato sendo alcançados. Os parâmetros de avaliação da qualidade da anticoagulação oral representam indicadores diretamente relacionados à efetividade e segurança do tratamento. A relevância da execução do presente estudo está na perspectiva de melhor entendimento de como duas importantes clínicas de anticoagulação que atuam no âmbito do SUS em Belo Horizonte se situam frente aos parâmetros internacionalmente utilizadas para predição do risco de complicações ao longo da farmacoterapia com varfarina. Os resultados encontrados poderão criar subsídios para o planejamento de intervenções focadas na melhoria da qualidade e segurança desse tratamento nesses serviços.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Indicações clínica do uso de anticoagulantes orais

O envelhecimento da população mundial, ocasionado pelo aumento da expectativa de vida ao nascer, tem ocasionado profundas mudanças sociais e no estado de saúde das pessoas. Esse aumento da longevidade tem contribuído para um maior tempo de exposição a fatores de risco relacionados a doenças como as cardiovasculares, que representam uma das mais importantes causas de mortalidade no mundo. Apesar das taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil terem diminuído ao longo dos anos, elas ainda são a principal causa de morte entre idosos. Estudos mostram que essas doenças foram responsáveis por 28,1% de todas as mortes no país e, se excluídas as mortes por violência e outras causas externas, esse valor sobe para 32,1% (MASSA *et al.*, 2016). Os ACO são frequentemente indicados em indivíduos com doenças cardiovasculares. No Brasil, a varfarina é o principal anticoagulante utilizado e é amplamente distribuído pelo SUS, sendo prescrita para prevenção primária e secundária TVP, TEP, prevenção de embolia sistêmica ou AVC em pacientes com próteses mecânicas valvares e com diagnóstico de FA e pessoas com doença de Chagas que apresentem fatores de risco para tromboembolismo (VERHOEF *et al.*, 2014; HARTER; LEVINE; HENDERSON, 2015; PAIXÃO *et al.*, 2009).

Pacientes diagnosticados com FA apresentam um maior risco de eventos tromboembólicos, pois a estase sanguínea na região apical dos átrios pode levar à formação de trombo que pode se fragmentar em embolo e atingir a circulação sistêmica (LIP; TSE; LANE, 2012). O estudo de Framingham (1978) demonstrou que a probabilidade de um evento tromboembólico nos pacientes com FA é 17,5 vezes maior em relação à população sem FA (LAVITOLA *et al.*, 2009). A FA está associada, também, ao risco de TVP e TEP. Após seis meses do diagnóstico de FA, o risco de TEP é de 80% maior em relação a pacientes sem FA (ENGA *et al.*, 2015). A morbimortalidade associada à FA pode contribuir para a redução da qualidade de vida do indivíduo e trazer grandes implicações econômicas. O uso de varfarina em pacientes

diagnosticados com FA reduz o risco de complicações tromboembólicas em aproximadamente 60% (VERHOEF *et al.*, 2014).

Por essa razão, diferentes diretrizes recomendam a trombopprofilaxia em pacientes com FA. Entretanto, essa indicação requer avaliação por meio de uma classificação de risco que envolve como critérios o histórico e parâmetros clínicos do paciente (FREEDMAN; POTPARA; LIP, 2016). Atualmente, o algoritmo CHA₂DS₂-VASc, definido por insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥75 anos, diabetes mellitus, AVC, doença vascular, idade de 65 a 74 anos e sexo feminino, tem sido amplamente usado para avaliação de risco de AVC em indivíduos com FA de origem não valvar e permite estratificá-los em graus de risco de zero a nove. De acordo com essa avaliação, o risco é considerado elevado acima de 2,0, determinando a indicação do uso de ACO (LIP *et al.*, 2010).

A classificação de risco de sangramentos também é útil e possibilita a determinação mais segura da indicação de uso do anticoagulante oral. O algoritmo HAS-BLED, proposto em 2010, leva em consideração características sociodemográficas e clínicas, tais como hipertensão, função hepática e renal, AVC, história ou predisposição para sangramento, estabilidade da RNI, idade ≥65 anos, uso concomitante de bebida alcoólica e drogas de abuso. Esse algoritmo permite estratificar os pacientes em três categorias de risco de sangramento: baixo, moderado e alto (PISTERS *et al.*, 2010). A aplicação desses algoritmos norteia de forma mais objetiva a avaliação individual do risco-benefício da indicação da farmacoterapia com ACO.

Outros algoritmos também foram elaborados para avaliação de risco de sangramento como, por exemplo, o ORBIT, um algoritmo com cinco fatores de risco, tais como idade ≥75 anos; redução na hemoglobina, no hematócrito ou história de anemia; história de sangramento; insuficiência renal; tratamento com antiplaquetário. Esse algoritmo demonstrou bom desempenho na predição de eventos hemorrágicos e também pode ser usado na avaliação de risco de sangramento em pacientes tratados com varfarina (O'BRIEN *et al.*, 2015). Apesar da disponibilidade de algoritmos para avaliação e de

diretrizes para o manejo do paciente com FA, a adesão a essas recomendações permanece incompleta o que resulta no uso desnecessário, bem como na omissão de uso em pacientes com elevado risco de AVC e que necessitam da trombotoprofilaxia (KAKKAR *et al.*, 2013; PROIETTI *et al.*, 2016).

Outro importante grupo com risco aumentado para eventos tromboembólicos é o dos pacientes com prótese mecânica de válvula cardíaca. A alteração do fluxo sanguíneo e a ativação dos sistemas de coagulação, devido à exposição do sangue a superfícies artificiais, contribuem para aumentar esse risco. Nesses pacientes, a trombotoprofilaxia também é bastante relevante. Estudos mostram uma redução de 75% no risco de embolia grave quando os pacientes mantinham um controle adequado durante o uso de derivado cumarínico (VERHOEF *et al.*, 2014). Ressalta-se que, no primeiro mês do pós-operatório, os mecanismos de controle da anticoagulação oral devem ser intensificados devido ao aumento da variabilidade de resposta aos ACO e do maior risco de eventos tromboembólicos (SEILER *et al.*, 2004; VAHANIAN *et al.*, 2012).

Por sua vez, o tromboembolismo venoso, caracterizado pela TVP e TEP, frequentemente ocorre como uma complicação de cirurgia de joelho ou quadril. Vários outros fatores podem estar relacionados com o aumento do risco de eventos tromboembólicos tais como hipertensão, diabetes melito, idade, tabagismo, obesidade, sedentarismo, FA, anemia falciforme e doença de chagas (FURIE *et al.*, 2011) e o uso de varfarina após alta hospitalar ou quando o paciente é diagnóstico com evento tromboembólico que não seja decorrente de cirurgia, pode reduzir o risco dessas complicações (VERHOEF *et al.*, 2014). No caso da doença de Chagas, Paixão *et al.* (2009) descreveram uma associação desta doença com o risco do desenvolvimento de eventos cardioembólicos e cerebrovasculares. O mecanismo envolvido pode ser explicado pela inflamação e surgimento de lesões tanto no endotélio quanto no endocárdio, com conseqüente aumento do risco trombotogênico.

3.2 Propriedades farmacológicas da varfarina

Por muitos anos, os inibidores de vitamina K foram os únicos anticoagulantes de uso oral disponíveis para o tratamento e prevenção de eventos tromboembólicos primários e secundários, apresentando efetividade em muitas indicações e sendo amplamente utilizado no mundo. Dentre os inibidores de vitamina K, os mais usuais são varfarina, acenocumarol, femprocumona e fluindiona. A varfarina é uma mistura racêmica dos enantiômeros R e S, sendo este de 2,7 a 3,8 vezes mais potente que o enantiômero R. O registro desse medicamento representa uma história de sucesso de transferência de tecnologia da Universidade de *Wisconsin-Madison's Wisconsin Alumni Research Foundation* – WARF. A história começa em 1933, quando um fazendeiro de Deer Park no Texas, Estados Unidos (EUA), fez uma visita inesperada ao laboratório do professor Karl Paul Link, da escola de agricultura da universidade. O fazendeiro suspeitava que a morte das vacas de sua propriedade estava relacionada à ingestão das folhas de trevo doce. Por essa razão, o fazendeiro levou amostras da planta e de sangue não coagulado de uma de suas vacas para o laboratório de Link. Em 1941, após anos de pesquisa, Link e sua equipe isolaram o anticoagulante das folhas de trevo doce e o patentearam com o nome de *warfarin*, em homenagem a WARF, tendo seu uso inicial restrito como veneno para roedores (WARF, [2016?]). Somente após 1951, quando um recruta do exército norte americano sobreviveu a uma tentativa de suicídio após a utilização de doses maciças de uma preparação de varfarina destinada ao controle de roedores, foi que o potencial terapêutico da varfarina foi cogitado para prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas (WEITZ, 2012).

Os anticoagulantes orais da classe dos cumarínicos são inibidores de vitamina K. Os fatores de coagulação II, VII, IX e X e as proteínas anticoagulantes C, S e Z (AGENO *et al.*, 2012) são sintetizados em grande parte no fígado e são biologicamente inativos. Sua ativação é dependente de vitamina K reduzida (KH₂), dióxido de carbono e oxigênio molecular. A reação é catalisada pela γ -glutamil carboxilase, formando epóxido de vitamina K (KO) e resíduos de γ -carboxiglutamina (GLA) nos fatores de coagulação

e nas proteínas anticoagulantes. Por sua vez, a 2,3-epóxido redutase (VKORC1) regenera a KH₂. Esse processo de regeneração é inibido pela varfarina que, em doses terapêuticas, reduz dentre 30 a 50% da quantidade total de cada um dos fatores de coagulação não carboxilados supracitados (WEITZ, 2012). A varfarina apresenta biodisponibilidade oral quase completa, podendo ser encontrada no plasma uma hora após a sua administração oral. A varfarina atinge concentração sérica máxima (C_{max}) em 4 horas, liga-se quase completamente (99%) às proteínas do plasma, em especial a albumina, e apresenta volume de distribuição de 0,14 L/Kg. O efeito anticoagulante desse fármaco geralmente se estabelece dentro de 24 horas após a administração oral, e não há evidência de que a plenitude gástrica tenha alguma influência na sua farmacocinética (MICROMEDEX[®] 1.0, eletronic version, 2012). A varfarina é metabolizada extensivamente pelas enzimas microssomais hepáticas, incluindo as do citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2 e CYP3A4, em metabólitos hidroxilados. Também é biotransformada por redutases, gerando álcoois de varfarina, que apresentam atividade anticoagulante mínima (MICROMEDEX[®] 1.0, eletronic version, 2012). A S-varfarina é transformada em metabólitos inativos pela CYP2C9, enquanto que a R-varfarina é transformada pela CYP1A2, CYP2C19 (via secundária) e CYP3A4 (via secundária) (WEITZ, 2012). Pacientes que possuem os alelos CYP2C9*2 e CYP2C9*3, 11% e 7% dos caucasianos respectivamente, podem apresentar diminuição do clearance da S-varfarina. Pacientes caucasianos, carreadores dos alelos variantes CYP2C9*5, CYP2C9*9 e CYP2C9*11 e pacientes com ascendência africana, carreadores dos alelos CYP2C9*5, CYP2C9*6 e CYP2C9*11, podem ter a metabolização mediada pela CYP2C9 diminuída, o que reduz o *clearance* da varfarina (MICROMEDEX[®] 1.0, eletronic version, 2012). No Brasil, um estudo realizado com 116 pacientes que faziam uso de varfarina demonstrou que os alelos CYP2C9*2, CYP2C9*3, VKORC1-1639G>A, e APOE *ε4, estavam associados a doses mais baixas de varfarina (DE OLIVEIRA ALMEIDA *et al.*, 2014).

Aproximadamente 92% dos metabólitos inativos da varfarina são excretados na urina, e uma pequena fração é eliminada nas fezes. A taxa média de depuração do plasma é de 0,045ml/min⁻¹ Kg⁻¹ e a meia-vida varia de 25 a 60 horas com média de cerca de 40

horas. A duração de ação da varfarina é de 2 a 5 dias e a meia-vida da R-varfarina (37 a 89 horas) é maior do que a meia-vida da S-varfarina (21 a 43 horas) (WEITZ, 2012). Os inibidores de vitamina K, acenocumarol e femprocumona, também são encontrados como isômeros óticos, mas com diferentes características estereoquímicas. A forma enantiomérica R do acenocumarol apresenta meia-vida de eliminação de 9 horas e é metabolizado primariamente pela CYP2C9 e CYP2C19. Esse isômero é mais potente que o isômero S, que apresenta meia-vida de eliminação de 0,5 horas, sendo metabolizado pela CYP2C9. A femprocumona apresenta meia-vida de eliminação de 5,5 dias para as duas formas enantioméricas, ambas sendo metabolizada pela CYP2C9. Para este fármaco, o enantiômero S é 1,5 a 2,5 vezes mais potente do que o enantiômero R. Por fim, a fluindiona apresenta meia-vida de eliminação de 31 horas, e não é constituído como um composto quiral (AGENO *et al.*, 2012).

A varfarina apresenta interação com inúmeros medicamentos e outras substâncias que podem reduzir ou aumentar o seu efeito anticoagulante. Martins *et al.* (2011) descreveram uma considerável discrepância entre diferentes fontes de informação quanto as interações potenciais de varfarina. De forma geral, os medicamentos que podem reduzir o efeito anticoagulante incluem a colestiramina, que se liga à varfarina no trato gastrointestinal ocasionando redução na sua absorção; os barbitúricos, a carbamazepina e a rifampicina que aumentam a depuração metabólica da varfarina devido à indução das enzimas hepáticas, em especial CYP2C9; e a ingestão de grandes quantidades de alimentos ou suplementos ricos em vitamina K (WEITZ, 2012). Os medicamentos que podem aumentar o efeito anticoagulante da varfarina incluem aqueles que inibem as enzimas hepáticas, em especial a CYP2C9, como a amiodarona, antifúngicos azólicos, cimetidina, clopidogrel, clotrimazol, dissulfiram, fluoxetina, isoniazida e metronidazol, e aqueles medicamentos que participam do deslocamento dos locais de ligação das proteínas como o diurético de alça furosemida. Outros fatores que aumentam o efeito anticoagulante da varfarina são a deficiência relativa de vitamina K, resultado de dietas inadequadas, como no caso de pacientes recebendo nutrição parenteral. O uso de antimicrobianos altera a microbiota intestinal, a qual está relacionada a síntese de vitamina K, e também pode resultar em deficiência relativa

dessa vitamina (WEITZ, 2012). Para minimizar o risco de eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas, é indicado, quando viável, evitar o uso concomitante de varfarina com fármacos de potencial interação, substituindo-os por medicamentos sem evidências de interação. Quando essa substituição não é possível, é recomendado aumentar a frequência de monitorização realizando ajustes de dose da varfarina, quando necessário (AGENO *et al.*, 2012).

A varfarina é um medicamento de uso oral com dose inicial que varia de 5 mg a 10 mg/dia nos primeiros dias, sendo ajustada gradativamente, conforme a necessidade. Devido à ampla variabilidade na dose-resposta e índice terapêutico estreito, a monitorização laboratorial se faz necessária para guiar os ajustes da dose do medicamento. O TP é o teste laboratorial utilizado para monitorar a terapia com varfarina. O teste é realizado adicionando-se cálcio e tromboplastina ao plasma citratado. A capacidade de resposta de uma tromboplastina pode ser medida avaliando seu índice de sensibilidade internacional (ISI), pois elas podem variar na sua capacidade de resposta à varfarina. O reconhecimento dessa sensibilidade estimulou o desenvolvimento da RNI, aprovada em 1982, calculada da seguinte forma:

$$\text{RNI: } \left(\frac{\text{TP}_{\text{paciente}}}{\text{TP}_{\text{fabricante}}} \right)^{\text{ISI}}$$

O ISI reflete a capacidade de resposta de uma determinada tromboplastina à redução dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Quanto mais sensível o reagente, menor será o valor de ISI (HIRSH *et al.*, 2003).

O monitoramento da RNI é mais frequente no início da terapia com ACO com o objetivo de avaliar a resposta do paciente e realizar os ajustes de dose necessários para manter estável a RNI dentro da faixa terapêutica pré-estabelecida. Tanto a dose inicial quanto a dose de manutenção são definidas com base nos valores da RNI. Depois da RNI estabilizada, a frequência do monitoramento pode ser realizada em intervalos de quatro a seis semanas (VERHOEF *et al.*, 2014; AGENO *et al.*, 2012). Para pacientes hospitalizados, a RNI é realizada diariamente até que se mantenha estável por dois

dias consecutivos (AGENO *et al.*, 2012). O ajuste de dose do ACO requer maior frequência de monitorização laboratorial para alcance da RNI-alvo (AGENO *et al.*, 2012). Para pacientes que não estão em uso ACO, o valor da RNI é 1,0. Em muitos países, a RNI-alvo para pacientes com diagnóstico de FA e tromboembolismo venoso é de 2,0 a 3,0. Isso significa que, *in vitro*, o sangue desses pacientes apresenta um tempo 2 a 3 vezes maior para coagular em relação a pacientes que não estão usando ACO. Para os pacientes com prótese valvar metálica, a RNI-alvo pode ser de 2,5 a 3,5 (VERHOEF *et al.*, 2014).

A variação interindividual da dose diária varia em dependência a vários fatores, tais como idade, altura, peso, gênero, comorbidades, uso contínuo de outros medicamentos e fatores genéticos. Pacientes idosos, em geral, requerem dose diária menor de varfarina e pacientes de maior estatura e com sobrepeso requerem uma dose maior. Poderá haver variação da dose diária intraindividual devido às modificações na ingestão dietética de vitamina K, alteração no padrão de uso de medicamentos, alterações no estado de saúde do paciente (febre, vômitos, etc.) e devido a não adesão ao tratamento (VERHOEF *et al.*, 2014; AGENO *et al.*, 2012). Foi apontado que a presença de polimorfismos genéticos nos genes da CYP2C9 e VKORC1 pode contribuir em um-terço de todas as variações, sendo as variações relacionadas aos polimorfismos da VKORC1 (aproximadamente 30%) maiores do que as variações relacionadas aos polimorfismos da CYP2C9 (geralmente menor do que 10%) (VERHOEF *et al.*, 2014).

Vários esforços têm sido direcionados na busca de outros medicamentos com segurança e eficácia comprovada para o tratamento e controle de eventos tromboembólicos. Os inibidores do fator de coagulação Xa, como a rivaroxabana, e os inibidores direto de trombina, como a dabigatrana, apresentam evidência de benefícios em vários estudos, em especial nos casos onde o paciente é submetido a cirurgia do joelho ou quadril, eliminando a necessidade de monitorização do paciente na trombopprofilaxia de curto prazo (ADAM *et al.*, 2013). Esses novos anticoagulantes apresentam como desvantagem o alto custo de tratamento e a ausência de antídotos específicos registrados no Brasil para reversão de sangramentos. Outra desvantagem é

a falta de evidência em estudos da utilização desses novos anticoagulantes no tratamento e controle de eventos tromboembólicos em pacientes diagnosticados com doença de Chagas (CAROD-ARTAL; GASCON, 2010) e em pacientes com prótese valvar metálica (CONNOLLY *et al.*, 2008).

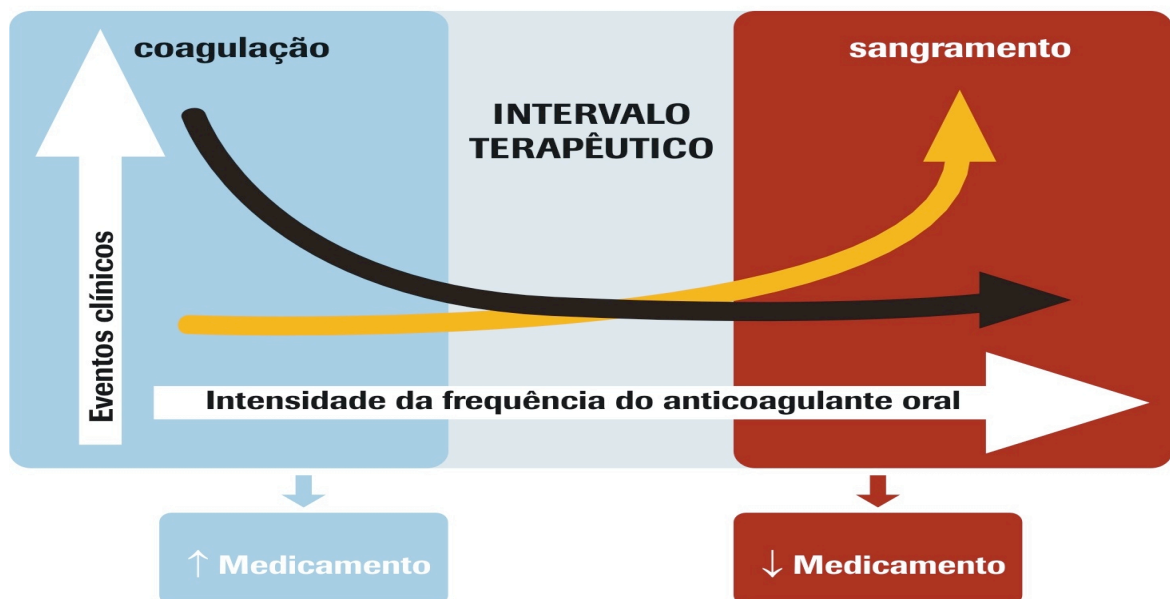
3.3 Eventos adversos

A hemorragia é o principal evento adverso associado ao uso de varfarina e está diretamente relacionada à RNI. Pacientes com RNI fora da faixa terapêutica apresentam maior risco de desenvolver evento tromboembólico com valores subterapêuticos e aqueles com valores supraterapêuticos apresentam risco aumentado de sangramento. Esse risco aumenta consideravelmente quando a RNI é $>4,5$ e aumenta exponencialmente para valores de RNI $>6,0$ (VAHANIAN *et al.*, 2012). Vários fatores estão relacionados ao aumento do risco de hemorragia, tais como, idade avançada, comorbidades graves incluindo câncer, doença renal crônica, disfunção hepática, hipertensão arterial, AVC prévio, abuso de álcool e o uso concomitante de antiagregantes plaquetários ou de outros medicamentos que inibem a metabolização da varfarina (AGENO *et al.*, 2012). Shehab *et al.* (2010) identificaram que mais de 65.000 pacientes são tratados anualmente em serviços de emergência nos EUA em consequência de hemorragia relacionada ao uso de varfarina. Em um estudo conduzido no Brasil, Lavitola *et al.* (2009) demonstraram que dos 338 pacientes recrutados, 65 (19%) apresentaram episódios de sangramento, desses 65 pacientes, 53 (81,54%), apresentaram RNI $\geq 3,5$ e 12 (18,46%) dos pacientes RNI $< 3,5$. Em todos esses 12 pacientes foram identificadas alguma patologia associada.

O cálculo da porcentagem de tempo da RNI na faixa terapêutica é um dos métodos mais indicados para avaliação da qualidade da anticoagulação oral que se correlaciona com o risco de complicações tromboembólicas e hemorrágicas (MEARS *et al.*, 2014). Em um estudo realizado por Connolly *et al.* (2008), a média do tempo que o paciente se encontra na faixa terapêutica desejada, mais conhecido como TTR, de pacientes de 526 centros clínicos foi calculada, indicando que existe uma associação entre um valor

baixo de TTR e o aumento das taxas de eventos tromboembólicos e sangramentos graves. Os resultados dos estudos SPORTIF III e V, conforme descrito por White *et al.* (2007), classificaram os pacientes de acordo com o tempo da RNI na faixa terapêutica em controle adequado, apresentando TTR >75%; controle moderado, apresentando TTR de 60% a 75%; e controle inadequado, apresentando TTR <60%. O grupo classificado como controle inadequado apresentou uma maior taxa de mortalidade anual (4,2%) e sangramento grave (3,9%) se comparado com os grupos classificados como moderado (1,8% e 2,0% respectivamente) e controle adequado (1,7% e 1,6% respectivamente) (WHITE *et al.*, 2007). Esses resultados permitem inferir que o monitoramento do paciente por meio do acompanhamento dos resultados da RNI contribui para um tratamento mais efetivo, assegurando uma melhora significativa na proteção do paciente contra eventos tromboembólicos e episódios de sangramento. A Figura 1 ilustra a relação do tempo da RNI na faixa terapêutica com a taxa de eventos adversos, onde existe uma intensidade da anticoagulação considerada ideal com risco minimizado de eventos adversos (PATEL *et al.*, 2011).

Figura 1 Relação teórica da incidência de tromboembolismo e hemorragia com a intensidade da anticoagulação



Legenda: O risco de tromboembolismo diminui exponencialmente com o aumento da dose do ACO, aumentando exponencialmente o risco de sangramento. (adaptado de PATEL *et al.*, 2011).

Valores da RNI supratherapêuticos podem ser revertidos, quando na ausência de sangramentos, com administração oral de vitamina K nas doses de 1 mg a 2 mg e dependem da RNI-alvo, do valor atual da RNI e da meia-vida do ACO. A redução da dose ou interrupção temporária do uso do medicamento pode permitir a queda gradual dos valores da RNI. Para reversão imediata do efeito anticoagulante em casos de hemorragia grave, a administração intravenosa de plasma fresco congelado ou complexo protrombínico concentrado devem ser consideradas (HARTER; LEVINE; HENDERSON, 2015). A administração de fator VII recombinante ativado (rfVIIa) não é recomendado devido a insuficiência de estudos que comprovem a sua eficácia e segurança (VAHANIAN *et al.*, 2012).

3.4 Manejo de pacientes em uso de varfarina

Para assegurar a efetividade e segurança do tratamento dos pacientes em uso contínuo de varfarina, a avaliação da qualidade da monitorização da RNI se faz necessária. Os métodos utilizados envolvem cálculos mais simples, como a porcentagem de valores da RNI na faixa terapêutica, como mais complexos, como o TTR e a área sob a curva da RNI-alvo elevado ao quadrado ao longo do tempo. Os métodos de escolha devem, preferencialmente, prever desfechos clínicos e apresentar facilidade no cálculo e interpretação dos resultados (ROSE *et al.*, 2015). Apesar disso, estudos recomendam o uso de pelo menos um método de análise de modo a promover efetividade e segurança no tratamento com ACO (SCHMITT; SPECKMAN; ANSEL, 2003). Em um estudo observacional realizado em Boston, EUA, com pacientes com FA em uso contínuo de varfarina, Rose *et al.* (2015) compararam a habilidade de diferentes métodos de controle da RNI para prever hemorragia clinicamente relevante. Dentre os métodos de estudo, a variabilidade da RNI, reflexo da estabilidade da anticoagulação, foi o melhor preditor associado à hemorragia clinicamente relevante, seguido pelo TTR, que reflete a intensidade da anticoagulação. A variabilidade da RNI avalia o grau em que a RNI do paciente se desvia da RNI-alvo em um intervalo de tempo. Considera-se que a RNI do paciente varia continuamente em resposta a muitas perturbações independentes e que

essa variação aumenta na medida em que o intervalo de análise aumenta (FIHN *et al.*, 1993).

A combinação desses dois métodos, TTR e variabilidade da RNI, forneceram informações complementares, apresentando uma maior capacidade de prever hemorragia clinicamente relevante quando empregados em conjunto. O estudo identificou também que, o método mais fácil de calcular, como o cálculo da porcentagem da RNI na faixa terapêutica, apresentou resultados significativos associados com o risco de hemorragia, sendo fortemente correlacionado ao TTR ($r=0,85$). Esse resultado é de extrema importância, pois para o cálculo do TTR e da variabilidade da RNI geralmente se usam *softwares* que nem sempre estão disponíveis para uso clínico (ROSE *et al.*, 2015).

A qualidade da anticoagulação pode estar associada a determinadas características dos pacientes e do cuidado oferecido. Em um estudo observacional multicêntrico conduzido na Espanha com 948 pacientes com diagnóstico de FA, identificou-se que 54% dos pacientes apresentaram controle inadequado (TTR <65%) e que 46% dos pacientes permaneceram mais da metade do tempo fora da faixa terapêutica desejada (BERTOMEU-GONZALES *et al.*, 2015). O controle adequado da anticoagulação (TTR $\geq 65\%$) foi associado a um melhor grau de escolaridade, menor número de comorbidades e baixo risco de sangramento, de acordo com o algoritmo HAS-BLED. O controle inadequado aumenta o risco de eventos adversos e requer o planejamento de intervenções. Dentre as estratégias para monitorização, destacam-se o seguimento clínico usual realizado por cardiologistas ou médicos clínicos gerais, o uso de dispositivos de ajuste de dose por computador, a automonitorização dos testes da RNI através do uso de aparelhos *point-of-care*, e o acompanhamento em CA (BERTOMEU-GONZALES *et al.*, 2015).

Pengo *et al.*, 2006 descreveram que a monitorização realizada em CA é mais frequente na Holanda, Espanha e Inglaterra e a monitorização a nível de cuidados médicos de rotina, como consultas a cardiologistas e clínico geral, é mais frequente na França,

Canadá, EUA e Itália. Em vários estudos, o seguimento em CA se destaca pelo potencial de melhoria do controle da anticoagulação oral e, conseqüentemente, da redução das complicações advindas do tratamento (CHIQUELLE *et al.*, 1998; WILSON *et al.*, 2003; VAN WALRAVEN *et al.*, 2006). As CA são definidas como clínicas multidisciplinares que podem ser compostas por médicos, enfermeiros e farmacêuticos que assumem responsabilidades voltadas para orientações dos pacientes. Cabe à equipe tomar decisões quanto ao ajuste de dose, frequência de monitorização e a identificação de eventos adversos. A incidência de eventos tromboembólicos e hemorragia grave foi avaliada em um estudo observacional com 271 pacientes em uso de ACO e com prótese mecânica de válvula cardíaca, antes e após a sua admissão em CA. A incidência desses eventos adversos foi significativamente menor quando os pacientes eram atendidos na CA (hemorragia 1,0% vs. 4,9% pacientes/ano; eventos tromboembólicos 0,6% vs. 6,6% pacientes/ano), o que fortalece o potencial de cuidado da CA na minimização de eventos adversos relacionados ao uso de ACO (CORTELAZZO *et al.*, 1993). Chiquette *et al.* (1998), descreveram que pacientes acompanhados em CA, supervisionada por um farmacêutico clínico, apresentaram melhor controle de anticoagulação em relação ao seguimento usual, com redução das taxas de complicações hemorrágicas graves (1,6% vs 3,9%) e tromboembólicas (3,3% vs. 11,8%) de 50% a 80%, além da redução dos custos do cuidado em 1600 dólares por paciente/ano.

Um ensaio clínico randomizado conduzido no Canadá avaliou a qualidade da anticoagulação oral, comparando a monitorização do paciente em CA, com a monitorização efetuada por médicos de família (WILSON *et al.*, 2003). Embora as diferenças sejam discretas, os valores da RNI dos pacientes acompanhados nas CA ficaram 82% do tempo dentro da faixa terapêutica comparado aos 76% dos valores da RNI de pacientes acompanhados por médicos de família e os pacientes acompanhados por CA mostraram maior grau de satisfação com o serviço.

Van Walraven *et al.* (2006) realizaram uma revisão sistemática com metaregressão, considerando para a análise final 67 artigos, publicados entre 1987 e 2005, com 123

grupos de pacientes, tendo em média 128 pacientes/grupo. A maioria dos grupos, 68,3%, era de pacientes acompanhados em CA, 24,4% de pacientes referentes a práticas comunitárias e 7,3% de pacientes referentes a ensaios clínicos randomizados. Em todos os grupos, a porcentagem de tempo médio na faixa terapêutica foi de 63,6% (95% intervalo de confiança (IC), 61,6-65,6%). As indicações de uso do ACO foram diversas, sendo a FA (69%) a indicação mais predominante, tendo a varfarina (73%) como o anticoagulante mais utilizado. Os estudos relacionados ao acompanhamento de pacientes em práticas comunitárias apresentaram uma redução do tempo na faixa terapêutica de 12,2% (95% IC, -19,5% a 4,8%), comparado com ensaios clínicos randomizados, e de -8,3% (95% IC, -4,4% a -12,1%) comparado às CA. Em relação aos ensaios clínicos randomizados e as CA, não houve diferença significativa, demonstrando que as CA apresentaram desempenho similar aos ensaios clínicos randomizados na prevenção de eventos tromboembólicos e hemorragias (VAN WALRAVEN *et al.*, 2006).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Investigar a qualidade da anticoagulação oral em pacientes com doenças cardiovasculares atendidos em duas clínicas de referência em Belo Horizonte

4.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes em uso de varfarina.
- Avaliar a qualidade do controle da anticoagulação oral por meio da fração da RNI na faixa terapêutica e do TTR
- Investigar a frequência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho e local do estudo do estudo

Trata-se de estudo observacional descritivo de coorte retrospectivo, realizado entre 2009 a 2015, em duas CA vinculados a dois hospitais públicos de ensino de Belo Horizonte, sendo o Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN) e o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG). Ambos estão totalmente inseridos na rede pública de saúde. O HRTN está situado no eixo norte da região metropolitana de Belo Horizonte e é responsável pela assistência a pacientes de urgência clínica e cirúrgica, traumatológica e não traumatológica. Sua cobertura engloba uma população de 1,1 milhão de habitantes daquela região, contemplando os municípios de Ribeirão das Neves, Vespasiano, Santa Luzia, Pedro Leopoldo, Matozinhos, Confins, Esmeraldas, Jaboticatubas, Contagem e São José da Lapa (HRTN, 2016). O HC/UFMG é um hospital universitário, público e geral localizado no centro da região hospitalar de Belo Horizonte. Realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência nos sistemas municipal e estadual de saúde no âmbito do SUS, realizando atendimentos a pacientes com patologias de média e alta complexidade (HC/UFMG, 2016).

5.2 Recrutamento

Os participantes do estudo foram recrutados nos horários de atendimento do serviço das CA do HRTN e do HC/UFMG, no período de outubro de 2014 a fevereiro de 2015. Durante o tempo de espera do atendimento, os pacientes foram convidados para participar da pesquisa por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A coleta de dados foi realizada por dois pesquisadores previamente treinados por meio de entrevistas individuais para aplicação do questionário e coleta de dados sociodemográficos e clínicos (APÊNDICES A, B, C).

5.3 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis para entrada no estudo, pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, regularmente acompanhados nas CA do HRTN e HC/UFMG, em uso contínuo de varfarina por pelo menos dois meses, com diagnóstico definitivo de cardiopatia e presença de pelo menos uma indicação para uso de varfarina incluindo FA, prótese mecânica de válvula cardíaca, histórico de TVP, TEP, trombo intracardíaco e AVC.

5.4 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos no estudo: pacientes com previsão de uso de varfarina por menos de 12 meses, tempo mínimo aceitável para que se estabilizem as flutuações dos resultados da RNI e o paciente se adapte ao uso do medicamento, com expectativa de vida inferior a um ano, com dificuldades cognitivas para comunicação e falta de cuidador ou acompanhante com envolvimento adequado e que não aceitaram participar.

5.5 Coleta de dados

A coleta de dados sociodemográficos, clínicos e de utilização de medicamentos foi realizada inicialmente por aplicação de questionários aos pacientes e as informações obtidas foram complementadas após consulta aos prontuários médicos e prescrições médicas. Os resultados de RNI foram recuperados nos bancos de dados informatizados dos hospitais estudados.

5.6 Variáveis

Foram consideradas como variáveis explicativas as seguintes informações:

- Dados sociodemográficos: sexo, idade, grau de escolaridade, renda mensal em reais, coabitação, cor da pele autodeclarada e identificada como branca e não branca;
- Dados clínicos: comorbidades, número de medicamentos utilizados continuamente por mais de 30 dias incluindo a varfarina, indicação do tratamento, RNI-alvo (2,0-3,0; 2,5-3,5), necessidade de acompanhamento para uso da varfarina, fração da RNI na faixa terapêutica, TTR, registro de sangramentos e complicações tromboembólicas.

Nota: Os medicamentos registrados em prontuários médicos e utilizados por mais de 30 dias foram classificados de acordo com o grupo anatômico, terapêutico e químico da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), que desde 1996 passou a ser reconhecida como padrão internacional para os estudos de utilização de medicamentos. Nesse sistema de classificação, os medicamentos são divididos em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual eles atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Os medicamentos são divididos em cinco níveis diferentes, sendo o primeiro dividido em quatorze grupos principais, seguido de subgrupos farmacológicos/terapêuticos (segundo nível). Os terceiro e quarto níveis correspondem a subgrupos químicos/farmacológicos/terapêuticos, e o quinto nível, às substâncias químicas.

5.7 Desfechos de interesse

Os desfechos de interesse foram TTR e fração da RNI na faixa terapêutica e complicações hemorrágicas e tromboembólicas.

5.7.1 TTR – Time in therapeutic range

Neste estudo, a qualidade da anticoagulação oral foi avaliada utilizando-se o cálculo da proporção de valores da RNI na faixa terapêutica e por meio do método Rosendaal, que assume uma relação linear entre dois valores consecutivos da RNI, atribuindo um valor específico da RNI para cada dia entre os testes (ROSENDAAL *et al.*, 1993). O resultado

de TTR é apresentado em porcentagem e requer no mínimo dois resultados da RNI os quais foram obtidos ao longo do maior período de seguimento entre os anos de 2009 e 2015 e utilizados para o cálculo todos os resultados da RNI nesse período. Considerando que, intervalos maiores ou iguais a 56 dias entre valores da RNI não são interpolados (ROSENDAAL *et al.*, 1993; RAZOUKI *et al.*, 2014), foi necessário realizar a média aritmética ponderada entre dois ou mais conjuntos de valores da RNI, para aqueles pacientes que apresentaram essa condição. O resultado da média foi considerado como o valor de TTR final do indivíduo. Os pacientes foram classificados como tendo TTR inadequado (<60%) ou adequado (≥60%) (CONNOLLY *et al.*, 2008). Outros pontos de corte foram testados arbitrariamente, subdividindo-se os valores de TTR em quatro categorias, a saber: 0,0-29,9%, 30,0-59,9%, 60,0-74,9%, 75,0-100,0% (CONNOLLY *et al.*, 2008).

5.7.2 Complicações hemorrágicas

As complicações hemorrágicas foram coletadas por meio de consulta aos prontuários médicos dos pacientes recrutados no estudo. Essas complicações foram diferenciadas de acordo com a gravidade, adaptando-se a definição de Patel *et al.*, 2011 (APÊNDICE C), conforme segue:

- Hemorragia Grave: sangramento clinicamente evidente associado a qualquer um dos seguintes: óbito; envolvimento de sítio anatómico crítico (intracraniano, espinal, pericárdico, articular, retroperitoneal, ou intramuscular com síndrome do compartimento); queda de >2 g/dL na concentração de hemoglobina; transfusão de >2 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias; ou invalidez permanente.

- Hemorragia não grave clinicamente relevante: sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que requer intervenção médica, contato não agendado (presencial ou por telefone) com o profissional de saúde, interrupção temporária do tratamento, dor, ou que interfere negativamente nas atividades diárias.

- Hemorragia não grave: eventos que não atendem aos critérios de hemorragia grave e não grave clinicamente relevante.

5.7.3 Complicações tromboembólicas

A ocorrência de complicações tromboembólicas foi identificada também por consulta aos prontuários médicos dos pacientes recrutados no estudo, sustentadas através de exames confirmatórios de imagem (APÊNDICE C):

- Acidente vascular cerebral isquêmico: história de AVC e/ou sequelas ao exame físico e/ou exame confirmatório de imagem como tomografia e/ou ressonância nuclear magnética
- Trombose venosa profunda dos membros inferiores e superiores: *duplex scan* e/ou venografia
- Tromboembolismo pulmonar: angiotomografia e/ou cintilografia de ventilação-perfusão e/ou arteriografia
- Outros tipos de tromboembolismo sistêmico que não se enquadram em TVP, TEP e AVE: exames confirmatórios de imagem compatíveis com o quadro clínico do paciente.

6 CÁLCULO AMOSTRAL

A amostra foi calculada, considerando-se a frequência previamente apurada da proporção de pacientes com controle inadequado da RNI (TTR <60%), após um levantamento realizado em uma das CA estudadas. Para o cálculo, foi utilizado o programa OpenEpi (DEAN *et al.*, 2006). Considerando que 43% dos pacientes do HC/UFMG apresentam TTR <60% e atribuindo IC de 95%, obteve-se um total de 232 pacientes para o HRTN e 257 para o HC/UFMG.

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi construído e validado por dupla digitação no programa EpiData

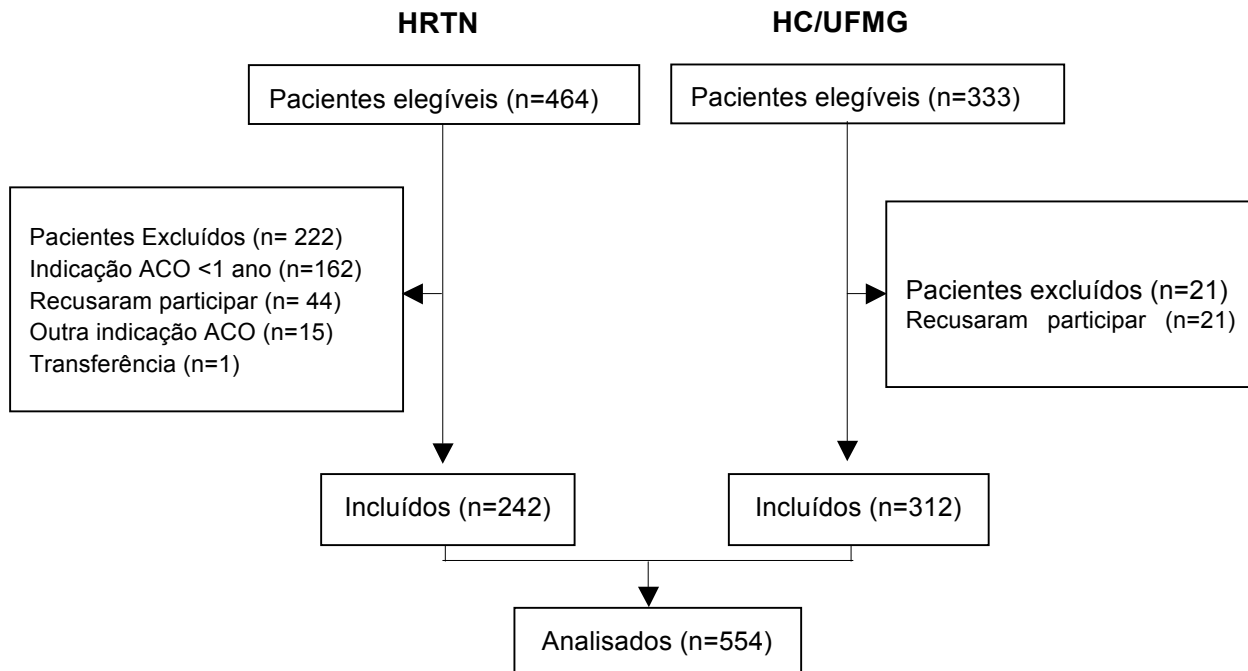
(versão 3.1; EpiData Assoc, Odense M, Denmark) . Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS for Windows, versão 22.0; SPSS, Chicago, IL). Foram aplicados cálculo de proporções e medidas de tendência central e variabilidade para descrição dos dados. As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto à distribuição normal através do teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors, considerando nível de significância de 5%. Foi registrado o total de ocorrências de uso crônico de medicamentos pelos pacientes, exceto a varfarina, sendo utilizadas as frequências absoluta e relativa (proporções) para descrever a lista de medicamentos, conforme a classificação ATC. Foi aplicado o teste de Spearman para avaliar a correlação entre a fração de RNI em faixa terapêutica e o TTR, adotando nível de significância de 5%.

8 ASPECTOS ÉTICOS

Considerando-se os termos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), todos os aspectos éticos foram observados quanto ao estudo envolvendo seres humanos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) em 18 de dezembro 2013 (CAAE - 08136613.4.0000.5149) (Anexo 1). Todos os participantes da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido TCLE (Apêndice D). Acrescenta-se que o mestrando não pertence ao quadro de funcionários de nenhuma das instituições envolvidas e não interferiu na conduta médica e nem em decisões terapêuticas durante a condução do estudo.

9 RESULTADOS

Foram avaliados como potencialmente elegíveis ao estudo 464 pacientes do HRTN e 333 do HC/UFMG. Desses pacientes, 222 do HRTN e 21 do HC/UFMG foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão, conforme demonstrado na figura 2.

Figura 2 Fluxograma de triagem para avaliação de critérios de elegibilidade

Abreviaturas: HRTN, Hospital Risoleta Tolentino Neves; HC/UFMG, Hospital das Clínicas/UFMG; ACO, anticoagulação oral.

9.1 Características sociodemográficas da população do estudo

Foram incluídos no estudo, 242 pacientes do HRTN e 312 pacientes do HC/UFMG, totalizando 554 pacientes. A idade dos pacientes apresentou mediana de 63,7 (Quartil 1 (Q1) 54,3; Quartil 3 (Q3) 73,6) anos, sendo a maioria do sexo feminino (n=318; 57,4%). A maioria dos pacientes se declarou como não brancos (n=376; 67,9%). Em relação ao grau de escolaridade, 351 (63,4%) pacientes apresentaram ensino fundamental incompleto. A mediana de renda mensal foi R\$ 724,00 (Q1 448,0; Q3 724,0) reais. Na Tabela 1 é apresentada a caracterização detalhada do perfil sociodemográfico dos pacientes do estudo.

Tabela 1 Características sociodemográficas dos pacientes estudados em duas clínicas de anticoagulação

	HRTN (n=242)	HC/UFMG (n=312)	Total (n=554)
Idade, mediana (Q ₁ ; Q ₃)	68,4 (58,7; 76,0)	61,0 (51,25; 70,1)	63,7 (54,3; 73,6)
Sexo feminino, n (%)	131 (54,1)	187 (59,9)	318 (57,4)
Cor da pele, n (%)			
Não branco	172 (71,1)	204 (65,4)	376 (67,9)
Branco	70 (28,9)	108 (34,6)	178 (32,1)
Escolaridade, n (%)			
Nunca estudou	38 (15,7)	27 (8,7)	65 (11,7)
Ensino fundamental incompleto	138 (57,0)	213 (68,3)	351 (63,4)
Ensino fundamental completo	28 (11,6)	25 (8,0)	53 (9,6)
Ensino médio incompleto	8 (3,3)	7 (2,2)	15 (2,7)
Ensino médio completo	23 (9,5)	36 (11,5)	59 (10,6)
Graduação incompleta	2 (0,8)	3 (1,0)	5 (0,9)
Graduação completa	3 (1,2)	1 (0,3)	4 (0,7)
SI	2 (0,8)	-	2 (0,4)
Necessidade de auxílio para uso de varfarina, n (%)	62 (25,6)	36 (11,5)	98 (17,7)
Renda mensal R\$ reais, mediana (Q ₁ ; Q ₃)	724,0 (724,0; 928,7)	603,3 (362,0; 724,0)	724,0 (448,0; 724,0)

Abreviaturas: HRTN, Hospital Risoleta Tolentino Neves; HC/UFMG, Hospital das Clínicas/UFMG; Q₁, Quartil 1; Q₃, Quartil 3; SI, sem informação.

9.2 Características clínicas da população do estudo

A caracterização clínica dos pacientes (Tabela 2) evidencia que a mediana do número de medicamentos utilizados continuamente foi de 6,0 (Q₁ 5,0; Q₃ 7,0), com mínimo de 1 e máximo de 15 medicamentos utilizados. A RNI-alvo de 2,0 a 3,0 foi a mais frequente (n=439, 79,2%). A mediana da fração da RNI na faixa terapêutica foi de 53,5 (Q₁ 43,5; Q₃ 62,5) e a mediana do TTR foi 64,3 (Q₁ 54,0; Q₃ 74,0). O coeficiente de Spearman foi 0,88 (p<0.001) demonstrando alta correlação entre a fração de RNI na faixa terapêutica e o TTR. O número de comorbidades apresentou mediana de 3,0 (Q₁ 2,0; Q₃ 5,0). A FA foi a indicação mais frequente 427 (77,1%), seguida pela prótese mecânica de válvula cardíaca 137 (24,7%). Quase todos dos pacientes (n=538, 97,5%) apresentaram comorbidades, sendo as mais prevalentes a hipertensão arterial sistêmica (n=403, 72,7%) e dislipidemia (n=231, 72,7%).

Tabela 2 Características clínicas dos pacientes estudados em duas clínicas de anticoagulação

(continua)

	HRTN (n=242)	HC/UFMG (n= 312)	Total (n=554)
Número de medicamentos em uso crônico incluindo varfarina			
Mediana, (Q ₁ ; Q ₃) (mínimo, máximo)	6,0 (5,0; 7,0) 1,15	6,0 (4,0; 7,0) 1,12	6,0 (5,0; 7,0) 1,15
RNI-alvo, n (%)			
2,0-3,0	222 (91,7)	217 (69,6)	439 (79,2)
2,5-3,5	20 (8,3)	95 (30,4)	115 (20,8)
TTR, mediana (Q ₁ ; Q ₃)*	66,8 (57,0; 76,7)	61,5 (52,2; 72,0)**	64,3 (54,0; 74,0)
TTR por categoria, n (%)*			
0-29,9%	8 (3,3%)	8 (2,6%)	16 (2,9%)
30-59,9%	67 (27,7%)	127 (41,8%)	194 (35,5%)
60-74,9%	96 (39,7%)	119 (39,1%)	215 (39,4%)
75-100%	71 (29,3%)	50 (16,4%)	121 (22,2%)
Fração da RNI em faixa terapêutica mediana (Q ₁ ; Q ₃)*	53,9 (44,4; 63,22)	53,0 (43,2; 62,0)**	53,5 (43,5; 62,5)
Fração da RNI em faixa terapêutica por categorias n (%)*			
0-29,9%	15 (6,2%)	15 (4,9%)	30 (5,5%)
30-59,9%	142 (58,7%)	203 (66,8%)	345 (63,2%)
60-74,9%	71 (29,3%)	73 (24,0%)	144 (26,4%)
75,0-100%	14 (5,8%)	13 (4,3%)	27 (4,9%)
Tabagismo, n (%)	21 (8,7)	22 (7,1)	43 (7,8)
Indicação anticoagulação, n (%)			
Fibrilação atrial ou Flutter	196 (81,0)	231 (74,0)	427 (77,1)
Prótese mecânica de válvula cardíaca	20 (8,3)	117 (37,5)	137 (24,7)
TVP/TEP	3 (1,2)	9 (2,9)	12 (2,2)
AVC/AIT	90 (37,2)	18 (5,8)	108 (19,5)
Trombo intracardíaco	3 (1,2)	2 (0,6)	5 (0,9)
Número de comorbidades, mediana, (Q ₁ ; Q ₃)	5,0 (4,0; 6,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 5,0)
Comorbidades, n (%)	240 (99,2)	298 (95,5)	538 (97,5)
Hipertensão arterial sistêmica	213 (88,0)	190 (60,9)	403 (72,7)
Dislipidemia	117 (48,3)	114 (36,5)	231 (41,7)
Insuficiência cardíaca	124 (51,2)	100 (32,1)	224 (40,4)
Doenças valvares	158 (65,3)	43 (13,8)	201 (36,3)
Doenças respiratórias	109 (45,0)	36 (11,5)	145 (26,2)
Diabetes	61 (25,2)	41 (13,1)	102 (18,4)
Doenças neuropsiquiátricas	56 (23,1)	42 (13,5)	98 (17,7)
Doença aórtica	74 (30,6)	3 (1,0)	77 (13,9)
Doenças do endocárdio, miocárdio, pericárdio	56 (23,1)	17 (5,4)	73 (13,2)
Doenças reumáticas	8 (3,3)	56 (17,9)	64 (11,6)

	HRTN (n=242)	HC/UFGM (n= 312)	Total (n=554)
Hipotireoidismo	25 (10,3)	37 (11,9)	62 (11,2)
Doença de chagas	9 (3,7)	50 (16,0)	59 (10,6)
Doenças do trato gastrointestinal	28 (11,6)	15 (4,8)	43 (7,8)
Insuficiência renal	10 (4,1)	17 (5,4)	27 (4,9)
Doença arterial coronariana	7 (2,9)	18 (5,8)	25 (4,5)
Doenças vasculares periféricas	20 (8,3)	3 (1,0)	23 (4,2)
Alterações oftalmológicas	7 (2,9)	11 (3,5)	18 (3,2)
Arritmias	13 (5,4)	4 (1,3)	17 (3,1)
Neoplasias	10 (4,1)	4 (1,3)	14 (2,5)
Doenças hematológicas	11 (4,5)	2 (0,6)	13 (2,3)
Doenças osteoarticulares	6 (2,5)	5 (1,6)	11 (2,0)
Outras doenças do trato geniturinário	4 (1,7)	4 (1,3)	8 (1,4)
Insuficiência hepática	2 (0,8)	5 (1,6)	7 (1,3)
Doenças infecciosas	1 (0,4)	4 (1,3)	5 (0,9)
Outras doenças da tireoide	2 (0,8)	3 (1,0)	5 (0,9)
Afecções dermatológicas	1 (0,4)	3 (1,0)	4 (0,7)
Déficit auditivo	1 (0,4)	2 (0,6)	3 (0,5)
Outras doenças hepáticas	2 (0,8)	-	2 (0,4)

Abreviaturas: RNI, razão normalizada internacional; TTR, *time in therapeutic range*; Q1, quartil 1; Q3, quartil 3; TVP, trombose venosa profunda; TEP, tromboembolismo pulmonar; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório.

* TTR calculado para n=546 pacientes

**Para oito pacientes do HC/UFGM, o cálculo do TTR não foi calculado por dificuldade de acesso aos resultados da RNI.

A Tabela 3 descreve a frequência de eventos adversos relacionados ao uso da varfarina. Em relação aos eventos hemorrágicos 148 (26,7%) pacientes apresentaram hemorragia não grave, 10 (1,8%) pacientes apresentaram hemorragia não grave clinicamente relevante e 3 (0,54%) pacientes apresentaram hemorragia grave. Quanto aos eventos tromboembólicos, a presença de AVC/AIT foi a mais predominante (n=41, 7,4%), seguido por TVP (n=14, 2,5%) e TEP (n=12, 2,2%).

Tabela 3 Descrição dos eventos adversos hemorrágicos e tromboembólicos em duas clínicas de anticoagulação, n (%)

	HRTN	HC/UFMG	Total
Eventos hemorrágicos			
Hemorragia grave	1 (0,4)	2 (0,64)	3 (0,54)
Hemorragia não grave clinicamente relevante	10 (4,1)	-	10 (1,8)
Hemorragia não grave	57 (23,6)	91 (29,2)	148 (26,7)
Eventos tromboembólicos			
AVE/AIT	-	41 (13,1)	41 (7,4)
TEP	11 (4,5)	3 (1,0)	14 (2,5)
TVP	11 (4,5)	2 (0,64)	12 (2,2)
Tromboembolismo intracardíaco	1 (0,4)	-	1 (0,2)
Trombose arterial aguda MID	1 (0,4)	-	1 (0,2)

Abreviaturas: AVE/AIT, Acidente Vascular Cerebral/Ataque Isquêmico Transitório; TEP, Trombose Venosa Profunda, TVP, Tromboembolismo Pulmonar; MID, Membro Inferior Direito

9.3 Caracterização dos medicamentos

O total de registros de medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, foi 2700. De acordo com o grupo anatômico da classificação ATC, os medicamentos relacionados ao aparelho cardiovascular foram os mais utilizados (n=1923, 71,2%), conforme mostrado na Tabela 4, seguidos dos medicamentos relacionados ao aparelho digestivo e metabolismo que totalizaram 264 (9,8%).

Tabela 4 Descrição dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo anatômico da classificação ATC, n=2700*

(continua)

Grupo anatômico	n (%)
Aparelho cardiovascular	1923 (71,2)
Aparelho digestivo e metabolismo	264 (9,8)
Sangue e órgãos hematopoiéticos	158 (5,9)
Sistema nervoso	158 (5,9)
Preparações hormonais sistêmicas excluindo hormônios sexuais e insulinas	69 (2,6)
Antiinfeciosos gerais para uso sistêmico	38 (1,4)
Sistema musculoesquelético	32 (1,2)
Aparelho respiratório	32 (1,2)
Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais	10 (0,4)

(conclusão)

Grupo anatômico	n (%)
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	10 (0,4)
Órgãos dos sentidos	5 (0,2)
Medicamentos dermatológicos	1 (0,0)

Abreviaturas: ATC, *Anatomical Therapeutic Chemical*

* Total de ocorrências de medicamentos de uso contínuo, exceto varfarina

Considerando os medicamentos do grupo terapêutico, os betabloqueadores foram os mais utilizados (n=417, 15,4%), seguidos dos medicamentos hipolipemiantes (n=288, 10,7%), e dos diuréticos de alta eficiência, diuréticos de alça (n=258, 9,6%), inibidores de enzima conversora da angiotensina (n=245, 9,1%), antagonistas de angiotensina II (n=173, 6,4%) e medicamentos antitrombóticos (n=141, 5,2%). A Tabela 5 mostra os medicamentos de uso contínuo, exceto a varfarina, considerando o grupo terapêutico da classificação ATC.

Tabela 5 Descrição dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo terapêutico da classificação ATC, n=2700*

(continua)

Grupo terapêutico	n (%)
Betabloqueadores	417 (15,4)
Hipolipemiantes, redutores do colesterol e triglicérides	288 (10,7)
Diuréticos de alta eficiência, diuréticos de alça	258 (9,6)
Inibidor da ECA, simples	245 (9,1)
Antagonista da angiotensina II	173 (6,4)
Medicamentos antitrombóticos	141 (5,2)
Agentes poupadores de potássio	126 (4,7)
Medicamentos para o tratamento da úlcera péptica e refluxo gastresofágico	124 (4,6)
Diuréticos de eficácia moderada, tiazidas	93 (3,4)
Medicamentos hipoglicemiantes orais, excluindo insulinas	93 (3,4)
Glicosídeos cardíacos	92 (3,4)
Antidepressivos	81 (3,0)
Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos principalmente vasculares	78 (2,9)
Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas	60 (2,2)
Antiarrítmicos, classe I e III	58 (2,1)

(continua)

	n (%)
Antiepiléticos	52 (1,9)
Antibacterianos betalactâmicos, penicilinas	33 (1,2)
Insulinas e análogos	28 (1,0)
Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos cardíacos diretos	26 (1,0)
Vasodilatadores usados em doenças cardíacas	23 (0,9)
Agentes que atuam sobre o músculo liso arteriolar	22 (0,8)
Adrenérgicos para inalação	21 (0,8)
Preparados antigota	20 (0,7)
Ansiolíticos	16 (0,6)
Outros antiasmáticos para inalação	11 (0,4)
Antiadrenérgicos de ação periférica	10 (0,4)
Vitamina B12 e Ácido Fólico	9 (0,3)
Cálcio	8 (0,3)
Corticosteróides para uso sistêmico, simples	8 (0,3)
Preparações de ferro	7 (0,3)
Medicamentos que afetam a estrutura óssea e a mineralização	6 (0,2)
Antiadrenérgicos de ação central	6 (0,2)
Agentes estabilizadores capilares	5 (0,2)
Agentes imunossupressores	5 (0,2)
Preparados antiglaucomatosos e mióticos	5 (0,2)
Propulsivos	5 (0,2)
Antiinflamatórios e antirreumáticos não esteroides	4 (0,1)
Antimetabólitos	4 (0,1)
Outros analgésicos e antipiréticos	4 (0,1)
Antiinfeciosos e antissépticos, excluindo associações com corticosteroides	4 (0,1)
Antivirais de ação direta	3 (0,1)
Opiáceos	3 (0,1)
Progestágenos	3 (0,1)
Complexo vitamínico B, incluindo associações	2 (0,1)
Contraceptivos hormonais para uso sistêmico	2 (0,1)
Preparações antivertiginosas	2 (0,1)
Relaxantes musculares de ação central	2 (0,1)
Medicamentos usados na hiperplasia prostática benigna	2 (0,1)
Antagonistas hormonais e agentes relacionados	1 (< 0,1)
Antimaláricos	1 (< 0,1)
Contraceptivos hormonais para uso sistêmico	1 (< 0,1)
Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas	1 (< 0,1)
Multivitaminas, associações	1 (< 0,1)
Outros preparados cardíacos	1 (< 0,1)
Preparações antitireoidianas	1 (< 0,1)

(conclusão)

	n (%)
Sulfonamidas e Trimetoprima	1 (< 0,1)
Supressores da tosse, excluindo associações com expectorantes	1 (< 0,1)
Vitamina A e D, incluindo associação das duas	1 (< 0,1)
Antipsoriáticos para uso sistêmico	1 (< 0,1)
Agentes Dopaminérgicos	1 (< 0,1)

Abreviaturas: ATC, *Anatomical Therapeutic Chemical*; ECA, enzima conversora de angiotensina.

* Total de ocorrências de medicamentos de uso contínuo, exceto varfarina

Foram descritos os medicamentos mais utilizados pelos pacientes (Tabela 6) considerando aqueles que apresentaram registros em dez ou mais pacientes. A sinvastatina foi o medicamento mais utilizado (n=263, 47,5%), seguido pela furosemida (n=256, 46,2%), carvedilol (n=214, 38,6%), enalapril (n=194, 35,0%) e losartana (n=168, 30,3%). O Apêndice E traz a lista completa dos medicamentos de uso contínuo, exceto a varfarina, por pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo químico da classificação ATC.

Tabela 6 Descrição de uma seleção dos medicamentos de uso contínuo pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, exceto a varfarina*

(continua)

Medicamentos	HRTN (n=242)	HC/UFMG (n=312)	Total (n=554)
Sinvastatina	130 (53,7)	133 (42,6)	263 (47,5)
Furosemida	122 (50,4)	134 (42,9)	256 (46,2)
Carvedilol	103 (42,6)	111 (35,6)	214 (38,6)
Enalapril	85 (35,1)	109 (34,9)	194 (35,0)
Losartana	82 (33,9)	86 (27,6)	168 (30,3)
Ácido acetilsalicílico	23 (9,5)	110 (35,3)	133 (24,0)
Espironolactona	65 (26,9)	59 (18,9)	124 (22,4)
Omeprazol	43 (17,8)	76 (24,4)	119 (21,5)
Atenolol	52 (21,5)	63 (20,2)	115 (20,8)
Hidroclorotiazida	36 (14,9)	57 (18,3)	93 (16,8)
Digoxina	37 (5,3)	55 (17,6)	92 (16,6)
Anlodipino	44 (18,2)	34 (10,9)	78 (14,1)
Metformina	45 (18,6)	32 (10,3)	77 (13,9)
Propranolol	14 (5,8)	49 (15,7)	63 (11,4)
Levotiroxina sódica	23 (9,5)	37 (11,9)	60 (10,8)
Amiodarona	19 (7,9)	33 (10,6)	52 (9,4)

(conclusão)

	HRTN (n=242)	HC/UFMG (n=312)	Total (n=554)
Captopril	24 (9,9)	26 (8,3)	50 (9,0)
Benzilpenicilina benzatina	-	28 (9,0)	28 (5,1)
Fluoxetina	17 (7,0)	10 (3,2)	27 (4,9)
Hidralazina	11 (4,5)	11 (3,5)	22 (4,0)
Insulina humana NPH	20 (8,3)	-	20 (3,6)
Metoprolol	-	17 (5,4)	17 (3,1)
Isossorbida	13 (5,4)	-	13 (2,3)
Clonazepam	12 (5,0)	-	12 (2,2)
Diltiazem	-	10 (3,2)	10 (1,8)

*Foram selecionados aqueles medicamentos que apresentaram número de registros de utilização maior ou igual a 10 pelos pacientes das clínicas de anticoagulação

10 DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliou-se a qualidade da anticoagulação oral em pacientes cardiopatas atendidos em duas CA, vinculadas a dois hospitais universitários. A mediana dos valores de TTR (64,3%) deste estudo foi considerada satisfatória de acordo com Connolly *et al.* (2008) e esteve compreendida no intervalo classificado como controle moderado (60% a 75%), conforme White *et al.* (2007). Em um estudo observacional conduzido em uma CA brasileira, vinculada a um hospital municipal em Belo Horizonte, Costa *et al.* (2011) demonstraram resultados de TTR similares a deste estudo para uma população semelhante com perfil socioeconômico limitado. Connolly *et al.* (2008), utilizando valores de TTR de 526 centros clínicos e 15 países, demonstraram um valor médio de TTR de 63,4%, e que a média desses resultados apresentava grandes variações entre países. Considerando os países desenvolvidos, os valores de TTR variaram de 58,7-77,8% em pacientes com indicação clínica semelhante e, em relação aos pacientes do Brasil, a média de TTR foi de 47%, resultado bem abaixo daquele encontrado neste estudo. Outro estudo observacional, conduzido nos EUA, apresentou ainda a média do TTR de 66,5% (ROSE *et al.*, 2008).

Outros estudos realizados em países com baixo nível socioeconômico têm descrito valores médios de TTR semelhantes ao observado no presente estudo. Manji *et al.*

(2011), em um estudo observacional, relataram média de TTR de 64,6% em uma população rural do Quênia atendida por uma CA dirigida por farmacêuticos. Por sua vez, Víquez-Jaikel *et al.* (2016) demonstraram aumento do TTR médio de pacientes após início do acompanhamento farmacêutico especializado em um centro de referência da Costa Rica. O TTR médio foi de 37,4% no período em que os pacientes receberam seguimento usual. Os mesmos pacientes apresentaram média de TTR de 67,0% após início da intervenção farmacêutica. Apesar do número pequeno de pacientes envolvidos nesses estudos, esses dados reforçam o impacto positivo das CA e do atendimento especializado farmacêutico na qualidade da anticoagulação. Thanimalai *et al.* (2013) destacaram que o atendimento farmacêutico pode auxiliar, ainda na abordagem de problemas farmacoterapêuticos e que podem comprometer a qualidade da anticoagulação. No presente estudo, observou-se o uso de múltiplos medicamentos com potenciais interações medicamentosas com varfarina, tais como sinvastatina e amiodarona que podem aumentar os valores de RNI do paciente, aumentando assim o risco de sangramento.

O cálculo do TTR constitui medida preferencial para avaliar a qualidade da anticoagulação oral com varfarina, tendo em vista seu grau de refinamento ao avaliar a resposta ao longo do tempo e as evidências quanto ao seu poder preditivo para complicações relacionadas ao tratamento (RAZOUKI *et al.*, 2014, SCHMITT; SPECKMAN; ANSEL, 2003). Entretanto, considerando-se a simplicidade de cálculo da fração da RNI na faixa terapêutica e sua alta correlação com o TTR, ela pode ser considerada como um dos métodos preliminares e alternativos para avaliação do desempenho de CA em centros e serviços conforme já discutido por outros autores (ROSE *et al.*, 2015). Nesse estudo, a fração da RNI em faixa terapêutica apresentou alto nível de correlação com o TTR, reforçando a possibilidade de uso desse indicador em serviços com recursos menos qualificados.

O TTR é útil como preditor de eventos adversos relacionados ao uso da varfarina, representados por eventos hemorrágicos e tromboembólicos. Este estudo demonstrou uma taxa de eventos adversos considerada baixa, tanto para tromboembolismo quanto

para sangramento grave, o que pode estar associado ao resultado de TTR. A correlação entre TTR e eventos adversos não foi avaliada nesse estudo, embora essa correlação tenha sido demonstrada em estudos prévios (DLOTT *et al.*, 2014). Chiquette *et al.* (1998) demonstraram que, uma melhoria no TTR de 51,0 para 64,0%, os pacientes experimentaram baixas taxas de sangramento grave (35,0% *versus* 8,1%) e eventos tromboembólicos (11,8% *versus* 3,3%).

O TTR obtido nesse estudo chegou a ser maior do que valores alcançados em ensaios clínicos randomizados que observaram variação de 58,0-68,4% (WALLENTIN *et al.*, 2010; GIUGLIANO *et al.*, 2013; PATEL *et al.*, 2011). Apesar do perfil descritivo desse estudo que evidenciou resultado institucional satisfatório, observou-se uma variação interindividual do TTR de 12,7-99,5%. Observou-se que 210 (38,4%) pacientes apresentaram TTR <60%. Esse resultado evidencia a necessidade de investigação individualizada e aprofundada sobre os motivos do controle inadequado nesses pacientes que merecem ser avaliados quanto ao seu comportamento frente ao uso do medicamento. Caberia discussão acerca da adequação da indicação do fármaco, aspectos envolvendo adesão, uso de álcool, interações medicamentosas, dentre outras.

No contexto brasileiro de assistência nem sempre as CA estão disponíveis e quando presentes a dificuldade de acesso frequentemente impossibilita o acompanhamento clínico dos usuários de varfarina, predominando o seguimento por práticas clínicas usuais. Com esse modelo de prática, os resultados de TTR são bem inferiores em relação aos alcançados numa CA, conforme descrito anteriormente (VAN WALRAVEN *et al.*, 2006). Estudo conduzido nos EUA demonstrou um valor médio de TTR de 53,7% para o seguimento usual, sugerindo uma necessidade premente de melhoria do controle da anticoagulação para maioria dos pacientes deste país (DLOTT *et al.*, 2014).

Conforme descrito anteriormente, as CA são estratégias que fornecem um melhor controle da anticoagulação oral, comparado ao seguimento clínico realizado pelo médico (WILSON *et al.*, 2003; VAN WALRAVEN *et al.*, 2006). O controle realizado em CA reduz as taxas de complicação hemorrágicas e tromboembólicas de 50% a 80%,

além da redução dos custos do cuidado em 1600 dólares paciente/ano (CHIQUELLE *et al.*, 1998). Estudos evidenciam que pacientes acompanhados em CA apresentam eficácia na prevenção de AVC e TVP similar a eficácia em ensaios clínicos randomizados (VAN WALRAVEN *et al.*, 2006).

A disponibilidade das CA é limitada no Brasil, principalmente em regiões menos desenvolvidas ou distantes das capitais dos estados. Considerando a estimativa de um elevado e crescente número de pessoas com indicação de uso de varfarina para prevenção primária e secundária de FA, valvulopatia reumática com prótese mecânica valvar e tromboembolismo venoso no Brasil, espera-se uma dificuldade do SUS para oferecer CA em quantidade suficiente para atender às necessidades dos pacientes. Dessa forma, a busca de modelos alternativos de seguimento torna-se necessária para oferecer qualidade no manejo do tratamento com varfarina. É neste contexto que se inserem as potencialidades de atuação do farmacêutico, tanto nas CA como na atenção primária, desenvolvendo atividades para manejo do tratamento, orientação de pacientes e identificação de eventos adversos. Os resultados dessa prática poderão resultar no aumento do TTR, redução de eventos adversos e hospitalizações relacionadas ao tratamento, além dos custos relacionados ao cuidado (DONOVAN *et al.*, 2006).

No contexto brasileiro de assistência, o atendimento farmacêutico especializado tem grande potencial para reduzir também o tempo de espera pelo atendimento e viabilizar as avaliações frequentes da RNI que são necessárias ao longo do tratamento com varfarina. A crescente demanda por atendimento médico torna crucial a participação de outros profissionais da saúde para garantir que as necessidades dessa população sejam atendidas. No que diz respeito ao tratamento com a varfarina, o farmacêutico se destaca por seus conhecimentos e habilidades. Esse profissional é capaz de realizar uma orientação diferenciada no que diz respeito à farmacoterapia, considerando as múltiplas interações medicamentosas que podem ocorrer e orientando os pacientes acerca do risco da automedicação. Além disso, a educação do paciente em relação à adesão ao tratamento e às possíveis reações adversas decorrentes do uso de varfarina é fundamental para a efetividade e segurança da ACO e estudos demonstram que

médicos avaliam positivamente a participação dos farmacêuticos nesse processo de educação (JONES; LACOMBE, 2009, WILLEY *et al.*, 2003, LODWICK; SAJBEL, 2000)

A demanda crescente por atendimento médico pode ser atribuída a diferentes fatores. No caso das condições clínicas que requerem o uso de varfarina, destaca-se a FA. O número estimado de pessoas com FA no mundo foi de 33,5 milhões em 2010 sendo que o impacto dessa condição apresentou aumento entre 1990 e 2010. Em todo o mundo, a mortalidade por FA também aumentou nesse período. Essa tendência está, em parte, associada ao aumento da expectativa de vida e ao envelhecimento populacional (CHUGH *et al.*, 2014).

Outro fator que contribui para esse aumento é o uso crescente de métodos diagnósticos como o eletrocardiograma (ECG) de rotina e o ECG de longa duração que melhoram a detecção de pacientes com FA (SCHNABEL *et al.*, 2015). No Brasil, o cenário é semelhante (CHUGH *et al.*, 2014) portanto, espera-se que haja aumento gradativo no uso de ACO pela população. Estudos demonstram que o envolvimento do farmacêutico em ambulatorios especializados podem resultar em melhor qualidade da anticoagulação, mensurada com o TTR (VÍQUEZ-JAIKEL *et al.*, 2016; THANIMALAI *et al.*, 2013), bem como melhor relação custo-efetividade quando comparada ao atendimento com médicos e deve ser considerada por instituições que realizam acompanhamento de pacientes com FA em uso de varfarina (CHUA *et al.*, 2016). No Brasil, a ampliação desse tipo de iniciativa poderia facilitar o acesso do paciente a um acompanhamento que promova melhoria na qualidade da anticoagulação.

No Brasil, outra indicação importante da ACO é a profilaxia de eventos tromboembólicos em pacientes portadores de prótese mecânica. Essa condição também tem a varfarina como principal alternativa terapêutica e representou a segunda indicação mais frequente para ACO na população avaliada nesse estudo. Nesses pacientes, a qualidade da anticoagulação é um fator determinante na evolução clínica evitando a ocorrência de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos (LORGA FILHO *et al.*, 2013). O acesso a serviços farmacêuticos especializados favorece a obtenção de

valores adequados de RNI (GARTON; CROSBY, 2011) e de TTR nesses pacientes (MANJI *et al.*, 2011).

Outras condições que requerem o uso crônico de ACO, como as valvopatias, têm a varfarina como farmacoterapia de escolha. Devido às especificidades do tratamento e à dificuldade do controle da anticoagulação, a varfarina permanece subutilizada nos pacientes com valvulopatias (LORGA FILHO *et al.*, 2013). A monitorização do RNI associada ao aconselhamento e a medidas educativas referentes ao ACO é um fator importante para a efetividade e segurança desse tratamento (DE CATERINA *et al.*, 2013). Nesse contexto, o serviço farmacêutico especializado pode ser uma ferramenta para reduzir a subutilização de varfarina, pois permite ao médico encaminhar o paciente para manejo adequado da anticoagulação havendo melhoria do fluxo dos pacientes encaminhados para esclarecimento diagnóstico.

Os resultados deste estudo devem ser analisados considerando também as limitações. Por se tratar de um estudo observacional retrospectivo, os registros médicos dos pacientes podem ter se apresentado incompletos e sem homogeneidade. Em relação aos eventos adversos, os dados podem estar subestimados, seja por falta de registros ou por omissão de relato pelo paciente, ou alguma outra particularidade não medida nesse estudo. O acompanhamento farmacoterápico dos pacientes com a inclusão ou exclusão de algum medicamento, não foi registrado nem o consumo de terapias alternativas como o uso de chás ou suplementos, hábito comum em nosso meio e que podem também estar relacionadas ao aumento ou diminuição do efeito anticoagulante da varfarina. Uma limitação importante é a ausência de registro de pacientes que, no período de estudo, permaneceram algum tempo hospitalizados, o que pode comprometer os resultados TTR devido à ausência de resultados de RNI registrados na CA. Os dados sobre eventos adversos foram classificados e apresentados de modo geral, não tendo sido aplicados testes estatísticos para avaliar sua associação com o TTR, bem como os fatores sociodemográficos e clínicos associados. Finalmente, esse estudo foi realizado em serviços de referência municipal e estadual para atendimento pelo SUS, os quais estão localizados em um grande centro de uma região desenvolvida

do Brasil, dificultando a generalização dos resultados para outras regiões do país ou mesmo da América do Sul.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TTR encontrado para as duas CA avaliadas apresentou resultado satisfatório (64,3%) frente aos resultados esperados para países em desenvolvimento e para o perfil de pacientes com baixo nível socioeconômico. Conforme demonstrado em estudos prévios, esses resultados podem estar relacionados ao serviço prestado pelas CA, que oferece cuidado multidisciplinar padronizado por meio de protocolos clínicos focados no manejo especializado do tratamento com anticoagulantes orais. A avaliação institucional do TTR fornece subsídios clínicos e terapêuticos para os gestores de saúde. Esses subsídios têm como objetivo o acompanhamento farmacoterápico daqueles pacientes que apresentaram valores de TTR que correspondem ao controle inadequado da anticoagulação. Com o envelhecimento populacional crescente, há um aumento do número de pacientes diagnosticados com doenças cardiovasculares, o que pode demandar um maior número de profissionais capacitados para o acompanhamento clínico. É nesse contexto que se insere o farmacêutico nas CA ou em outros contextos não especializados de assistência para que possa participar do processo de cuidado e contribuir para a melhoria da qualidade da anticoagulação.

REFERÊNCIAS

- ABDELHAFIZ, A.H; WHEELDON, N.M. Results of an Open-Label, Prospective Study of Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation in an Outpatient Anticoagulation Clinic. *Clin Ther.* 2004 Sep;26(9):1470-8.
- ADAM, S.S. *et al.* Comparative Effectiveness of New Oral Anticoagulants and Standard Thromboprophylaxis in Patients Having Total Hip or Knee Replacement: A Systematic Review. **Ann Intern Med**, 159:275-284, 2013.
- AGENO, W. *et al.* Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**, 141(2 Suppl): e44S-e88S; 2012 .
- ANDRE, C. *et al.* Progressive Decline in stroke mortality in brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002. **Stroke**, 37:2784-9, 2006.
- BERTOMEU-GONZALES, V. *et al.* Quality of anticoagulation with vitamina k antagonists. **Clin. Cardiol**, jan 28, Published online in Wiley Online Library, 2015.
- CAROD-ARTAL, F. J.; GASCON, J. Chagas disease and stroke. **Lancet Neurol**, v. 9, n. 5, p. 533-542, may. 2010.
- CHIQUELLE, E., AMATO, M.G., BUSSEY, H.L. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. **Arch Intern Med**, 158(15):1641-7, 1998.
- CHUA, W.B.B. *et al.* Modelling the cost-effectiveness of pharmacist-managed anticoagulation service for older adults with atrial fibrillation in Singapore. **Int J Clin Pharm**, 38:1230–1240, 2016.
- CHUCH, S.S. *et al.* Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. **Circulation**, 129(8): 837–847, 2014.
- CHRISTENSEN, M.C. *et al.* Acute treatment costs of stroke in Brazil. **Neuroepidemiology**, 32:142-9, 2009.
- CONNOLLY, S.J. *et al.* Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. **Circulation**, 118(20):2029-37, 2008.
- CORTELAZZO, S. *et al.* Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. **Thromb Haemost**, 69(4): 316-20, 1993.

COSTA, G.L.B. *et al.* Quality of management of oral anticoagulation as assessed by time in therapeutic INR range in elderly and younger patients with low mean years of formal education: a prospective cohort study. **Age and Ageing**, 40: 375–381, 2011

DEAN, A.G; SULLIVAN, K.M; SOE, M.M. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Disponível em <<http://www.OpenEpi.com>>. Atualizado em 06/04/2013. Acesso em 20/12/2016.

DE CATERINA, R. *et al.*, Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III) Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. **Thromb Haemost**, 110: 1087–1107, 2013.

DE OLIVEIRA ALMEIDA, V.C., *et al.* Polymorphisms of *CYP2C9*, *VKORC1*, *MDR1*, *APOE* and *UGT1A1* Genes and the Therapeutic Warfarin Dose in Brazilian Patients with Thrombosis: A Prospective Cohort Study. *Mol Diagn Ther.*, 18: 675, (2014).

DLOTT, J.S. *et al.* National Assessment of Warfarin Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. **Circulation**, 129:1407-1414, 2014.

DONOVAN, J.L. *et al.* Pharmacy-managed anticoagulation: Assessment of in-hospital efficacy and evaluation of financial impact and community acceptance. **J Thromb Thrombolysis**, 22:23–30, 2006.

ENGA, K.F. *et al.* Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. **J Thromb Haemost**, 13: 10–6, 2015.

ENZWEILER, L.L., RODRIGUES, D.M., CARVALHO, A.R.S. Anticoagulação Oral: Conhecendo os fatores de adesão e não adesão a terapia. **Anais do 5º Seminário Nacional Estado e Políticas Sociais**, Cascavel, Parana, 2011.

FIHN, S.D. *et al.* Risk Factors for Complications of Chronic Anticoagulation: A Multicenter Study. **Annals of Internal Medicine**, 118:511-520, 1993.

FREEDMAN, B; POTPARA, T.S; LIP, G.Y. Stroke prevention in atrial fibrillation. **Lancet**, 388(10046):806-17, 2016.

FURIE, K.L. *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, 42: 227-76, 2011.

GARTON, L; CROSBY, J.F. A retrospective assessment comparing pharmacist-managed anticoagulation clinic with physician management using international normalized ratio stability. **J Thromb Thrombolysis**, 32:426–430, 2011.

GIUGLIANO, R.P; RUFF, C.T; BRAUNWALD, E. *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med**, 369:2093-104, 2013.

HARTER, K; LEVINE, M; HENDERSON, S.O. Anticoagulation Drug Therapy: A Review. **West. J. Emerg. Med**, 16 (1): 11-17, 2015.

HIRSH, J. *et al.* American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. **J Am Coll Cardiol**, 41(9):1633-52, 2003.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – HC/UFMG. Institucional. Disponível em: <<http://www.ebserh.gov.br/web/hc-ufmg/nossa-historia>> Acesso em 24 de dezembro de 2016.

HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES - HRTN. Institucional. Disponível em: <http://www.hrtn.fundep.ufmg.br/index.php?option=com_content&task=view&id=160&Itemid=86> Acesso em 20 de dezembro de 2016.

JONES, C; LACOMBE, G. Enhancing patient care via a pharmacist-managed rural anticoagulation clinic. **Healthc Q**, 13 Spec No:69-74, 2009.

KAKKAR, A.K. *et al.* Risk Profiles and Antithrombotic Treatment of Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke: Perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry. **PLoS ONE**, 8(5):e63479, 2013.

LAVITOLA, P.L. *et al.* Sangramento durante a anticoagulação oral: alerta sobre um mal maior. **Arq. Bras. Cardiol.** vol. 93 no.2 São Paulo, 2009.

LE HEUZEY, J.Y. *et al.* Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. **Am Heart J**, 147:121- 6, 2004.

LIP, G.Y.H. *et al.* Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. **Chest**, 137, 2, 2010.

LIP, G.Y.H., TSE, H.F., LANE, D.A. Atrial fibrillation. **Lancet**, 379: 648–61, 2012.

LODWICK, A.D; SAJBEL, T.A. Patient and physician satisfaction with a pharmacist-managed anticoagulation clinic: implications for managed care organizations. **Manag Care**, 9(2):47–50, 2000.

LORGA FILHO, A.M. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. Arquivos brasileiros de cardiologia. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, volume 101, número 3, supl 3, 2013.

MANJI, I. *et al.* Performance outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation clinic in the rural, resource-constrained setting of Eldoret, Kenya. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 9:2215–2220, 2011.

MARTINS, M.A. *et al.* Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. **Eur J Clin Pharmacol**, 67(12): 1301-8, 2011.

MASSA, K.H.C. *et al.* Environmental factors and cardiovascular diseases: the association of income inequality and green spaces in elderly residents of São Paulo, Brazil. **BMJ Open**, 6:e011850, 2016.

MEARNS, E.S. *et al.* Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. **Thromb J**, 24:12–14, 2014.

MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em 28/10/2016.

NICHOL, M.B. *et al.* Quality of Anticoagulation Monitoring in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: Comparison of Anticoagulation Clinic versus Usual Care. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 42. p. 62-70, 2008.

O'BRIEN, E.C. *et al.* The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. **European Heart Journal**, doi:10.1093/eurheartj/ehv476, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: Acesso em 20 de dezembro de 2016.

PATEL, M.R. *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. **The New. Engl. J. Med**, vol. 365, no. 10, 2011.

PAIXAO, L.C. *et al.* Chagas disease: independent risk factor for stroke. **Stroke**, 40(12): 3691-4, 2009.

PENGO, V. *et al.* Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. **J Thromb Thrombolysis**, 21:73-7, 2006.

PISTERS, R. *et al.* A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. **Chest**, 138;1093-1100, 2010.

PROIETTI, M. *et al.* Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. **Clin Res Cardiol**, 105:912–920, 2016.

RAZOUKI, Z. *et al.* Improving Quality Measurement for Anticoagulation: Adding International Normalized Ratio Variability to Percent Time in Therapeutic Range. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, 7:664-669, 2014.

ROSE, A.J. *et al.* Warfarin for atrial fibrillation in community-based practise. **J Thromb Haemost**, 6: 1647–54, 2008.

ROSE, A.J. *et al.* Comparison of the Abilities of Summary Measures of International Normalized Ratio Control to Predict Clinically Relevant Bleeding. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, 8:524-531, 2015.

ROSENDAAL, F.R. *et al.* A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. **Thromb Haemost**, 69:236–239, 1993.

SCHMITT, L; SPECKMAN, J; ANSELL, J. Quality Assessment of Anticoagulation Dose Management: Comparative Evaluation of Measures of Time-in-Therapeutic Range. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, 15(3), 213-216, 2003.

SCHNABEL, R.B. *et al.* 50 year trends in atrial fi brillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. **Lancet**, 386: 154–62, 2015.

SEILER, C. Management and follow-up of prosthetic heart valves. **Heart**, 90:818-24, 2004.

SHEHAB, N. *et al.* National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. **Arch Intern Med**, 170:1926-33, 2010.

THANIMALAI, S. *et al.* Comparing effectiveness of two anticoagulation management models in a Malaysian tertiary hospital. **Int J Clin Pharm**, 35:736–743, 2013.

VAHANIAN, A. *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease: The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European Heart Journal**, 33, 2451–2496, 2012.

VAN, WALRAVEN. C. *et al.* Effect of study setting on anticoagulation control: a systemic review and metaregression. **Chest**, 129:1155–1166, 2006.

VERHOEF, T.I. *et al.* Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. **Br J Clin Pharmacol**, 77(4):626-41, 2014.

VIQUEZ-JAIKEL, A; VICTORIA HALL-RAMIREZ, RAMOS-ESQUIVAL. Improvement of time in therapeutic range with warfarin by pharmaceutical intervention A. **Int J Clin Pharm**, doi:10.1007/s11096-016-0403-5, 2016.

WALLENTIN, L. *et al.* Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. **Lancet**, 376:975-83, 2010.

WEITZ, J.I. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B.C. **Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Mcgraw Hill, p. 860-65, 2012.

WILLEY, M.L. *et al.* A pharmacist-managed anticoagulation clinic: six-year assessment of patient outcomes. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 60. p. 1033-37, 2003.

WHITE, H. D. *et al.* Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. **Arch Intern Med**, 167, 3, p. 239-245, 2007.

WILSON, S.J. *et al.* Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. **CMAJ**, 169(4): 293-8, 2003.

WISCONSIN ALUMINI RESEARCH FOUNDATION (WARF). The private, nonprofit patent and licensing organization for the University of Wisconsin–Madison. Disponível em: <<http://www.warf.org/media.acux/e2c3f7d0-b3a9-4833-8a55-a185243e67cd>>. Acesso em 28/10/2016.

ZIMERMAN, L.I. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arq Bras Cardiol**, 92(6 supl.1):1-39, 2009.

ANEXOS

Anexo 1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE –08136613.4.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Maria Auxiliadora Parreiras Martins**
Departamento de Produtos Farmacêuticos
Faculdade de Farmácia- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 18 de dezembro de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Fatores de risco para complicações da anticoagulação oral em pacientes com doenças cardiovasculares atendidos em ambulatórios de referência em Belo Horizonte: um estudo de coorte**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

APÊNDICES

Apêndice A Formulário de recrutamento de pacientes

PROTOCOLO PARA RECRUTAMENTO DE PACIENTES

- 1 - Data recrutamento _____/_____/____
- 2 - Número de registro na pesquisa _____ / _____
- 3 - Número do prontuário _____
- 4 - Nome _____
- 5- Telefone () _____
- 6 - Critérios de inclusão
- | | | |
|--|---------|---------|
| Uso de varfarina por pelo menos 2 meses | (0) Não | (1) Sim |
| Em acompanhamento no Ambulatório AO por pelo menos 2 meses | (0) Não | (1) Sim |
| Idade igual ou superior a 18 anos | (0) Não | (1) Sim |
| Fibrilação atrial/flutter (qualquer tipo)* | (0) Não | (1) Sim |
| Prótese mecânica de válvula cardíaca (aórtica ou mitral)* | (0) Não | (1) Sim |
| Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi)* | (0) Não | (1) Sim |
- * Considerar a presença de apenas uma dessas condições como critério de inclusão
- 7 - Critérios de exclusão
- | | | |
|--|---------|---------|
| Previsão de uso da varfarina por menos de 12 meses | (0) Não | (1) Sim |
|--|---------|---------|
- 8 - Paciente aceita participar após apresentação do TCLE? (0) Não (1) Sim
- 9 - Motivo de recusa _____

Responsável pelo registro de dados _____ (nome legível) Data ____/____/____

Apêndice B Protocolo para coleta de dados por meio de entrevista com o paciente

PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS A PARTIR DA ENTREVISTA DO PACIENTE

- 1 - Sexo (0) M (1) F
- 2- Cor da Pele (auto-declarada) (0) Branco (1) Não Branco
Considerar Não Branco como Amarela, Indígena, Parda, Preta, Não Soube
- 3 – RNI realizado no Ambulatório Anticoagulação (0) Não (1) Sim
4 – RNI-alvo (0) 2,0 a 3,0 (1) 2,5 a 3,5
- 5 - Data de nascimento ___/___/___
- 6 – Grau escolaridade completo
- (0) Nunca estudou
(1) Ensino fundamental incompleto
(2) Ensino fundamental completo
(3) Ensino médio incompleto
(4) Ensino médio completo
(5) Graduação incompleta
(6) Graduação completa
(7) Pós-Graduação incompleta
(8) Pós-Graduação completa
(9) SI
- 7 - Renda mensal *per capita* (reais) _____
- 8 - Coabitação (paciente reside com uma ou mais pessoas) (0) Não (1) Sim
- 9 - Uso de bebidas alcoólicas (0) Não (1) Sim
Em caso afirmativo, qual a quantidade utilizada?
- Cerveja: _____ latas/dia (1360mL ~ 4 latas/dia ou ~ 2 garrafas)
- Vinho: _____ copos/dia (568mL ~ 4 taças/dia)
- Destilado: _____ doses/dia (172mL ~ 4 doses/dia)
- _____ : _____ doses/dia
- 10 - Uso de tabaco (Quantidade \geq a 1 cigarro último mês)
(Considerar cigarro, charuto, cachimbo, adesivo nicotina) (0) Não (1) Sim
- 11 - Necessidade de auxílio para administração da varfarina (0) Não (1) Sim
- 12 - Varfarina disponibilizada pelo Ambulatório Anticoagulação (0) Não (1) Sim

Responsável pelo registro de dados _____ (nome legível) Data ___/___/___

Apêndice C Protocolo para coleta de dados por meio de prontuários médicos

PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS A PARTIR DO PRONTUÁRIO DO PACIENTE

1 - Indicação da anticoagulação oral

Fibrilação atrial/flutter (qualquer tipo)	(0) Não	(1) Sim
Prótese mecânica de válvula cardíaca aórtica	(0) Não	(1) Sim
Prótese mecânica de válvula cardíaca mitral	(0) Não	(1) Sim
Trombose venosa profunda (TVP)	(0) Não	(1) Sim
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	(0) Não	(1) Sim
Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi)	(0) Não	(1) Sim
Trombo intracardíaco	(0) Não	(1) Sim
Ataque isquêmico transitório (AIT)	(0) Não	(1) Sim

2 - Data de início do tratamento com a varfarina _____

3 - Data de início acompanhamento Ambulatório Anticoagulação _____

4 – Comorbidades

Doença de Chagas	(0) Não	(1) Sim
Afecções dermatológicas	(0) Não	(1) Sim
Alterações oftalmológicas	(0) Não	(1) Sim
Arritmias	(0) Não	(1) Sim
Déficit auditivo	(0) Não	(1) Sim
Diabetes	(0) Não	(1) Sim
Dislipidemia	(0) Não	(1) Sim
Doença aórtica (DAO)	(0) Não	(1) Sim
Doença arterial coronariana (DAC)	(0) Não	(1) Sim
Doenças trato gastrointestinal (TGI)	(0) Não	(1) Sim
Doenças hematológicas	(0) Não	(1) Sim
Doenças infecciosas	(0) Não	(1) Sim
Doenças neuropsiquiátricas	(0) Não	(1) Sim
Doenças valvares	(0) Não	(1) Sim
Doenças vasculares periféricas (DVP)	(0) Não	(1) Sim
Doenças do endocárdio, miocárdio e pericárdio	(0) Não	(1) Sim
Doenças osteoarticulares	(0) Não	(1) Sim
Doenças respiratórias	(0) Não	(1) Sim
Doenças reumáticas	(0) Não	(1) Sim
Hipertensão arterial sistêmica (HAS) \geq 140/90 mmHg	(0) Não	(1) Sim
Hipotireoidismo	(0) Não	(1) Sim
Infarto agudo do miocárdio	(0) Não	(1) Sim
Insuficiência cardíaca	(0) Não	(1) Sim
Insuficiência hepática	(0) Não	(1) Sim
insuficiência renal	(0) Não	(1) Sim
Neoplasias	(0) Não	(1) Sim
Obesidade	(0) Não	(1) Sim
Placa aórtica	(0) Não	(1) Sim
Outras doenças da tireoide	(0) Não	(1) Sim
Outras doenças do trato geniturinário	(0) Não	(1) Sim
Outras doenças hepáticas	(0) Não	(1) Sim

5 - Medicamentos em uso crônico (\geq 30 dias contínuos)

Amiodarona	(0) Não	(1) Sim
Sinvastatina	(0) Não	(1) Sim
Hidroclorotiazida	(0) Não	(1) Sim
Furosemida	(0) Não	(1) Sim
Enalapril	(0) Não	(1) Sim
Captopril	(0) Não	(1) Sim
Losartana	(0) Não	(1) Sim
Propranolol	(0) Não	(1) Sim
Carvedilol	(0) Não	(1) Sim
Metoprolol	(0) Não	(1) Sim
Espironolactona	(0) Não	(1) Sim
Digoxina	(0) Não	(1) Sim
Ácido acetilsalicílico 100 mg	(0) Não	(1) Sim
Alopurinol	(0) Não	(1) Sim
Levotiroxina	(0) Não	(1) Sim
Outro _____	(0) Não	(1) Sim

6 – Número de medicamentos em uso crônico (incluindo a varfarina) _____

seguintes: óbito; envolvimento de sítio anatómico crítico (intracraniano, espinal, pericárdico, articular, retroperitoneal, ou intramuscular com síndrome do compartimento); queda de > 2 g/dL na concentração de hemoglobina; transfusão de > 2 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias; ou invalidez permanente

Hemorragia grave

Sítios	(0) Não	(1) Sim
AVE hemorrágico/hemorragia intracraniana	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia intervertebral	(0) Não	(1) Sim
Intraocular	(0) Não	(1) Sim
Pericárdico	(0) Não	(1) Sim
Intra-articular	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia retroperitoneal	(0) Não	(1) Sim
Intramuscular com síndrome compartimento	(0) Não	(1) Sim
Outros sítios:		
Hematoma grave	(0) Não	(1) Sim
Epistaxe grave	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia gengival grave	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia digestiva alta grave	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia intestinal grave	(0) Não	(1) Sim
Hipermenorréia grave (antes da menopausa)	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia vaginal grave (após a menopausa)	(0) Não	(1) Sim
Hematúria grave	(0) Não	(1) Sim
Hemoptise grave	(0) Não	(1) Sim
Hematêmese grave	(0) Não	(1) Sim
Hemartrose grave	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia ouvido grave	(0) Não	(1) Sim
Número de eventos hemorrágicos graves (total) _____		

Dados de evolução:

Diminuição hemoglobina ≥ 2 g/dL	(2) Não	(1) Sim	(9) Não se aplica
Hemorragia com necessidade de transfusão de ≥ 2 U sangue total	(2) Não	(1) Sim	(9) Não se aplica
Invalidez permanente	(2) Não	(1) Sim	(9) Não se aplica
Óbito devido a sangramento	(2) Não	(1) Sim	(9) Não se aplica

8- HEMORRAGIA NÃO GRAVE CLINICAMENTE RELEVANTE (Non-major clinically relevant bleeding)

Usar critério de definição para diferenciação dos **eventos não graves clinicamente relevantes**: *Sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que requeresse intervenção médica, contato não agendado (presencial ou por telefone) com o profissional de saúde, interrupção temporária do tratamento, dor, ou que interferisse negativamente nas atividades diárias.*

Hemorragia não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Sítios:		
Hematoma não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Epistaxe não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia gengival não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia digestiva alta não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia intestinal não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Hipermenorréia não grave clinicamente relevante (antes da menopausa)	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia vaginal não grave clinicamente relevante (após a menopausa)	(0) Não	(1) Sim
Hematúria não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Hematoma intramuscular Hemoptise não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Hematêmese não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Hemartrose não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia ocular não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Hemorragia ouvido não grave clinicamente relevante	(0) Não	(1) Sim
Número de eventos hemorrágicos não graves clinicamente relevantes _____		

Apêndice D Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: "Fatores de Risco para Complicações da Anticoagulação Oral em Pacientes com Doenças Cardiovasculares Atendidos em Ambulatórios de Referência em Belo Horizonte: um Estudo de Coorte"

Prezado(a) Senhor(a),

Algumas pessoas com doenças que aumentam a coagulação do sangue precisam usar remédio anticoagulante para evitar trombose e derrame. O excesso de efeito desse remédio pode causar sangramento. Por isso, o uso dos comprimidos precisa ser acompanhado por um exame chamado RNI (Relação Normalizada Internacional) que ajuda na escolha da dose certa. Estamos realizando uma pesquisa para conhecer os fatores de risco para complicações do tratamento com varfarina que é um anticoagulante. Queremos convidá-lo(a) para participar como voluntário(a). Não haverá custos nem ressarcimento para participar no estudo. Se você não quiser participar, você poderá desistir em qualquer momento e por qualquer motivo, sem prejuízo na assistência recebida pelo profissional de saúde.

Para realizar este estudo, precisamos colher 10 mL do seu sangue, com agulhas e tubos descartáveis, para fazer exames de sangue e exames genéticos quando você vier fazer seu exame de rotina do RNI. A coleta de sangue poderá levar a dor localizada associada à picada da agulha ou pequena reação local. Para reduzir essa reação local, a coleta de sangue será realizada por um profissional experiente, empregando rotina padronizada. Outro risco associado à coleta de sangue, embora raro, é a sensação momentânea de tontura. Nesse caso, o profissional adotará as medidas pertinentes, para as quais está habilitado. Seu prontuário médico será consultado em busca de informações sobre sua doença e exames laboratoriais. Quando você vier fazer sua consulta de rotina, faremos uma entrevista de cerca de 20 minutos. Se necessário, forneceremos declaração de comparecimento. A pesquisa terá a duração de no mínimo dois anos e você será informado sobre os resultados de todos os exames.

Depois que os exames forem feitos, o sangue será descartado segundo normas da Vigilância Sanitária, mas se você permitir, seu DNA ficará congelado em um banco de amostras biológicas (autorizado pelo COEP-UFMG ETIC 0216/06) e poderá ser usado em pesquisas futuras. Toda nova pesquisa que usar suas informações e amostras de DNA será realizada apenas se ela for aprovada novamente por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Se você quiser participar, por favor, escolha uma das opções abaixo:

() Aceito participar dessa pesquisa, mas não concordo com o armazenamento do DNA.

() Aceito participar dessa pesquisa e concordo com o armazenamento do DNA. No futuro, se o DNA for usado em novas pesquisas, quero que entrem em contato comigo para eu escolher e vou concordar ou não com a nova pesquisa.

Telefone: _____

Endereço: _____

() Aceito participar dessa pesquisa e concordo com o armazenamento do DNA. No futuro, se o DNA for usado em novas pesquisas, os pesquisadores não precisam entrar em contato comigo para eu escolher se vou concordar ou não com a nova pesquisa.

É possível que você venha a se beneficiar diretamente dos resultados desse projeto, mas certamente contribuirá para que novos pacientes se beneficiem no futuro. Seu nome e os resultados dos exames serão mantidos em segredo. No entanto, os pesquisadores e, algumas vezes, o COEP-UFMG, poderão ter acesso aos dados. Os resultados desse estudo serão publicados e/ou apresentados em encontros científicos, sendo que, em qualquer publicação, seu nome não será revelado.

Declaro que tive oportunidade de ler esse documento, discutir os procedimentos, escolher minha forma de participação e esclarecer todas as minhas dúvidas. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que tenho garantia do acesso ao meu tratamento. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou do meu atendimento neste serviço.

Nome completo _____

Assinatura _____

Pesquisador _____

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Este termo foi elaborado em duas vias, que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, por você e pelo pesquisador responsável, sendo que uma das vias ficará sob sua guarda.

Se você tiver dúvidas em relação aos procedimentos desse estudo, você poderá entrar em contato com os pesquisadores:

UFMG - Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos. Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP 31270-901. Telefones: (31) 8896-2567 (Farm. Rogério) - (31) 3409-6937 - (31) 9643-8625 (Profa. Maria Auxiliadora) / (31) 3409-9379 (Dr. Antônio) / (31) 9831-0004 (Dr. Vandack)

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos, você poderá entrar em contato com o comitê de ética em pesquisa da instituição:

COEP-UFMG - Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º. Andar – sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, CEP 31270-901. Telefone: (31) 3409-4592
 CEP-Hospital Municipal Odilon Behrens - Endereço: Rua Formiga, 50, sala 108, B. São Cristóvão, Belo Horizonte, MG, CEP 31110-430. Telefone: (31) 3277-6120.
 CEP-Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte - Endereço: Av. Afonso Pena, 2336, 9º. andar, B. Funcionários, Belo Horizonte, MG, CEP 30130-007. Telefone: (31) 3277-5309.

Apêndice E Descrição completa dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo químico da classificação ATC.

Descrição completa dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo químico da classificação ATC, n*=2700 (%)

(continua)

Grupo químico	n(%)
Sinvastatina	271 (10,0)
Furosemida	258 (9,6)
Carvedilol	214 (7,9)
Enalapril	196 (7,3)
Losartan	170 (6,3)
Ácido Acetilsalicílico	133 (4,9)
Espirinolactona	124 (4,6)
Omeprazol	120 (4,4)
Atenolol	115 (4,3)
Digoxina	92 (3,4)
Hidroclorotiazida	92 (3,4)
Anlodipino	78 (2,9)
Metformina	77 (2,9)
Propranolol	63 (2,3)
Levotiroxina Sódica	60 (2,2)
Amiodarona	52 (1,9)
Captopril	50 (1,9)
Benzilpenicilina Benzatina	33 (1,2)
Insulina Humana NPH	28 (1,0)
Fluoxetina	27 (1,0)
Hidralazina	22 (0,8)
Clonazepam	20 (0,7)
Metoprolol	20 (0,7)
Diltiazem	18 (0,7)
Isossorbida, dinitrato	17 (0,6)
Amitriptilina	16 (0,6)
Citalopram	16 (0,6)
Alopurinol	15 (0,6)
Glibenclamida	14 (0,5)
Atorvastatina	11 (0,4)
Sertralina	10 (0,4)
Verapamil	9 (0,3)
Carbamazepina	8 (0,3)

Descrição completa dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo químico da classificação ATC, n*=2700 (%)

(continua)

	n(%)
Carbonato de Cálcio	8 (0,3)
Doxazosina	8 (0,3)
Fenobarbital	8 (0,3)
Prednisona	8 (0,3)
Salbutamol	8 (0,3)
Diazepam	8 (0,3)
Fenitoína	7 (0,3)
Nortriptilina	7 (0,3)
Salmeterol + Fluticasona	7 (0,3)
Sulfato Ferroso	7 (0,3)
Alendronato de Sódio	6 (0,2)
Ipratrópio	6 (0,2)
Isossorbida, mononitrato	6 (0,2)
Clonidina	6 (0,2)
Ácido Fólico	5 (0,2)
Beclometasona	5 (0,2)
Clopidogrel	5 (0,2)
Colchicina	5 (0,2)
Diosmina + hesperidina	5 (0,2)
Propafenona	5 (0,2)
Azatioprina	4 (0,1)
Domperidona	4 (0,1)
Formoterol + Budesonida	4 (0,1)
Metotrexato	4 (0,1)
Paracetamol	4 (0,1)
Finasterida	4 (0,1)
Ciprofibrato	4 (0,1)
Cilostazol	3 (0,1)
Paracetamol + Codeína	3 (0,1)
Medroxiprogesterona	3 (0,1)
Ranitidina	3 (0,1)
Risperidona	3 (0,1)
Travoprostá	3 (0,1)
Bisoprolol	3 (0,1)
Alprazolam	2 (0,1)
Bromazepam	2 (0,1)
Clobazam	2 (0,1)

Descrição completa dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo químico da classificação ATC, n*=2700 (%)

(continua)

	n(%)
Condroitina	2 (0,1)
Dimeticona	2 (0,1)
Formoterol	2 (0,1)
Gabapentina	2 (0,1)
Glimepirida	2 (0,1)
Hidroxicobalamina	2 (0,1)
Vitaminas do complexo B	2 (0,1)
Valsartan	2 (0,1)
Dorzolamida	2 (0,1)
Imipramina	2 (0,1)
Ácido fólico	2 (0,1)
Clortalidona + amilorida	2 (0,1)
Nebivolol	2 (0,1)
Fenofibrato	2 (0,1)
Metildopa	2 (0,1)
Mirtazapina	2 (0,1)
Ácido Valpróico	1 (< 0,1)
Azitromicina	1 (< 0,1)
Baclofeno	1 (< 0,1)
Betaistina	1 (< 0,1)
Ciclobenzaprina	1 (< 0,1)
Cloroquina	1 (< 0,1)
Condroitina	1 (< 0,1)
Desogestrel	1 (< 0,1)
Flunarizina	1 (< 0,1)
Polivitaminico	1 (< 0,1)
Glucosamina	1 (< 0,1)
Hidroclorotiazida + amilorida	1 (< 0,1)
Hidroxizine	1 (< 0,1)
Lamivudina	1 (< 0,1)
Metoclorpramida	1 (< 0,1)
Pantoprazol	1 (< 0,1)
Sulfadiazina	1 (< 0,1)
Sulfametoxazol + Trimetoprima	1 (< 0,1)
Tamoxifeno	1 (< 0,1)
Tiamazol	1 (< 0,1)
Zidovudina	1 (< 0,1)
Quetiapina	1 (< 0,1)

Descrição completa dos medicamentos de uso contínuo, excluindo a varfarina, pelos pacientes atendidos em duas clínicas de anticoagulação, segundo grupo químico da classificação ATC, n*=2700 (%)

(conclusão)

	n(%)
Haloperidol	1 (< 0,1)
Leflunomida	1 (< 0,1)
Acitretina	1 (< 0,1)
Lamotrigina	1 (< 0,1)
Tamsulosina + dutasterida	1 (< 0,1)
Glicosamina	1 (< 0,1)
Cloxacolam	1 (< 0,1)
Levodopa + benserazida	1 (< 0,1)
Dutasterida	1 (< 0,1)
Olmesartan	1 (< 0,1)
Clortalidona	1 (< 0,1)
Trimetazidina	1 (< 0,1)

Abreviaturas: ATC, *Anatomical Therapeutic Chemical*

*Total de ocorrências de medicamentos utilizados continuamente, exceto varfarina