



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE FARMÁCIA**

**FRANCISCA ALVES DE OLIVEIRA
REJANE MARIA MACIEL DE ARAÚJO**

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL COM
VARFARINA EM INDIVÍDUOS ATENDIDOS NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DE
UM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM FORTALEZA**

**FORTALEZA
2023**

FRANCISCA ALVES DE OLIVEIRA
REJANE MARIA MACIEL DE ARAÚJO

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL COM VARFARINA
EM INDIVÍDUOS ATENDIDOS NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DE UM
HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM FORTALEZA

Artigo TCC apresentado ao curso de Farmácia da UNIFAMETRO como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação do Prof.º Dr. Paulo Yuri Milen Firmino.

FORTALEZA
2023

FRANCISCA ALVES DE OLIVEIRA
REJANE MARIA MACIEL DE ARAÚJO

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL COM VARFARINA
EM INDIVÍDUOS ATENDIDOS NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DE UM
HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM FORTALEZA

Artigo TCC apresentado no dia 07 de dezembro de 2023 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia da UNIFAMETRO, tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof.^o Dr. Paulo Yuri Milen Firmino
Orientadora - UNIFAMETRO

Prof.^a Dra. Julia Aparecida Lourenço de Souza
Membro - UNIFAMETRO

Prof.^o Me. Marcos Antônio Martins da Silva
Membro - CONVIDADO

Aos nossos familiares, amigos e professores, que com dedicação e cuidado, nos orientaram na vida, nos ajudando a chegar aonde chegamos.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa profunda gratidão a todos que contribuíram de maneira significativa para a elaboração e finalização deste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC). Este é o momento de reflexão e reconhecimento, e seria impossível alcançá-lo sem o apoio, orientação e estilo de pessoas incríveis.

Ao Orientador Prof.^o Dr. Paulo Yuri Milen Firmino, obrigado pela paciência, dedicação e sabedoria compartilhada ao longo desse processo. Suas orientações foram essenciais para desenvolvimento do trabalho, e sua expertise foi uma fonte valiosa de inspiração.

Aos nossos familiares que sempre estiveram ao nosso lado, oferecendo suporte emocional e compreensão nos momentos desafiadores. A presença de vocês é a razão pela qual nos persistimos em cada etapa desse caminho.

Aos amigos e colegas de curso agradecemos pelas trocas de experiência, discussões enriquecedoras e pelo apoio mútuo. O compartilhamento de ideias e perspectivas contribuíram significativamente para a qualidade deste trabalho.

A instituição e profissionais que gentilmente contribuíram com informações e recursos, expressamos nossa sincera gratidão. Suas contribuições foram fundamentais para a construção de um trabalho sólido e embasado.

Por fim, agradecemos a todos que de alguma forma, fizeram parte deste percurso. Este trabalho também é de vocês, e cada contribuição, por menor que pareça, teve um impacto positivo na sua realização.

A conclusão deste TCC representa não apenas um marco acadêmico, mas também uma jornada de aprendizado, crescimento e superação. Mas uma vez nossa gratidão a todos que fizeram parte dessa trajetória.

Só se pode alcançar um grande êxito
quando nos mantemos fiéis a nós
mesmos.

Friedrich Nietzsche

AValiação DA EFETIVIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL COM VARFARINA EM INDIVÍDUOS ATENDIDOS NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM FORTALEZA

Francisca Alves de Oliveira¹,
Rejane Maria Maciel de Araújo²
Prof.º Dr. Paulo Yuri Milen Firmino³

RESUMO

A anticoagulação oral com Varfarina é uma intervenção médica amplamente utilizada na prevenção de eventos tromboembólicos, entretanto sua efetividade pode variar devido a fatores farmacodinâmico e farmacocinético. O presente estudo é uma abordagem retrospectiva, realizada no período de agosto a setembro de 2023, que converge na avaliação da variação do índice da Relação Normalizada Internacional (RNI) como indicador de controle da anticoagulação. A metodologia inclui a seleção de uma amostragem representativa de pacientes, com critérios específicos de inclusão e exclusão e aplicação de métodos padronizados para mensuração do RNI ao longo de um determinado período. O estudo busca identificar padrões de respostas à Varfarina, avaliar a manutenção dos níveis terapêuticos e investigar possíveis correlações entre a efetividade do tratamento e variáveis clínicas dos pacientes. A população do estudo foi um grupo com 34 pacientes. Os resultados demonstraram que das 879 dosagens de tempo de Protrombina/RNI analisadas em um grupo de 34 pacientes, 456 testes (51,9%), se mantiveram dentro da faixa terapêutica de anticoagulação (2,0 a 3,0). Com relação ao tempo dentro da faixa terapêutica (TTR), verificou-se que nesse grupo de pacientes analisados, 12 indivíduos (35,9%) apresentaram o TTR maior que 60%. Diante dos resultados apresentados, apesar das interferências no uso da Varfarina, o exame laboratorial do tempo de Protrombina/RNI se mostrou eficaz para o manejo terapêutico da Varfarina.

Palavras-chave: Anticoagulante Oral; Varfarina; Embolia e Trombose

¹Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO

²Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

³ Orientador Prof.º Dr. Paulo Yuri Milen Firmino do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO

ABSTRACT

Oral anticoagulation with warfarin is a medical intervention widely used to prevent thromboembolic events, however its effectiveness may vary due to pharmacodynamic and pharmacokinetic factors. The present study is a retrospective approach, carried out in August 2023, which converges on the evaluation of the variation in the International Normalized Ratio (INR) index as an indicator of anticoagulation control. The methodology includes the selection of a representative sample of patients, with specific inclusion and exclusion criteria and the application of standardized methods for measuring INR over a given period. The study seeks to identify response patterns to warfarin, evaluate the maintenance of therapeutic levels and investigate possible correlations between the effectiveness of treatment and patients' clinical variables. The study population was a group of 34 patients. The results demonstrated that of the 879 prothrombin time/INR measurements analyzed in a group of 34 patients, 456 tests (51.9%) remained within the anticoagulation therapeutic range (2.0 to 3.0). Regarding the time within the therapeutic range (TTR), it was found that in this group of patients analyzed, 12 individuals (35.9%) had a TTR greater than 60%. Given the results presented, despite the interference in the use of warfarin, the laboratory test of prothrombin time/INR proved to be effective for the therapeutic management of warfarin.

Keywords: Oral Anticoagulant; Warfarin; Embolism and Thrombosis

1. INTRODUÇÃO

Anticoagulação oral é uma estratégia crítica na prevenção de eventos tromboembólicos, como acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A Varfarina, um antagonista da vitamina K, tem sido amplamente utilizada para essa finalidade, embora seja eficaz na redução dos eventos trombóticos, a administração da Varfarina não é isenta de desafios. A manutenção dos níveis terapêuticos de anticoagulação é essencial para garantir a eficácia dessa terapia, pois a resposta à Varfarina varia de paciente para paciente (Henn et al., 2008).

O tempo de Protrombina (TP) é o teste de estágio único usado para avaliar a “via extrínseca-VE” da “cascata de coagulação”. Essa via tem início pela ativação do fator VII, mediada pelo fator tecidual (FT) liberado pelo endotélio e vai complementar-se na ativação da via comum da coagulação, constituída pela ativação dos fatores X, V, II e I (fibrinogênio). O teste mede o tempo (em segundos) necessário para a formação do coágulo após o reagente de tromboplastina (uma mistura de FT, lipídios e cloreto de cálcio) ser adicionado ao plasma (Silva et al., 2012).

Porém cada dosagem de Relação Normatizada Internacional (RNI) avalia apenas o status da anticoagulação no dia que foi realizada a coleta do sangue e assim não permite uma avaliação mais contínua do tratamento. Um parâmetro muito útil para avaliar de forma mais ampla a qualidade do controle da anticoagulação com Varfarina é a determinação quantitativa do TTR - Tempo dentro da Faixa Terapêutica. Ele indica a porcentagem do tempo em que o RNI do paciente permanece dentro da faixa terapêutica pré-estabelecida. Estudos demonstraram que um TTR acima de 60% está associado a um menor risco de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos. O TTR é obtido matematicamente através da fórmula: soma de todos os RNI's que esteja dentro da faixa terapêutica dividido pelo somatório total de testes de RNI realizados por cada indivíduo durante seu tempo de tratamento (Nuttiet al., 2022).

Diante do exposto é de grande relevância clínica avaliar o adequado monitoramento laboratorial durante o tratamento clínico dos indivíduos acometidos por eventos tromboembólicos, já que, destaca-se que em todo o mundo, um vasto número de indivíduos, faz uso cotidiano da Varfarina como principal agente farmacológico e que caso ocorra uma falha terapêutica poderá advir novos eventos trombóticos. Sendo assim, é de extrema importância buscar em nosso meio, os dados científicos

propostos na presente pesquisa para otimização no manejo da anticoagulação com Varfarina (Nutti et al., 2022).

A escolha de avaliar a efetividade da anticoagulação oral com Varfarina em indivíduos atendidos no Serviço de Hematologia de um hospital público em Fortaleza está intrinsecamente ligada a uma série de motivações relevantes. Em um cenário de saúde pública, a Varfarina continua sendo uma opção terapêutica prevalente devido à sua acessibilidade e custo-efetividade em comparação com os novos anticoagulantes orais. Investigar sua efetividade neste contexto se justifica pela relevância clínica para uma população com acesso limitado a terapias mais recentes e dispendiosas.

Desse modo o presente trabalho tem como objetivo avaliar a efetividade da anticoagulação oral com Varfarina em um grupo de pacientes com doenças tromboembólicas, atendidos no serviço de hematologia de um hospital público de referência em Fortaleza, através do acompanhamento dos exames de TP/RNI de cada indivíduo ao longo do seu tratamento anticoagulante e dos respectivos cálculos dos TTR's para cada paciente e dessa forma buscar inferir a qualidade do tratamento anticoagulante dispensado aos pacientes avaliados. Como objetivos específicos têm: identificar a aderência dos pacientes ao tratamento; e verificar a ocorrência de eventos tromboembólicos durante o uso da Varfarina.

O presente estudo abordará que Fortaleza, como muitas outras regiões urbanas, abriga uma população diversificada, a qual enfrenta desafios socioeconômicos, e a situação de vulnerabilidade de alguns indivíduos, podem afetar diretamente o manejo terapêutico. Desse modo, a compreensão de como esses fatores influencia a efetividade da anticoagulação com Varfarina é crucial para adaptar as estratégias de tratamento às necessidades específicas desses pacientes.

2. METODOLOGIA

2.1 Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo coorte retrospectivo, com abordagem quantitativa, no período de agosto a setembro de 2023. Este estudo buscou avaliar a eficácia da Varfarina como prevenção de eventos recorrentes tromboembólicos.

Segundo Oliveira (2015), este tipo de estudo avalia a incidência da doença em um determinado período, a aplicação de questionários, é uma forma de investigar as associações entre os dados que serão utilizados.

Assim sendo, a pesquisa passa a ter um caráter documental, onde o pesquisador internaliza e reproduz a partir de dados clínicos e exames realizados pelo paciente. (GERHARDT & SILVEIRA, 2009).

2.2 Campo de Estudo

O estudo foi realizado no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), no Ambulatório de Coagulopatias, conhecido por seus atendimentos e com profissionais qualificados, o que lhe torna referência nacional no atendimento de pessoas com coagulopatias e hemoglobinopatias.

Os pacientes atendidos no ambulatório de coagulopatias são pacientes do Hospital Universitário Walter Cândido (HUWC), que fazem acompanhamento semanal, quinzenal ou dependendo do seu quadro clínico poderá ser mensal, o estudo foi realizado com esses pacientes no período de agosto a setembro de 2023.

2.3 População do Estudo

A população-alvo do estudo foi formada por pacientes adultos, de ambos os sexos na faixa etária de 18 a 74 anos, portadores de eventos *tromboembólicos*. Os pacientes avaliados fazem uso do anticoagulante oral Varfarina. Os prontuários foram analisados pelo médico, responsável do ambulatório, em que avaliou os resultados dos exames laboratoriais e ultrassonografias em que comprovava os eventos tromboembólicos.

O Ambulatório de Coagulopatias do Hospital Universitário Walter Cândido possui cerca de 300 pacientes em acompanhamento, sendo que deste total nem todos fazem uso especificamente da Varfarina que é o motivo do estudo em questão, o médico que faz o acompanhamento dos pacientes fez uma avaliação dos prontuários e observou que 282 pacientes faziam uso da Varfarina. O plano amostral foi de 34 pacientes, constituída de forma aleatória respeitando o percentual de 10% de todos os pacientes atendidos no serviço de hematologia que fazem acompanhamento médico ambulatorial. Para o grupo dos 34 indivíduos analisados no presente trabalho

foi realizado o total de 879 dosagens de tempo de Protrombina (TP)/Relação Normalizada Internacional (RNI).

2.4 Critérios de Inclusão

Foram considerados como critérios de inclusão na pesquisa: Pacientes adultos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 74 anos, estar fazendo uso da Varfarina, com diagnóstico clínico para portadores de trombofilia com exames de sangue para mutações genéticas relacionadas à coagulação sanguínea, estudos de imagem como ultrassonografia para localizar em qual local estão os coágulos.

2.5 Critérios de Exclusão

Pacientes que não fazem acompanhamento no ambulatório de Coagulopatias e ou com informações incompletas.

2.6 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada no consultório médico antes do término das consultas, por meio da aplicação de um questionário semiestruturado, com perguntas sobre o perfil socioeconômico, data de nascimento, idade, diagnóstico clínico, data do diagnóstico, tempo de uso de anticoagulante oral e o horário que costuma tomar a Varfarina, quantidade de eventos tromboembólicos e se houve recorrência após iniciar o uso do anticoagulante e quantidade de Relação Normalizada Internacional (RNI) fora da faixa terapêutica, os tipos de alimentos consumidos e fármacos utilizados que possam vir a causar reação adversa (Apêndice - Questionário clínico). O questionário foi realizado pelo pesquisador com os pacientes, sob a supervisão do médico parceiro da pesquisa. A verificação dos prontuários foi realizada pelo médico responsável pelo ambulatório com o intuito de constatar os resultados de imagens de ultrassons que comprovaram os eventos tromboembólicos antes da iniciação do uso da Varfarina. Os dados foram separados por quantidade de eventos tromboembólicos que os pacientes tiveram antes do uso da Varfarina, tempo de uso do anticoagulante, a quantidade de recorrência de trombose durante o uso da Varfarina e os resultados do exame de tempo de Protrombina (TP), dentro da faixa terapêutica e fora da faixa terapêutica.

2.7 Análises dos Dados

Os dados foram analisados para avaliar a proporção de pacientes que atingiram os níveis terapêuticos de anticoagulação, bem como a ocorrência de eventos adversos. A aderência dos pacientes ao tratamento foi avaliada por meio de entrevistas. Os dados foram tabulados no software Microsoft Office Excel® e exportados para o programa GraphPad Prism 8.0 para análise estatística. A normalidade dos dados foi testada através dos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-wilk. Para a análise comparativa dos dados foi teste de Friedman seguido pelo pós-hoc de Dunn. O intervalo de confiança adotado foi de 95% e $p < 0,05$ (5%) foi considerado estatisticamente significativo.

2.8 Aspectos Éticos

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos - CEP/Hospital Universitário Walter Cantídio e do Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO), a resolução nº 466/12 do conselho Nacional de Saúde (CNS-MS), preconiza a prevenção dos aspectos éticos de pesquisa em seres humanos, o compromisso em garantir à confidencialidade, privacidade, proteção da imagem, não utilizar informações que causem prejuízo às pessoas. A pesquisa foi realizada após aprovação dos CEPs, PARECER nº 5.769.727/202, assinatura da carta de anuência, referente à autorização da instituição onde foi realizada a pesquisa, e após a assinatura do fiel depositário, onde é dada a guardar os dados a serem pesquisados de acordo com o inciso IV, artigo 665, do código de processo civil.

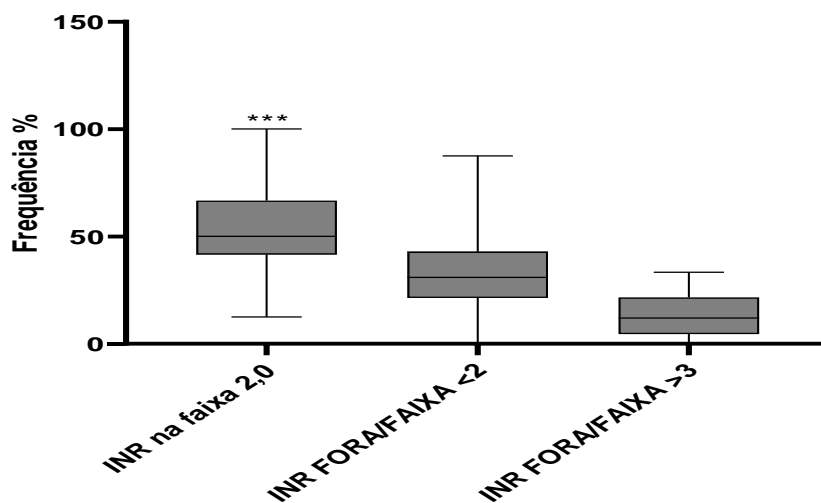
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Níveis de Anticoagulação

Para o grupo dos 34 indivíduos analisados no presente trabalho foram realizados o total de 879 dosagens de Tempo de Protrombina(TP)/Relação Normalizada Internacional (RNI). A duração do tratamento com a varfarina variou entre 1 a 26 anos, com tempo médio de 9 anos e 6 meses. Dos exames de TP/RNI's realizados obteve-se 456 (51,9%) testes dentro dos níveis terapêuticos de anticoagulação, conforme recomendado pelos protocolos clínicos na faixa alvo de RNI entre 2,0 a 3,0. Verificou-se também que 295 (33,56%) testes estavam com o RNI

abaixo de 2,0 e 128 (15%) testes apresentaram RNI acima de 3,0, perfazendo um total de 423 (48,1%) testes realizados fora do intervalo, como demonstra no gráfico 1. Essa variação pode ser atribuída a ajuste na dosagem, interações medicamentosas e mudanças no estilo de vida dos pacientes. Um estudo realizado por GUIDONI, 2012, a média dos valores de RNI encontrados foram 2,4 (n=2827) com variação entre 0,7 e 17. Embora a média dos valores encontrava-se dentro da faixa terapêutica adequada, reforça a importância de motorização do RNI como essencial para garantir que os pacientes mantenham os níveis terapêuticos desejados. Falhas na monitorização podem resultar em sub ou superanticoagulação com implicações sérias para saúde do indivíduo. De acordo com o artigo publicado em 2016 na Revista de Atenção à saúde, os dados indicaram que 30-40% dos pacientes apresentaram (RNI <2), sujeitos a complicações hemorrágicas, podendo indicar uma falta de adesão ao tratamento, comprometendo a capacidade do medicamento de cumprir sua função anticoagulante.

Gráfico 1 - Correlação do tempo de uso da Varfarina em anos em relação a faixa terapêutica

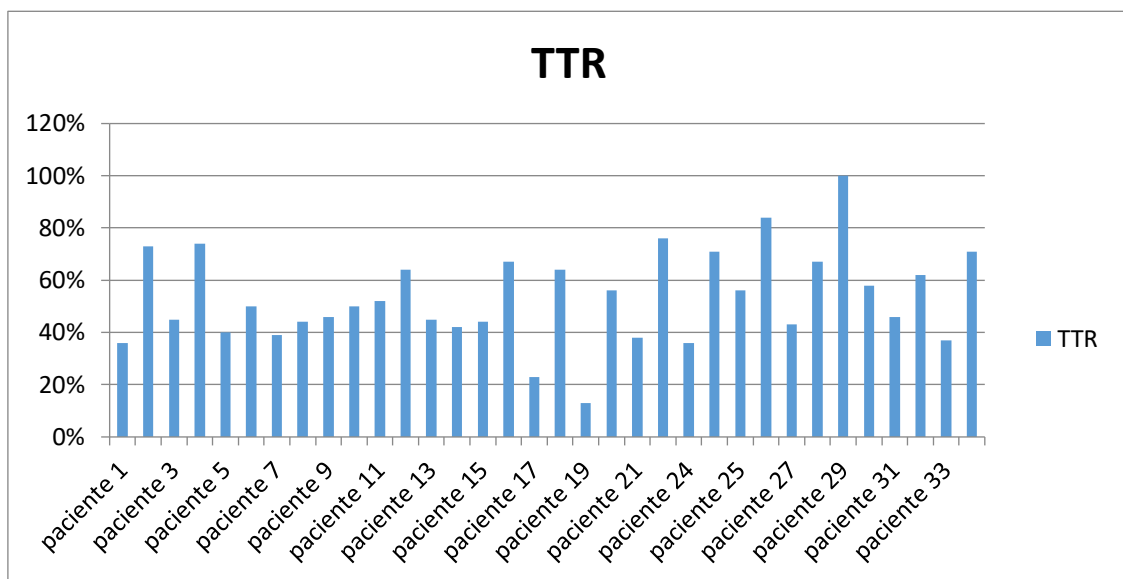


Fonte: Próprio Autor (2023).

Os valores representam a Mediana \pm IQR (Intervalo Interquartil) *** $p < 0,01$ vs INR na faixa 2,0 (teste de Friedman seguido pelo pós-hoc de Dunn). "Esses resultados demonstram, *por si*, uma alta variabilidade na resposta individual durante o monitoramento da ação farmacológica da Varfarina. Os valores numéricos e seus percentuais mostram que há uma ampla tendência de variação dos RNI's para fora das margens terapêuticas

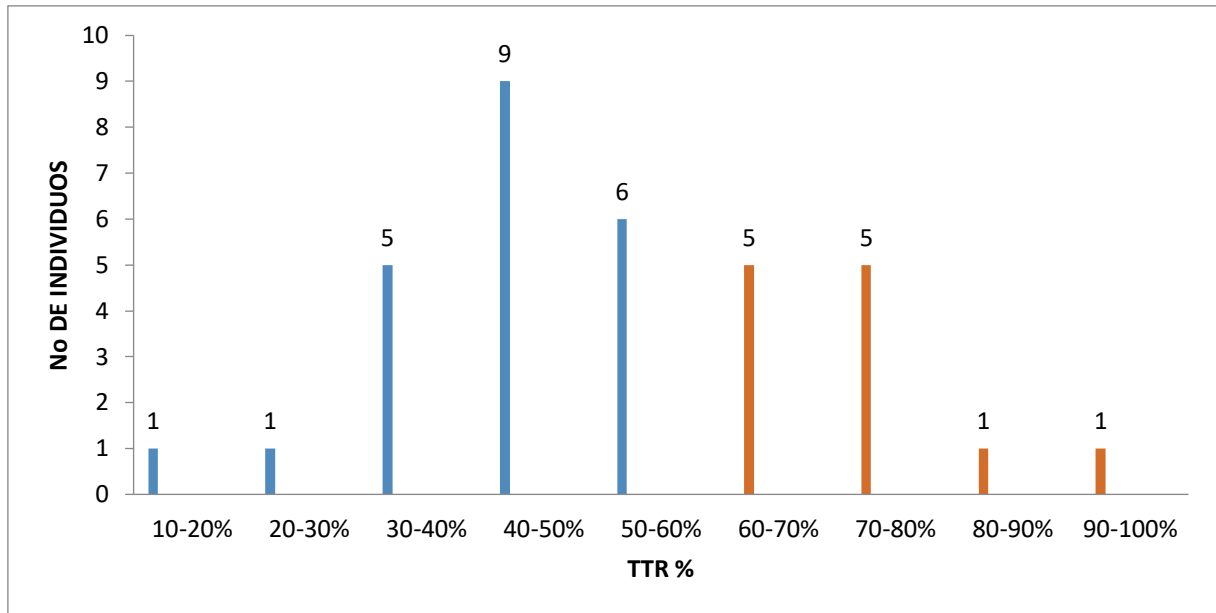
Em relação à avaliação do Tempo dentro da Faixa Terapêutica (TTR's), nesse estudo verificou-se que dos 34 pacientes analisados, 12 indivíduos (35,3%) apresentaram o TTR maior que 60%, representados nos gráficos 2 e 3. De acordo com White et al. (2007) intervalos entre (60% a 75%) são considerados controle moderados, isso implica que a maioria dos pacientes manteve seus níveis de anticoagulação terapêutica recomendada durante o estudo. Outro artigo publicado no Canadian Family Physician em 2017, o TTR médio foi 58,76% no seu grupo de pacientes. Valores TTR abaixo de 60% sugerem uma dificuldade na manutenção adequada dos níveis de anticoagulação. Para Connolly et al. (2008) valores de TTR 64,3% são considerados satisfatórios, pacientes com TTR maior tentem apresentar menor risco de complicações hemorrágicas, pois a anticoagulação está otimizada para equilibrar a prevenção de coágulos e a minimização de riscos de sangramentos.

Gráfico 2 - Distribuição do número dos indivíduos pela faixa de valores dos TTR'S



Fonte: Próprio Autor (2023)

Gráfico 3 - Distribuição do número dos indivíduos por porcentagem dos valores dos TTR'S



Fonte: Próprio Autor (2023)

3.2. Eventos Tromboembólicos

Foi observado durante o estudo, que dos 34 pacientes (100%) analisados, nenhum deles apresentaram eventos tromboembólicos durante o uso da Varfarina. No entanto 05 indivíduos (14,7%) do mesmo plano amostral apontaram eventos tromboembólicos enquanto estavam sob o uso de outros anticoagulantes orais. Estudos referenciados em 2019 na Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, na prevenção de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVE) e Fibrilação Atrial (FA) indicaram que os anticoagulantes orais diretos (DOACs), são considerados eficazes, seguros e de utilização convenientes em comparação com a Varfarina. Esses medicamentos apresentam um menor potencial de interações e contam com agentes reversores específicos. Contudo é necessário reconhecer que esses resultados são específicos para amostra analisada no estudo. A generalização para outras populações devem ser feitas com cautela, considerando a variabilidade nas respostas individuais aos anticoagulantes.

3.3. Limitações do Estudo

O estudo realizado forneceu dados importantes quanto a população e amostras. Um plano amostral relativamente pequeno pode limitar a representatividade dos resultados para uma população mais ampla, a heterogeneidade na duração do tratamento pode responder de maneira distinta a Varfarina influenciando nos resultados. A maneira como os indivíduos foram selecionados para o estudo podem introduzir viés de seleção, pacientes com maior estabilidade nos níveis de anticoagulação podem ser mais propensos a participar, a influenciar os resultados. Embora essas limitações tenham sido encontradas, os resultados fornecem uma base sólida para investigações futuras, guiando pesquisadores na identificação de áreas-chave para aprimorar a eficácia e segurança da anticoagulação com Varfarina.

3.4. Aderência dos Pacientes

A aderência dos pacientes ao tratamento foi avaliada através de entrevistas e resultados dos RNI anteriores. Foi observado que 34 dos indivíduos entrevistados 28 relataram dificuldades com a aderência devido a fatores como complexidade da medicação, restrição a determinados alimentos, dificuldades financeiras, interação medicamentosa dentre outros.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo realizado oferece *insights* valiosos sobre a efetividade da terapia com Varfarina em um contexto de saúde pública, destacando aspectos cruciais no manejo de pacientes que necessitam de anticoagulação oral.

Os eventos tromboembólicos e hemorrágicos durante o uso da Varfarina não foram identificados nessa pesquisa, indicando a eficácia da Varfarina na prevenção desses eventos. Apesar de toda complexidade identificadas nessa pesquisa, a Varfarina é ainda a droga anticoagulante oral mais utilizada no mundo. Diante dos dados apresentados, apesar das interferências no uso da Varfarina, o exame laboratorial do TAP/RNI se mostrou eficaz para o manejo terapêutico da Varfarina.

A variação na resposta à Varfarina foi observada, destacando a importância da monitorização frequente para ajustar as doses e alcançar níveis terapêuticos adequados. Consequentemente, os resultados deste estudo enfatizam a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo da anticoagulação com Varfarina,

integrando não apenas aspectos clínicos, mas também considerações socioeconômicas e educacionais para garantir uma terapia eficaz e segura.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, WattusyEstefane Cunha de; BARBOSA, Aurélio de Melo. Eficácia, Segurança e Custo-Efetividade dos Anticoagulantes Orais Diretos para Prevenção de Eventos Tromboembólicos nos Casos de Fibrilação Atrial não

Valvar, Anticoagulados com Varfarina e Eventos Adversos Graves: Revisão Rápida de Evidências. Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás "Cândido Santiago". 2020, v. 6, n. 1, p. 113-138.

ASSIS, Luiz Roberto. **A Importância do Tempo de Protrombina no Monitoramento de Pacientes em Uso de Anticoagulantes Orais.** Anais da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto. 2007, p. 1 – 9.

BARBOSA, Raphael Angelo et al. **Atenção Farmacêutica a Pacientes em Uso de Varfarina.** Saúde & Ciência Em Ação. 2018, v. 4, n. 1, p. 47-70.

BRAGA, Lucas de Faria Martins et al. **Identificação da Qualidade da Anticoagulação em Pacientes que Utilizam Varfarina e Fatores Associados.** O Mundo da Saúde. 2021, v. 45, n. s/n, p. 003-009.

CAMPBELL, HA & LINK, KP Estudos sobre a doença hemorrágica do trevo doce: IV. O isolamento e cristalização do agente hemorrágico. *J. Biol. Química*, **138**, 21–33 (1941)

CASTRO, Ana Beatriz Sampaio Pinto de et al. **Avaliação de Fatores Socio-Econômicos e Biológicos no Tempo na Faixa Terapêutica (TTR), de Pacientes em Terapia Anticoagulante no Centro de Atendimento Professor Carlo Américo Fattini.** Brazilian Journal of Health Review. 2022, v. 5, n. 2, p. 6754-6770.

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.

COLET, Christiane de Fátima; AMADOR, Tania Alves; HEINECK, Isabela. **Acompanhamento Farmacoterapêutico de Pacientes em Uso de Varfarina: Uma Revisão da Literatura.** Revista contexto & saúde. 2017, v. 17, n. 32, p. 134-143.

COSTA, Rômulo Lopes da et al. **Relações Entre Ações de Uma Intervenção Educativa na Adesão ao Tratamento e no RNI de Pacientes em Uso de Antagonistas de Vitamina K.** Associação Médica do Paraná. 2018, v. 76, n. 2, p. 49.

DE ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha; DE MELO BARBOSA, Aurélio. **Eficácia, Segurança e Custo-Efetividade dos Anticoagulantes Orais Diretos para Prevenção de Eventos Tromboembólicos nos Casos de Fibrilação Atrial não Valvar, Anticoagulados com Varfarina e Eventos Adversos Graves: Revisão Rápida de Evidências.** Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás "Cândido Santiago". 2020, v. 6, n. 1, p. 113-138.

DE LIMA SILVA, Rogerio Guimaraes. **Avaliação da qualidade da anticoagulação oral em cardiopatas atendidos em ambulatórios de referência em Belo Horizonte.** Universidade Federal de Minas Gerais. Dissertação de Mestrado, Orientadora: Profa. Dr.^a. Maria Auxiliadora Parreiras Martins. Belo Horizonte, 2016.

DORGALALEH, A|, FAVALORO EJ, BAHRAINI M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR), *Int. J. Lab. Hematol.* 2021; 43:21–28.

Douglas Wardrop and David Keeling, The story of the discovery of heparin and warfarin, *British Journal of Haematology*, 141, 757–763

FIGUEIRÊDO, Thaisa Remigio et al. **Perfil Sociodemográfico e Clínico de Pacientes em Tratamento com Anticoagulantes Orais.** *Rev Rene.* 2017 v. 18, n. 6, p. 742-748.

DE JESUS STUTZ, Vinicius; NUNES, Carlos Pereira. **Utilização dos novos anticoagulantes orais comparado com a varfarina na fibrilação atrial.** *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental*, v. 1, n. 1, 2019.

GATEMAN, D., TROJNAr M.E., AGARWAL G., **Time in therapeutic range, Warfarin anticoagulation for atrial fibrillation in a community-based practice, Canadian Family Physician • Le Médecin de famillecanadien, Vol 63: october• octobre 2017**

GUIDONI, C. M. **Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: análise de risco de interações medicamentosas e reações adversas. 2012. 102 f.** 2012. Tese de Doutorado. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

HENN, Clarissa de Borba et al. Conhecimento dos pacientes sobre anticoagulação oral crônica acompanhados em ambulatório especializado. **Revista gaúcha de enfermagem. Porto Alegre. Vol. 29, n. 2 (jun. 2008), p. 207-213, 2008.**

KIM et al. **Recommended Therapeutic INR Range for Patients with Antiphospholipid Syndrome on Warfarin Anticoagulation: Is Moderate- Intensity (INR 2.0 - 3.0) or High-Intensity (INR 3.1 - 4.0) Better for Reducing Risk of Recurrent Thromboembolic Events?** *Cureus* 8(9): e765.2016

LIM, G. **Warfarin:** From rat poison to clinical use, *Nat Rev Cardiol*, 2017.

MARTINS, Ana Ferreira. **Novos Fármacos Anticoagulantes Orais Alternativos à Varfarina.** 2015. Tese de Doutorado. [sn].

NETO, Omar Pereira de Almeida et al. **Perfil Clínico, Adesão e Satisfação Terapêutica de Pacientes em Uso de Anticoagulantes Orais.** *Revista de Atenção à Saúde.* 2016, v. 14, n. 47, p. 61-66.

NUTTI, Camile et al. **Estudo Observacional com Pacientes em Tratamento com Varfarina Internados em Hospital Estadual de Joinville.** 2021.

RODERICK, LM. Um problema na coagulação do sangue: 'doença do trevo doce do gado'. *Sou. J. Fisiol.* **96** , 413–425 (1931)

SILVA, P. H. et al. O uso do pool de plasma caseiro interfere no valor da RNI? *J BrasPatol Med Lab*, v. 48- n. 4, p. 265-268, agosto 2012

STUTZ, Vinicius de Jesus; NUNES, Carlos Pereira. **Utilização dos Novos Anticoagulantes Orais Comparado com a Varfarina na Fibrilação Atrial**. Revista de Medicina de Família e Saúde Mental. 2019 v. 1, n. 1.

TELES, Juliana Souto; FUKUDA, Ellen Yukie; FEDER, David. **Varfarina: Perfil Farmacológico e Interações Medicamentosas com Antidepressivos**. Einstein (São Paulo). 2012 v. 10, p. 110-115.

URBONAS, Gediminas et al. The quality of anticoagulation therapy among warfarin-treated patients with atrial fibrillation in a primary health care setting. **Medicina**, v. 55, n. 1, p. 15, 2019.

VIANA, Catiane Costa et al. **Avaliação da Qualidade do Controle da Anticoagulação Oral de Acordo com o Sexo: Revisão Sistemática e Meta-análise**. 2020.

WHITLON, DS et al . **Mecanismo de ação da cumarina**: significado da inibição da epóxido redutase da vitamina K. *Bioquímica* **17** , 1371–1377 (1978)

WHITE, Harvey D. et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 3, p. 239-245, 2007.

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL COM VARAFARINA EM INDIVÍDUOS ATENDIDOS NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM FORTALEZA

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO

- 1) Nome (iniciais): _____ Nome social (iniciais): _____
- 2) Data nascimento ____/____/____ Idade: _____ anos
- 3) Naturalidade: _____
- 4) Nº Prontuário: _____
- 5) Sexo: () Masculino () Feminino () Outro Gênero _____
- 6) Raça: () Branca () Preta () Amarela () Pardo () Outro _____
- 7) Grau de Instrução: _____
- 8) Profissão: _____
- 9) Renda Familiar: _____
- 10) Diagnóstico clínico: _____
 1. Data do diagnóstico: ____/____/____
 2. Quantidade de eventos trombóticos: _____ ()
 3. Confirmados por exame de imagem: SIM () NÃO ()
- 11) Diagnóstico etiológico: _____
 1. Data do diagnóstico: ____/____/____
- 12) Faz uso de outra medicação anticoagulante?
 1. Anticoagulante oral de ação direta () _____
 2. Heparina de alto peso molecular () _____
 3. Heparina de baixo peso molecular () _____
 4. AAS ou outro AINE? () _____
- 13) Tempo de uso da medicação anticoagulante:
 1. Data de início; ____/____/____
 2. Ainda em uso SIM () NÃO ()
 3. Se não: data final: ____/____/____
- 14) Houve recorrência de trombose durante o uso da medicação anticoagulante?
 SIM () NÃO ()
- 15) Se SIM ESPECIFIQUE QUAL FOI O TIPO DE TROMBOSE?

- 16) O paciente faz uso da medicação em horário fixo? () SIM NÃO ()
 Se SIM ESPECIFIQUE: _____
- 17) Quantas dosagens de TP-RNI o paciente realizou até o presente momento?

- 18) O exame laboratorial TP-RNI com resultado "fora da faixa terapêutica" foi realizado no laboratório de referência em coagulação do HEMOCE? SIM () NÃO ()

19) Nesse período de avaliação laboratorial quantas vezes o paciente apresentou o RNI (INR) FORA DA FAIXA TERAPÊUTICA?

1. Se RNI < 2 _____

2. Se RNI > 3 _____

20) A causa da alteração do RNI foi identificada? SIM () NÃO ()

1. Se sim marque abaixo e especifique?

2. Alimentação () Especifique: _____

3. Medicação () Especifique: _____

4. Não fez uso da medicação - Varfarina () motivo: _____

5. Diminuiu ou aumentou a dose da varfarina

6. Por conta própria? () motivo: _____

7. Por orientação médica? () motivo: _____

8. Diarreia ()

9. Mudança de horário da ingestão da medicação ()

10. Ingestão da medicação com < 1h antes ou depois de alimentação ()

11. Uso de bebida alcoólica ()

12. Outra causa: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa:

Pesquisador Orientador:

Nome do(s) Pesquisadores assistentes:

Natureza da pesquisa: o sra (sr.) está sendo convidada (o) a participar desta pesquisa que tem como finalidade avaliar a efetividade da anticoagulação oral com varfarina a partir do controle terapêutico feito pelo exame laboratorial do tempo de protrombina e RNI em indivíduos atendidos no serviço de hematologia de um Hospital público de referência em Fortaleza.

1. **Envolvimento na pesquisa:** ao participar deste estudo a sra (sr) permitirá que lhe sejam feitas perguntas sobre seu tratamento médico de anticoagulação, preenchendo um questionário com perguntas específicas e pertinentes a esse objetivo. A sra (sr.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para a sra (sr.) Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do (a) pesquisador (a) do projeto
2. **Sobre as entrevistas:** se dará presencialmente e com o preenchimento do questionário
3. **Riscos e desconforto:** determinadas perguntas podem causar um certo incômodo pelo fato de ser informações de suas rotinas e de caráter pessoal, a pesquisa será realizada no consultório médico. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.
4. **Confidencialidade:** todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o (a) pesquisador (a) e o (a) orientador (a) terão conhecimento dos dados.
5. **Benefícios:** ao participar desta pesquisa a sra (sr.) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre seu tratamento médico de uso da varfarina, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa otimizar seu atendimento clínico e de outros pacientes, onde pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.
6. **Pagamento:** a sra (sr.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa. Declaro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a realização da pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

CONTATOS DOS PEQUISADORES:

Pesquisadores: Francisca Alves - francisca.oliveira11@aluno.unifametro.edu.br

Rejane Maciel - rejane.araujo01@aluno.unifametro.edu.br

**Orientador: Prof. Doutor: Paulo Yuri Milen Firmino –
paulo.firmino@professor.unifametro.edu.br**

Comitê de Ética em Pesquisa Centro Universitário Unifametro (UNIFAMETRO)

Informações pelo telefone (85) 3206-6417 ou e-mail cep@unifametro.edu.br.

Ao Ilmo Sr.

Prof. Dr: Fernando Barroso

Chefe do Serviço de Hematologia e TMO – HUWC/UFC

Prezado Doutor,

Nós, **Francisca Alves de Oliveira e Rejane Maria Maciel de Araújo**, funcionárias do HEMOCE e discentes do Curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro –

UNIFAMETRO, sob supervisão do professor doutor Paulo Yuri Milen Firmino, junto com o Dr. Gentil Claudino de Galiza Neto (Médico assistente da UFC), estamos desenvolvendo um projeto de conclusão de curso sobre: **AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL COM VARFARINA EM INDIVÍDUOS ATENDIDOS NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERENCIA EM FORTALEZA.**

Sendo assim, solicito a V.Sa. a contribuição para com o estudo na autorização da realização do mesmo com os pacientes que fazem acompanhamento Médico no serviço de Hematologia. Sua concordância é de fundamental importância para o desenvolvimento e construção da pesquisa. Serão coletados os dados de 34 pacientes quem corresponde cerca de 10% do total de pacientes que fazem acompanhamento médico no ambulatório de anticoagulação e sob a orientação presencial do médico assistente, a entrevista se dará presencialmente e com o preenchimento de um questionário ao término de cada consulta, os dados coletados serão utilizados para um estudo Coorte Retrospectivos Quantitativos.

Asseguramos que serão mantidos o sigilo e o anonimato dos dados pessoais dos pacientes e utilizaremos apenas informações referentes ao uso da anticoagulação oral com Varfarina e após seu consentimento o presente projeto de pesquisa será submetido ao comitê de ética das Unifametro para podermos dar início ao referido projeto.

Segue o Termo de Consentimento e Questionário que serão aplicados junto aos pacientes.

Na expectativa de contar com a inestimável atenção de V.S.º no atendimento desta solicitação, aproveitamos o ensejo para apresentar o elevado apreço das Graduandas.

Desde já agradecemos a sua colaboração.

Francisca Alves
Discente de Farmácia

Rejane Maria Maciel
Discente de Farmácia

Prof. Dr: Fernando Barroso