



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA**

Gisele Cristina Dametto

Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes e suas interações medicamentosas e alimentares: um estudo em um hospital de Florianópolis

Florianópolis
2022

Gisele Cristina Dametto

Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes e suas interações medicamentosas e alimentares: um estudo em um hospital de Florianópolis

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito exigido para a obtenção do título de Mestre, sob a orientação da Professora Regina de Sordi

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Dametto, Gisele Cristina

Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes e suas interações medicamentosas e alimentares: um estudo em um hospital de Florianópolis / Gisele Cristina Dametto ; orientadora, Regina de Sordi, 2022..

96 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2022..

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Interações medicamentosas. 3. Medicamentos antitrombóticos. 4. Sangramento. 5. Doenças cardiovasculares. I. de Sordi, Regina. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Gisele Cristina Dametto

Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes e suas interações medicamentosas e alimentares: um estudo em um hospital de Florianópolis

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. (a) Alfeu Zanoto Filho, Dr (a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. (a) Geisson Marcos Nardi, Dr (a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Mestrado Profissional em Farmacologia.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. (a) Regina de Sordi, Dr. (a)
Orientador(a)

Florianópolis, 2022.

Este trabalho é dedicado aos pacientes do HGuFl, ao meu esposo e à minha
família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço infinitamente a Deus pelo dom da vida e pelas oportunidades diárias de crescer e evoluir.

Aos meus pais, Marinês e José Mário, por sempre priorizarem e incentivarem os estudos. À minha irmã Cibele, companheira de vida, pela ajuda e estímulo ao longo da caminhada no Mestrado e principalmente pela ajuda na análise dos resultados, me mostrando formas diferentes de reporta-los, sempre se fazendo presente, mesmo do outro lado do oceano.

Ao meu esposo, Gustavo por estar ao meu lado e me apoiar em todas as minhas decisões. Obrigada por ser esse parceiro incrível.

Ao meu primo Eduardo, desenvolvedor do aplicativo, pela disponibilidade em tornar esse sonho possível.

À minha orientadora, Profa. Dra. Regina de Sordi, por seu olhar criterioso e ao mesmo tempo acolhedor, compartilhando seu conhecimento e suas ideias para aprimorar o trabalho de maneira sempre pontual e cirúrgica.

Aos meus colegas de trabalho, por acompanharem de perto a busca pelos pacientes, e pelo apoio na coleta de dados.

Ao Hospital de Guarnição de Florianópolis, por proporcionar campo para a realização da pesquisa, e a cada paciente que aceitou participar do estudo.

E finalmente, aos membros da banca, que gentilmente aceitaram nosso convite: certamente suas contribuições enriquecerão este trabalho. Obrigada!

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”.
(Marcel Proust)

RESUMO

A preocupação relacionada ao risco de sangramento associado à terapia anticoagulante e antiplaquetária é constante em pacientes que usam estes fármacos. Vários são os fatores que podem desencadear este efeito adverso, dentre eles podemos citar as interações medicamentosas, interações alimentares, alterações genéticas, não-adesão medicamentosa, falta de informação relacionada ao tratamento. Este trabalho é um estudo observacional, analítico e transversal, no qual através da aplicação de um questionário foi avaliada a frequência de sangramento e a relação entre possíveis interações medicamentosas e alimentares em uma população de pacientes com doenças cardiovasculares, aos quais foram prescritos medicamentos antitrombóticos. Foram incluídos no estudo 19 pacientes, dos quais 14 (73,68%) eram do sexo masculino, sendo que oito (42,11%) recebiam apenas anticoagulante, enquanto que dez (52,63%) usavam antiagregante plaquetário e um único paciente (5,25%) usava as duas classes de fármacos associadas. A hipertensão arterial é a comorbidade mais prevalente no grupo pesquisado (68,42%), e a faixa etária predominante foi de pacientes entre 61 e 70 anos. A média de comorbidades por paciente encontrada foi de 1,21 (DP=0,75), o IMC médio foi 27,86 (DP=6,23) e o número de medicamentos médios por paciente foi de 3,65 (DP – 2,61). Da amostra pesquisada, 42,11% relataram ter observado algum tipo de sangramento, sendo que todos faziam o uso de anticoagulantes. A warfarina e dabigatrana foram os fármacos mais utilizados, 37,50%, seguidos de 12,50% de apixabana, e 12,50% de edoxabana. Metade (50%) da população teve trombose prévia como indicação do anticoagulante e fazia uso de três ou mais medicamentos. A distribuição de ocorrência dos sangramentos se deu nos olhos (25%), urina, (25%), boca (25%), fezes (12,50%) e nariz (12,50%). Na investigação de interações medicamentosas, em 40% dos pacientes foi identificada alguma possível interação e sangramento, enquanto que 60% dos pacientes, apesar de ser detectada uma possível interação, não tiveram sangramento. Essa análise identifica uma lacuna no conhecimento dos pacientes e evidencia a frequente ocorrência de sangramentos de menor proporção na população em uso de antitrombóticos e a necessidade de orientação dos pacientes quanto aos riscos relacionados ao uso de medicamentos. O tratamento concomitante a várias comorbidades e a polifarmácia são altamente prevalentes em pacientes ambulatoriais com doenças cardiovasculares. É de grande importância ampliar a conscientização dos pacientes sobre potenciais riscos, como interações medicamentosas e alimentares dos antitrombóticos. Neste sentido, foi desenvolvido um aplicativo para auxiliar os pacientes a identificar potenciais interações e reduzir este efeito adverso que pode se tornar fatal.

Palavras-chave: Sangramento, antitrombóticos, anticoagulantes, interações medicamentosas, vitamina K, varfarina, novos anticoagulantes orais.

ABSTRACT

The concern about the risk of bleeding associated with anticoagulant and antiplatelet therapy is not new. There are several factors involved in this adverse event related to treatment: drug interactions, food interactions, genetic alterations, drug non-adherence, and lack of information related to the treatment. All these factors can lead the patient to hemorrhages, of minor or greater proportion. This is an observational, analytical and cross-sectional study, in which the frequency of bleeding and the relationship between possible drug interactions in a population of patients with cardiovascular diseases using antithrombotic drugs were evaluated through the application of a questionnaire. 19 patients were included in the study, of which 14 (73.68%) were male; 8 (42.11%) used anticoagulants only, while 10 (52.63%) used antiplatelet agents and one (5.25%) used both classes associated. Arterial hypertension is the most prevalent comorbidity in the researched group (68.42%), and the predominant age group was patients between 61 and 70 years old. The mean number of comorbidities per patient found was 1.21 (SD=0.75), the mean BMI was 27.86 (SD=6.23) and the mean number of medications per patient was 3.65 (SD=2.61). Of the surveyed sample, 42.11% reported having observed some type of bleeding. All of them used anticoagulants, with 37.50% using warfarin, 37.50% dabigatran, 12.50% apixaban, and 12.50% edoxaban. Half (50%) of the population had previous thrombosis as an indication for anticoagulant, and used three or more medications. The occurrence of bleeding was distributed in eyes (25%), urine (25%), mouth (25%), feces (12.50%), and nose (12.50%). In the investigation of drug interactions, 40% of patients identified a possible drug interaction and presented bleeding, while 60% of patients identified a possible drug interaction, without bleeding. This analysis identifies a gap in patients' knowledge and evidences the frequent occurrence of minor bleeding in the population using antithrombotics, and the need for patients to be oriented about the risks related to the use of drugs. Concomitant treatment of multiple comorbidities and polypharmacy are highly prevalent in outpatients with cardiovascular disease. It is of great importance to increase patients' awareness of potential risks and drug and dietary interactions of antithrombotic drugs. In this sense, a mobile application was developed to help patients to identify potential interactions and reduce this adverse effect that can become fatal.

Keywords: Bleeding, antithrombotic, anticoagulants, drugs-interactions, warfarin, new oral anticoagulants.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Mecanismo de ação da varfarina Representação dos locais primários de ação dos anticoagulantes dentro da cascata de coagulação | 19 |
| Figura 2 – Mecanismo de ação da varfarina | 20 |
| Figura 3 – Representação dos locais primários de ação dos antiagregantes plaquetários no interior e na superfície da plaqueta..... | 27 |
| Figura 4 – Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo..... | 45 |
| Figura 5 – Distribuição dos pacientes por faixa etária..... | 47 |
| Figura 6 Doença de base para uso de antitrombóticos (anticoagulantes e antiagregantes plaquetários)..... | 48 |
| Figura 7 – Frequência semanal da realização de atividade física..... | 50 |
| Figura 8 – Distribuição dos episódios de sangramentos em diferentes faixas etárias..... | 53 |
| Figura 9 – Distribuição dos episódios de sangramentos e hematomas..... | 53 |
| Figura 10 – Outras classes medicamentosas utilizadas pelos pacientes | 55 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Principais doenças cardiovasculares..... | 15 |
| Quadro 2 – Resumo da atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares..... | 18 |
| Quadro 3 –Principais anticoagulantes disponíveis no Brasil..... | 23 |
| Quadro 4 – Principais antiagregantes plaquetários disponíveis no Brasil..... | 28 |
| Quadro 5– Risco de sangramento e eventos tromboembólico devido às interações medicamentosas com a varfarina..... | 35 |
| Quadro 6 – Classificação de severidade de interações medicamentosas..... | 43 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Teor de Vitamina K em alguns alimentos e preparações..... | 33 |
| Tabela 2 – Dados demográficos e características clínicas dos pacientes..... | 46 |
| Tabela 3 - Distribuição do uso de antitrombóticos pelos pacientes estudados | 48 |
| Tabela 4 – Representação das orientações recebidas pelos pacientes sobre os possíveis riscos e cuidados relacionados à terapia antitrombótica | 49 |
| Tabela 5 – Frequência e modalidade de atividade física..... | 50 |
| Tabela 6 – Perfil dos pacientes que apresentaram sangramento..... | 51 |
| Tabela 7 – Correlação entre o conhecimento sobre interações alimentares e ocorrência de sangramento..... | 54 |
| Tabela 8 – Perfil do consumo de vitamina K..... | 54 |
| Tabela 9 – Controle de alimentação em função da medicação antitrombótica..... | 55 |
| Tabela 10 – Interações medicamentosas potenciais dos anticoagulantes: implicações clínicas e nível de gravidade..... | 56 |
| Tabela 11 – Interações medicamentosas potenciais dos antiagregantes plaquetários.... | 56 |
| Tabela 12 – Frequência de sangramentos em relação às possíveis interações medicamentosas..... | 57 |
| Tabela 13 – Correlações entre possíveis e ocorrência de sangramentos..... | 57 |
| Tabela 14 – Informações referentes ao uso de tecnologia em saúde..... | 58 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO – Anticoagulantes Administrados por Via Oral

ADP – Adenosina Difosfato

AMPc – Adenosina 3'5' Monofosfato Cíclico

AVK – Antagonista da Vitamina K

CDC – Center Control and Prevention

Cmax – Concentração máxima no sangue

CMS – Comando Militar do Sul

COX-1 – Ciclo-Oxigenase 1

DM – Diabetes Melitos

DCV – Doença Cardiovascular

FuSEX – Fundo de Saúde do Exército

GIFT – Genetics Informatics Trial of Warfarin to Prevent Deep Vein Thrombosis

HAS – Hipertensão Arterial Sistólica

HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular

HGuFL – Hospital de Guarnição de Florianópolis

HPN – Heparina Não Fracionada

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

OCS – Organização civil de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PRM – Problema Relacionado ao medicamento

PSA – Pessoa Física

RNI – Razão Normalizada Individual

SAMMED – Sistema de Atendimento Médico-hospitalar aos militares do Exército e seus Dependentes

T1/2 – Tempo de meia vida de eliminação

TP – Tempo de Protrombina

TXA2 – Tromboxano A2

VD – Volume de Distribuição

VKORCK1 – Vitamina K Epoxi Redutase 1

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES | 15 |
| 1.1.1 Aterosclerose | 16 |
| 1.2 BASES DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA | 17 |
| 1.3 ANTICOAGULANTES | 18 |
| 1.3.1. Varfarina | 19 |
| 1.3.2 Novos anticoagulantes orais | 21 |
| 1.4 ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS..... | 26 |
| 1.5 INTERAÇÕES RELACIONADAS A MEDICAMENTOS | 31 |
| 1.5.1 Interações medicamentosas nas doenças cardiovasculares | 32 |
| 1.5.2 Variabilidades genéticas e interações | 35 |
| 1.6 EDUCAÇÃO EM SAÚDE..... | 38 |
| 2 HIPÓTESE | 40 |
| 3 OBJETIVOS | 40 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL..... | 40 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 40 |
| 4 MÉTODOS | 41 |
| 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO | 41 |
| 4.2 LOCAL DE ESTUDO..... | 41 |
| 4.3 PARTICIPANTES DO ESTUDO | 42 |
| 4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 42 |
| 4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 42 |
| 4.4 COLETA DE DADOS | 42 |
| 4.5 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA..... | 44 |
| 4.6 ANÁLISE DE DADOS | 44 |
| 4.7 ASPECTOS ÉTICOS | 44 |
| 5 RESULTADOS | 53 |
| 6 DISCUSSÃO | 59 |
| 6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO..... | 64 |
| ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 72 |

| | |
|---|-----------|
| ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE SANGRAMENTO OU EVENTO ISQUÊMICO EM USUÁRIOS DE ANTICOAGULANTE E ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO..... | 75 |
| ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFSC | 93 |
| ANEXO D – LINK DE ACESSO AO APLICATIVO PROTÓTIPO | 96 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de mortalidade no Brasil (MASSAROLI et al., 2021) e no mundo (COLLINS et al., 2017). A Organização Mundial da Saúde estima que sejam contabilizadas aproximadamente 23,6 milhões de mortes decorrentes de doenças cardiovasculares em 2030 (PRÉCOMA et al., 2019). Dados da Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) apontam uma relação com o nível de renda dos países e o desenvolvimento das DCVs, onde as pessoas mais carentes em países de baixa e média renda são as mais afetadas. Nota-se que das 17 milhões de mortes prematuras (que atingem pessoas com menos de 70 anos) por doenças crônicas não transmissíveis, 37% são causadas por doenças cardiovasculares (OPAS, 2022).

As DCVs compreendem um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos. O Quadro 1 resume as principais DCVs;

Quadro 1 - Principais doenças cardiovasculares.

| | |
|---|--|
| Doença coronariana | •Doença dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco. |
| Doença cerebrovascular | •Doença dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro. |
| Doença arterial periférica | •Doença dos vasos sanguíneos que irrigam os membros superiores e inferiores. |
| Doença cardíaca reumática | •Danos no músculo do coração e válvulas cardíacas devido à febre reumática, causada por bactérias estreptocócicas. |
| Cardiopatia congênita | •Malformações na estrutura do coração existentes desde o momento do nascimento. |
| Trombose venosa profunda e embolia pulmonar | •Coágulos sanguíneos nas veias das pernas que podem se desalojar e se mover para o coração e pulmões. |

Fonte: Adaptado de OPAS, 2022.

Entre os fatores de risco tradicionais estão: a pressão arterial sistólica elevada, dieta rica em gorduras saturadas, inatividade física (ISHITANI et al., 2006), glicemia de jejum elevada e níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade. Outros fatores, como o uso do tabaco, consumo de álcool e má qualidade do ar também estão associados ao aumento das DCVs nos países em desenvolvimento (JAGANNATHAN et al., 2019).

O tratamento das DCVs envolve o uso de fármacos específicos e a adesão a intervenção não farmacológicas, como atividade física, reeducação alimentar, mudança de hábitos e estilos de vida (GOMES; PAGAN; OKOSHI, 2019). Em conjunto com terapias de reperfusão (química, com trombolíticos, ou por intermédio de angioplastia primária), a terapêutica antiagregante e anticoagulante configura elemento fundamental na redução de mortalidade e recorrência de eventos cardiovasculares (FILHO L. et al., 2013).

Tal recurso terapêutico é justificado em função da aterosclerose corresponder à principal causa de DCV, sendo caracterizada como doença inflamatória crônica, cuja ruptura instável da placa aterosclerótica provoca estenose vascular ou oclusão causada por agregação plaquetária e trombose (FROSTEGÅRD, 2013). As DCVs mais prevalentes incluem infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC) e claudicação (GONÇALVES et al., 2018).

1.1.1 Aterosclerose

As lesões ateroscleróticas são caracterizadas pela formação de placas fibrosas por deposição de lipídios em partes das artérias, acompanhadas por células musculares lisas e substâncias quimiotáticas pró-inflamatórias (GONÇALVES et al., 2018). Tais lesões geralmente se localizam na camada íntima (a camada mais interna, que está em contato íntimo com a corrente sanguínea das grandes artérias), especialmente nas regiões em que estas se dividem, onde se observa alteração do fluxo sanguíneo (PRÉCOMA et al., 2019).

Além da camada íntima, a artéria normal compreende outras duas camadas, túnica média e camada adventícia (mais externa em relação a corrente sanguínea). Em condições hemostáticas normais, a camada endotelial que reveste a camada íntima não reúne leucócitos no sangue. No entanto, ao ser ativada por estímulos irritativos, relacionados aos fatores de risco cardiovasculares, as células endoteliais passam a expressar moléculas de adesão (como VCAM-1), que interagem com seus ligantes (VLA4) para promover o rolamento e a aderência dos monócitos e linfócitos sanguíneos para a camada endotelial. Citocinas quimioatraentes podem direcionar a migração desses leucócitos para a camada íntima, havendo formação das células

espumosas pela absorção de lipídios. As células espumosas surgem tanto de monócitos sanguíneos que amadureceram e se tornaram macrófagos, quanto de células musculares lisas que podem sofrer metaplasia e também dão origem às células espumosas, conforme indicam evidências recentes (LIBBY, 2021).

Em função do importante papel que o sistema imune desempenha no desenvolvimento da aterosclerose e DCVs, são necessários estudos clínicos empregando anti-inflamatórios ou imunomoduladores. Novos alvos terapêuticos podem ser direcionados a fim de explicar as causas potenciais das reações imunológicas nas doenças cardiovasculares (FROSTEGÅRD, 2013). Tais possibilidades surgem como complemento aos medicamentos que atuam nos mecanismos de coagulação, já amplamente utilizados.

1.2 BASES DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

A hemostasia consiste em uma interação complexa do endotélio vascular, plaquetas e fatores de coagulação (MEGA; SIMON, 2015). Em condições normais, existe um equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, de forma que o sangue permanece fluido no interior dos vasos (JEKLIN, 2016). No momento em que ocorrem lesões endoteliais, os compartimentos do sistema hemostático interagem de maneira coordenada para prevenir a perda de sangue, formando um coágulo na região da lesão (STURGESS, 2014).

A cascata de coagulação tem sido tradicionalmente considerada como um processo de ativação sequencial da formação de coágulos envolvendo as proteínas plasmáticas através de dois caminhos distintos – as vias intrínsecas ou extrínsecas (HO; PAVEY, 2017). A ativação dos fatores de coagulação resulta da quebra de fragmentos de proteínas, que se transformam em enzimas responsáveis pela hidrólise de outras proteínas, e assim sucessivamente, culminando com a intensa produção de fibrina (IIZUKA, 2007). Entretanto, esse modelo descreve apenas o fenômeno da interação dos fatores de coagulação *in vitro* e não explica adequadamente o fenômeno da hemostasia *in vivo*, no qual ocorre a interação entre os fatores de coagulação e as células (FERREIRA et al., 2010).

O modelo da coagulação baseado em superfícies celulares substitui a tradicional hipótese da “cascata” e é dividido em duas fases principais, sendo a primeira definida como hemostasia primária, que envolve a interação plaqueta-vaso, enquanto a segunda é definida como hemostasia secundária, relacionada principalmente a fatores de coagulação e superfícies de células ativadas (FERREIRA et al., 2010).

Nesta proposta, a ativação do processo de coagulação ocorre sobre diferentes superfícies celulares em quatro fases que se sobrepõem: iniciação, amplificação, propagação e finalização (FERREIRA et al., 2010), conforme mostra o quadro a seguir:

Quadro 2 - Resumo da atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares.

| Fases da Coagulação | | | |
|---|--|---|--|
| Iniciação | Amplificação | Propagação | Finalização |
| Endotélio vascular e células sanguíneas circulantes são perturbados; Interação do FVIIa derivado do plasma com o FT | Trombina ativa plaquetas, cofatores V e VIII, e fator XI na superfície das plaquetas | Produção de grande quantidade de trombina, formação de um tampão estável no sítio da lesão e interrupção da perda sanguínea | Processo da coagulação é limitado para evitar oclusão trombótica ao redor das áreas íntegras dos vasos |

Fonte: Adaptado de Carvalho et al, 2010.

A terapia medicamentosa antitrombótica é usada rotineiramente na prevenção e tratamento de trombose arterial e venosa, as quais diferem em sua respectiva composição e condições de formação. Os trombos na circulação arterial são ricos em plaquetas e são formados sob alta tensão de cisalhamento, enquanto os trombos venosos são ricos em fibrina e formados sob baixa tensão de cisalhamento (PAIKIN; WRIGHT; EIKELBOOM, 2011).

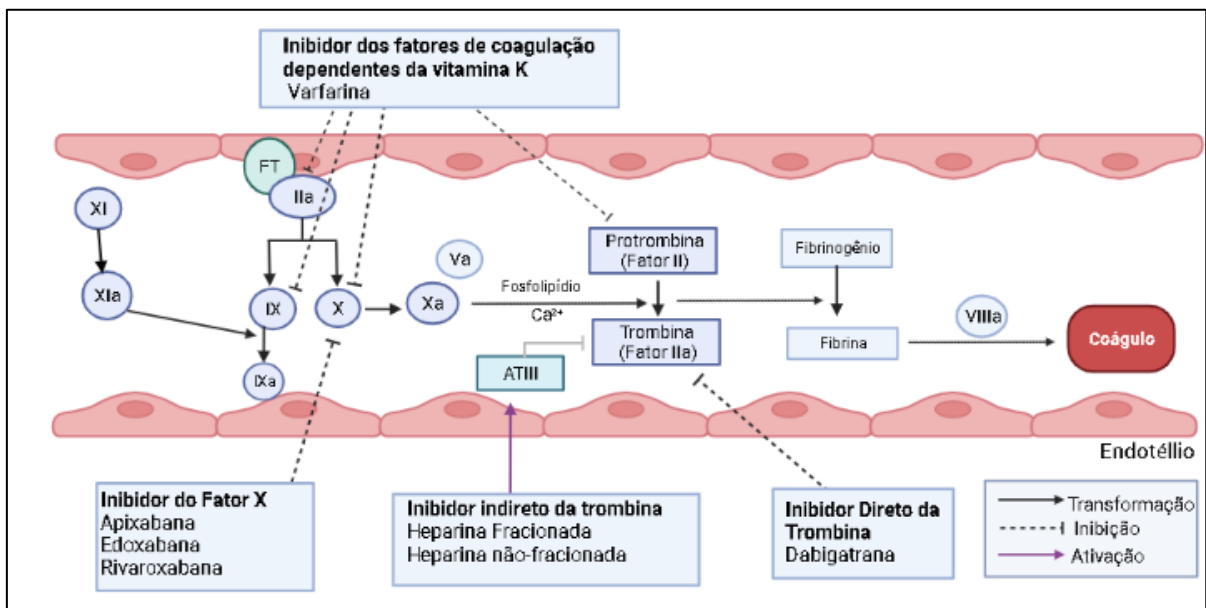
Os medicamentos antitrombóticos, previnem e tratam muitos distúrbios cardiovasculares e são alguns dos medicamentos mais prescritos em todo o mundo. São classificados como medicamentos antitrombóticos, os anticoagulantes e os antiagregantes plaquetários (MEGA; SIMON, 2015). O progresso contínuo neste campo oferece oportunidade de compreensão da base das doenças trombóticas e distúrbios hemorrágicos, com potencial para definir novos alvos de aplicações terapêuticas (SCHENONE, 2004).

1.3 ANTICOAGULANTES

Os anticoagulantes podem ser classificados de acordo com a via de administração e seu respectivo mecanismo de ação. Os anticoagulantes injetáveis são administrados por via endovenosa ou subcutânea, tendo como representantes a Heparina Não Fracionada (HNF) e Enoxaparina – Heparina de Baixo Peso Molecular (HPBM). Eles são inibidores indiretos da trombina e seu uso está relacionado a um efeito rápido de anticoagulação. Os anticoagulantes

administrados por via oral (ACOs) incluem os inibidores da vitamina K, da classe dos cumarínicos, como a Varfarina Sódica e o Acenocumarol, bem como os inibidores do Fator Xa, a exemplo da Apixabana, Edoxabana e Rivaroxabana, e ainda os inibidores diretos da trombina, como a Dabigatrana (DeWALD, et. al., 2018).

Figura 1- Representação dos locais primários de ação dos anticoagulantes dentro da cascata de coagulação.



Representação do mecanismo de ação dos anticoagulantes. A varfarina atua indiretamente inibindo os fatores de coagulação IIa, IX, X, e a protrombina. Os NACOs são inibidores diretos do Fator X (apixabana, edoxabana e rivaroxabana). As heparinas atuam inibindo a antitrombina III (ATIII) e inibindo indiretamente a formação de trombina (Fator IIa) enquanto que a dabigatrana atua inibindo diretamente a trombina (fator IIa), ações que culminam na não formação do coágulo dentro do endotélio. Fonte: Elaborado pela autora (2022).

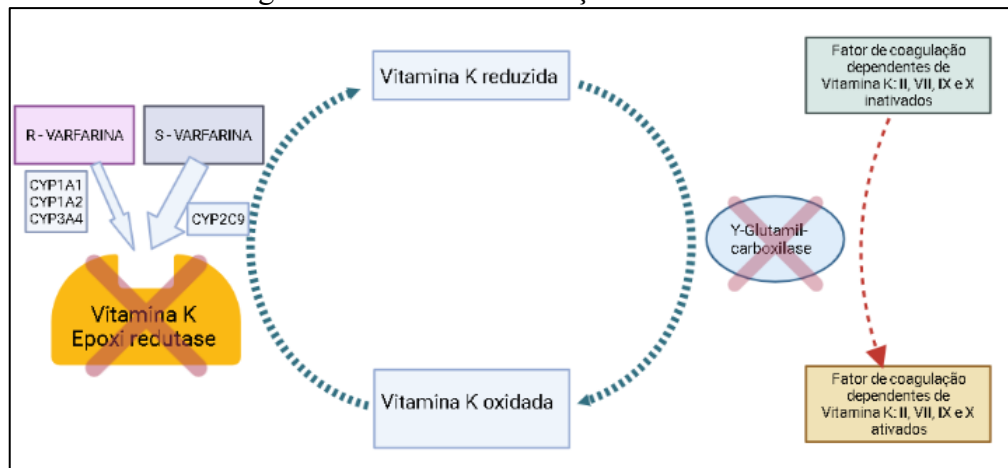
1.3.1. Varfarina

A varfarina é um anticoagulante que atua inibindo a síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X), além de inibir as proteínas anticoagulantes C e S. É um fármaco muito usado na prevenção e tratamento de vários distúrbios da coagulação, tanto no âmbito hospitalar quanto ambulatorial. Suas indicações clínicas mais comuns são a prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, a prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com válvulas cardíacas ou fibrilação atrial auricular (FA), e ainda a

prevenção tanto de AVC, quanto de IAM e suas possíveis recorrências (DeWALD, et. Al, 2018).

Representante dos ACOs mais utilizados na prática clínica, a varfarina é composta por dois isômeros, a R-varfarina e a S-varfarina (cinco vezes mais potente que o isômero R), ambos metabolizados no fígado por vias diferentes (KAMINSKY; ZHANG, 1997). Embora seja classificada em muitos livros como antagonista da vitamina K (AVK), seu mecanismo de ação se baseia na inibição do componente 1 da enzima vitamina K epóxido redutase (VKORC1), responsável por reduzir a Vitamina K1 (forma oxidada) em Vitamina KH2 (forma reduzida), e assim, impedindo a ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX, e X, os quais são dependentes de vitamina K (TAKEUCHI et al., 2020).

Figura 2 - Mecanismo de ação da varfarina.



A varfarina inibe a redução da vitamina K, impedindo que ela atue junto à Y-Glutamil carboxilase na carboxilação dos fatores de coagulação. As principais enzimas envolvidas no metabolismo da varfarina estão ilustradas. Fonte: adaptado de Takeuchi 2020.

Por ser um medicamento com índice terapêutico estreito, podem ocorrer reações adversas ou falha terapêutica dependentes da concentração da varfarina, sendo que sua dose deve ser adaptada para cada paciente (DEAN, 2018). Além disso, há grande variabilidade interindividual na resposta terapêutica e grande número de interações entre varfarina e outros fármacos, ou alimentos, evidenciam a importância de conhecer e monitorar a terapêutica deste ACO (TAKEUCHI et al., 2020).

O controle da anticoagulação oral é realizado pelo monitoramento do Tempo de Protrombina (TP) e Razão Normalizada Internacional (RNI). O RNI é a proporção entre o TP do paciente e um TP referencial para controle, obtido por método padronizado que utiliza uma tromboplastina padrão primária (humana), da Organização Mundial da Saúde (REZENDE,

2010). O RNI típico visado para pacientes que fazem uso de varfarina é de 2,0 a 3,0, exceto para pacientes com próteses valvulares cardíacas que é entre 2,5 e 3,5 (PATEL et al 2021).

Os riscos mais importantes associados à administração da varfarina são a ocorrência de hemorragias, hematomas, além da presença de sangue na gengiva, nariz, fezes ou urina, os quais podem ser observados com frequência (MENEZES, 2015).

1.3.2 Novos anticoagulantes orais

Embora os ACOs limitadores da disponibilidade de vitamina K, como a varfarina, tenham sido usados por décadas (ABRAHAM, 2014), nos últimos anos, observou-se o crescimento exponencial do uso de agentes anticoagulantes e antiagregantes plaquetários desenvolvidos para uso clínico. Tal uso teve como propósito fundamental a substituição tanto da heparina, quanto dos AVKs, ou ainda auxiliar no tratamento das DCVs. Com o desenvolvimento de novas medicações, a segurança do paciente passou a ser mais valorizada, inclusive com maior aplicabilidade de escores de risco de sangramento (ABRAHAM; CASTILLO, 2013).

O número de pacientes que tomam os ACOs está aumentando devido à maior expectativa de vida da população, e conseqüentemente, maior incidência das doenças cardiovasculares. De modo que o envelhecimento da população e à introdução de novos medicamentos que não requerem monitoramento, conhecidos como os novos anticoagulantes orais (NACOs) acelerou esse processo. A eficácia dos NACOs nos desfechos cardiovasculares é comparável à da varfarina, mas o risco real de sangramento gastrointestinal associado ao seu uso ainda está sob investigação. A maioria dos estudos sugerem que os ACOs têm um risco aumentado de sangramento gastrointestinal quando comparados aos AVK (LANAS-GIMENO; LANAS, 2017).

A aprovação dos NACOs trouxe várias vantagens terapêuticas, que incluem resposta anticoagulante mais rápida e previsível, necessidade limitada de monitoramento laboratorial de rotina e menos interações, sejam medicamentosas ou alimentares (WIGGINS et al., 2020). São exemplos de NACOs fármacos como a dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana. Tais agentes diferem da varfarina, no que diz respeito ao mecanismo de ação, metabolismo, tempo para efeito máximo, meia-vida, excreção e a capacidade de monitorar o efeito antitrombótico. Muito embora tais diferenças possam ser positivas, a aplicação dos NACOs nos tratamentos vem sendo associada ao aumento na incidência de sangramento gastrointestinal (ABRAHAM;

CASTILLO, 2013). Alguns detalhes das propriedades farmacológicas dos anticoagulantes de interesse para este trabalho estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3 - Principais anticoagulantes disponíveis no Brasil.

| Via de administração | Farmacodinâmica | Anticoagulante | Farmacocinética | Nome comercial® | Apresentação |
|----------------------------|--|-----------------------------------|--|--|--------------|
| Parenteral | Inibidor indireto da trombina (cofator da antitrombina) | Enoxaparina – heparina fracionada | Biodisponibilidade 90-92% | Clexane, Versa, Cutenox, Enoxalox, Heparinox, Eptris | 20 mg |
| | | | VD: 4,3 L | | 40 mg |
| | | | C _{max} : 3-5 h | | 60 mg |
| | | | Não se liga a proteína plasmática | | 80 mg |
| | | | Eliminação: 80% via renal | | 100 mg |
| | | | Não é metabolizada via CYP | | |
| | | T1/2: 5 h | | | |
| | | Heparina – não fracionada | Biodisponibilidade: imprevisível | Hepamax-S, Trombofob, Parinex, Hemofol, Alimax | 20 UI |
| | | | VD: 40-70 mL/min | | 5000 UI |
| | | | C _{max} : 4-6 horas depois da infusão | | 10000 UI |
| | | | Ligação a proteína plasmática: > 90% | | |
| | | | Eliminação: sistema reticuloendotelial | | |
| Não é metabolizada via CYP | | | | | |
| T1/2: 1-1,5 h | | | | | |
| | Inibidor dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) | Varfarina | Biodisponibilidade: 80-100% | Marevan, Coumadin | 1 mg |
| | | | VD: 8-10 L | | 2,5 mg |
| | | | C _{max} : 1-2 h | | 5 mg |
| | | | Ligação a proteína plasmática: 95-97% | | |
| | | | Eliminação: >90% via renal | | |

| | | | | | |
|--|--|-------------|---|---------|--------|
| Via Oral | | | Metabolização: CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2, CYP3A4 | | 7,5 mg |
| | | | T1/2: 7 dias | | |
| | Inibidor direto da trombina (Fator IIa) | Dabigatrana | Biodisponibilidade: 6,5% | Pradaxa | 75 mg |
| | | | VD: 50-70L | | |
| | | | Ligação a proteína plasmáticas: 35% | | |
| | | | C _{max} : 1-2 h | | |
| | | | Eliminação: 80% via renal | | |
| | | | Metabolização: >20% glicuronidação fase II | | |
| | | | T1/2: 12-17 h | | 110 mg |
| | | | | | 150 mg |
| | Inibidor do fator Xa | Apixabana | Biodisponibilidade: 50% | Eliquis | 2,5 mg |
| | | | VD: 21L | | |
| | | | Ligação a proteínas plasmáticas: 87% | | |
| | | | C _{max} : 3-4 h | | |
| Metabolização: 30-35% reações de fase I | | | | | |
| Eliminação: 66% via renal; 28% fecal | | | | | |
| | | | T1/2: 8-15 h | | 5 mg |
| Edoxabana | | | Biodisponibilidade: 60% | Lixiana | 15 mg |
| | | | VD: > 107L | | |
| | | | Ligação a proteínas plasmáticas: 40- 50% | | |
| | C _{max} : 1-2 h | | | | |
| | | | | 30 mg | |

| | | | | | | |
|--|--|--------------|--|---|-------|--------|
| | | | Metabolização: CYP3A4 | Xarelto, Faxxa, Nublaxon, Acog, Varoxred | 60 mg | |
| | | | Eliminação: 50%; via renal; 40-50% via biliar | | | |
| | | | T1/2: 10 - 14 h | | | |
| | | Rivaroxabana | Biodisponibilidade: 66% | | | 2,5 mg |
| | | | VD: 50L | | | 10 mg |
| | | | Ligação a proteínas plasmáticas: >90% | | | 15 mg |
| | | | C _{max} : 2-4 h | | | 20 mg |
| | | | Metabolização: CYP3A4/5; CYP2J2 | | | |
| | | | Eliminação: 66% via renal; 28% via biliar | | | |
| | | | T1/2: 5-9 h | | | |

*VD: Volume de Distribuição, C_{max}: Concentração máxima no sangue; T1/2: Tempo de meia vida de eliminação; UI: Unidades internacionais; Fonte: Elaborado pela autora (2022).

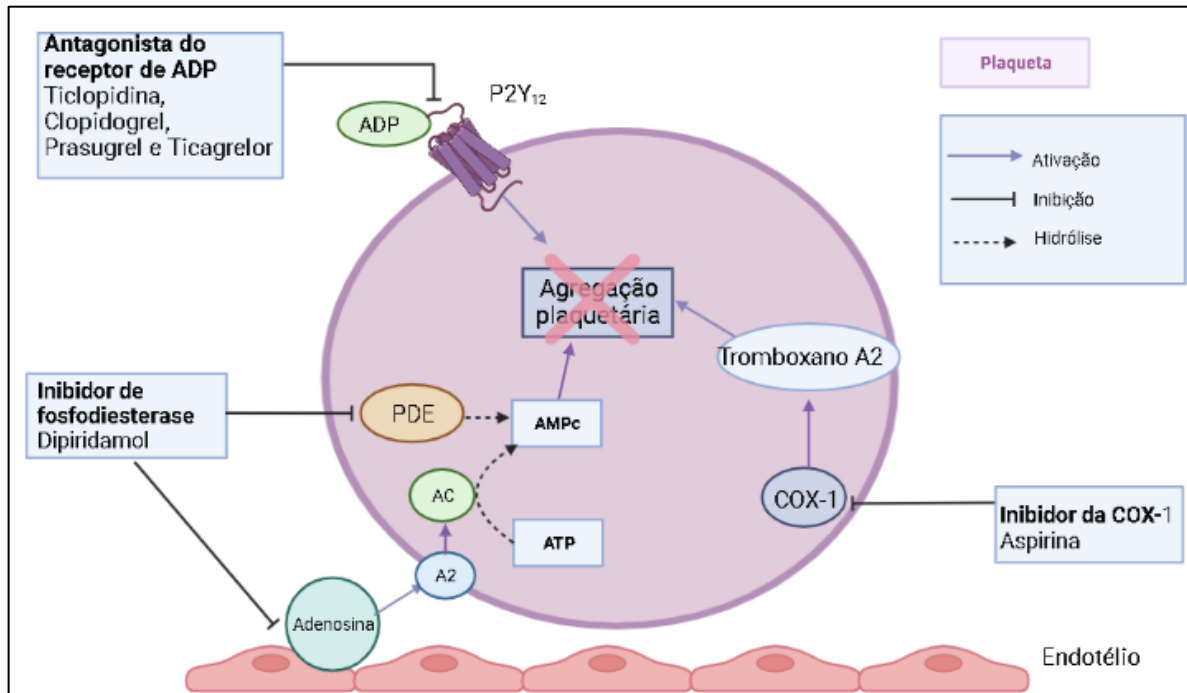
1.4 ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

As plaquetas são essenciais para o desenvolvimento do trombo patológico responsável por doenças cardiovasculares. Tal desenvolvimento, a partir da ruptura do endotélio, se dá através da exposição das plaquetas às proteínas adesivas da matriz subendotelial, sendo a adesão plaquetária dependente das interações entre as proteínas da matriz e o receptor de plaquetas. Observa-se ainda que ativação intracelular das vias de sinalização das plaquetas resulta na liberação de ativadores como adenosina difosfato (ADP), adrenalina, serotonina, trombina e tromboxano A₂ (TXA₂) (MEGA; SIMON, 2015).

Assim, a adesão e ativação de plaquetas é um alvo potencial para o direcionamento farmacológico de fatores de ativação de plaquetas e seus receptores tornou-se uma das principais estratégias no desenvolvimento de drogas antitrombóticas (MEGA; SIMON, 2015).

A terapia antiagregante é a base para a prevenção e tratamento de trombose arterial. O ácido acetilsalicílico (AAS) e o clopidogrel, bem como os novos antiplaquetários são eficazes no manejo de pacientes com síndromes coronarianas e naqueles submetidos à intervenção coronária percutânea. Também são eficazes no manejo de pacientes com doença cerebrovascular e arterial periférica (PAIKIN; WRIGHT; EIKELBOOM, 2011). A Figura 3 representa os locais primários de ação dos antiagregantes plaquetários.

Figura 3 - Representação dos locais primários de ação dos antiagregantes plaquetários no interior e na superfície da plaqueta.



Atuação dos agentes antiplaquetários. Os antagonistas dos receptores do ADP (adenosina difostato) são representados pelo ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor. O Dipiridamol eleva os níveis de AMPc plaquetário tanto inibindo a atividade da fosfodiesterase (PDE) quanto bloqueando a captação de adenosina pelo endotélio. De maneira que adenosina vai se ligar no receptor A2, ativando a enzima adenilato ciclase (AC) a hidrolisar ATP em AMPc. A aspirina por sua vez promove a inibição irreversível da COX 1 causando o bloqueio da produção de prostaglandina e tromboxano A2, um potente agregante plaquetário. Fonte: elaborado pela autora (2022).

A seguir, o Quadro 4 resume os aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos principais antiagregantes plaquetários disponíveis no Brasil, que abordaremos neste trabalho.

Quadro 4 - Principais antiagregantes plaquetários disponíveis no Brasil

| Via de administração | Farmacodinâmica | Antiagregante plaquetário | Farmacocinética | Nome comercial® | Apresentação |
|--------------------------------------|--|---------------------------|---|-------------------------------------|--------------|
| Via oral | Inibição irreversível da COX-1, interrompendo a ativação plaquetária pela inibição da síntese de TXA2. | Ácido acetilsalicílico | Ampla ligação a proteínas plasmáticas | AAS, Aspirina, Dormec | 81 mg |
| | | | Cmax ácido acetilsalicílico: 10 a 20 min e ácido salicílico em 0,3 a 3h | | 85 mg |
| | | | Metabolização pelo fígado em metabólito ativo: ácido salicílico | | 100 mg |
| | | | T1/2: 2-3h para baixas doses e até 15 h para altas doses | | 300 mg |
| | | | Eliminação via renal | | 500 mg |
| | Antagonistas de ADP nas plaquetas. | Ticlopidina | Cmax: 1-3h | Plaketar, Ticlobal, Plasvac, Ticlid | 250 mg |
| | | | T1/2: 24--36h | | |
| Ligação a proteínas plasmáticas: 98% | | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--------------------------------------|--|--|--|--|-------|
| | | | Eliminação: 50-60% via renal e fezes | | | | | |
| | | | Clopidogrel | | | Metabolização pelo fígado em metabólito ativo 2-oxo-clopidogrel | Bissulfato de clopidogrel, Plavix, Clopiplax, Clopin, Cuore, Plaq, Plaquetel, Lopigrel | 50 mg |
| | | | | | | Cmax: 45 min | | |
| | | | | | | T1/2: 8h | | 75 mg |
| | | | | | | Eliminação 50% via renal e 46% nas fezes | | |
| | | | Prasugrel | | | Cmax: 30min | Effient | 5 mg |
| | | | | | | Ligação a proteínas plasmáticas: 98% | | |
| | | | | | | Metabolização em CYP2C19 em metabólito ativo | | |
| | | | | | | T1/2: 2-15h | | 10 mg |
| | | | | | | Excreção 68% via renal e 27% nas fezes | | |
| | | | Ticagrelor | | | Metabolização em CYP3A4 ou CYP3A5 em metabólito ativo: AR-C124910XX. | Brilinta, Coaly, Tiag | 60 mg |
| | | | | | | Cmax: 2,5h | | |

| | | | | | |
|-------------------------|---|-------------|--|-----------|-------|
| | | | Ligação a proteínas plasmáticas: >99,7% | | |
| | | | T1/2: 7h para ticagrelor e 7,5 para o metabólito ativo | | 90 mg |
| | | | VD: 87,5L | | |
| | | | Excreção via renal, biliar e fecal | | |
| Via oral ou intravenosa | Inibidor de fosfodiesterase (enzima que hidrolisa o AMPc) | Dipiridamol | Metabolização pelo fígado em metabólito ativo | Persantin | 50 mg |
| | | | Ligação a proteínas plasmáticas: 97-99% | | 75 mg |
| | | | T1/2: 3 min | | |
| | | | VD: 5 L | | |

*COX-1: ciclo-oxigenase 1, TXA2: tromboxano A2, ADP: adenosina difosfato, AMPc: adenosina 3'5' monofosfato cíclico; VD: Volume de Distribuição, Cmax: Concentração máxima no sangue; T1/2: Tempo de meia vida de eliminação Fonte: Adaptado de Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, 2019.

1.5 INTERAÇÕES RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

Diversas implicações podem ocorrer a partir da interação de medicamentos com o organismo humano. A interação medicamentosa é definida como um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental (BRASIL, 2008). As interações mais conhecidas são aquelas que envolvem a alteração dos efeitos farmacológicos entre dois ou mais medicamentos administrados concomitantemente.

Determinadas modificações nas respostas farmacológicas, toxicológicas, clínicas ou laboratoriais podem decorrer do aumento ou diminuição na eficácia terapêutica ou dos eventos adversos causados por estes, ou ainda, no aparecimento de novos efeitos (ANVISA, 2020). Apesar das interações medicamentosas serem mais comuns, existem muitas interações potenciais entre fármacos e nutrientes ainda a serem exploradas (BOULLATA, 2010).

A interação fármaco-nutriente é conhecida como uma alteração da cinética ou dinâmica de um fármaco ou elemento nutricional, ou ainda, como comprometimento do estado nutricional como resultado da adição de um fármaco (BRASIL, 2008). Tais interações vem ganhando importância na hora da escolha de tratamentos terapêuticos em função do uso generalizado de medicamentos patenteados, juntamente com a ampla variabilidade no estado nutricional, hábitos alimentares, composição alimentar da dieta e uso de suplementos (BOULLATA, 2010).

Do ponto de vista farmacológico, o efeito dos alimentos nos fármacos resulta na redução ou aumento da biodisponibilidade; no entanto, o alimento também pode alterar a eliminação dos medicamentos. Os medicamentos, por sua vez podem influenciar na ingestão, digestão, absorção e excreção de alimentos. Farmacêuticos e outros profissionais da saúde devem estar cientes da necessidade de monitorar potenciais interações medicamentosas e aconselhar os pacientes sobre alimentos ou bebidas a serem evitados ao fazer uso de determinados medicamentos (ÖTLES; SENTURK, 2014). Nesse contexto, é evidente a necessidade de mais pesquisas para identificar este tipo de interação.

A associação concomitante de múltiplos fármacos para o tratamento de patologias crônicas é bastante comum na prática clínica. Nesse contexto, é importante destacar que a interação medicamentosa se configura como uma causa de problema relacionado ao medicamento (PRM), que, quando manifestada, tem impactos negativos sobre a morbidade, a mortalidade, o tempo de hospitalização, a qualidade de vida e os custos em saúde (MARQUITO

et al., 2014). Nos Estados Unidos, de acordo com o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), anualmente ocorrem 700.000 atendimentos a serviços de emergência e 120.000 hospitalizações em decorrência de eventos adversos a medicamentos, com um custo extra no sistema de saúde avaliado em 3,5 bilhões de dólares (NETO; DA COSTA JUNIOR; CROZARA, 2017).

1.5.1 Interações medicamentosas nas doenças cardiovasculares

Indivíduos com doenças cardiovasculares frequentemente apresentam múltiplas comorbidades, sendo expostos a regimes terapêuticos complexos e por tempo prolongado (SECOLI et al., 2012). Complicações tromboembólicas são frequentemente encontradas na fisiopatologia de certas doenças cardiovasculares, motivo pelo qual sua terapêutica contempla a utilização de medicamentos que inibem a agregação plaquetária e outras que retardam a coagulação sanguínea (FILHO, L. et al., 2013).

Entre os idosos, a presença de comorbidades cardíacas frequentemente resulta em prescrição de agentes antitrombóticos em combinações duplas e triplas (ABRAHAM, 2013). Estima-se que em 2030, 40,5% dos americanos adultos terão pelo menos uma doença cardiovascular exigindo no mínimo um agente antitrombótico (HEIDENREICH et al., 2011). Assim, múltiplas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com alimentos, ervas e outros medicamentos, podem influenciar na eficácia e segurança dos anticoagulantes, tanto em relação aos AVKs quanto em relação aos NACOs (DI MINNO et al., 2017). O evento adverso mais comum associado aos ACOs e antiagregantes plaquetários é o sangramento em geral, sendo que o sangramento gastrointestinal em particular pode ser fatal (ABRAHAM, 2014).

Quantidades de vitamina K ingeridas na dieta podem alterar o RNI de pacientes anticoagulados cronicamente com fármacos cumarínicos AVK, como a varfarina. Portanto, pacientes em tratamento com anticoagulantes orais devem ter uma ingestão equilibrada e constante da vitamina K (BOOTH; SUTTIE, 1997). O papel dos profissionais de saúde é orientar os pacientes na conscientização do uso racional da varfarina, contribuindo, assim, para a diminuição de interações, intoxicações e interferindo positivamente na adesão, tornando o tratamento seguro e eficaz (COLET et al., 2016) A Tabela 1, a seguir, mostra a quantidade de vitamina K presente em alguns alimentos e preparações (KLACK; DE CARVALHO, 2006).

Tabela 1 - Teor de Vitamina K em alguns alimentos e preparações

| Alimentos | VIT. K ₁ (µg/100 g) | Alimentos | VIT. K ₁ (µg/100 g) | Alimentos | VIT. K ₁ (µg/100 g) |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Frutas | | | | | |
| Banana | 0,7 | Melancia | 2,2 | Abacate | 21 |
| Pêra | 3,8 | Kiwi | 41 | Maçã c/ casca | 5,3 |
| Morango | 2,3 | Figo | 15,6 | Maçã s/ casca | 0,3 |
| Uva | 16,1 | Amora | 19,3 | Pêssego | 2,1 |
| Suco de abacaxi | 0,3 | Suco de laranja | 0,1 | | |
| Chás e café | | | | | |
| Chá preto fervido | 2,62 | Chá preto pronto | 0,02 | Folha chá preto | 945 |
| Chá verde fervido | 4,33 | Chá verde pronto | 0,03 | Folha chá verde | 1654 |
| Café instantâneo | 9,3 | Café infusão | 0,02 | | |
| Laticínios | | | | | |
| Leite Integral | 0,3 | Leite c/ chocolate | 0,2 | Queijo cheddar | 3,1 |
| Leite semi-desnatado | 0,3 | Queijo mussarela | 1,3 | Queijo suíço | 2,8 |
| Iogurte Light | 0,1 | Cottage | 0,4 | | |
| Cereais e grãos | | | | | |
| Pão francês | 0,6 | Cereal matinal | 5,0 | Farinha de aveia crua | 2,0 |
| Arroz cozido | 0,03 | Barra de cereais | 6,0 | Farinha de aveia cozida | 0,4 |
| Granola | 1,8 | Pão integral | 3,4 | Pão de centeio | 3,0 |
| | | Torrada | 3,5 | Milho cozido | 0,3 |
| Verduras e legumes | | | | | |
| Brócolis cru | 102 | Brócolis cozido | 141 | Alface romana | 103 |
| Cenoura crua | 8,3 | Cenoura cozida | 13,7 | Cebola | 0,3 |
| Pepino s/ pele | 2,6 | Pepino c/ pele | 16,4 | Espinafre cozido | 541 |
| Batata cozida | 2,9 | Batata frita | 11,2 | Rabanete | 1,4 |
| Couve | 440 | Salada de folhas | 315 | Couve-bruxelas | 177 |
| Repolho | 145 | Couve-flor cozida | 20 | Batata doce | 1,0 |
| Tomate | 2,7 | Molho industrializado com salsa | 13,0 | Catchup | 3,6 |
| Cogumelo | 0,06 | Azeitona Verde | 1,4 | Pimenta verde crua | 7,1 |
| Pimenta verde cozida | 21,4 | Pimenta vermelha crua | 4,9 | Pimenta vermelha cozida | 16,5 |
| Óleos e gorduras | | | | | |
| Óleo de soja | 193 | Óleo de canola | 127 | Óleo de algodão | 60 |
| Óleo de oliva | 55 | Margarina | 42 | Maionese | 41 |
| Óleo vegetal misto | 114,4 | Óleo de milho | 54 | Manteiga | 10 |
| Carnes, ovos e embutidos | | | | | |
| Linguiça | 3,5 | Carne bovina grelhada | 1,2 | Bife de fígado | 3,3 |
| Atum em óleo | 6,4 | Ovo cozido | 0,4 | Ovo frito | 6,9 |
| Atum em salmoura | 2,3 | Salame | 1,3 | Frango frito | 4,5 |

| Leguminosas e oleaginosas | | | | | |
|----------------------------------|------|----------------------------|------|---------------------------|------|
| Ervilha fresca | 24 | Feijão cozido | 2,7 | Amendoim seco | 0,3 |
| Castanha de caju | 34,8 | Nozes | 53,9 | Pistache | 13,2 |
| Preparações | | | | | |
| Hamburguer | 5,9 | Hamburguer c/ molho | 19,3 | Lanche de frango | 15,1 |
| Lanche de peixe | 13,7 | Molho p/ salada | 100 | Lasanha | 5,0 |
| Pizza | 4,0 | Pipoca | 20 | Geleia | 12 |
| Creme de espinafre | 292 | Creme de milho | 0,05 | Brownie | 14 |
| | | Caldo carne/legume | 9,3 | Chocolate em barra | 2,3 |

Fonte: Adaptado de Klack e Carvalho, 2006.

Embora a terapêutica antitrombótica com agentes combinados tenha propiciado uma redução significativa dos principais eventos isquêmicos (óbito, reinfarto ou novos episódios isquêmicos e AVC) ao longo dos últimos anos, observou-se o desenvolvimento de um número maior de episódios hemorrágicos, sendo o AVC hemorrágico, o mais grave. A partir desses eventos, houve a necessidade de identificar melhor o risco de sangramento no início do processo (WAJNGARTEN et al., 1999).

A classificação dos pacientes quanto ao risco de eventos hemorrágicos permite a identificação daqueles pacientes cuja terapia anticoagulante está indicada na prevenção desses eventos, assim como evita o uso desse tratamento para pacientes de baixo risco. Dentre os escores disponíveis para prever o risco de eventos hemorrágicos destacam-se HEMORR2, HAGES, ATRIA, ORBIT, HAS-BLED (OLIVEIRA, 2017).

Conforme previamente abordado, os agentes antitrombóticos estão entre as causas mais comuns de sangramentos, ainda que outros fatores provoquem sangramento em menor ou maior grau. Entre tais fatores podem ser apontadas a deficiência grave de plaquetas e doença hepática (o que causa a produção inadequada de fatores de coagulação). A fim de investigar a presença e extensão de sangramentos, alguns aspectos devem ser observados, destacando-se como sintomas característicos fraqueza, tontura, vertigem, febre, calafrios, diarreia, ou sensação de desconforto, cefaleia, confusão mental, entre outros sinais relacionados ao sistema nervoso que também podem indicar hemorragia interna. Além disso, presença de sangue oculto nas fezes, hematomas e hemorragia nasal devem ser monitorados durante o tratamento com anticoagulantes e são indicativos de sangramento ativo (MENEZES, 2015).

Distúrbios hemorrágicos associados a interações com AVKs têm sido frequentes e descritos como graves, representando risco de morte e já foram objeto de amplo repertório de pesquisas. Com base em revisão sistemática publicada recentemente (WANG et al., 2021b), o Quadro 5 classifica os fármacos que interagem com a varfarina, seja por mecanismos

farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, de acordo com o risco de sangramento ou evento tromboembólico que a interação provoca.

Quadro 5 – Risco de sangramento e eventos tromboembólico devido às interações medicamentosas com a varfarina

| Sangramento clinicamente relevantes | Eventos tromboembólicos |
|---|---|
| Aspirina (Baixo) | Aspirina (Baixo) |
| Clopidogrel (Moderado) | Antiplaquetário em monoterapia (Baixo) |
| Estatinas (Moderado) | Antiplaquetário em dupla terapia (moderado) |
| Fibratos (Baixo) | |
| AINES (Baixo) | |
| Antifúngicos (Moderado) | |
| Cefalosporinas (Baixo) | |
| Sulfonamidas (Baixo) | |
| Macrolídeos (Baixo) | |
| Antibióticos oculares (Moderado) | |
| Penicilinas (Moderado) | |
| Quinolonas (Baixo) | |
| Inibidores Seletivos da Recaptação de serotonina (Moderado) | |
| Antidepressivos tricíclicos (Moderado) | |
| Analgésicos opioides (Moderado) | |
| Acetaminofeno (Baixo) | |
| Amiodarona (Baixo) | |
| Beta-bloqueadores (Baixo) | |
| Hormônios tireoideanos (Baixo) | |
| Inibidores da bomba de prótons (Moderado) | |

Fonte: Adaptado de Wang Mai et al, 2021.

Ainda que os distúrbios hemorrágicos associados a interações com os NACOs pareçam ser menos relevantes, há necessidade de avançar nas pesquisas envolvendo tais hipóteses (DI MINNO et al., 2017).

1.5.2 Variabilidades genéticas e interações

A farmacogenética, termo cunhado por Friedrich Vogel em 1959, pode ser considerada como a “ciência que examina as bases genéticas das variabilidades individuais, observadas nas

respostas terapêuticas a tratamentos farmacológicos” (JOHNSON et al., 2011). O surgimento desta ciência oferece a oportunidade para a medicina personalizada e é uma ferramenta que pode aprimorar a terapêutica de diversos fármacos, diminuindo reações adversas e aumentando eficácia e adesão ao tratamento (BRITO, 2015).

Existem mutações genéticas descritas na literatura, identificadas tanto em pacientes que fazem uso de ACOs, quanto em pacientes que usam os medicamentos antiagregantes plaquetários. Foi identificada uma grande variação interindividual na resposta à varfarina, uma vez que a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento são alteradas de acordo com fatores ambientais e genéticos (RUFF, 2018).

Os genótipos VKORC1 e CYP2C9 são os determinantes genéticos conhecidos mais importantes da dosagem de varfarina. O Gene VKORC1 é polimórfico e possui diferentes haplótipos, os quais têm afinidades distintas para a varfarina. Isso acontece porque este gene é responsável por codificar a enzima Vitamina K epóxido redutase. Assim, polimorfismos nesta região genética representam diferentes sensibilidades à ação da varfarina: pacientes portadores do polimorfismo -1639G>A na região promotora do gene VKORC1 requerem doses menores de varfarina (DEAN, 2018). Outra variante comum é a c.1639G>A, a qual está associada ao aumento da sensibilidade à varfarina e são necessárias doses menores para obter um determinado efeito. A CYP2C9 também metaboliza a varfarina e suas variantes *2 e *3 estão associadas a doses mais baixas do medicamento (TAKEUCHI et al., 2020).

Segundo a organização americana Food and Drug Administration (FDA, Estados Unidos da América) em 2007, um terço dos pacientes em terapia anticoagulante com varfarina a metabolizava inadequadamente, gerando riscos de hemorragias e de hipercoagulabilidade. Indivíduos que recebem doses maiores que as necessárias à anticoagulação apresentam grande risco de hemorragia, enquanto aqueles tratados com doses menores que a adequada, permanecem em risco de tromboembolismo (RUFF, 2018).

Apesar de serem promissores, os testes genéticos para detecção dos polimorfismos não são realizados rotineiramente na prática clínica cardiovascular. As razões para isso são variadas e incluem barreiras logísticas e financeiras. Vários ensaios clínicos confirmam que uma abordagem personalizada envolvendo a genotipagem, leva a melhores resultados na prescrição de anticoagulantes cumarínicos. No entanto, é possível que o uso de medicamentos alternativos, incluindo inibidores diretos de trombina, possam vir a tornar o tratamento com anticoagulantes cumarínicos obsoletos (DALY, 2013).

Os dados de um grande ensaio clínico randomizado *Genetics Informatics Trial of Warfarin to Prevent Deep Vein Thrombosis* (GIFT) sugerem que o principal benefício do teste farmacogenético para CYP2C9 e variantes genéticas como a VKORC1 podem não ser úteis para ajustar a dosagem de varfarina, mas sim para identificar um subconjunto de pacientes que obteria mais benefícios com os NACOs diretos, atualmente mais caros. Em países onde os NACOs já substituíram a varfarina em quase todas as novas indicações de anticoagulação, há pouca vantagem com o uso do teste farmacogenético para varfarina. No entanto em países com recursos limitados, onde os AVK ainda dominam o mercado, tal estratégia pode ser custo-efetiva (RUFF, 2018).

Em se tratando de antiagregantes plaquetários, o clopidogrel apresenta o mecanismo mais significativo de resistência com implicações clínicas: o polimorfismo genético CYP2C19. O clopidogrel é um pró-fármaco, e requer oxidação mediada por citocromo P450 para gerar o metabólito ativo. Pacientes com polimorfismo genético CYP2C19 não conseguem metabolizar o fármaco, que se mostra ineficaz na inibição da agregação plaquetária nesses casos (GUIRGIS; THOMPSON; JANSEN, 2017).

O ensaio randomizado ARCTIC -GENE realizou a genotipagem de 1394 pacientes que apresentavam baixa resposta à terapia com clopidogrel e concluiu que o perfil genético era um bom marcador da resposta da função plaquetária, embora não tenha apresentado relação com o resultado clínico para o manejo do tratamento. Assim, a falta de intervenção com base na informação genética é a limitação mais importante deste estudo (COLLET et al., 2015).

Todavia, outros agentes antiplaquetários surgiram como alternativa aos pacientes resistentes ao clopidogrel e ao invés de realizar o teste genético para o ajuste das doses, foi observada a substituição do fármaco por inibidores mais potentes da P2Y12 como Prasugrel e Ticagrelor que apresentam início de ação mais rápido com relação ao clopidogrel, e não são afetados pelo polimorfismo CYP2C19 (GUIRGIS; THOMPSON; JANSEN, 2017).

Outros estudos observaram aumento das taxas de eventos isquêmicos entre pacientes com doença arterial coronariana em uso de aspirina. A resistência à aspirina é definida como a capacidade inferior ao normal, por parte do paciente, de inibir a agregação plaquetária após a dosagem padrão do fármaco. Uma meta-análise de 55 estudos revelou tal ocorrência em 22,2% dos pacientes com doença vascular, onde foi associada ao aumento de eventos vasculares definidos como trombose, morte cardiovascular, IAM, AVC e isquemia aguda de membro (GUIRGIS; THOMPSON; JANSEN, 2017).

Ainda há muita discordância com relação a determinação da resistência a aspirina, mas grande parte se deve à falta de testes específicos. Diferentemente da varfarina e do clopidogrel, não há atualmente um "padrão ouro" para medir a ocupação do receptor *in vivo* na presença do antiagregantes plaquetários. Ensaios substitutos têm sido usados para medir a reatividade das plaquetas em diferentes circunstâncias (GONG, 2013).

1.6 EDUCAÇÃO EM SAÚDE

A educação em saúde deve ser compreendida como uma proposta que tem como finalidade desenvolver no indivíduo e no grupo a capacidade de analisar de forma crítica a sua realidade, como também de decidir ações conjuntas para resolver problemas e modificar situações, de modo a organizar e realizar a ação e de avaliá-la com espírito crítico (FIGUEIREDO; RODRIGUES-NETO; LEITE, 2010).

O avanço técnico-científico possibilita o surgimento das tecnologias educacionais, que são resultado de processos concretizados a partir de experiências cotidianas voltados para o desenvolvimento metódico de conhecimentos e saberes a serem utilizados com finalidade prática específica. Logo, compreende-se que o uso de tecnologias educacionais potencializa a orientação de cuidados para idosos na comunidade (NIETSCHE et al., 2012).

O uso de telefones celulares no Brasil é bastante notório. Pesquisa realizada pelo IBGE em 2018, evidencia que 79,3% da população brasileira que possui 10 anos ou mais, de idade tem à sua disposição um telefone celular (IBGE, 2017). Nesse contexto, com o aumento da acessibilidade a aparelhos da categoria *smartphone* a introdução de tecnologias contribuem para a construção do conhecimento e empoderamento dos usuários para o autocuidado (SÁ et al., 2019). A implementação de serviços de saúde por meio de dispositivos móveis pessoais é um conceito conhecido como saúde móvel. Os dispositivos móveis incluem telefones celulares, *smartphones*, *tablets*, e sensores, ou outros equipamentos diretamente conectados ao usuário (KAMPMEIJER et al., 2016).

Uma revisão da literatura incluiu 656 estudos, tendo como grande maioria pesquisas realizadas nos Estados Unidos, concluiu que ferramentas tecnológicas relacionadas à saúde são usadas por adultos com mais de 50 anos em diversos programas voltados em sua grande maioria ao monitoramento e melhoria das condições de vida. Nas publicações revisadas foram descritos vários tipos de ferramentas de saúde, tais como sites, aplicativos (*apps*), dispositivos, consultas de vídeo e *webinars* (KAMPMEIJER et al., 2016).

Os apps integram as chamadas Novas Tecnologias de Informação e Comunicação (NTIC), e consistem em diversas ferramentas tecnológicas emergentes que tiraram proveito dos artifícios da web 2.0 para capturar, armazenar, recuperar, analisar, receber e compartilhar informação. Por serem tecnologias desenvolvidas para uso em aparelhos móveis, trazem consigo a possibilidade de personalização e individualização. O usuário poderá customizar os aplicativos baixados de acordo com suas preferências e particularidades. Os apps são extremamente versáteis e com propósitos bastante diversificados. Muitos agregam em uma única ferramenta recursos visuais e auditivos capazes de estimular o estudo com auxílio de interfaces atraentes e extremamente amigáveis e intuitivas. Estes aplicativos podem ser baixados em plataformas diferentes, contemplando assim usuários que utilizam modelos e sistemas operacionais diversos (FONSECA DE OLIVEIRA; DE MENEZES ALENCAR, 2017).

A computação móvel pode ser aplicada em várias vertentes dentro da área da saúde. Entre essas aplicações podem se destacar o monitoramento remoto, o apoio ao diagnóstico e o apoio à tomada de decisão (TIBES; DIAS; ZEM-MASCARENHAS, 2014).

Fármacos como anticoagulantes e antiagregantes plaquetários exigem acompanhamento no tratamento. O seguimento dos pacientes permite melhora na terapia farmacêutica, e recuperação mais rápida do paciente, e ainda minimizar os problemas relacionados ao medicamento, na adesão, quanto à dosagem e às interações medicamentosas. O uso dessas tecnologias em saúde, trazendo informações relativas aos tratamentos, pode proporcionar um resultado mais eficaz e seguro ao paciente (BARBOSA et al., 2018).

2 HIPÓTESE

Pacientes em acompanhamento no ambulatório do Hospital de Guarnição de Florianópolis (HGuFL) que fazem uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, podem estar sofrendo efeitos adversos como sangramentos, ou inefetividade terapêutica com riscos de eventos isquêmicos devido a interações medicamentosas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Compreender o perfil dos pacientes do HGuFL que fazem uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, identificar suas lacunas de conhecimento relacionadas ao seu tratamento medicamentoso e apontar as variáveis que podem contribuir ou não à ocorrência de sangramentos. Por fim, desenvolver um aplicativo-protótipo personalizado que auxilie no tratamento e na prevenção de interações medicamentosas e alimentares, e reações adversas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o perfil epidemiológico dos pacientes em acompanhamento no ambulatório de cirurgia vascular e cardiologia no HGuFL;
- Verificar quais são as doenças de bases mais frequentes relacionadas ao uso de antitrombóticos nos pacientes ambulatoriais;
- Avaliar o conhecimento do paciente ambulatorial a respeito do seu tratamento medicamentoso, bem como das necessidades de cuidados com alimentação e uso correto dos medicamentos;
- Detectar a ocorrência e classificar as reações adversas dos medicamentos anticoagulantes e antiagregantes em pacientes que fazem uso de anticoagulantes e antiagregantes.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal.

4.2 LOCAL DE ESTUDO

O HGuFl é uma Organização Militar de Saúde pertencente ao Exército Brasileiro. Diretamente subordinada à 5ª Região Militar, no Comando Militar do Sul – CMS, é o único Hospital Militar no Estado de Santa Catarina e o terceiro mais antigo do Brasil. O Hospital presta atendimento e assistência à militares da ativa e da reserva, bem como aos seus respectivos dependentes e civis que fazem parte da guarnição militar de Florianópolis.

O Estatuto dos Militares garante ao militar e seus dependentes assistência médico-hospitalar. O Sistema de Atendimento Médico-hospitalar aos militares do Exército e seus dependentes (SAMMED) atende cerca de 750 mil beneficiários em todo o território nacional, por intermédio de uma rede formada por 29 hospitais militares, 4 policlínicas e 28 postos médicos. As organizações militares apresentam peculiaridades funcionais, fruto de sua estrutura de gerenciamento verticalizada e de seu vínculo com a Administração Federal (SERAPHIM, E. C., et al 2010).

Dentre os pacientes atendidos pelo SAMMED, 570 mil também são beneficiários do Fundo de Saúde do Exército (FuSEx), que é o fundo constituído de recursos financeiros oriundos de contribuições obrigatórias e de indenizações de atendimento médico-hospitalar pelos militares na ativa e inativa e pelos pensionistas contribuintes, destinados a complementar o custeio da Assistência Médico-Hospitalar para os beneficiários do fundo (Portaria nº 493 de 19 de maio de 2020). Tal fundo de saúde tem características próprias que o diferenciam de um Plano de Saúde, entre elas: desconto em folha, inexistência de carência, cobertura de tratamento odontológico, e cobertura de tratamento médico em clínicas ou especialistas conveniados. O atendimento ao usuário está diretamente vinculado à identificação do beneficiário.

Dentro da disposição de saúde militar, pode haver o credenciamento de Profissional de Saúde Autônomo (PSA – Pessoa Física) e Organização Civil de Saúde (OCS – Pessoa Jurídica), de acordo com as necessidades físicas, tecnológicas, profissionais e estruturais de cada instituição.

Na unidade de Florianópolis, os pacientes atendidos são majoritariamente idosos, portadores de várias comorbidades e geralmente usuários de polimedicação.

4.3 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Pacientes adultos de ambos os sexos, usuários de anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários como alternativas de tratamento para doenças cardiovasculares. Os pacientes selecionados foram necessariamente atendidos pelas especialidades de cardiologia e cirurgia vascular credenciados ao FUSEX, sendo referenciados pelo HGuFl, no período de 27/09/2021 a 27/05/2022, totalizando oito meses de coleta de dados.

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes que fazem uso de antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes
- Ser usuário do FUSEX/HGuFl

4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes menores de 18 anos.
- Ausência de respostas ou respostas incompletas no formulário.

4.4 COLETA DE DADOS

Foi aplicado um questionário contendo 35 questões aos pacientes em vigência de medicamentos antitrombóticos, em acompanhamento pelas especialidades de cardiologia e cirurgia vascular do FUSEX. O instrumento de coleta de dados foi aplicado de forma presencial e online. As questões incluíram respostas nos formatos múltipla escolha, respostas curtas, resposta em parágrafo, opções de múltipla escolha ou escala linear de opções. O questionário foi aplicado após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO A). Quando não foi possível a entrevista presencial, o questionário foi enviado através do e-mail ou pelo aplicativo Whatsapp. Com o objetivo de traçar o perfil da amostra foram considerados os dados obtidos através do questionário (ANEXO B). Foram analisados os critérios descritos

a seguir: nome, idade, sexo, dados antropométricos como o peso (kg) e altura (M) para cálculo do índice de massa corpórea - IMC (peso/altura²).

Foram pesquisados também os fatores de risco existentes na população, como dislipidemia, diabetes melitos (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e história familiar de doença arterial coronariana. Dados relativos aos hábitos de vida também foram levantados: sedentarismo, tabagismo atual ou prévio. Para avaliar o conhecimento sobre seu estado de saúde, o paciente foi questionado se se é portador de outras doenças associadas descritas a seguir: isquemia, angina, infarto agudo do miocárdio, presença de obstrução evidenciada em exames, e se o paciente já teve acidente vascular cerebral, aneurisma da aorta abdominal e estenose da artéria renal.

Foram investigados ainda os medicamentos de uso regular, dando-se ênfase aos medicamentos com ações diretas sobre o sistema cardiovascular. Eles foram classificados de acordo com sua farmacodinâmica em anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, sendo ainda que em um campo aberto foram descritos os outros fármacos utilizados pelo paciente.

A fim de avaliar possíveis efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos, os pacientes foram questionados sobre a observação de sangramento nas fezes, nariz, urina ou no vômito. Se já fez endoscopia, em caso afirmativo, se foi detectado algum sangramento e se observou o aparecimento de hematomas pelo corpo, além da ocorrência de eventos trombóticos.

A identificação de interações entre medicamento e alimento, e a aferição do conhecimento do paciente sobre a alteração do efeito de alguns medicamentos quando associados a determinados alimentos também foram pesquisadas. O quadro a seguir detalha os critérios utilizados para determinar o grau e severidade das Interações relacionadas aos medicamentos, conforme descreve a plataforma do “*Drugs.com*”.

Quadro 6 - Classificação da severidade de interações medicamentosas

| Grau de severidade | Descrição |
|--------------------|---|
| Maior | Interação pode ser fatal e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir eventos adversos graves. |
| Moderada | Interação pode resultar na exacerbação da condição do paciente e/ou exigir modificação na terapia. |
| Menor | Interação com defeitos clínicos limitados. Pode acarretar no aumento da frequência ou gravidade dos efeitos colaterais. Geralmente não requer alteração na terapia. |

Fonte: Adaptado de Armahizer et al., 2013.

Por fim, foi analisado o uso de tecnologias em saúde pelos pacientes quanto à sua percepção de acesso e facilidade do uso de ferramentas tecnológicas.

4.5 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado nos resultados de pesquisas prévias realizadas no HGuFL.

4.6 ANÁLISE DE DADOS

As informações obtidas através da análise dos questionários dos pacientes foram compiladas e inseridas em planilhas criadas no Programa Microsoft Office Excel®2016 para quantificação e posterior interpretação, sendo as variáveis organizadas e apresentadas por distribuição em tabelas e gráficos. A avaliação das possíveis interações medicamentosas foi realizada através da plataforma Drugs.com. O estudo avaliou dados qualitativos e quantitativos. Correlações quantitativas foram analisadas utilizando a ferramenta de tabela dinâmica das planilhas Google. Análises gráficas geradas com o Windows Excel 10.0.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado de acordo com as normas e diretrizes que regulam a pesquisa com seres humanos, que tem como base a Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde e foi submetido a Plataforma Brasil, sendo aprovado pelo parecer número 4.532.221 (ANEXO C). Nesse sentido, foi esclarecido aos sujeitos o objetivo do estudo e relevância; garantido o direito de decidir participar do estudo bem como de desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao atendimento no serviço. Foram informados quanto à divulgação dos achados em eventos científicos e revistas indexadas, mantendo a confidencialidade, de modo que serão identificados com nomes fictícios. A pesquisa garantiu o anonimato dos participantes, de modo que sua identidade seja preservada. Para tal, foi atribuída a letra P para os pacientes seguidos do número de ordem.

5 RESULTADOS

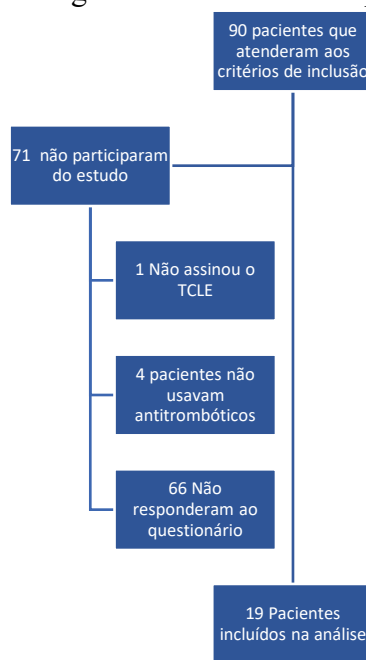
Um total de 250 pacientes usuários do FUSEX foram rastreados pelo sistema informatizado de registros médicos do Exército para os atendimentos nas especialidades de Cardiologia e Cirurgia Vascular no período de outubro de 2021 até maio de 2022. Pacientes

foram atendidos tanto no HGuFl quanto em unidades credenciadas e foram abordados de maneira presencial, por telefone ou *Whatsapp*, a fim de aplicar o questionário de avaliação do risco de sangramento.

Foram identificados 90 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão da pesquisa. Desta amostra inicial, 71 pacientes não responderam à abordagem inicial, 24 responderam ao questionário, porém quatro foram excluídos porque não faziam uso de medicamentos antitrombóticos ou responderam de maneira incompleta ao questionário, e um paciente que se enquadrava nos critérios não aceitou participar da pesquisa. Por fim, um total de 19 pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram contabilizados no estudo (Figura 4).

Foi realizada a revisão de todos os prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes que aceitaram participar do estudo. O TCLE previu fases subsequentes, de modo que avaliações complementares ainda poderiam ser realizadas a critério das pesquisadoras.

Figura 4 - Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Nesta etapa foram identificados os dados demográficos, os medicamentos antitrombóticos incluindo anticoagulantes e antiagregantes e suas dosagens pelos quais os pacientes fazem uso; as doenças de base, os fatores de risco e demais diagnósticos dos pacientes

também foram investigados. Dados do perfil epidemiológico da população estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados demográficos e características clínicas dos pacientes

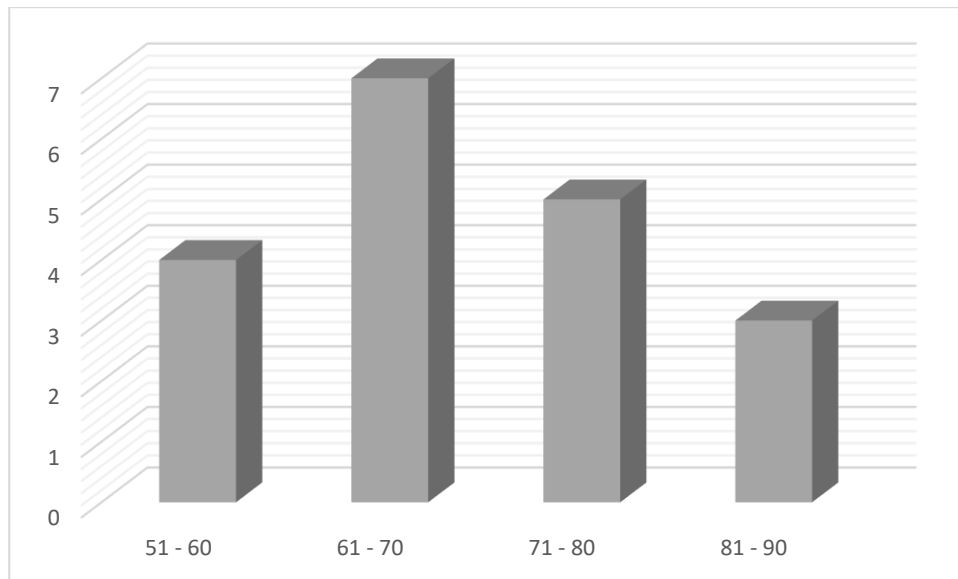
| Características | N = 19 Número (%) |
|--|------------------------------------|
| Gênero | |
| Feminino | 5 (26,32) |
| Masculino | 14 (73,68) |
| Indicação do uso de anticoagulante e/ou antiagregante plaquetário | |
| Aneurisma da aorta | 1 (5,26) |
| Estenose da artéria renal | 1 (5,26) |
| DAOP | 2 (10,53) |
| AVC | 3 (15,79) |
| Doença arterial coronariana | 5 (26,32) |
| Outros | 4 (21,05) |
| Fatores de Risco | |
| Tabagista | 0 (0) |
| Sensação se dor ou câimbra ao caminhar | 2 (21,05) |
| Diabetes melitos | 4 (21,05) |
| Ex-tabagista | 7 (36,84) |
| Dislipidemia | 7 (36,84) |
| História familiar de DAC | 7 (36,84) |
| Hipertensão arterial | 13 (68,42) |
| Outras | 2 (21,05) |
| Sangramento | |
| Urina | 2 (10,53) |
| Olhos | 2 (10,53) |
| Fezes | 1 (5,26) |
| Boca | 2 (10,53) |
| Nariz | 1 (5,26) |
| Nunca teve Sangramento | 10 (52,63) |
| Hematoma | 4 (21,05) |
| Faixa etária | |
| Entre 51 e 60 anos | 4 (21,05) |
| Entre 61 e 70 anos | 7 (36,84) |
| Entre 71 e 80 anos | 5 (26,32) |
| Entre 81 e 90 anos | 3 (15,79) |
| Anticoagulante | 8 (42,11) |
| Antiagregante plaquetário | 10 (52,63) |
| Anticoagulante + Antiagregante plaquetário | 1 (5,26) |
| | Média (DP) |

| | |
|---|--------------|
| Número de Comorbidades por paciente | 1,21 (0,75) |
| IMC | 27,86 (6,23) |
| Número de medicamentos usados por paciente | 3,65 (2,61) |

DAC- Doença arterial coronariana, AVC – Acidente vascular cerebral, DAOP – Doença arterial obstrutiva periférica. Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Pacientes no sexo feminino representaram 26,32% da população pesquisada enquanto que o grupo do sexo masculino foi de 73,68%. A faixa etária predominante foi de pacientes entre 61 e 70 anos, seguida por indivíduos entre 71 e 80 anos, sendo que, a minoria dos participantes tinha idades entre 81 e 90 anos. O maior número de mulheres concentrou-se na faixa de 61 e 70 anos (n=4; 21,05%) enquanto que o maior número de homens foi entre 71 e 80 anos (n=5; 26,32%).

Figura 5 - Distribuição dos pacientes por faixa etária



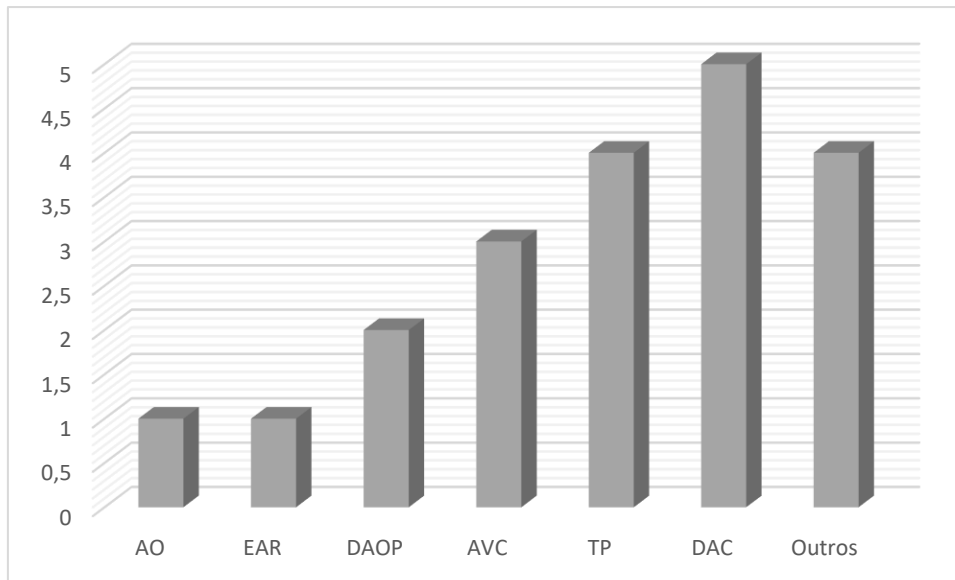
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Ao observar os fatores de risco é possível identificar que a maior parte (n=12; 63,16%) dos pacientes apresentava dois ou mais fatores de risco, sendo que os fatores que mais apareceram concomitantemente foram dislipidemia, pressão arterial elevada e ex-tabagismo (Figura 6).

Dentre as doenças de base pertinentes à indicação clínica dos medicamentos antitrombóticos, a maioria dos indivíduos pesquisados apresentou apenas uma delas. Nota-se que para o uso de anticoagulantes, a trombose prévia foi a indicação mais prevalente (n= 3;

15,79%). Para o uso de antiagregante plaquetário a doença arterial coronariana (n=4, 21,06%) foi a patologia que mais apareceu. Apenas um paciente (5,26%) relatou apresentar 4 delas (doença arterial coronariana, trombose prévia, IAM e AVC) e foi o único paciente a utilizar tanto anticoagulante quanto antiagregante plaquetário.

Figura 6 - Doença de base para uso de antitrombóticos (anticoagulantes e antiagregantes plaquetários).



(AO - Aneurisma da aorta DAC- Doença arterial coronariana; AVC- Acidente vascular cerebral; DAOP- Doença arterial obstrutiva periférica; TP- Trombose prévia). Fonte: A autora

A prevalência do uso de anticoagulantes foi de nove pacientes (47,37%) (Figura 7). Entre os indivíduos anticoagulados, quatro deles (21,05%) utilizavam varfarina, um único (5,25%) utilizava edoxabana, um (5,25%) utilizava apixabana e três (15,79%) utilizavam dabigatrana (Figura 8). Dos 11 (57,89%) pacientes que faziam uso dos antiagregantes plaquetários, oito (42,11%) usavam aspirina, dois (10,53%) clopidogrel e um (5,26%) ticagrelor (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição do uso de antitrombóticos pelos pacientes estudados.

| Antitrombóticos | N = 19 |
|------------------------|-------------------|
| | Número (%) |
| Anticoagulantes | 9 (47,37) |
| Apixabana | 1 (5,26) |
| Edoxabana | 1 (5,26) |
| Dabigatrana | 3 (15,79) |

| | |
|---|------------|
| Varfarina | 4 (21,05) |
| Antiagregante plaquetário | 11 (57,89) |
| Ticagrelor | 1 (5,26) |
| Clopidogrel | 2 (10,53) |
| Ácido acetilsalicílico | 8 (42,11) |
| Anticoagulante associado a antiagregante plaquetário | |
| Dabigatrana + Ácido acetilsalicílico | 1 (5,26) |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Quando questionados sobre as orientações recebidas em relação aos riscos do uso dos medicamentos, 68,42% dos pacientes (n=13) revelaram que receberam alguma informação sobre os riscos do seu tratamento. Dentre as informações analisadas estão: o risco de sangramento ou formação de trombo, as interações medicamentosas e alimentares e a necessidade do uso contínuo dos medicamentos. Por outro lado, 31,58% (n=6) indicaram não terem recebido nenhuma orientação, sendo ainda que dos pacientes que apresentaram algum tipo de sangramento, 100% relatou ter recebido alguma informação (Tabela 4).

Tabela 4 - Representação das orientações recebidas pelos pacientes sobre os possíveis riscos e cuidados relacionados à terapia antitrombótica.

| Orientação sobre os cuidados relacionados à terapia antitrombótica | Total de pacientes (n=19) (100%) | Pacientes com sangramento (n=8) (42,11%) |
|---|---|---|
| Orientados | 13 (68,42) | 8 (42,11) |
| Risco de sangramento | 8 (42,11) | 7 (36,84) |
| Necessidade de uso contínuo | 8 (42,11) | 4 (21,05) |
| Risco de interações alimentares | 4 (21,05) | 3 (15,79) |
| Risco de interações medicamentosas | 2 (10,53) | 2 (10,53) |
| Risco de trombo/coágulo | 2 (10,53) | 8 (42,11) |
| Não orientados | 6 (31,58) | 0 (0) |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

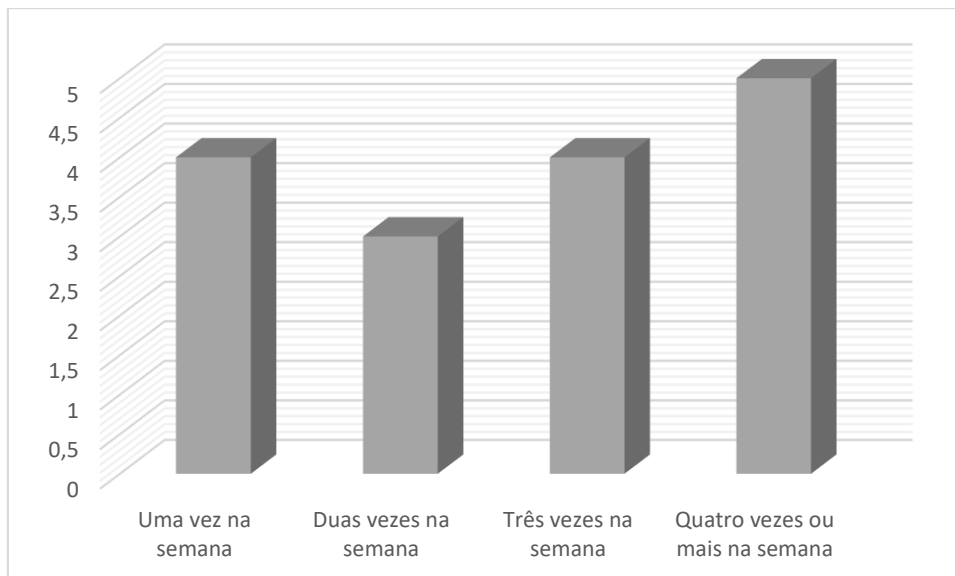
Informações relativas à realização de atividade física mostraram que a prática de caminhadas é a mais prevalente entre os pacientes, representando 52,63% (n=10) do total. Em se tratando de frequência, a maior parte da população estudada realiza atividade física com frequência de quatro vezes ou mais por semana (n=5; 26,32%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Frequência e modalidade de atividade física

| Prática de atividade física – Frequência e modalidade | N = 19 Número (%) |
|--|------------------------------|
| Praticam atividade física regularmente | 17 (89,47) |
| Uma vez na semana | 4 (21,05) |
| Duas vezes na semana | 3 (15,79) |
| Três vezes na semana | 4 (21,05) |
| Quatro vezes na semana | 5 (26,32) |
| Não praticam atividade física regularmente | 2 (10,53) |
| Modalidade | |
| Caminhada | 10 (52,63) |
| Musculação | 2 (10,53) |
| Pilates | 2 (10,53) |
| Bicicleta | 2 (10,53) |
| Exercício funcional | 1 (5,26) |
| Natação | 1 (5,26) |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Considerando o número total dos participantes da pesquisa, dos oito (42,11%) pacientes que indicaram sangramento, sete (36,84%) deles relataram praticar atividade física. No grupo dos pacientes que não apresentaram sangramento, que foram onze (57,89%), dez (52,63%) deles afirmaram praticar atividade física regularmente.

Figura 7 - Frequência semanal da realização de atividade física

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A ocorrência de sangramentos foi avaliada em relação aos locais e a frequência em que eles apareceram. Dois deles afirmaram terem observado em duas oportunidades diferentes, outros dois pacientes tiveram sangramento em apenas uma oportunidade, o restante não lembra o número de vezes que identificaram os episódios.

A ocorrência dos hematomas não foi considerada como sangramento, portanto foram contabilizados separadamente. Quatro pacientes afirmaram terem visualizado manchas roxas pelo corpo. Dois deles estavam em uso de varfarina, e outros dois de NACO (um de Apixabana e outro Edoxabana).

A análise da população que apresentou sangramento revela alguns aspectos, que estão detalhados na Tabela 6.

Tabela 6 - Perfil dos pacientes que apresentaram sangramento.

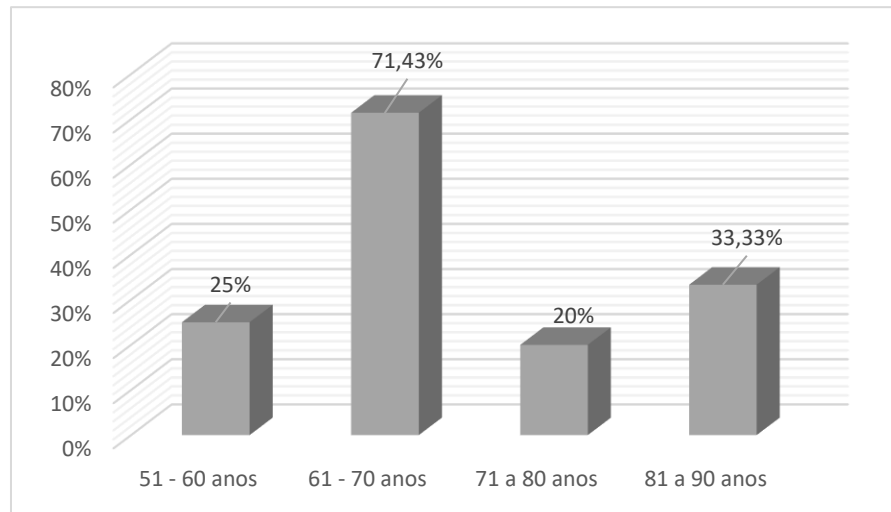
| Sangramento | N = 8 Número (%) |
|--|-----------------------------------|
| Sexo | |
| Feminino | 3 (37,50) |
| Masculino | 5 (62,50) |
| Praticam atividade física regularmente | |
| Sim | 7 (87,50) |
| Não | 1 (12,50) |
| Indicação do uso de anticoagulante e/ou antiagregante plaquetário | |
| IAM | 2 (25,00) |
| AVC | 2 (25,00) |
| Doença arterial coronariana | 2 (25,00) |
| Trombose prévia | 4 (50,00) |
| Outros | 3 (37,50) |
| IMC | |
| Entre 15 e 20 | 1 (12,50) |
| Entre 21 e 24 | 1 (12,50) |
| Entre 25 e 29 | 5 (62,50) |
| Entre 30 e 34 | 1 (12,50) |
| Faixa etária | |
| Entre 51 e 60 anos | 1 (12,50) |
| Entre 61 e 70 anos | 5 (62,50) |
| Entre 71 e 80 anos | 1 (12,50) |
| Entre 81 e 90 anos | 1 (12,50) |
| Anticoagulante | |
| Varfarina | 3 (37,50) |

| | |
|--|-----------|
| Dabigatrana | 3 (37,50) |
| Apixabana | 1 (12,50) |
| Edoxabana | 1 (12,50) |
| Antiagregante plaquetário | |
| Ácido acetilsalicílico | 1 (12,50) |
| Frequência do consumo de vitamina K | |
| Uma vez na semana | 3 (37,50) |
| Duas vezes na semana | 2 (25,00) |
| Três vezes na semana | 2 (25,00) |
| Quatro vezes na semana | 1 (12,50) |
| Localização do Sangramento | |
| Olhos | 2 (25,00) |
| Urina | 2 (25,00) |
| Boca | 2 (25,00) |
| Fezes | 1 (12,50) |
| Nariz | 1 (12,50) |
| Polimedicação | |
| 1 medicamento | 3 (37) |
| 2 medicamentos | 1 (12) |
| 3 ou mais medicamentos | 4 (50) |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

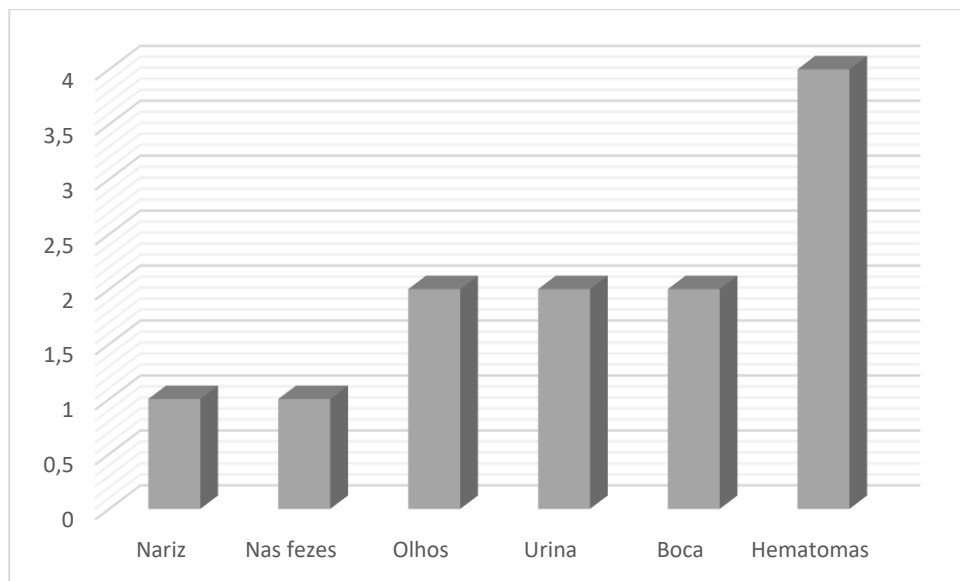
Entre os homens e mulheres estudados que apresentaram sangramento, 37,50% deles eram mulheres enquanto 62,50%, homens (Tabela 7). A maioria da população tinha entre 61 e 70 anos (n=5; 62,50%) e 50% faziam uso de três ou mais medicamentos (polimedicação). Para a variável IMC, a faixa mais prevalente de sangramentos foi no intervalo de IMC entre 25 e 29 (n=5; 26,32).

Figura 8 - Distribuição dos episódios de sangramentos em diferentes faixas etárias.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Figura 9 - Distribuição dos episódios de sangramentos e hematomas.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Para os antiagregantes plaquetários, o sangramento apareceu apenas para um paciente que faz uso de AAS associado ao anticoagulante dabigatrana. Nenhum paciente em uso de clopidogrel ou ticagrelor apresentou qualquer sangramento. Já entre os pacientes anticoagulados, o sangramento foi mais prevalente entre os usuários de varfarina (n=3; 37,50%) e dabigatrana (n=3; 37,50%; seguidos pela apixabana e edoxabana, ambas observadas em apenas 1 paciente (12,50%).

Ao serem questionados quanto à sua percepção e conhecimento sobre interações alimentares, 75% dos pacientes que tiveram sangramento responderam que não sabem ou sabem pouco sobre interações alimentares, enquanto 25% responderam conhecer o assunto, como mostra a Tabela 7.

Tabela 7 - Correlação entre o conhecimento sobre interações alimentares e ocorrência de sangramento

| Sangramento | N = 8 |
|-------------------------------|-------------------|
| | Número (%) |
| Interações alimentares | |
| Não sei | 2 (25) |
| Sei pouco | 4 (50) |
| Sei totalmente | 2 (25) |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Ao se investigar a frequência de consumo rico em vitamina K a presente pesquisa mostra que entre todos os pacientes entrevistados, 26,32% dos pacientes não sabem quais são esses alimentos, 31,58% não costumam comer esses alimentos e 15,70% come apenas uma vez na semana. Dados estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 – Perfil do Consumo de vitamina K

| Consumo de alimentos ricos em vitamina K | N = 19 |
|---|-------------------|
| | Número (%) |
| Frequência do consumo vitamina K | |
| Uma vez na semana | 3 (15,79) |
| Duas vezes na semana | 2 (10,53) |
| Três vezes na semana | 2 (10,53) |
| Quatro vezes na semana | 1 (5,26) |
| Não consome | 6 (31,58) |
| Não sabe quais são esses alimentos | 5 (26,32) |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Foi interrogado aos pacientes se eles realizam algum tipo de controle da alimentação em decorrência da medicação antitrombótica utilizada e grande parte (36,84%) deles respondeu que não faz controle fármaco-nutriente em uma escala de zero a cinco, sendo zero a ausência

de cuidados com a alimentação e cinco o controle total da alimentação em função do seu tratamento.

Tabela 9 – Controle de alimentação em função da medicação antitrombótica

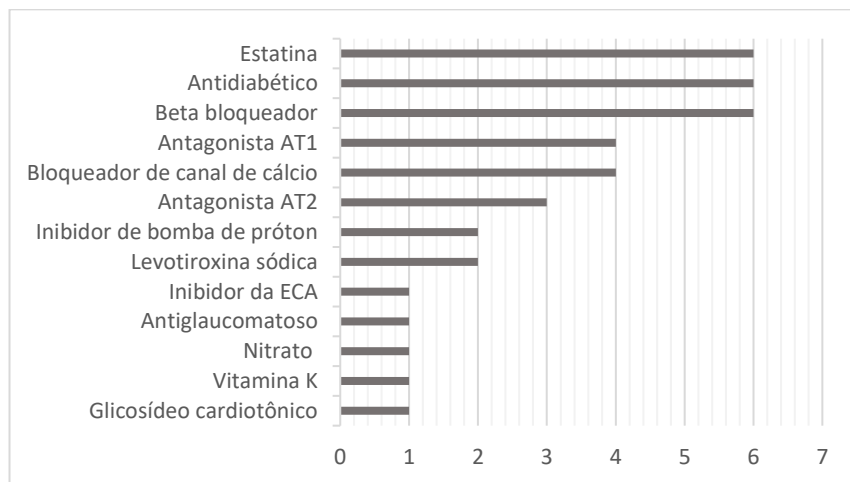
| Controle de alimentação em função da medicação | | N = 19 |
|---|--|-------------------|
| | | Número (%) |
| Escala de 0 – 5 | | |
| 0 (zero) | | 7 (36,84) |
| 1 (um) | | 0 (0) |
| 2 (dois) | | 4 (21,05) |
| 3 (três) | | 2 (10,53) |
| 4 (quatro) | | 2 (10,53) |
| 5 (cinco) | | 5 (21,05) |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A avaliação de ocorrência de sangramento relacionada ao uso de diferentes classes medicamentosas mostrou que a maior parte dos pacientes que apresentaram sangramento fazia uso de três ou mais medicamentos (n=4; 50%).

Os medicamentos mais prevalentes foram os anti-hipertensivos como os beta-bloqueadores, os antidiabéticos e as estatinas, que apareceram seis vezes cada um, como mostra a Figura 10.

Figura 10 - Outras classes medicamentosas utilizadas pelos pacientes.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

As interações medicamentosas foram verificadas em cada paciente, correlacionando-se todos os medicamentos utilizados e foram classificadas de acordo com o risco de interação em maior, moderado e menor, de acordo com a escala da ferramenta “*Drugs interactions checker*” do site *www.drugs.com*. A descrição dos critérios utilizados na classificação das interações encontra-se no Quadro 6, na sessão de métodos.

Tabela 10 - Interações medicamentosas potenciais dos anticoagulantes:
implicações clínicas e nível de gravidade.

| Interações medicamentosas | Pacientes | | Implicações Clínicas | Nível de Risco |
|-------------------------------|-----------|------|----------------------|----------------|
| | (n) | (%) | | |
| Dabigatрана + AAS | 1 | 5,26 | Sangramento | Maior |
| Dabigatрана + Atorvastatina | 1 | 5,26 | ↓ [Dabigatрана] | Menor |
| Dabigatрана + Pantoprazol | 1 | 5,26 | Sangramento | Moderado |
| Dabigatрана + Espironolactona | 1 | 5,26 | Sangramento | Moderado |
| Dabigatрана + Calcio | 1 | 5,26 | Sangramento | Moderado |
| Apixabana + Anlodipino | 1 | 5,26 | Sangramento | Moderado |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Tabela 11 - Interações medicamentosas potenciais dos antiagregantes plaquetários:
implicações clínicas e nível de gravidade.

| Interações medicamentosas | Pacientes | | Implicações Clínicas | Nível de Risco |
|-----------------------------|-----------|------|----------------------|----------------|
| | (n) | (%) | | |
| AAS + Atenolol | 1 | 5,26 | ↑ PA | Menor |
| AAS + Bisoprolol | 1 | 5,26 | ↑ PA | Menor |
| AAS + Nebivolol | 1 | 5,26 | Sangramento + ↑ PA | Menor |
| AAS + Olmesartana | 1 | 5,26 | ↑ PA | Moderado |
| AAS + Losartana | 1 | 5,26 | ↑ PA | Moderado |
| AAS + Cilostazol | 1 | 5,26 | Sangramento | Moderado |
| AAS + Duloxetina | 1 | 5,26 | Sangramento | Moderado |
| AAS + Glimepirida | 1 | 5,26 | ↓ Glicemia | Moderado |
| AAS + Nifedipino | 1 | 5,26 | ↑ PA | Moderado |
| Clopidogrel + AAS | 1 | 5,26 | Sangramento | Moderado |
| Clopidogrel + Atorvastatina | 1 | 5,26 | ↓ [Clopidogrel] | Moderado |
| Ticagrelor + AAS | 1 | 5,26 | ↓ [Ticagrelor] | Moderado |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Dos pacientes que responderam usar outros medicamentos e que foi identificado alguma possibilidade de interação medicamentosa com implicação clínica, baseado no “*Drugs.com*”, foi possível observar que 40% deles apresentaram algum episódio de sangramento, enquanto 60% não os tiveram. Por outro lado, dos pacientes que não apresentaram

risco de interação medicamentosa, 44,44% tiveram sangramento, enquanto 55,56% não tiveram sangramento. Dados estão simplificados na Tabela 12, conforme abaixo.

Tabela 12 – Frequência de sangramentos em relação às possíveis interações medicamentosas.

| Possível interação medicamentosa | (n) | (%) |
|---|------------|------------|
| Sim | 10 | 52,63 |
| Não | 9 | 47,37 |
| Total | 19 | 100,00 |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Tabela 13 – Correlações entre possíveis interações medicamentosas e ocorrência de sangramentos.

| Possível interação medicamentosa (+) | (n) | (%) |
|---|------------|------------|
| X Sangramento | | |
| Sem sangramento | 6 | 60,00 |
| Com sangramento | 4 | 40,00 |
| Total | 10 | 100,00 |
| Possível interação medicamentosa (-) | (n) | (%) |
| X Sangramento | | |
| Sem sangramento | 4 | 44,44 |
| Com sangramento | 5 | 55,56 |
| Total | 9 | 100,00 |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Foi observado, na avaliação dos anticoagulantes, que os pacientes que fazem uso de dabigatrana foram os que mais apresentaram risco de interações medicamentosas envolvendo sangramento. Além disso, o maior número de possíveis interações medicamentosas foi identificado para a população que fazia uso do antiplaquetário ácido acetilsalicílico. O número máximo de possíveis interações medicamentosas observadas foi de quatro para um único paciente e o mínimo foi de uma possibilidade de ocorrer interação para três pacientes. Foram detectados 18 medicamentos com potencial de interação, conforme evidenciam as Tabelas 12 e 13.

Quando questionados se usam ou não ferramentas tecnológicas, 56,9% dos pacientes responderam de forma afirmativa, e em uma escala de 0-5 a maioria dos entrevistados disse ter facilidade no uso do celular. E com relação à disponibilidade de um aplicativo relacionado à sua saúde, 84,21% manifestaram interesse na funcionalidade, conforme descreve a tabela 14.

Tabela 14 - Informações referentes ao uso de tecnologia em saúde.

| Uso de tecnologia em saúde | N = 19 |
|--|-------------------|
| | Número (%) |
| Usa ferramenta tecnológica | |
| Sim | 11 (56,89) |
| Não | 9 (43,11) |
| Facilidade no uso de celular em escala de 0-5 | |
| 0 | 0 (0) |
| 1 | 0 (0) |
| 2 | 4 (13,79) |
| 3 | 3 (10,34) |
| 4 | 12 (41,38) |
| 5 | 10 (34,48) |
| Usaria um aplicativo relacionado à saúde | |
| Sim | 16 (84,21) |
| Não | 1 (5,26) |
| Talvez | 2 (10,53) |

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Para o desenvolvimento do aplicativo-protótipo foram utilizados os preceitos básicos do desenvolvimento de software baseados na metodologia ágil. Foi construída uma interface com base na plataforma web voltadas para dispositivos móveis. Um banco de dados baseado nas informações extraídas das respostas dos questionários aplicados e também da literatura serviu de guia para classificar os dados das interações medicamentosas e alimentares envolvidas no risco de sangramentos, de maneira interativa e informativa para o usuário.

Essa etapa demonstrou que é possível e viável desenvolver um aplicativo móvel que auxilie os pacientes de doenças cardiovasculares e os profissionais de saúde no processo de orientação ao tratamento, bem como a prevenção de eventos adversos relacionados aos medicamentos antitrombóticos.

6 DISCUSSÃO

A preocupação relacionada ao risco de sangramento associado à terapia anticoagulante e antiplaquetária não é novidade. Vários são os fatores envolvidos nesse evento adverso relacionado ao tratamento, entre eles estão: interações medicamentosas, interações alimentares, fatores genéticos, a não-adesão medicamentosa e a falta de informação relacionada ao tratamento. Todos esses fatores podem levar o paciente a hemorragias, de menor ou maior proporção.

Com base nos resultados do estudo é possível identificar que dentro de uma população de 19 pacientes, 8 deles (47,37%) tiveram algum tipo de sangramento. Estudo semelhante realizado em São Paulo, SP encontrou uma incidência distinta de 29,20% (COSTA et al., 2020). Importante levar em consideração a análise de populações e tempo de coleta diferentes.

Além disso, a maioria da população estudada é do sexo masculino, característica peculiar de um hospital militar, que compreende militares e seus familiares. Embora atualmente o segmento feminino já esteja inserido nas forças armadas terrestres, até o ano de 1996 o serviço foi exclusivamente masculino. Como consequência 62,50% do grupo que teve sangramento é do sexo masculino, sendo a faixa etária prevalente de sangramentos entre 61 e 70 anos.

O IMC na faixa de 25 a 29 representa 62,50% dos pacientes que relataram ao menos 1 tipo de sangramento, um número expressivo que é ratificado na pesquisa de Netley e colaboradores, que mostrou que o IMC menor do que 30 apresentou a maior taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos e que os eventos diminuíram à medida que a faixa de IMC aumentou (NETLEY; HOWARD; WILSON, 2019).

Entre as doenças relacionadas ao sangramento, a DAC está descrita na literatura como um grande fator associado a esses eventos (COSTA et al., 2020). Apesar da doença de base alvo da prescrição do antitrombótico mais frequente na população estudada ser a própria DAC (26,32%), a maioria dos pacientes que apresentou sangramento teve a trombose prévia (50%) como doença de base na indicação da terapia antitrombótica.

Os sangramentos foram observados pelos pacientes em diferentes localizações. Além dos hematomas (21,05%), frequentemente relatados nessa população, o trabalho evidenciou a ocorrência de sangramentos na região dos olhos (25%), urina (25%), boca (25%), fezes (12,50%) e nariz (12,5%). Estudo realizado com 1.919 pacientes mostrou que para pacientes com 75 anos ou mais, a hemorragia gastrointestinal foi encontrada em 27% dos pacientes, enquanto que hematúria foi vista em 9% e o que foi classificado como outras hemorragias em

10%, no entanto hemorragia cerebral apareceu em 54% dos indivíduos estudados (CONTI et al., 2020). Sangramentos maiores, os quais necessitam de internação não foram investigados no presente estudo, além disso, um número muito menor de indivíduos foi avaliado no nosso estudo.

É importante destacar que a hematúria pode ser classificada em macroscópica (pode ser vista à olho nu) ou microscópica (células do sangue são identificadas apenas com microscópio) (PROCHNOW; GONÇALVES, 2000), sendo assim os resultados podem estar subestimados, pois somente foi avaliada a ocorrência de sangramento sob a percepção do paciente, não houve confirmação através de exames diagnósticos de imagens ou laboratoriais. Além disso, outras causas não associadas ao uso de antitrombóticos como a hematúria em decorrência de infecção do trato urinário, hiperplasia benigna da próstata e cálculos urinários (RASMUSSEN et al., [s.d.]) não foram pesquisadas.

Embora não tenha tanta relevância quando se trata de necessidade de internação hospitalar e quadros clínicos graves, estudos apontam uma relação entre maior risco de tromboembolismo e mortalidade após eventos de hematúria (WANG et al., 2021). Destaca-se assim, a necessidade de melhores abordagens para a prevenção de tais episódios, visando diminuir a incidência de AVC isquêmico, embolia sistêmica e sangramentos maiores ocorridos após hematúria, por exemplo.

Uma vez que os medicamentos antitrombóticos estão associados ao tratamento de doenças cardiovasculares, frequentemente encontradas em indivíduos com idades avançadas, que apresentam múltiplas comorbidades, e requerem o uso de outros medicamentos, a polifarmácia é altamente prevalente nessa população (FOERSTER et al., 2020). O presente estudo apontou um maior número de sangramento justamente na população que faz uso de três ou mais medicamentos. Este resultado indica que a eficácia e segurança da terapia com anticoagulantes pode estar sendo afetada devido ao uso concomitante de outros medicamentos que, por sua vez, podem causar interações medicamentosas e interferir na biodisponibilidade, e ou eliminação de antitrombóticos.

No que se refere à análise quanto aos tipos de medicamentos antitrombóticos relacionados a eventos de sangramento, esta pesquisa encontrou dados nos quais 37,50% dos pacientes que tiveram tais eventos estavam em uso de dabigatrana e 37,50% deles usavam varfarina. Em concordância com esses achados, um estudo comparou a frequência de sangramento em 120 pacientes randomizados em dois grupos: o primeiro em uso de varfarina, o segundo em uso de dabigatrana (FERRO et al., 2019). Apesar de avaliarem algumas

condições diversas a este estudo, a pesquisa concluiu que o risco de sangramento foi semelhante nos dois grupos.

É relevante perceber que a ocorrência de sangramentos em geral é reduzida com NACO em comparação com a varfarina, no entanto sangramentos ainda podem ocorrer (HELLENBART; FAULKENBERG; FINKS, 2017). A dabigatrana tem sua absorção intestinal modulada pela glicoproteína-P, uma proteína transportadora de efluxo transmembrana de múltiplos fármacos. Trabalhos recentes associam o risco de hemorragia quando combinada a dabigatrana com estatinas como a sinvastatina e lovastatina. Tal fato é explicado uma vez que estas sinvastatinas são potentes inibidores da glicoproteína-P (ARAÚJO, 2015).

Neste sentido, no presente estudo foi identificado um paciente em uso de um medicamento pertencente ao grupo das estatinas, a atorvastatina em combinação com dabigatrana, o qual relatou sangramento, sugerindo uma relação de causa e efeito a ser explorada. Ademais, este trabalho mostra o grupo das estatinas (31,57%), caracterizando-as como os medicamentos mais utilizados concomitantemente aos antitrombóticos junto com antidiabéticos (31,57%) e beta-bloqueadores (31,57%).

Além disso, muitos alimentos e nutrientes podem atuar como inibidores da glicoproteína-P e podem interferir no efeito dos NACOs. Ainda faltam estudos avaliando interação fármaco-alimento dos NACOs, mas uma revisão recente aponta alguns potenciais candidatos que atuam como inibidores da glicoproteína-P que podem, portanto, aumentar as concentrações plasmáticas destes fármacos. Exemplos incluem o gingerol presente no gengibre e na pimenta malagueta, e a piperina, presente na pimenta-do-reino, (para mais detalhes, ver GRZEŚK et al., 2021). Muitos alimentos, além de inibirem a glicoproteína-P, também atuam como inibidores / indutores enzimáticos e podem causar diversas interações. De maneira interessante, nesta revisão é citado um relato de caso de um idoso usuário regular de dabigatrana que teve sangramento fatal após ingerir uma infusão de gengibre e canela, duas vezes ao dia, por 3 dias, antes da admissão no hospital.

Os resultados mostraram ainda que apesar da população que faz uso de antiagregantes plaquetários ser maior em relação à de anticoagulante, os sangramentos foram verificados apenas na população que faz uso de anticoagulante. Evidências publicadas em dois ensaios clínicos sugerem que a terapia com anticoagulante é superior à terapia antiplaquetária para a prevenção de AVC e que o risco de hemorragias extracranianas foi maior com a terapia por anticoagulante do que com terapia antiplaquetária (AGUILAR; HART; PEARCE, 2007).

Nesses casos são avaliados o risco/benefício do tratamento, sobrepondo a prevenção de eventos trombóticos a possíveis sangramentos.

Ao serem analisadas as interações medicamentosas, estudos mostram um grande número de interações com a varfarina. Atualmente a plataforma *Drugs.com* inclui 136 interações de risco “maior”, 399 de risco “moderado” e 71 medicamentos que apresentam um “menor” risco. No entanto o estudo não mostrou nenhuma possível interação medicamentosa com a varfarina na relação de medicamentos utilizados pelos pacientes. Um dos motivos pode ser um maior critério na prescrição das terapias anticoagulantes, buscando alternativas ao anticoagulante oral clássico a fim de minimizar as interações já amplamente conhecidas, outra hipótese é que os pacientes tenham esquecido de indicar algum medicamento de uso regular, ou ainda subestimado, ignorado ou não incluído nas repostas os medicamentos oriundos da automedicação.

A influência da automedicação nos eventos de sangramento torna-se uma questão a ser investigada mais a fundo em próximos estudos. Sabe-se que a automedicação é muito frequente no Brasil. Dados do Conselho Federal de Medicina indicam que 77% dos brasileiros fazem uso de medicamentos sem qualquer orientação médica. Em um cenário de pandemia, tal prática tem chamado mais a atenção das autoridades sanitárias, o que fez a Anvisa inclusive emitir um Comunicado (Comunicado 3/2021), alertando a população quanto aos eventos adversos causados pelo uso indiscriminado dos medicamentos.

No que tange a análise relativa às orientações que compreendem o tratamento medicamentoso com o antitrombótico, a maioria dos pacientes responderam que receberam algum tipo de orientação. Porém estas informações se concentraram principalmente em relação ao risco de sangramento e necessidade de uso contínuo do medicamento. Interessante destacar que apenas sete pacientes (36,84%) foram informados quanto aos riscos de interações alimentares e somente quatro pacientes (21,05%) sobre os riscos de interações medicamentosas. Outro estudo que avaliou o conhecimento dos pacientes sobre o tratamento com anticoagulantes em farmácias comunitárias mostrou diferenças entre o conhecimento de pacientes em uso de NACO e varfarina e destacou a importância do papel do farmacêutico na orientação quanto ao uso racional do medicamento para uma melhor segurança terapêutica (JANI; HIRANI; LIVINGSTONE, 2021).

Enfim, acerca de interações alimentares os 75% dos pacientes que responderam não saber, ou saber pouco sobre interações alimentares revelaram uma lacuna na orientação a estes grupos de pacientes. Dados mostram que nos Estados Unidos quase 15% da população usa

ervas medicinais e tratamentos alternativos em paralelo a tratamentos convencionais, e que a maioria dos pacientes que recebem varfarina tem pouco conhecimento sobre interações potenciais e raramente informam seus médicos sobre o uso concomitante de suplementos alimentares e ervas medicinais (DI MINNO et al., 2017).

Um aspecto interessante é que embora as interações medicamentosas sejam mais estudadas, os alimentos/nutrientes também podem modificar a ação dos medicamentos, por alterar sua absorção. Alterações no esvaziamento e enchimento gástrico, mudanças do fluxo sanguíneo esplênico e da liberação da bile são algumas maneiras que essas interações acontecem (FARHAT; IFTODA; SANTOS, 2007).

Interações com a varfarina e a vitamina K proveniente da dieta já são amplamente estudadas (KLACK; DE CARVALHO, 2006), entretanto pesquisa realizada por Lopes et al, relatou 23% de interações alimentos/fármacos com antiagregantes plaquetários. O trabalho também avaliou interações com outros medicamentos, tais como: fármacos anti-hipertensivos, diuréticos e outras classes (LOPES; CARVALHO; FREITAS, 2010). Outro estudo publicado por Carlos e outros autores identificou 11% de prováveis interações entre alimentos/nutrientes com AAS. Os autores alertam que o inibidor da COX-1 altera a absorção das vitaminas e não deve ser ingerido com alimentos ricos em vitaminas C e K, ácido fólico, tiamina e aminoácidos, próximos ou durante a administração dos medicamentos (CARLOS et al., 2017).

O presente trabalho mostra que 36,84% dos pacientes responderam que não fazem controle algum relacionado às interações fármaco-nutriente. Verifica-se que o controle da ingestão de alimentos/nutrientes é um aspecto essencial da terapia com os antitrombóticos, que deve ser ativamente monitorada por médicos, farmacêuticos enfermeiros e nutricionistas, com o objetivo de se aumentar a eficácia clínica do tratamento, também tornando a terapêutica mais segura (PEIXOTO et al., 2012).

Por fim, os resultados mostram a prevalência de pacientes na faixa etária acima de 60 anos, na pesquisa, contudo a maior parte dos entrevistados demonstrou interesse no uso dessas ferramentas relativas à saúde. Uma revisão publicada por Kampmeijer e outros autores traz uma reflexão sobre o uso de ferramentas tecnológicas de saúde por idosos, e mostrou que essa população, de fato, faz uso dessas ferramentas tecnológicas, no entanto, aspectos como motivação e necessidade de apoio na utilização apareceram como barreiras (KAMPMEIJER et al., 2016). Enfatiza-se assim a necessidade de uma rede de apoio e uma equipe capacitada para orientar e acompanhar esses pacientes.

De tal modo que a etapa do desenvolvimento do dispositivo demonstrou que é possível e viável desenvolver um aplicativo móvel que auxilie os pacientes com doenças cardiovasculares e os profissionais de saúde no processo de orientação ao tratamento, bem como na prevenção de eventos adversos relacionados aos medicamentos antitrombóticos.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Importante destacar que o estudo apresentou algumas limitações sendo a dificuldade de adesão ao estudo a mais desafiadora. Devido à pandemia, o ambulatório cardiovascular do HGuFl ficou temporariamente paralisado, sendo os pacientes encaminhados para outras clínicas externas ao hospital, o que dificultou o acesso aos pacientes. Ainda, alguns pacientes não responderam corretamente ao questionário e não tinham exames laboratoriais completos para acompanhamento do RNI e possível avaliação de score de risco de sangramento.

7 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram analisados 19 pacientes em acompanhamento ambulatorial no HGuFl que faziam uso de anticoagulantes orais e antiplaquetários. Dentre os pacientes avaliados a maioria eram do sexo masculino, e usavam apenas antiagregante plaquetário. Aproximadamente metade dos pacientes que usavam anticoagulantes relataram ter observado algum tipo de sangramento, sendo mais frequente nos olhos, urina e boca.

Essa análise evidencia a frequente ocorrência de sangramentos de menor proporção na população em uso de antitrombóticos e a necessidade de orientação dos pacientes quanto aos riscos relacionados ao uso de medicamentos. O tratamento concomitante a várias comorbidades e a polifarmácia são altamente prevalentes em pacientes ambulatoriais com doenças cardiovasculares.

Pesquisas são necessárias no sentido de melhorar a capacidade de prevenir sangramentos, identificando fatores de risco modificáveis e o desenvolvimento de medicamentos mais seguros. E o paciente também deve fazer parte deste processo ao ter conhecimento sobre potenciais interações fármaco-fármaco e fármaco-alimentos.

Desta forma, é de grande importância ampliar a conscientização dos pacientes sobre potenciais riscos e interações dos medicamentos antitrombóticos. Com base neste estudo foi

desenvolvido um aplicativo protótipo de educação em saúde (ANEXO D) com o intuito de auxiliar o paciente no tratamento e cuidados necessários na terapia antitrombótica.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, N. S. Novel oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: A case for cardiogastroenterology. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 11, n. 4, p. 324–328, 2013.
- ABRAHAM, N. S. Gastrointestinal bleeding in cardiac patients: Epidemiology and evolving clinical paradigms. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 30, n. 6, p. 609–614, 2014.
- ABRAHAM, N. S.; CASTILLO, D. L. Novel anticoagulants: Bleeding risk and management strategies. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 29, n. 6, p. 676–683, 2013.
- AGUILAR, M. I.; HART, R.; PEARCE, L. A. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, 2007.
- ARAÚJO, A. P. L. O papel da glicoproteína-P nas interações fármaco-fármaco Dissetação (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, p. 3, 2015.
- BARBOSA, R. et al. Atenção farmacêutico a pacientes em uso de varfarina. *Saúde & Ciência Em Ação*, v. 4, n. 1, p. 47–70, 2018.
- BOOTH, S. L.; SUTTIE, J. W. Recent Advances in Nutritional Sciences Dietary Intake and Adequacy of Vitamin K. *Nutrition Research*, v. 128, n. 5, p. 785–788, 1997.
- BOULLATA, J. I. An Introduction to Drug–Nutrient Interactions. *Handbook of Drug–Nutrient Interactions* n. 4, 2010.
- BRASIL. formulário Terapêutico 2008 Rename 2006. [s.l: s.n.].
- BRITO, M. A farmacogenética e a medicina personalizada // *Pharmacogenetics and personalized medicine*. *Saúde & Tecnologia*, v. 14, p. 5–10, 2015.
- CARLOS, G. B. et al. Análise das possíveis interações fármaco-alimento/nutriente em uma instituição asilar no sul de Minas Gerais. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*, v. 18, n. 3, p. 83–90, 2017.
- COLET, C. D. F. et al. Conhecimento aos profissionais de saúde sobre o uso de varfarina em ambiente hospitalar. *Rev Soc Bras Clin Med.*, v. 14, n. 4, p. 204–211, 2016.
- COLLET, J. P. et al. Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: The ARCTIC-GENE study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 71, n. 11, p. 1315–1324, 2015.
- COLLINS, D. R. J. et al. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: Systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*, v. 7, n.

3, 2017.

CONTI, A. et al. Bleeding Events in Patients 75 Years of Age and Older under Long-term Anticoagulant Therapy: A Real-life Study. *Critical Pathways in Cardiology*, v. 19, n. 3, p. 131–138, 2020.

COSTA, F. et al. The High Bleeding Risk Patient with Coronary Artery Disease. *Cardiology Clinics*, v. 38, n. 4, p. 481–490, 2020.

DALY, A. K. Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: The role of genetic polymorphisms. *Archives of Toxicology*, v. 87, n. 3, p. 407–420, 2013.

DEAN, L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center of Biotechnology Information (US). p. 1–15, 2018.

DI MINNO, A. et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews*, v. 31, n. 4, p. 193–203, 2017.

FARHAT, F.; IFTODA, D.; SANTOS, P. Interações entre Hipoglicemiantes Orais e Alimentos. *Saúde em Revista*, v. 9, p. 57–62, 2007.

FERREIRA, C. N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 5, p. 416–421, 2010.

FERRO, J. M. et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients with Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, v. 76, n. 12, p. 1457–1465, 2019.

FIGUEIREDO, M. F. S.; RODRIGUES-NETO, J. F.; LEITE, M. T. S. Modelos aplicados às atividades de educação em saúde. *Revista brasileira de enfermagem*, v. 63, n. 1, p. 117–121, 2010.

FOERSTER, K. I. et al. Drug–Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 59, n. 8, p. 967–980, 2020.

FONSECA DE OLIVEIRA, A. R.; DE MENEZES ALENCAR, M. S. O uso de aplicativos de saúde para dispositivos móveis como fontes de informação e educação em saúde. *RDBCI: Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação*, v. 15, n. 1, p. 234, 2017.

FROSTEGÅRD, J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*, v. 11, n. 1, 2013.

GOMES, M. J.; PAGAN, L. U.; OKOSHI, M. P. Non-pharmacological treatment of cardiovascular disease | importance of physical exercise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*,

v. 113, n. 1, p. 9–10, 2019.

GONÇALVES, P. R. T. et al. Aterosclerose E Sua Relação Com As Doenças Cardiovasculares Atherosclerosis. *Revista Saúde em Foco*, v. 10, p. 711–717, 2018.

GONG, I. Pharmacogenetics of Oral Anticoagulants and Antiplatelets. Tese (Doutorado em Farmacologia e Toxicologia) - University of Western Ontario. Electronic Thesis and Dissertation Repository. n. 1335 . 2013.

GRZEŚK, G. et al. The clinical significance of drug–food interactions of direct oral anticoagulants. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 16, 2021.

GUIRGIS, M.; THOMPSON, P.; JANSEN, S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*, v. 66, n. 5, p. 1576–1586, 2017.

HEIDENREICH, P. A. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 123, n. 8, p. 933–944, 2011.

HELLENBART, E. L.; FAULKENBERG, K. D.; FINKS, S. W. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vascular Health and Risk Management*, v. 13, p. 325–342, 2017.

HO, K. M.; PAVEY, W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesthesia and Intensive Care*, v. 45, n. 2, p. 166–176, 2017.

IIZUKA, M. *Color Atlas of Strabismus Surgery: Strategies and Techniques*. 3. ed. Nova York, NY, v. 57, 2006.

ISHITANI, L. H. et al. Socioeconomic inequalities and premature mortality due to cardiovascular diseases in Brazil. *Rev Saude Publica*, v. 40, n. 4, p. 684–91, 2006.

JAGANNATHAN, R. et al. Global Updates on Cardiovascular Disease Mortality Trends and Attribution of Traditional Risk Factors. *Current Diabetes Reports*, v. 19, n. 7, 2019.

JANI, Y. H.; HIRANI, B.; LIVINGSTONE, C. Evaluation of patients' knowledge about oral anticoagulant medicines and use of alert cards by community pharmacists. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v. 43, n. 1, p. 203–211, 2021.

JEKLIN, A. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. 13. ed. Estados Unidos : MCGRAW-HILL EDUCATION, 1945 - 2015.

JOHNSON, J. A. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 90, n. 4, p. 625–629, 2011.

KAMINSKY, L. S.; ZHANG, Z. Y. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacology and*

Therapeutics, v. 73, n. 1, p. 67–74, 1997.

KAMPMEIJER, R. et al. The use of e-health and m-health tools in health promotion and primary prevention among older adults: A systematic literature review. *BMC Health Services Research*, v. 16, n. Suppl 5, 2016.

KLACK, K.; DE CARVALHO, J. F. Vitamina K: Metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 46, n. 6, p. 398–406, 2006.

LANAS-GIMENO, A.; LANAS, A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 16, n. 6, p. 673–685, 2017.

LIBBY, P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, v. 592, n. 7855, p. 524–533, 2021.

LOPES, E. M.; CARVALHO, R. B. N. DE; FREITAS, R. M. DE. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento / nutrientes em pacientes hospitalizados. *Einstein*, v. 8, p. 298–302, 2010.

MARQUITO, A. B. ATIST. et al. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *Jornal brasileiro de nefrologia : Órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, v. 36, n. 1, p. 26–34, 2014.

MASSAROLI, L. C. et al. Qualidade De Vida E O Imc Alto Como Fator De Risco Para Doenças Cardiovasculares: Revisão Sistemática. *Revista da universidade Vale do Rio Verde*, v.16, n.1 p. 122–132, 2018.

MEGA, J. L.; SIMON, T. Pharmacology of antithrombotic drugs: An assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *The Lancet*, v. 386, n. 9990, p. 281–291, 2015.

NETLEY, J.; HOWARD, K.; WILSON, W. Effects of body mass index on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants: a retrospective review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 48, n. 3, p. 359–365, 2019.

NETO, L. M. R.; DA COSTA JUNIOR, V. L.; CROZARA, M. A. Potential drug interactions in outpatients. *Mundo da Saude*, v. 41, n. 1, p. 107–115, 2017.

NIETSCHKE, E. A. et al. Innovative Technologies of Nursing Care. *Revista de Enfermagem UFSM*, v. 2, n. 1, p. 182–189, 2012.

OLIVEIRA, P. E Sangramento Em Pacientes Risk Scores for Thromboembolism and Bleeding. v. 27, n. 3, 2017.

ÖTLES, S.; SENTURK, A. Food and drug interactions: A general review. *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment.*v. 13, n. 1, p 89-102, 2014.

PAIKIN, J. S.; WRIGHT, D. S.; EIKELBOOM, J. W. Effectiveness and safety of combined

antiplatelet and anticoagulant therapy: A critical review of the evidence from randomized controlled trials. *Blood Reviews*, v. 25, n. 3, p. 123–129, 2011.

PEIXOTO, J. S. et al. Riscos da interação droga-nutriente em idosos de instituição de longa permanência. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 33, n. 3, p. 156–164, 2012.

PRÉCOMA, D. B. et al. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019.

PROCHNOW, A. A.; GONÇALVES, L. F. S. Hematúria. *Revista HCPA*, v. 20, n. 3, p. 247–254, 2000.

RASMUSSEN, P. V. et al. Hematuria and urinary tract cancers in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants Hematuria and the risk of cancer in anticoagulation therapy. *European Society of Cardiology*, p. 1-28, 2020.

RUFF, C. T. Pharmacogenetics of warfarin therapy. *Clinical Chemistry*, v. 64, n. 11, p. 1558–1559, 2018.

SÁ, G. G. DE M. et al. Technologies that promote health education for the community elderly: Integrative review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 27, 2019.

SECOLI, S. R. et al. Interações Medicamentosas em Coronariopatas. *Rev Bras Cardiol*. v. 25, n. 1, p. 11–18, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 101, n. 3, p. 1–95, 2013.

STURGESS, J. Coagulation. *A Surgeon's Guide to Anaesthesia and Peri-Operative Care*, p. 277–280, 2014.

TAKEUCHI, M. et al. CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms and pediatric warfarin maintenance dose: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics Journal*, v. 20, n. 2, p. 306–319, 2020.

TIBES, C. M. DOS S.; DIAS, J. D.; ZEM-MASCARENHAS, S. H. Mobile applications developed for the health sector in Brazil: an integrative literature review. *REME: Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, n. 2, p. 471–478, 2014.

WAJNGARTEN, M. et al. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo Editor Presidentes Regionais. Medicus*, v. 9, n. 011, 1999.

WANG, C. L. et al. Incidence and consequences of resuming oral anticoagulant therapy following hematuria and risks of ischemic stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 51, n. 1, p. 58–66, 2021.

WANG, M. et al. Drug–drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 87, n. 11. p. 4051-4100, 2021. DOI: 10.1111/bcp.14833

WIGGINS, B. S. et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, n. 11, p. 1341–1350, 2020.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: ANÁLISE DO USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES E SUAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO HOSPITAL DE GUARNIÇÃO DE FLORIANÓPOLIS

Nome do pesquisador responsável: Profa. Dra. Regina de Sordi

Pesquisador assistente: Gisele Cristina Dametto

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa sobre o uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes por indivíduos com Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Esses medicamentos podem apresentar interações medicamentosas e alimentares podendo não apresentar efeito, e desta forma não atuar na prevenção da formação de coágulos no sangue, ou ainda podem provocar reações adversas como sangramento.

Esta pesquisa está associada ao projeto de mestrado de Gisele Cristina Dametto, do programa de Mestrado Profissional em Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas e tem o objetivo de analisar o uso dessas duas classes medicamentosas e compreender o perfil dos indivíduos atendidos no ambulatório do Hospital de Guarnição de Florianópolis com DAOP, identificar suas lacunas de conhecimentos e desenvolver um aplicativo-protótipo personalizado que auxilie no tratamento e na prevenção de reações adversas.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: você responderá algumas perguntas na forma de questionário. As questões contemplarão dados como: idade, gênero, dados antropométricos como o peso (kg) e altura (m), fatores de risco, doenças coexistentes, uso de medicamentos, ocorrência de sangramentos ou trombos no sangue. Ainda será investigada a facilidade no uso de aplicativos de celulares. Caso não seja possível responder a todas as perguntas por falta de informações, será realizada consulta ao prontuário e exames laboratoriais arquivados no Hospital de Guarnição de Florianópolis. O questionário será aplicado no ambulatório do Hospital de Guarnição de Florianópolis e terá duração média de 10 minutos. Durante a pesquisa, não será realizada nenhuma intervenção junto a você.

A aplicação do questionário não oferece riscos de ordem física ou psicológica, intelectual ou emocional, portanto, não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. Um desconforto associado à pesquisa pode ser o tempo do participante ao responder ao questionário. De modo a minimizar ou evitar tal desconforto será oferecido ao participante a possibilidade de terminar o questionário em outro momento a ser agendado de acordo com a disponibilidade do mesmo, presencialmente, via telefone ou “whats app”.

Serão garantidos a privacidade, o sigilo e a confidencialidade dos dados coletados. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados coletados do seu prontuário e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, no entanto, sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional. Contudo, pretendemos garantir a manutenção do sigilo e da privacidade da sua participação durante todas as fases da pesquisa, por meio da anonimização dos dados.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou publicados em revistas científicas, sendo que mostrarão apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição ou qualquer informação relacionada à sua privacidade.

Sinta-se absolutamente à vontade em deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem ter que apresentar qualquer justificativa. Ao decidir deixar de participar da pesquisa você não terá qualquer prejuízo no restante das atividades.

Um possível benefício direto decorrente da participação na pesquisa é a disponibilização de um aplicativo de uso pessoal que facilitará o uso e manejo dos medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. Como benefício indireto, a participação da pesquisa contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros indivíduos com DAOP, com relação às interações medicamentosas e reações adversas.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa poderá solicitar indenização. Poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, por exemplo despesas de transporte, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador responsável e o pesquisador principal comprometem-se a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa. Caso considere necessário você

pode entrar em contato com o pesquisador responsável Regina de Sordi no e-mail: r.sordi@ufsc.br ou no endereço profissional: Centro de Ciências Biológicas Universidade Federal de Santa Catarina Rua Roberto Luiz Gonzaga, s/nº 88040-900 – Florianópolis – SC – Departamento de Farmacologia – Bloco D. Poderá entrar em contato também com o pesquisador principal Gisele Cristina Dametto por e-mail: giseledametto@gmail.com ou no endereço profissional do Hospital de Guarnição de Florianópolis, Rua Silva Jardim, 441, Centro, Florianópolis/SC, Brasil. CEP: 88020-200. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC localizado no Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88.040-400, Contato: (48) 3721-6094, cep.propesq@contato.ufsc.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC - CEPSH é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Duas vias deste documento estão sendo rubricadas e assinadas por você e pelo pesquisador responsável. Guarde cuidadosamente a sua via, pois é um documento que traz importantes informações de contato e garante os seus direitos como participante da pesquisa.

Eu _____, li este documento (ou tive este documento lido para mim por uma pessoa de confiança) e obtive dos pesquisadores todas as informações que julguei necessárias para me sentir esclarecido e optar por livre e espontânea vontade participar da pesquisa.

Participante da Pesquisa

Pesquisador Responsável

Pesquisador Principal

ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE SANGRAMENTO OU EVENTO ISQUÊMICO EM USUÁRIOS DE ANTICOAGULANTE E ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

Olá, este questionário faz parte da dissertação de Mestrado Profissional em Farmacologia (UFSC) de Gisele Cristina Dametto, sob orientação da professora Regina de Sordi.

Convidamos você a participar da pesquisa: Avaliação quanto ao risco de sangramento ou evento isquêmico, que objetiva analisar o uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, detectar potenciais interações medicamentosas e alimentares. Com tais informações, desenvolveremos um aplicativo protótipo a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes em acompanhamento, no sentido de intensificar a adesão e efetividade e diminuir os efeitos colaterais da terapia anticoagulante e antiagregante plaquetária. Ao colaborar participando da pesquisa, poderá receber acesso ao aplicativo após o seu desenvolvimento! O tempo de preenchimento é de aproximadamente 10 minutos. Desde já agradecemos a sua colaboração.

*Obrigatório

1. Se possuir interesse em nosso convite, por favor, leia e caso esteja de acordo, * consinta o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a seguir

Marcar apenas uma oval.

- Abrir o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Pular para a pergunta 2
- Não tenho interesse em participar

**Termo de
Consentimento
Livre e
Esclarecido**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa sobre o uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes por indivíduos com Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Esses medicamentos podem apresentar interações medicamentosas e alimentares podendo não apresentar efeito, e desta forma não atuar na prevenção da formação de coágulos no sangue, ou ainda podem provocar reações adversas como sangramento. Esta pesquisa está associada ao projeto de mestrado de Gisele Cristina Dametto, do programa de Mestrado Profissional em Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas e tem o objetivo de analisar o uso dessas duas classes medicamentosas e compreender o perfil dos indivíduos atendidos no ambulatório do Hospital de Guarnição de Florianópolis com DAOP, identificar suas lacunas de conhecimentos e desenvolver um aplicativo-protótipo personalizado que auxilie no tratamento e na prevenção de reações adversas. Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: você responderá algumas perguntas na forma de questionário. As questões contemplarão dados como: idade, gênero, dados antropométricos como o peso (kg) e altura (m), fatores de risco, doenças coexistentes, uso de medicamentos, ocorrência de sangramentos ou trombos no sangue. Ainda será investigada a facilidade no uso de aplicativos de celulares. Caso não seja possível responder a todas as perguntas por falta de informações, será realizada consulta ao prontuário e exames laboratoriais arquivados no Hospital de Guarnição de Florianópolis. O questionário será aplicado no ambulatório do Hospital de Guarnição de Florianópolis e terá duração média de 10 minutos. Durante a pesquisa, não será realizada nenhuma intervenção junto a você. A aplicação do questionário não oferece riscos de ordem física ou psicológica, intelectual ou emocional, portanto, não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. Um desconforto associado à pesquisa pode ser o tempo do participante ao responder ao questionário. De modo a minimizar ou evitar tal desconforto será oferecido ao participante a possibilidade de terminar o questionário em outro momento a ser agendado de acordo com a disponibilidade do mesmo, presencialmente, via telefone ou "whats app". Serão garantidos a privacidade, o sigilo e a confidencialidade dos dados coletados. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados coletados do seu prontuário e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, no entanto, sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional. Contudo, pretendemos garantir a manutenção do sigilo e da privacidade de sua participação durante todas as fases da pesquisa, por meio da anonimização dos dados. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou publicados em revistas científicas, sendo que mostrarão apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição ou qualquer informação relacionada à sua privacidade. Sinta-se absolutamente à vontade em deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem ter que

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

apresentar qualquer justificativa. Ao decidir deixar de participar da pesquisa você não terá qualquer prejuízo no restante das atividades. Um possível benefício direto decorrente da participação na pesquisa é a disponibilização de um aplicativo de uso pessoal que facilitará o uso e manejo dos medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. Como benefício indireto, a participação da pesquisa contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros indivíduos com DAOP, com relação às interações medicamentosas e reações adversas. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa poderá solicitar indenização. Poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, por exemplo despesas de transporte, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. O pesquisador responsável e o pesquisador principal comprometem-se a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa. Caso considere necessário você pode entrar em contato com o pesquisador responsável Regina de Sordi no e-mail: r.sordi@ufsc.br ou no endereço profissional: Centro de Ciências Biológicas Universidade Federal de Santa Catarina Rua Roberto Luiz Gonzaga, s/n° 88040-900 – Florianópolis – SC – Departamento de Farmacologia – Bloco D. Poderá entrar em contato também com o pesquisador principal Gisele Cristina Dametto por e mail: giseledametto@gmail.com ou no endereço profissional do Hospital de Guarnição de Florianópolis, Rua Silva Jardim, 441, Centro, Florianópolis/SC, Brasil. CEP: 88020-200. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC localizado no Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88.040-400, Contato: (48) 3721-6094, cep.propesq@contato.ufsc.br. O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC - CEPESH é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Consentimento após esclarecimento

Eu li este documento (ou tive este documento lido para mim por uma pessoa de confiança) e obtive dos pesquisadores todas as informações que julguei necessárias para me sentir esclarecido e optar por livre e espontânea vontade participar da pesquisa.

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

2. Você concorda em participar da pesquisa? *

Marcar apenas uma oval.

- Eu Concordo
 Não concordo

3. Qual seu endereço de e-mail? *

Seu endereço de e-mail é importante para validarmos o seu consentimento e para enviar os resultados da pesquisa após o término do estudo, caso seja do seu interesse.

Questionário

4. Qual o seu nome? *

5. Quantos anos você tem? *

Marcar apenas uma oval.

- Entre 20 e 30 anos
 Entre 31 e 40 anos
 Entre 41 e 50 anos
 Entre 51 e 60 anos
 Entre 61 e 70 anos
 Entre 71 e 80 anos
 Entre 81 e 90 anos
 Entre 91 e 100 anos

6. Sexo *

Marcar apenas uma oval.

- Feminino
 Masculino

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

7. Qual o seu peso? *

8. Qual a sua altura? *

9. Das opções abaixo, selecione os fatores de risco que você possui: *

Marque todas que se aplicam.

- Níveis elevados de colesterol
- Diabetes melito
- Hipertensão Arterial
- História Familiar de Doença Coronariana (DAC)
- Fuma atualmente
- Já fumei mas parei de fumar
- Sensação de dor ou câimbra ao caminhar
- Nenhuma das opções acima

Doenças de Base

10. Você é portador ou já apresentou alguma das doenças indicadas abaixo? *

Marque todas que se aplicam.

- Doença Arterial Coronariana
- Trombose prévia (formação de coágulo no sangue)
- Infarto Agudo do Miocárdio prévio (IAM)
- Acidente Vascular Cerebral (AVC)
- Aneurisma da Aorta Abdominal
- Estenose da artéria renal
- Nenhuma das alternativas anteriores
- Doença Arterial Obstrutiva Periférica
- Anemia
- Outro: _____

Uso de Medicamentos

Marcar apenas uma oval.

- Heparina (Hepamax-S, Trombofob, Parinex, Hemofol, Alimax)
Pular para a pergunta 16
- Enoxaparina (Clexane, Versa, Cutenox, Enoxalaw, Heparinox, Eptris, Ghemaxan, Endocris) Pular para a pergunta 17
- Varfarina (Marevan, Coumadin) Pular para a pergunta 18
- Dabigatrana (Pradaxa) Pular para a pergunta 15
- Rivaroxabana (Xarelto, Faxxa, Nublaxon, Acog, Varoxred, Vynaxa, Rixantil)
Pular para a pergunta 13
- Apixabana (Eliquis) Pular para a pergunta 14
- Edoxabana (Lixiana) Pular para a pergunta 12
- Não uso anticoagulante Pular para a pergunta 19
- Outros Pular para a pergunta 19

Pular para a pergunta 19

Dosagem do medicamento

12. Já que você respondeu que faz uso de Edoxabana (Lixiana), quantos miligramas tem seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 15 mg
- 30 mg
- 60 mg
- Outro: _____

Pular para a pergunta 19

Dosagem do medicamento

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

13. Já que você respondeu que faz uso de Rivaroxabana (Xarelto, Faxxa, Nublaxon, Acog, Varoxred, Vynaxa, Rixantil), quantos miligramas tem seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 2,5 mg
 10 mg
 15 mg
 20 mg

Pular para a pergunta 19

Dosagem do medicamento

14. Já que você respondeu que faz uso de Apixabana (Eliquis), quanto miligramas tem seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 2,5 mg
 5,0 mg
 Outro: _____

Pular para a pergunta 19

Dosagem do medicamento

15. Já que você respondeu que faz uso de Dabigatrana (Pradaxa), quantos miligramas tem seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 75 mg
 110 mg
 150 mg
 Outro: _____

Pular para a pergunta 19

Dosagem do medicamento

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

16. Já que você respondeu que usa Heparina (Hepamax-S, Trombofob, Parinex, Hemofol, Alimax), quantas unidades tem o seu medicamento? *

Marcar apenas uma oval.

- 200 UI *Pular para a pergunta 19*
- 5.000 UI *Pular para a pergunta 19*
- 10.000 UI *Pular para a pergunta 19*
- Outro: _____

Pular para a pergunta 19

Dosagem do medicamento

17. Já que você respondeu que usa Enoxaparina, (Clexane, Versa, Cutenox, Enoxalox, Heparinox, Eptris, Ghemaxan, Endocris) quantos miligramas tem seu medicamento? *

Marcar apenas uma oval.

- 20 mg *Pular para a pergunta 19*
- 40 mg *Pular para a pergunta 19*
- 60 mg *Pular para a pergunta 19*
- 80 mg *Pular para a pergunta 19*
- 100 mg *Pular para a pergunta 19*
- Outro: _____

Pular para a pergunta 19

Dosagem do medicamento

18. Já que você respondeu que usa Varfarina (Marevan, Coumadin), quantos miligramas tem seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 1 mg
- 2,5 mg
- 5,0 mg
- 7,5 mg
- Outro: _____

Pular para a pergunta 19

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

Antiagregantes Plaquetários

19. Você faz uso de algum antiagregante plaquetário? Assinale a alternativa que melhor se adequa: *

Marcar apenas uma oval.

- Ácido acetilsalicílico (AAS, Aspirina, Dormec) *Pular para a pergunta 22*
- Ticlopidina (Plaketar, Ticlobal, Plavasc, Ticlid) *Pular para a pergunta 23*
- Clopidogrel (Bissulfato de Clopidogrel, Plavix, Clopiplax, Clopin, Cuore, Plaq, Plaquetel, Lopigrel) *Pular para a pergunta 24*
- Prasugrel (Effient) *Pular para a pergunta 25*
- Dipyridamol (Persantin) *Pular para a pergunta 26*
- Ticagrelor (Brilinta, Coaly, Tiag) *Pular para a pergunta 20*
- Não uso antiagregante plaquetário *Pular para a pergunta 21*
- Outro: _____

Pular para a pergunta 21

Dosagem do medicamento

20. Já que você respondeu que faz uso de Ticagrelor (Brilinta, Coaly, Tiag), quantos miligramas tem seu medicamento? *

Marcar apenas uma oval.

- 60 mg
- 90 mg
- Outro: _____

Pular para a pergunta 21

Outros medicamentos

21. Você faz uso de algum outro medicamento? Se sim, descreva quais são e suas dosagens.

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

*Pular para a pergunta 27***Dosagem do Medicamento**

22. Já que você respondeu que faz uso de *Ácido acetilsalicílico* (AAS, Aspirina, Dormec), quantos miligramas tem seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 81 mg
 85 mg
 100 mg
 300 mg
 500 mg
 Outro: _____

*Pular para a pergunta 21***Dosagem do medicamento**

23. Já que você respondeu que faz uso de *Ticlopidina* (Plaketar, Ticlobal, Plavasc, Ticlid), quantos miligramas tem seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 250 mg
 Outro: _____

*Pular para a pergunta 21***Dosagem do medicamento**

24. Já que você respondeu que faz uso de *Clopidogrel* (Bissulfato de Clopidogrel, Plavix, Clopiplax, Clopin, Cuore, Plaq, Plaquetel, Lopigrel), quantos miligramas tem seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 50 mg
 75 mg
 Outro: _____

Pular para a pergunta 21

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

Dosagem do medicamento

25. Já que você respondeu que faz uso de Prasugrel (Effient), quantos miligramas tem seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 5 mg
 10 mg
 Outro: _____

Pular para a pergunta 21

Dosagem do medicamento

26. Já que você respondeu que faz uso de Dipiridamol (Persantin), qual a dosagem do seu medicamento?

Marcar apenas uma oval.

- 50 mg
 75 mg
 Outro: _____

Pular para a pergunta 21

Nos conte um pouco mais sobre o uso dos seus medicamentos e os possíveis riscos relacionados a eles...

27. Qual horário você costuma tomar seu anticoagulante e ou antiagregante plaquetário? *

Marcar apenas uma oval.

- Entre 06:00 e 08:00 horas
 Entre 08:00 e 10:00 horas
 Entre 10:00 e 12:00 horas
 Entre 12:00 e 14:00 horas
 Entre 17:00 e 19:00 horas
 Entre 19:00 e 21:00 horas
 Nem sempre tomo no mesmo horário
 Outro: _____

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

28. Dos itens relacionados abaixo, identifique quais deles você recebeu alguma informação antes de fazer uso do anticoagulante e/ou antiagregante plaquetário? *

Marque todas que se aplicam.

- Riscos de sangramento
- Riscos de trombo / coágulo
- Necessidade do uso contínuo do medicamento
- Interações alimentares
- Interações medicamentosas
- Não recebi informações sobre eventuais riscos
- Outro: _____

29. Diversos medicamentos que usamos corriqueiramente como antiinflamatórios (diclofenaco, meloxicam, cetoprofeno, naproxeno), analgésicos (paracetamol, AAS), omeprazol, antidepressivos, diuréticos e antibióticos (eritromicina, metronidazol, bactrim, ciprofloxacino entre outros) podem causar sangramento se usados em associação com alguns anticoagulantes. *

Marcar apenas uma oval.

- Discordo totalmente
- Discordo parcialmente
- Nem discordo nem concordo
- Concordo parcialmente
- Concordo totalmente

30. Você já observou sangramento enquanto fazia uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários? Se sim, em qual região? *

Marque todas que se aplicam.

- Nariz
- Boca
- Vômito
- Fezes
- Urina
- Olhos
- Foco de sangramento na endoscopia
- Hematomas pelo corpo
- Não tive nenhum sangramento
- Outro: _____

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

31. Se você respondeu afirmativamente à pergunta anterior, quantas vezes você já teve sangramento?

Marcar apenas uma oval.

- Apenas uma vez
- Duas vezes
- De 3 a 5 vezes
- Tenho sangramentos com frequência
- Não lembro quantas vezes já tive sangramentos
- Outro: _____

32. Você já teve COVID-19?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Talvez, não fiz exame confirmatório.

33. Se você respondeu SIM na pergunta anterior, você precisou reajustar a dose do seu antiagregante plaquetário e/ou anticoagulante após a infecção por COVID-19?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Não tive COVID-19

Quando o assunto é Atividade Física...

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

34. Com que frequência você realiza atividade física?

Marcar apenas uma oval.

- Nunca
- Uma vez na semana
- Duas vezes na semana
- Três vezes na semana
- Quatro vezes ou mais na semana

35. Qual tipo de atividade física você pratica?

Marcar apenas uma oval.

- Caminhada
- Musculação
- Natação
- Corrida
- Exercício funcional
- Outro: _____

Vamos conversar sobre sua Alimentação?

36. Avalie o seu conhecimento sobre a interação da alimentação com uso de anticoagulantes/antiagregantes plaquetários, assinale uma das opções abaixo: *

Marcar apenas uma oval.

- Não sei
- Sei pouco
- Sei moderadamente
- Sei totalmente

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

37. Alimentos que possuem grande quantidade de vitamina K interferem na ação *
de alguns anticoagulantes.

Marcar apenas uma oval.

- Discordo totalmente
 Discordo parcialmente
 Nem discordo nem concordo
 Concordo
 Concordo totalmente

38. Dos alimentos relacionados abaixo, assinale aqueles que você considera ser rico
em vitamina K.

Marque todas que se aplicam.

- Chá verde
 Couve
 Pão
 Leite integral
 Brócolis

39. Com que frequência você consome alimentos ricos em vitamina K? *

Marcar apenas uma oval.

- Uma vez na semana
 Duas vezes na semana
 Três vezes na semana
 Quatro vezes na semana
 Cinco vezes na semana
 Seis vezes na semana
 Sete vezes na semana
 Não costumo comer esses alimentos
 Não sei quais são esses alimentos

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

40. O álcool interfere muito no funcionamento de alguns medicamentos aumentando sua ação e consequentemente o risco de sangramento. *

Marcar apenas uma oval.

- Discordo totalmente
 Discordo parcialmente
 Nem discordo nem concordo
 Concordo parcialmente
 Concordo totalmente

41. Em uma escala linear de 0 a 5, você controla sua alimentação em função do uso dos medicamentos antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes *

Marcar apenas uma oval.

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Não controlo a alimentação | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Controlo muito a alimentação |

42. O paciente que toma a Varfarina deve fazer exames regulares para ajuste da dose da medicação. *

Marcar apenas uma oval.

- Discordo totalmente
 Discordo parcialmente
 Nem concordo nem discordo
 Concordo parcialmente
 Concordo totalmente

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

43. Com que frequência você realiza o exame de Tempo de protrombina (TAP/TP), *
que avalia o RNI (Razão Normalizada Internacional)?

Marcar apenas uma oval.

- Semanalmente
 Quinzenalmente
 Mensalmente
 A cada 6 meses
 Não realizo o exame

44. Como você avalia seu conhecimento sobre a Doença Arterial Obstrutiva
Periférica (DAOP)? *

Marcar apenas uma oval.

- Desconheço
 Conheço pouco
 Conheço moderadamente
 Conheço totalmente

Pular para a pergunta 45

Uso de celulares e aplicativos móveis

45. Em uma escala de 0 a 5, você tem facilidade de usar o celular? *

Marcar apenas uma oval.

| | | | | | | |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Tenho Dificuldade | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Tenho muita Facilidade |

46. Se você usa algum tipo de ferramenta tecnológica relacionada à saúde,
descreva qual é: *

19/07/2022 17:01

Avaliação do risco de sangramento ou evento isquêmico em usuários de anticoagulante e antiagregante plaquetário.

47. Se existisse um aplicativo móvel informativo relacionado ao seu principal problema de saúde você usaria? *

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Talvez

Agradecemos a sua participação nesta pesquisa. Reforçamos o caráter sigiloso das informações fornecidas por esse questionário e a disposição da equipe em respostas às suas perguntas. Obrigado.

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES E SUAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO HOSPITAL DE GUARNIÇÃO DE FLORIANÓPOLIS.

Pesquisador: REGINA DE SORDI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40123020.1.0000.0121

Instituição Proponente: Mestrado Profissional em Farmacologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.532.221

Apresentação do Projeto:

Delineamento: estudo transversal.

Tamanho Amostral: n= 40

Critério de Inclusão: pacientes em acompanhamento no ambulatório do HGuFI, diagnosticados com DAOP, em uso de antiagregante plaquetário e/ou anticoagulante.

Desfecho Primário: número de pacientes em uso de anti-agregantes plaquetários e ou anticoagulantes com eventos hemorrágicos ou trombóticos.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores: "Compreender o perfil dos pacientes atendidos no ambulatório do HGuFI com DAOP, identificar suas lacunas de conhecimentos e desenvolver um aplicativo-protótipo personalizado que auxilie no tratamento e na prevenção de interações medicamentosas e alimentares, e reações adversas."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide campo Recomendações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa do Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina, orientada pela Profa. Dra. Regina de Sordi.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 4.532.221

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Apresenta TCLE.
- Folha de rosto eletronicamente assinada pelo Coordenador do Mestrado Profissional em Farmacologia, Prof. Dr. Leandro Jose Bertoglio, em 09/11/2020.
- Carta de anuência do Hospital de Guarnição de Florianópolis, assinada e carimbada pela médica diretora, Cel Carla Lobo Loureiro, em 03/11/2020.

Recomendações:

Adequar campo riscos e benefícios no Formulário base da Plataforma Brasil, lembrando que devem ser estimados para o participante e não para o pesquisador. Portanto, orienta-se remover do campo riscos: "Em virtude da Pandemia pelo Coronavírus descontrolada e conseqüente diminuição dos atendimentos ambulatoriais, há o risco de não atingir um número de participantes significativo. Preenchimento incompleto ou o não preenchimento do questionário pelos pacientes. Dificuldades no desenvolvimento do aplicativo." e do campo benefícios "Definir a quantidade de pacientes com DAOP que apresentam algum tipo de sangramento ou evento isquêmico e que estejam em uso de antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes. Correlacionar com reações adversas específicas e identificar a necessidade do manejo clínico mais adequado das terapias relacionadas à coagulação."

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores apresentaram nova versão de TCLE. A mesma está adequada.
não apresenta pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto 17/12/2020 e TCLE 17/12/2020) refere-se apenas aos aspectos éticos do projeto.

Qualquer alteração nestes documentos deve ser encaminhada para avaliação do CEP/SH. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|-----------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1657400.pdf | 17/12/2020 10:20:30 | | Aceito |
| Solicitação | carta_resposta_cep_assinado.pdf | 17/12/2020 | REGINA DE SORDI | Aceito |

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.532.221

| | | | | |
|---|-----------------------------------|------------------------|-----------------|--------|
| Assinada pelo Pesquisador Responsável | carta_resposta_cep_assinado.pdf | 10:18:13 | REGINA DE SORDI | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_de_pesquisa.pdf | 17/12/2020 10:14:59 | REGINA DE SORDI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | tcle.pdf | 17/12/2020 10:14:41 | REGINA DE SORDI | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | declaracao.jpg | 09/11/2020 18:21:17 | REGINA DE SORDI | Aceito |
| Folha de Rosto | conep_folha_de_rosto_assinada.pdf | 09/11/2020 18:15:29 | REGINA DE SORDI | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 09 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

ANEXO D – LINK DE ACESSO AO APLICATIVO PROTÓTIPO

Educação em saúde
Aplicativo para
acompanhamento
farmacoterapêutico de
medicamentos antitrombóticos



- Aproxime o seu celular do
QR Code ou acesse:

<https://interacoesmedicamentosas.netlify.app/>

