

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Atenção Farmacêutica a pacientes
portadores de trombose venosa profunda
(TVP) no Hospital Universitário da
Universidade de São Paulo**

Eleni Márcia Souza

**Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE**

**Orientadora:
Profa. Dra. SÍLVIA STORPIRTIS**

**SÃO PAULO
2004**

17902

DEDALUS - Acervo - CQ



30100005980

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Souza, Eleni Márcia

S729a Atenção farmacêutica a pacientes portadores de trombose
venosa profunda (TVP) no Hospital Universitário da Universidade
de São Paulo / Eleni Márcia Souza. -- São Paulo, 2004.
154p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Storpirtis, Sílvia

1. Farmácia hospitalar 2. Atenção farmacêutica I. T. II
Storpirtis, Sílvia, orientador.

615.18h CDD

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

Eleni Márcia Souza

Atenção Farmacêutica a pacientes portadores de trombose venosa
profunda (TVP) no Hospital Universitário da
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
orientadora/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

- DEDICATÓRIA

Aos Farmacêuticos Hospitalares que dedicam parte de sua vida à Farmácia Clínica e Hospitalar, priorizando desenvolver uma melhor assistência farmacêutica e qualidade de vida aos pacientes.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Sílvia Storpirtis, que inicialmente proporcionou-me oportunidade de estudo e trabalho em Farmácia Clínica e Hospitalar, gerando futuramente novas experiências profissionais.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pai, mãe, irmãos e sobrinhos, que em todo momento permaneceram ao meu lado, principalmente nos momentos mais difíceis da minha vida, oferecendo amor, carinho, compreensão e motivação.

AGRADECIMENTOS

À Taia, Acadêmica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, que colaborou muito neste trabalho. Atualmente, além de uma colega farmacêutica, a tenho como uma grande amiga.

AGRADECIMENTOS

Ao Altamir, farmacêutico do Hospital Universitário, que contribuiu muito neste estudo; além do companheirismo durante os anos que trabalhamos juntos, a amizade permaneceu em primeiro lugar.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Isolmar Schettert, médico do Hospital Universitário, que cooperou muito neste estudo, disponibilizando seus pacientes ambulatoriais para o trabalho educacional, acreditando que os mesmos poderiam ser beneficiados com a atenção farmacêutica.

“TEMPO REI”

*Não me iludo
Tudo permanecerá do jeito que tem sido
Transcorrendo, transformando,
Tempo e espaço navegando todos os sentidos
Pães de Açúcar, Corcovados
Fustigados pela chuva
E pelo eterno vento
Água mole, pedra dura
Tanto bate que não restará
Nem pensamento
Tempo rei, ó tempo rei, ó tempo rei
Transformai as velhas formas do viver
Ensinai-me, ó pai, o que eu ainda não sei
Mãe senhora do perpétuo, socorrei
Pensamento
Mesmo o fundamento singular do ser humano
De um momento para outro
Poderá não mais fundar nem gregos nem baianos
Mães zelosas, pais corujas
Vejam como as águas de repente ficam sujas
Não se iludam, não me iludo
Tudo agora mesmo pode estar
Por um segundo
Tempo rei, ó tempo rei, ó tempo rei.*

Gilberto Gil

SUMÁRIO

	Pág
1 INTRODUÇÃO	1
2.OBJETIVOS	4
2.1 Geral	4
2.2 Específicos	4
3.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
3.1 Trombose venosa profunda (TVP)	5
3.1.1 Introdução	5
3.1.2 Aspectos epidemiológicos	7
3.1.3 Diagnóstico clínico	7
3.2 Coagulação sangüínea	8
3.2.1 Mecanismo da coagulação sangüínea	8
3.2.2 Anticoagulantes naturais	12
3.2.3 Tratamento Farmacológico da TVP	13
3.3 Atenção Farmacêutica	20
3.3.1 Intervenção Farmacêutica	23
3.3.2 Seguimento farmacoterapêutico	24
3.4 Reações Adversas ao medicamento e farmacovigilância	24
3.5 Clínica de Anticoagulação	27
3.6 Educação Sanitária	29
4.PLANEJAMENTO	32
5.MATERIAL E MÉTODOS	33

5.1 Local	33
5.2 Tipo de estudo	33
5.3 Casuística	33
5.4 Material	34
5.5 Métodos	36
5.5.1 Seleção dos pacientes e formação dos grupos	36
5.5.2 Protocolo de tratamento	37
5.5.3 Realização do seguimento farmacoterapêutico	38
5.5.4 Elaboração da cartilha	41
5.5.4.1 Apresentação do trabalho ao paciente	41
5.5.4.2 Conhecimento sobre a doença	42
5.5.4.3 Cuidados durante o tratamento	43
5.5.4.4 Informações dos medicamentos empregados para tratar a trombose	44
5.5.4.5 Cuidados durante a anticoagulação oral	46
5.5.4.5 Educação sanitária	48
5.5.4.6 Finalizações	49
5.5.5 Consulta farmacêutica	50
5.5.6 Análise estatística	58
6.RESULTADOS	60
6.1 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP	60
6.1.1 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação aos níveis de escolaridade	60
6.1.2 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação à idade	60
6.1.3 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação ao sexo	61
6.1.4 Perfil dos pacientes com do grupo experimental e controle	61

com TVP em relação ao índice de massa corpóreo (IMC)	
6.1.5 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação aos fatores de risco	61
6.1.6 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação ao tipo de trombose, sua localização e o membro inferior acometido	62
6.2. Protocolo de tratamento	62
6.2.1 Seguimento do médico em relação ao protocolo clínico de tratamento de trombose venosa profunda (TVP), no grupo experimental e controle	62
6.2.2 Acompanhamento do período de internação do paciente, em relação ao protocolo clínico de tratamento de trombose venosa profunda (TVP), no grupo experimental e controle	63
6.2.3 Apresentação das intervenções farmacêuticas (IF) do grupo experimental, durante o acompanhamento das medicações prescritas aos pacientes em tratamento de trombose venosa profunda (TVP)	63
6.3 Seguimento do perfil farmacoterapêutico do paciente com trombose venosa profunda (TVP)	64
6.3.1 Seguimento do perfil farmacoterapêutico	64
6.3.2 Seguimento do perfil farmacoterapêutico em relação ao tempo de protrombina (TP)	65
6.3.3 Acompanhamento da farmacoterapia dos anticoagulantes orais de acordo com o tempo de protrombina (TP) no grupo experimental e controle	65
6.3.4 Acompanhamento da farmacoterapia dos anticoagulantes orais de acordo com a sua toxicidade, no grupo experimental e controle	65
6.3.5 Apresentação das reações adversas ao medicamento (RAM), de acordo com o seguimento farmacoterapêutico do grupo	66

experimental	
6.3.6 Apresentação das interações medicamentosas, relacionadas com a varfarina e outros fármacos, de acordo com o seguimento farmacoterapêutico do grupo experimental	66
6.3.7 Apresentação das interações entre o fármaco varfarina e as doenças; de acordo com o seguimento farmacoterapêutico do grupo experimental	67
6.4 Elaboração de material empregado na consulta farmacêutica e processo educacional	67
6.5. Consulta farmacêutica e avaliação do nível de conhecimento do paciente do grupo experimental, em relação à doença e seu tratamento, antes e depois do processo educacional	68
7.DISSCUSSÃO	89
7.1 Trombose venosa profunda	89
7.2 Perfil dos pacientes	89
7.3 Protocolo de tratamento	95
7.4 Seguimento do perfil farmacoterapêutico	97
8.CONCLUSÃO	108
9.PERSPECTIVAS	110
10.ANEXOS	111
10.1 Anexo 1	112
10.2 Anexo 2	115
10.3 Anexo 3	116
10.4 Anexo 4	117
10.5 Anexo 5	118
10.6 Anexo 6	119

10.7 Anexo 7	120
10.8 Anexo 8	121
10.9 Anexo 9	122
10.10 Anexo 10	123
10.11 Anexo 11	124
10.12 Anexo 12	125
10.13 Anexo 13	126
10.14 Anexo 14	127
10.15 Anexo 15	130

11.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130
--------------------------------------	------------

LISTA DE TABELAS

	Pág
Tabela 1- Classificação dos fatores da coagulação quanto ao numeral romano, nome preferencial, o local da sua biossíntese e função na coagulação sanguínea	9
Tabela 2- Ajustes de doses do anticoagulante oral e procedimentos clínicos a partir da relação normatizada internacional (RNI)	18
Tabela 3- Níveis de escolaridade dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002	69
Tabela 4- Idade dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002	70
Tabela 5- Classificação quanto ao sexo dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002	71
Tabela 6- Classificação para o estado de obesidade, utilizando o Índice de Massa Corpórea (IMC), dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de	72

anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Tabela 7- Apresentação dos fatores de risco, observados nos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002 73

Tabela 8- Classificação da trombose venosa profunda (TVP), de acordo com a localização da veia (proximal ou distal) e membros inferiores: direito (MID) ou esquerdo (MIE) do grupo controle e experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002 74

Tabela 9- Apresentação da aderência ou não por parte dos médicos, representada pelo número de pacientes do grupo experimental e controle, em relação ao seguimento do protocolo clínico de tratamento de trombose venosa profunda (TVP), que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002 75

Tabela 10- Apresentação do período de internação dos pacientes do grupo controle e experimental, seguidos de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina de alto peso molecular (HAPM): até 10 dias de internação com HBPM; acima de 10 dias com HBPM e acima de 10 dias com HAPM, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da 78

Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Tabela 11: Intervenções farmacêuticas relacionadas ao uso de fármacos anticoagulantes para os pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002 79

Tabela 12- Classificação das Intervenções farmacêuticas (IF) relacionadas ao uso de fármacos anticoagulantes, de acordo com os problemas relacionados a medicamentos, para os pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002 80

Tabela 13- Valores da relação normatizada internacional (RNI) dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002. Valor de RNI de 2-3, valor de referência para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP); de 3-4 para pacientes em tratamento de TVP com anticorpo antifosfolípídeo e valores fora do padrão (abaixo de 2 e de 3 a 5) de tratamento de TVP ou que necessitam de ajuste de dose 81

Tabela 14- Apresentação do número de pacientes dos grupos experimental e controle, com a relação normatizada internacional (RNI) superior ou inferior ao valor 5, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da 82

Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Tabela 15- Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) do fármaco varfarina, observadas nos pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002 85

Tabela 16- Interações medicamentosas do fármaco varfarina, relacionados com os demais fármacos prescritos durante o tratamento, observadas nos pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002 86

Tabela 17- Interações varfarina-doença do fármaco varfarina, observadas nos pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002 87

Tabela 18- Classificação dos pacientes de acordo com o grau de conhecimento: aceitável (bom e regular) e não aceitável (deficiente e ruim), antes e depois do processo educacional, observadas no grupo experimental que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002 88

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1- Esquema de cascata da coagulação proposto na década de 1960	11
Figura 2- Número de pacientes dos grupos controle e experimental, que receberam o tratamento terapêutico de acordo com o protocolo clínico	76
Figura 3- Número de pacientes dos grupos controle e experimental, que não receberam o tratamento terapêutico de acordo com o protocolo clínico	77
Figura 4- Número de pacientes dos grupos controle e experimental que apresentaram relação normatizada (RNI) inferior ao valor 5	83
Figura 5- Número de pacientes dos grupos controle e experimental que apresentaram relação normatizada (RNI) superior ao valor 5	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	- anticoagulante oral
ASPH	- american society of health-system pharmacist
ATIII	- antitrombina III
CO	- anticoagulante oral
EP	- embolia pulmonar
GEATA	- grupo de estudo e acompanhamento de trombose e anticoagulação
HBPM	- heparina de baixo peso molecular
HU/USP	- Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
IMC	- (índice de massa corpórea
IVC	- insuficiência venosa crônica
PRM	- problemas relacionado a medicamentos
RAM	- reação adversa ao medicamento
RNI	- relação normatizada internacional
SPT	- síndrome pós trombótica
TEP	- tromboembolia pulmonar
TEV	- tromboembolismo venoso
TVP	- trombose venosa profunda

RESUMO

A Trombose é a formação ou presença de um trombo ou coágulo fixo no interior de um vaso sangüíneo, que pode provocar redução ou mesmo interrupção do fluxo sangüíneo da área irrigada pelo vaso (artéria ou veia). A trombose venosa profunda (TVP) é a formação de um trombo em uma das veias profundas dos membros inferiores, patologia que acomete aproximadamente dois milhões de americanos por ano.

Os anticoagulantes mais usuais no tratamento da TVP são as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e alto peso molecular (HAPM) administradas por via subcutânea, além dos anticoagulantes orais (ACO). Existe variação individual em relação ao efeito desejado dos ACO, antagonistas da vitamina K, o que pode causar dificuldades no alcance do nível terapêutico, apresentando conseqüentemente reações adversas como tromboembolismo venoso ou sangramentos. Por esta razão, há necessidade de realizar freqüentes controles laboratoriais e ajustes de doses para os medicamentos empregados. Os pacientes com o histórico de sangramentos gastrintestinais, derrame cerebral, insuficiência renal, anemia, hipertensão, podem apresentar maior probabilidade de sangramentos. Outros fatores como polimedicação, deficiência no controle da anticoagulação e falta de aderência ao tratamento podem acentuar o risco de sangramentos.

Em função da necessidade de melhor controle da utilização dos antitrombóticos, desenvolveu-se trabalho prospectivo de Atenção Farmacêutica (AF) no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, envolvendo pacientes com diagnóstico de TVP. Esses pacientes foram acompanhados diariamente pelo farmacêutico, que obteve seu perfil farmacoterapêutico, como também realizou intervenções farmacêuticas durante a implantação do protocolo clínico de TVP nas unidades de internação e ambulatório de anticoagulação. Verificaram-se, também, os resultados do processo

educacional, realizado no período de agosto de 2000 a março de 2002, observando-se: aumento do nível de conhecimento dos pacientes sobre o tratamento terapêutico de TVP; maior aderência dos mesmos ao tratamento; minimização de possíveis complicações, como sangramentos; maior eficácia do tratamento, possibilitando diminuição das reincidências da doença e atendimentos de emergência, resultantes de uma possível toxicidade medicamentosa de tratamentos falidos.

ABSTRACT

Thrombosis is the formation or the presence of a clot, or fixed coagulum, inside a blood vessel, that could cause the reduction or even the interruption of blood flow in the area irrigated by the vessel (vein or artery). The deep vein thrombosis (DVT) is the formation of a clot in one of the deep veins of the inferior members. This pathology takes hold of approximately million of American every year.

The most usual anticoagulants for the treatment of DVT are the low-molecular-weight heparins (LMWH) and the high-molecular-weight heparins (HMWH) subcutaneously administered, as well as the oral anticoagulants (OAC). There are some variation in the way people react to the desired effects of OAC, vitamin K antagonists, which may cause some difficulties in reaching therapeutic level, increasing the risk of adverse effects as venous thromboembolism or bleeding. For this reason, it is necessary to undertake frequent laboratory controls and to adjust the doses of medication accordingly. Patients with history of gastrointestinal bleeding, cerebral effusion, renal insufficiency, anemia, or hypertension are more inclined to bleedings. Other factors like polimedication, control of anticoagulation deficiency and low compliance with the treatment could increase the risk of bleeding.

In order to provide a better control of the use of antithrombotic, a prospective study of Pharmaceutical Care was developed at Hospital Universitário of Universidade de São paulo, involving patients with DVT diagnosis. These patients were observed daily by a pharmacist who brielt their therapeutical profiles. Pharmaceutical interventions were made during the implementation of the clinical protocol of DVT in the interaction units and ambulatory of anticoagulation. The results of the educational process, carried out from August 2000 to March 2002 were also verified and the following could be noticed: increase in the level of patients' knowledge about the therapeutic treatment of DVT; increase in compliance with the treatment; significant

decrease in complications like bleeding; increasing effectiveness in the treatment leading to a decrease in the recurrence of the disease and emergency treatment as consequences of a possible medication toxicity of failing treatment.

1. INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se por uma obstrução aguda à drenagem venosa dos membros inferiores. Essa obstrução ocorre pela presença de um trombo, formado por deposição intravascular de fibrina, hemácias, plaquetas e leucócitos; geralmente, começa a se instalar na cúspide valvar das veias dos membros inferiores (ERDMAN, 1996; TAPSON, 2001).

Os sinais clínicos da trombose venosa profunda dependem da estase venosa, em grande número de casos pode ser assintomática, ou então ter como primeira manifestação embolia pulmonar, que se forma a partir do desprendimento de um fragmento ou de todo o coágulo que, depois de passar pela veia cava inferior e câmaras direitas do coração, obstrui o tronco ou os ramos da artéria pulmonar, provocando hipertensão súbita de ventrículo direito, além de diminuição do aporte de sangue venoso ao pulmão (FREIMAN, 1987).

Nos Estados Unidos, 2 milhões de pessoas apresentam TVP anualmente e 600 mil desenvolvem tromboembolismo pulmonar (TEP), sendo que 60 mil evoluem para óbito (HIRSH & HOAK, 1996). A TVP como complicação de procedimentos operatórios surge em 12% dos procedimentos em cirurgia geral, com 1,71% de embolias não-fatais e 0,59% de embolias fatais, desde que não adotados métodos profiláticos. Em procedimentos urológicos a incidência atinge um terço dos pacientes, com 1,12% de embolias não-fatais e 0,56% de óbitos, quando não há profilaxia (AUN, 2002).

A trombose venosa surge como complicação de grandes cirurgias. A ocorrência de TVP e TEP é ainda maior nas cirurgias ortopédicas, em pacientes com câncer ou com outras doenças crônicas (ANDERSON, *et al.*; 1993; KAKKAR, 2003). Nas cirurgias eletivas de quadril, o índice de TVP e TEP pode chegar a 40% e cerca de 2% dessas embolias podem ser fatais (CARTER & GENT, 1982).

O objetivo do tratamento farmacológico da TVP é impedir a progressão do trombo, diminuir o risco da embolia pulmonar e melhorar o quadro clínico do paciente. Os fármacos anticoagulantes mais empregados no tratamento são a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e os anticoagulantes orais (ACO). As heparinas têm ação imediata após a administração, por meio da inibição da trombina e do fator X ativado, catalisando a reação desses com a antitrombina (ATIII), (HIRSH & LEVINE, 1992), enquanto que os anticoagulantes orais (cumarínicos) têm sua ação mais lenta, inibindo a síntese dos fatores vitamina K-dependentes (HULL, *et al.*, 1982).

Os sangramentos são as complicações mais freqüentes e importantes com o uso de anticoagulantes orais. Entre 20% a 30% dos pacientes em uso apresentam essa complicação, manifestada como hematúria microscópica ou sangue oculto nas fezes (LANDEFELD & GOLDMAN, 1989). A varfarina possui outras desvantagens como interação com vários fármacos e alimentos, o que requer controle laboratorial e ajuste de dose (HIRSH, *et al.*, 1998).

Estudo publicado nos Estados Unidos demonstrou que o custo associado com a morbidade e a mortalidade por uso inadequado de medicamentos foi muito alto e que 20% das hospitalizações ocorreram devido a eventos adversos decorrentes do uso de medicamentos (JOHNSON & BOOTMAN, 1995).

Assim, os problemas relacionados com medicamentos (PRM), constituem na verdade, um problema de saúde pública vinculada a farmacoterapia, que interfere ou pode interferir com os resultados esperados para o paciente. Desta forma, é necessário realizar um seguimento farmacoterapêutico para determinados pacientes, que demanda exercício profissional especializado que consiste em buscar, identificar, prevenir e resolver PRM (CONSENSO DE GRANADA, 2001).

Desse modo, os farmacêuticos envolveram-se na clínica de anticoagulação com o objetivo de: reduzir as readmissões de pacientes por tratamentos falidos ou por toxicidade medicamentosa; acompanhar a monitorização laboratorial dos anticoagulantes; atentar-se quanto à intensidade

e duração da terapia do anticoagulante; verificar as interações medicamentosas; educar o paciente; desenvolver estudos farmacoeconômicos; detectar e avaliar as reações adversas (FOSS, *et al.*, 1999).

Esse trabalho tem como propósito acompanhar os resultados dos tratamentos, para detectar, avaliar e corrigir os possíveis PRM, registrando as intervenções farmacêuticas efetuadas em colaboração com a equipe multidisciplinar de saúde que atende o paciente.

Nesse contexto, o Serviço de Farmácia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP) teve como meta nos últimos anos, colaborar com a formação de profissionais farmacêuticos, desenvolvendo trabalhos de Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica em cada unidade de internação e promovendo o Curso de Especialização em Farmácia Clínica e Hospitalar a partir de 1993, com o apoio da Faculdade de Ciências Farmacêutica da Universidade de São Paulo. Em 1994, uma das farmacêuticas que havia se especializado na Instituição, iniciou um trabalho de Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica na unidade de internação cirúrgica, participando também do grupo de estudo de trombose e anticoagulação (GEATA).

A referida farmacêutica, dentro das atividades desenvolvidas pelo Serviço de Farmácia referentes à avaliação de consumo de medicamentos, verificou que a heparina de baixo peso molecular (HBPM) estava gerando aumento de demanda e custo para o hospital. Dessa forma, foram realizados inicialmente alguns estudos de custo-benefício relacionados ao uso de HBPM, que demonstraram a necessidade de desenvolver um trabalho específico, para promover a Atenção Farmacêutica aos pacientes com TVP.

2- OBJETIVOS

2.1. Geral

Promover a Atenção Farmacêutica a pacientes portadores de trombose venosa profunda (TVP) na clínica cirúrgica e grupo de estudo de trombose e anticoagulação (GEATA) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP).

2.2. Específicos

2.2.1. Traçar o perfil farmacoterapêutico dos pacientes em estudo.

2.2.2. Promover o seguimento farmacoterapêutico dos pacientes em estudo.

2.2.3. Realizar intervenções farmacêuticas relacionadas ao seguimento farmacoterapêutico desses pacientes.

2.2.4. Avaliar a relação normatizada internacional (RNI) nos pacientes em estudo que faziam uso de anticoagulantes orais.

2.2.5. Notificar e classificar os eventos adversos relacionados com: a varfarina; interações medicamentosas (varfarina e outros fármacos) e interação com a doença e o anticoagulante oral.

2.2.6. Desenvolver um programa educativo destinado aos pacientes com TVP.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Trombose Venosa Profunda (TVP)

3.1.1 Introdução

A trombogênese constitui um estado alterado da hemostasia, um distúrbio patológico que resulta na formação de um trombo intravascular. No século passado, a tríade de Virchow descreveu a trombogênese em termos de estase, hipercoagulação e alterações na parede vascular. O trombo vermelho ou venoso desenvolve-se em áreas de estase ou fluxo lento nas veias e assemelha-se a um coágulo sanguíneo formado *in vitro*. Sua maior parte é constituída por uma rede de fibrina emaranhada com hemácias e plaquetas. O trombo venoso possui uma "cauda" longa que pode destacar-se facilmente e levar a embolização das artérias pulmonares (PRANDONI, *et al.*, 1996).

O embolismo pulmonar (EP) é uma das causas mais comuns de doenças não esperadas de pacientes hospitalizados e a mais presente em processos jurídicos induzidos por prática médica inadequada (MAFFEI & ROLLO, 2002).

A trombose e a EP são consideradas duas variantes do tromboembolismo venoso (TEV). A patogênese, tratamento e prognóstico de ambos são muito similares e o termo TEV tem sido usado recentemente na literatura (RUFER & WUILLEMIN, 2003). O TEV permanece muitas vezes clinicamente "silencioso", sem sintomas perceptíveis. A natureza assintomática do TEV é a ameaça principal desta doença (BOUVET, 1999).

A Trombose Venosa Profunda (TVP) dos membros inferiores é uma doença que se caracteriza pela formação aguda de trombos em veias profundas desses membros (PIFARRÉ, 1998).

O quadro clínico local depende, em grande parte, da extensão da trombose e das veias atingidas, podendo acompanhar-se de manifestações

sistêmicas. Embora esse quadro possa causar desconforto para o doente, de maior importância são as complicações dessa afecção, sendo a mais temida a embolia pulmonar (EP). Outra complicação da TVP, causadora de grandes problemas socioeconômicos, é a insuficiência venosa crônica (IVC) (CASTRO, 1991), também chamada de síndrome pós-trombótica (SPT). A prevalência de úlcera de estase tem variado, em diversos países, de 0,2% a 3,9% (MAFFEI, *et al*, 2001).

O sintoma mais comum da TVP dos membros inferiores é a dor, causada pela distensão da própria veia, pelo processo inflamatório vascular e perivascular e pelo edema muscular. A dor pode ser constante, mesmo em repouso, ou surgir quando o paciente anda ou movimenta a perna. Outra queixa importante dos doentes refere-se ao aparecimento de edema. Nos pacientes em repouso o edema pode não ser percebido, mas surge quando o doente começa a se sentar ou a andar, por causa do aumento da pressão hidrostática (MAFFEI & ROLLO, 2002).

A posição de Trendelenburg consiste na elevação dos pés da cama do paciente com TVP, em cerca de 15 cm, favorecendo o retorno de sangue das extremidades para o coração. A utilização simples de travesseiros de forma inadequada não beneficia o retorno venoso (AUN, 2003).

A trombose venosa profunda é uma afecção mais comum em mulheres e em pacientes hospitalizados. A incidência da doença aumenta com o avançar da idade. Cerca de um terço dos pacientes com mais de 40 anos de idade submetidos a uma cirurgia de grande porte apresentam essa doença. A incidência ainda é maior após certas cirurgias, como a correção de fraturas do quadril ou a prostatectomia (WYNGAARDEM, 1990).

3.1.2 Aspectos epidemiológicos

Segundo as estatísticas americanas, dois milhões de mortes por ano decorrem de trombozes venosas ou arteriais ou como consequência destas. Entre as causas de morbidade estão as trombozes venosas profundas, acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca, perda da visão, perda fetal, úlceras de estase e síndromes flebíticas (BICK & KAPLAN, 1998).

No Brasil, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, foi encontrado 19,1% de embolia pulmonar (EP) nas necrópsias de pacientes falecidos, sendo a causa do óbito em 3,7% desses pacientes (MAFFEI, *et al.*, 1980). Outro estudo brasileiro epidemiológico e retrospectivo, realizado na Faculdade de Medicina da USP, observou a incidência de tromboembolismo pulmonar (TEP) em 12% de 1290 laudos de necrópsias avaliados, verificando que a TVP foi o primeiro fator de risco associado à EP, consecutivamente apareceram trombozes cardíacas, doença arterial obstrutiva periférica e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Desta forma o trabalho concluiu que a profilaxia nestes casos é necessária na prevenção do TEP (SANTOS, *et al.*, 1998).

3.1.3 Diagnóstico clínico

O diagnóstico de TVP deve ser estabelecido por exame objetivo, pois, clinicamente, menos de 20% dos casos são detectados e dos casos de suspeita de TVP, menos da metade são confirmados. Dos exames mais usados pelos angiologistas e cirurgiões vasculares, o Doppler ultra-som é o mais rápido, não-invasivo e de baixo custo, porém requer bastante experiência do examinador, pois é um método "cego", em que a imagem do vaso não é vista (SIGEL, 1970; SUMMER, 1989). Resultados negativos ou duvidosos exigem escolha de outro método diagnóstico, podendo ser um método invasivo como a flebografia, que permite confirmar a presença ou ausência da trombose, mas também fornece

informações a respeito do local e da extensão da TVP (KAKKAR & SASAHARA, 1981; LECLERC, *et al.*, 1991; ROLLO, *et al.*, 1986).

Atualmente, tem sido utilizada a dosagem sangüínea do dímero-D (fragmento produzido pela lise da fibrina), teste laboratorial que exclui o diagnóstico de TVP quando os resultados forem normais, pois tem alta sensibilidade, embora apresente baixa especificidade (KEARON, *et al.*, 1998).

3.2 Coagulação sanguínea

3.2.1 Mecanismo da coagulação sanguínea

A coagulação do sangue é o resultado final de uma cadeia de reações enzimáticas que ocorrem em sítios da superfície da matriz subendotelial e de células do sangue periférico, na qual uma pró-enzima (fator da coagulação) é ativada para formação de uma enzima (fator de coagulação ativado) que, por sua vez, irá ativar outra pró-enzima e assim, sucessivamente, até chegar ao produto definitivo que é a fibrina. Essas ativações são facilitadas pela ação de cofatores protéicos não enzimáticos e de íons cálcio (REILLY, 1990).

Na Tabela 1 encontram-se citados os fatores da coagulação, sua nomenclatura, biossíntese e função (REILLY, 1990).

Tabela 1- Classificação dos fatores da coagulação quanto ao numeral romano, nome preferencial, o local da sua biossíntese e função na coagulação sanguínea.

Numeral Romano	Nome Preferencial	Biossíntese	Função
I	fibrinogênio	fígado	precursor da fibrina- via comum
II	protrombina	fígado; dependente de vitamina K	proenzima; precursor da trombina – via comum
III	fator tissular	vários tecidos	ativador da via extrínseca
V	pró-acelerina	fígado	cofator - via comum
VII	pró-convertina	fígado; dependente de vitamina K	proenzima - via extrínseca
VIII	fator anti-hemofílico	endotélio	cofator - via intrínseca
IX	componente tromboplástico do plasma (PTC) Fator de Christmas	fígado; dependente de vitamina K	proenzima - via intrínseca
X	fator de Stuart-Prower	fígado, dependente de vitamina K	proenzima - via comum
XI	antecedente da tromboplastina plasmática	fígado	proenzima - via intrínseca
XII	fator de Hageman	-	proenzima - via intrínseca
XIII	fator estabilizador da fibrina	fígado; megacariócito	proenzima - via comum

A coagulação inicia-se por dois mecanismos fundamentais diferentes, o processo de ativação pelo contato e a ação do fator tissular (tromboplastina). Processa em duas vias separadas que convergem para a ativação de uma via comum levando à formação de fibrina. A ativação pelo contacto inicia uma série de reações envolvendo os fatores XII, XI, IX e VIII e, ainda, precalicreina, HMWK e fator plaquetário 3 (PF-3). Estas reações levam à interação dos

fatores IXa, VIII, cálcio e fator plaquetário para formar o ativador intrínseco do fator X. Esta via é denominada intrínseca (ZAGO, *et al.*, 2001).

Na via extrínseca, a tromboplastina, uma apolipoproteína da membrana celular, que normalmente é expressa na superfície das células extra-vasculares, fica exposta ao fluxo sanguíneo; deste modo, quando ocorre lesão da célula endotelial, a tromboplastina se une ao fator VIIa circulante formando um complexo que, na presença de cálcio, ativa os fatores IX e X (ZAGO, *et al.*, 2001).

A via comum da coagulação se inicia com a ativação do fator X, sendo que a interação do fator X ativado (Xa) com o fator V, cálcio e fator plaquetário leva à ativação da protrombina. Esta reação envolve a formação de um complexo fosfolípide-proteína denominado protrombinase. Este complexo ativa a protrombina em trombina a qual, por sua vez, irá induzir a transformação do fibrinogênio em fibrina. A trombina formada age, também, como retro-ativadora de vários fatores da cascata (XI, V, VII, VIII) aumentando sua ação; ativa ainda o fator XIII à fator XIIIa que estabiliza a fibrina, tornando o coágulo ou o trombo mais sólido (ZAGO, *et al.*, 2001).

Em 1964, Macfarlane e Davie & Ratnoff propuseram o modelo da "cascata" para explicar a fisiologia da coagulação do sangue (FRANCO, 2001) demonstrada na figura a seguir:

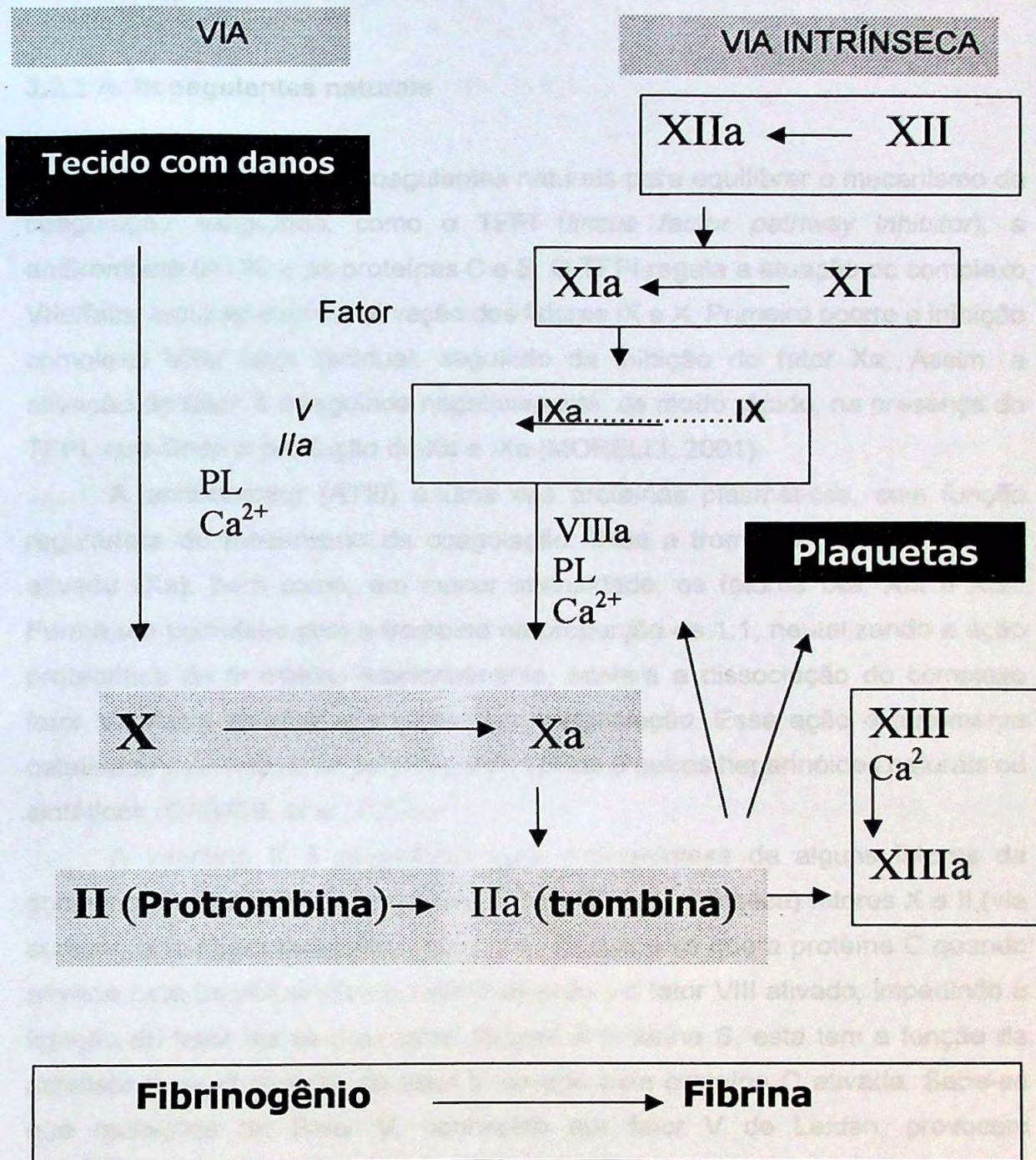


Figura 1- Esquema de cascata da coagulação proposto na década de 1960 (FRANCO, 2001).

3.2.2 Anticoagulantes naturais

Existem alguns anticoagulantes naturais para equilibrar o mecanismo da coagulação sanguínea, como o TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), a antitrombina (ATIII) e as proteínas C e S. O TFPI regula a atuação do complexo VIIa/fator tecidual sobre a ativação dos fatores IX e X. Primeiro ocorre a inibição do complexo VIIa/ fator tecidual, seguindo da inibição do fator Xa. Assim, a ativação do fator X é regulada negativamente, de modo rápido, na presença do TFPI, que limita a produção de Xa e IXa (MORELLI, 2001).

A antitrombina (ATIII) é uma das proteínas plasmáticas, com função reguladora do mecanismo da coagulação. Inibe a trombina (IIa) e o fator X ativado (Xa), bem como, em menor intensidade, os fatores IXa, XIa e XIIa. Forma um complexo com a trombina na proporção de 1:1, neutralizando a ação proteolítica da trombina. Adicionalmente, acelera a dissociação do complexo fator VIIa/fator tecidual e impede sua reassociação. Essa ação é fortemente catalisada pela heparina, pelo heparan sulfato e outros heparinóides naturais ou sintéticos (CASAIS, *et al.*, 1980).

A vitamina K é necessária para a biossíntese de alguns fatores da coagulação: fator VII (via extrínseca), fator IX (via intrínseca) fatores X e II (via comum) e também das proteínas C e S. Ressalta-se que a proteína C quando ativada pela trombina inibe o fator V ativado e o fator VIII ativado, impedindo a ligação do fator Xa às plaquetas. Quanto à proteína S, esta tem a função de catalisar a neutralização do fator V ativado pela proteína C ativada. Sabe-se que mutações do Fator V, conhecido por fator V de Leiden, provocam resistência à ação da proteína C ativada, causando hipercoagulabilidade e suscetibilidade aumentada para a ocorrência de tromboembolismo venoso (CHOONARA, *et al.* 1998; WHITLON, *et al.*, 1978).

3.2.3 Tratamento farmacológico da TVP

Os objetivos do tratamento da TVP são: evitar a extensão do trombo, prevenir a embolização e, em certos casos, acelerar a fibrinólise. Utilizam-se como fármacos anticoagulantes as heparinas e a varfarina (HULL, *et al.*, 1997).

O tratamento clássico da TVP requer o emprego da heparina de alto peso molecular (HAPM), por via intravenosa, e de um anticoagulante oral (ACO), no período mínimo de três meses, além da imobilização e elevação do seguimento corpóreo acometido. Cabe ressaltar, que a manutenção da internação do paciente nesse caso justifica-se pela necessidade da monitorização da farmacoterapia empregada (SEGURA, 1997). Atualmente, esta conduta clínica vem sendo alterada com o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM), administrada por via subcutânea, e de anticoagulantes orais (ACO) (LEIZOROVICZ, *et al.*, 1994).

A base da anticoagulação consiste, inicialmente, no uso de heparina (cinco dias), sendo a HBPM a terapêutica de escolha. O emprego das HBPM no tratamento do TEV tem potencial vantagem em comparação a HAPM. Permite adaptar a dose ao peso do paciente; pode ser administrada por via subcutânea; apresenta melhor biodisponibilidade, menor ligação às proteínas plasmáticas, maior meia vida de eliminação e baixa incidência da síndrome de trombocitopenia (diminuição das plaquetas) induzida por heparina (RUFFER & WUILLEMIN, 2003). Desta forma, as HBPM são consideradas seguras e efetivas no tratamento da TVP, requerendo menos monitoramento terapêutico e vantagens no tratamento de pacientes ambulatoriais. Com a HBPM é possível diminuir os custos com a doença, sem comprometer a qualidade terapêutica (HUSE, *et al.*, 2002).

As heparinas são um dos mais antigos anticoagulantes, mucopolissacarídeos extraídos de vísceras bovinas ou de porcos que, quando precipitadas na forma de sal sódico ou cálcico, são utilizadas para uso terapêutico. Possuem peso molecular variável de 4.000 a 40.000 dálton

dependendo da repetição de um dissacarídeo na molécula; essa heterogeneidade ocorre naturalmente na biossíntese, não sendo resultante do processo de extração (SALZMAN, 1986).

A HAPM possui quantidades variáveis das frações em toda a gama de variação de peso molecular; já as HBPM possuem apenas frações de 4000 a 8000, e até 9000 a 15000 dálton, dependendo do método de obtenção de cada fabricante (VANSCOY, 1998). Esse tipo de heparina não fracionada, pode causar maiores eventos hemorrágicos, osteoporose, trombocitopenia, necroses na pele, reações alérgicas e elevação nos níveis de enzima hepática (NURMOHAMED, *et al.*, 1997).

A heparina catalisa a inativação da trombina através da antitrombina (ATIII). A ATIII é uma proteína que ligá-se rapidamente à trombina e ao fator X ativado, levando à inativação das proteases da coagulação como o fator IXa, XIa, XIIa, calicreína e plasmina (HOPWOOD & HOOK, *et al.*, 1976). Existe ainda uma ação discreta da heparina bruta como ativadora da fibrinólise.

As atividades anti-Xa e anti IIa obtidas pela ligação da heparina à ATIII variam em função do peso molecular da heparina. As frações de menor peso da heparina resultam em predomínio de atividade anti-Xa e pouca ação no anti IIa, enquanto que as heparinas de maior peso molecular possuem maior ação anti-IIa (COCCHERI, *et al.*, 2000).

O estudo de COLLIGNON em 1995, investigou o perfil farmacocinético das HBPM (dalteparina, nadroparina e enoxaparina), administradas por via subcutânea, demonstrando que a concentração relativa exata de atividade anti-Xa no plasma originada pela enoxaparina é 1,48 vezes maior ($p < 0,001$) que da nadroparina e 2,28 vezes maior ($p < 0,0001$) que da dalteparina, enquanto que a concentração plasmática induzida pela nadroparina é 1,54 vezes maior ($p < 0,001$) do que a da dalteparina. O clearance corporal total aparente das doses de enoxaparina é menor do que o da nadroparina e da dalteparina, enquanto que o clearance aparente da dalteparina é de aproximadamente 1 vez e meia maior ($p < 0,001$) do que o da nadroparina. Os valores de meia vida de

eliminação são diferentes: dalteparina: 2,8 h; nadroparina: 3,7 h e enoxaparina: 4,1 h.

A HAPM requer controle laboratorial que é realizado pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), cujo valor de referência para tratar a TVP é de 1,5 –2,5 (FLAKER, *et al.*,1994; RASCHKE, 1993). O exame laboratorial consiste na determinação do tempo de coagulação do plasma, após adição de um ativador da fase de contato da coagulação e de cefalina que substitui o fosfolípide da membrana plaquetária (KOEPEKE, 1986; BURK, *et al.*,1992).

Dentre as principais complicações dos antitrombóticos podem ser citados: o sangramento, principal complicação e sua incidência varia de 1,5 até 6,1%; osteoporose, pode se manifestar clinicamente com dor óssea. O mecanismo da osteoporose refere-se a diminuição da atividade osteoblástica, além de maior reabsorção óssea em decorrência da heparina aumentar a atividade das collagenases. Outras reações adversas: plaquetopenia, lesão de pele, urticária, eritema, placa e necrose (COUTO, *et al.*, 1998).

A introdução de um cumarínico no tratamento da TEV deve ocorrer em sua fase inicial, ou seja, no primeiro dia após o diagnóstico. Um estudo mostrou que a taxa de recorrência de TVP depende da intensidade da anticoagulação inicial (HULL, *et al.*, 1997), sendo que as evidências indicaram que a efetividade da terapia com cumarínico, é usualmente refletida por um período de seis meses com o controle da relação normatizada internacional (RNI) de 2,0 a 3,0 (RUFFER & WUILLEMIN, 2003; HAAS, 1998; SCHULMAN, 1997; HIRSH, *et al.*, 1995).

A síndrome do anticorpo antifosfolípido caracteriza-se por abortos fetais recorrentes ou trombozes arteriais e venosas. O diagnóstico baseia-se na detecção do anticoagulante lúpico e da anticardiolipina. O anticoagulante lúpico é um anticorpo da classe IgG ou IgM, que prolonga os testes laboratoriais de coagulação dependentes de fosfolípidios. Assim sendo, os indivíduos que

apresentarem trombose devem ser anticoagulados mantendo-se o RNI entre 3-4 (HUGHES, 1998).

A descoberta das propriedades anticoagulantes da cumarina foi devida ao acaso. No século passado, nas planícies de Dakota e Canadá, o trevo doce era plantado porque florescia em solo pobre e substituía o grão na silagem. Assim, no quente verão de 1924, alguns fazendeiros alarmaram-se pela morte de diversas vacas por hemorragia. Um veterinário que acompanhava o caso, notou intenso odor no trevo-doce estragado que havia sido dado para esses animais. O calor tinha favorecido o desenvolvimento de fungos, sendo que K.P.Llink descobriu bis-hidroxycumarina (dicumarol) nessas culturas. Desde então, centenas de substâncias congêneres do dicumarol têm sido sintetizadas para uso clínico e como raticida (MAJERUS, *et al.*, 1991).

Os anticoagulantes orais são antagonistas da vitamina K. Desta forma, os fatores de coagulação II, VII, IX e X, e as proteínas C e S são biologicamente inativas (HIRSH, 1991).

O controle laboratorial da terapêutica de ACO visa dois objetivos principais: aferir o nível terapêutico, com fins de ajustar a dose para obter a eficiência prevista da terapêutica e avaliar o risco hemorrágico.

Desta forma, verifica-se o nível terapêutico do ACO por meio do tempo de protrombina (TP). Este teste foi descrito há mais de cinquenta anos e continua sendo um dos mais importantes testes no laboratório clínico, seja para controle do tratamento com ACO ou para diagnósticos de doenças congênitas ou adquiridas de determinados fatores da coagulação. O TP consiste na determinação do tempo de formação do coágulo de fibrina após a adição de tromboplastina tecidual (fator III) e de cálcio, o que promove a ativação do fator VII, seguida da ativação do fator X, iniciando a via comum da coagulação. O TP pode ser expresso através da relação (R) do tempo obtido com o plasma do doente e o tempo de um pool de plasmas de indivíduos normais.

No passado, pacientes que recebiam ACO tinham o nível de anticoagulação medido de forma diversa por diferentes reagentes, sendo assim,

foi necessário padronizar os resultados, de modo a se estabelecer uma zona terapêutica comum e utilizável mundialmente. Esta padronização foi determinada pelo “Índice de Sensibilidade Internacional” de cada tromboplastina, chamado ISI, com o qual pode-se calcular o RNI, que significa “Relação Normalizada Internacional” e corresponde à relação do TP do doente sobre o TP do normal, caso houvesse sido utilizada a tromboplastina de referência. Assim, qualquer que seja a sensibilidade do reagente utilizado, o nível de anticoagulação, avaliado pelo RNI, é sempre o mesmo.

Existem alguns fatores de risco, para sangramentos maiores em pacientes que utilizam a varfarina. Fatores que aumentam o risco de sangramento: idade superior a 70 anos; perturbações sangüíneas, hemorragia gastrointestinal entre os últimos 18 meses; sangramento anterior e doença hepática. Fatores que aumentam moderadamente o risco de sangramento: idade entre 60 e 70 anos, insuficiência renal crônica, mudanças em medicações que interagem com a varfarina, mudança na nutrição/pobre nutrição, os primeiros três meses de terapia com a varfarina e grandes flutuações de RNI. (CAMPBELL, *et al.*, 2001).

O RNI alvo para tratamento de TVP e EP varia entre 2,0 e 3,0. pacientes com eventos tromboembólicos recorrentes enquanto coagulados e pacientes com câncer ou síndrome antifosfolípídica podem ser beneficiados com RNI mais alto (CAMPBELL, *et al.*, 2001). O ajuste de dose para ACO para atingir a faixa do RNI entre 2,0 e 3,0 pode ser detalhado na Tabela 2 (ANTICOAGULATION, 2003).

Tabela 2- Ajustes de doses do anticoagulante oral e procedimentos clínicos a partir da relação normatizada internacional (RNI) (ANTICOAGULATION, 2003).

RNI	PROCEDIMENTO	EXAMES
1,1 – 1,4	Aumentar a dose em 10-20%	Repetir o exame dentro de 4-8 dias.
1,5 – 1,9	Aumentar a dose em 5-10%	Repetir o exame dentro de 7-14 dias.
2,0 – 3,0	Não alterar a dose	Repetir o exame dentro de duas semanas.
3,1 – 3,9	Diminuir a dose em 5-10%	Repetir o exame dentro de 7-14 dias.
4,0 – 5,0	Não tomar varfarina por um dia e diminuir a dose em 10%.	Repetir o exame dentro de 4-7 dias.
> 5,0	Não tomar varfarina por 1-2 dias e diminuir a dose em 5-15%	Repetir o exame de 1-5 dias

A heparina e antagonista da vitamina K foram anticoagulantes de escolha por muito tempo. O uso destes fármacos teve uma grande significância em toda a medicina, até obter várias notificações de complicações de sangramento (HAAS, 2003). Sendo assim, a indústria farmacêutica vem investindo em estudos clínicos de novos fármacos antitrombóticos; brevemente estarão disponível no mercado o fármaco ximelagatran, que age por inibição direta da trombina e o fondaparinux que inibe seletivamente o fator Xa (KAPLAN, 2003). Os resultados obtidos dos vários ensaios clínicos destes componentes têm sido bastante encorajadores; deste modo espera-se para o futuro, uma significativa melhora no tratamento de pacientes que necessitam de antitrombóticos (HAAS, 2003).

O futuro anticoagulante oral, ximelagatran depois de administrado por via oral é rapidamente absorvido e extensamente bioconvertido em ethyl-

melagatran e hydro-melagatran, sendo a forma ativa o melagatran. Estudos “in vitro” e clínicos tem mostrado que o ximelagatran, não tem envolvimento com as enzimas do citocromo P450. Essas características quando comparadas com a varfarina, possuem vantagens importantes para o tratamento do paciente, lembrando que a varfarina promove diversas interações medicamentosas, devido ao processo de metabolização que envolve o citocromo P450 (BREDBERG, *et al.*, 2003).

A cirurgia ortopédica é uma condição de alto risco de tromboembolismo, desta forma, recomenda-se a profilaxia com fármacos anticoagulantes nestas cirurgias, principalmente na reposição total de quadril (CONSENSUS CONFERENCE ON ANTITHROMBOTIC THERAPY, 2001). No pós operatório, após uso de heparina de baixo peso molecular foi detectado uma redução de 10 –15% de incidência de trombose venosa profunda. Um estudo recente conduzido no Canadá e USA, com 1838 pacientes que sofreram reposição total de quadril, comparou a incidência de tromboembolismo venoso em pacientes que receberam enoxaparina 30 mg uma vez ao dia e ximelagatran 24 mg uma vez ao dia. Neste estudo ambos fármacos mostraram diminuição nos eventos de tromboembolismo; entretanto o grupo da enoxaparina foi mais efetivo que o grupo do ximelagatran; destaca-se que o ximelagatran foi bem tolerado (COLWELL, *et al.*, 2003).

Outro estudo em cirurgia de artroplastia total de joelho, teve como objetivo comparar a eficácia e segurança do ximelagatran com a varfarina, sendo que esta última, requer monitoramento de rotina e freqüentes ajustes de dose. O estudo mostrou que não houve diferenças entre os grupos com relação a sangramentos. E que o ximelagatran é bem tolerado e tão efetivo quanto a varfarina na profilaxia de tromboembolismo venoso, no entanto, não requer monitoramento e ajuste de dose (FRANCIS, *et al.*, 2002).

Um pentassacarídeo simulando a heparina já é produzido sinteticamente como substituto da heparina de origem animal, o fondaparinux. Os efeitos antitrombóticos do fondaparinux são atingidos por via da inibição seletiva do

fator Xa mediada pela antitrombina III (ATIII), conseqüentemente interrompe as vias extrínseca e intrínseca da cascata da coagulação, inibindo a formação e desenvolvimento do trombo. Esse fármaco de origem sintética possui alta biodisponibilidade de aproximadamente 100%, suas concentrações plasmáticas são atingidas num intervalo de 1 a 3 horas e o seu início de ação ocorre após 25 minutos da administração de 2,5 mg de fondaparinux por via subcutânea. A sua administração é em dose única uma vez ao dia (COLWELL, *et al.*, 2003).

O fondaparinux é o primeiro da nova classe de inibidores do fator Xa sintético seletivo, que reduz o risco de tromboembolismo venoso (TEV). Em um estudo multicêntrico em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte, administraram-se 2,5 mg de fondaparinux após seis horas da cirurgia, uma vez ao dia. A eficácia do tratamento foi avaliada neste estudo por venografia bilateral até o 11º dia, sendo que o resultado foi a redução do risco de TEV em 55,2 %, sem aumento do risco de sangramento (AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 2002).

3.3 Atenção Farmacêutica

A *American Society of Health-System Pharmacists* (ASPH) preconiza que a Atenção Farmacêutica (*pharmaceutical care*) tem como funções: a coleta e organização de informações específicas do paciente; determinação da presença de problemas com a terapia medicamentosa; verificação das necessidades de cuidados com a saúde do paciente; especificação de metas farmacoterapêuticas; planejamento de um regime farmacoterapêutico e elaboração de um plano de monitorização. Ressalta que o regime farmacoterapêutico e o plano de monitoramento devem ser elaborados com a colaboração do paciente e de outros profissionais de saúde (ASPH, 1996).

Com o exercício da Atenção Farmacêutica pretende-se realizar um seguimento personalizado dos pacientes, com o objetivo de garantir o uso racional dos medicamentos (PORTALFARMA, 2003).

Do exercício profissional do farmacêutico, conforme resolução CFF- nº 290/96, é dever do farmacêutico contribuir para a promoção da saúde individual e coletiva, principalmente no campo da prevenção, sobretudo quando, nessa área, desempenhar cargo ou função pública (CÓDIGO DE ÉTICA DA PROFISSÃO FARMACÊUTICA, 1996).

Alguns fatores influem na prestação de assistência sanitária quanto ao uso racional dos medicamentos e o desenvolvimento da atenção farmacêutica como:

- a) fatores demográficos: populações que envelhecem; populações pediátricas vulneráveis; aumentos da população; mudanças nas características epidemiológicas.
- b) fatores econômicos: aumento do custo da assistência sanitária; economia nacional e mundial; desigualdades crescentes entre ricos e pobres;
- c) fatores tecnológicos: desenvolvimento de novos medicamentos; novas técnicas de difusão da informação e dados sobre os medicamentos existentes;
- d) fatores sociológicos: expectativas e participação dos consumidores; abuso e uso incorreto dos medicamentos; utilização da medicina tradicional;
- e) fatores políticos: prioridades no emprego dos recursos nacionais destinados à saúde; mudança na política econômica; critérios das instâncias normativas em matéria de farmácia; regulamentação farmacêutica; políticas farmacêuticas nacionais; listas de medicamentos essenciais;
- f) fatores profissionais: variações do ensino e formação direcionadas aos farmacêuticos; distribuição do pessoal de farmácia; critérios mutantes no que se refere à Atenção Farmacêutica dispensada na farmácia; base de remuneração dos farmacêuticos;
- g) fatores de prestação de assistência sanitária: acesso à assistência sanitária e aumento do tratamento das enfermidades graves fora dos hospitais (FAUS, 2000).

A Atenção Farmacêutica pode classificar-se em duas modalidades:

a) Atenção Farmacêutica Global: refere-se ao seguimento que o farmacêutico realizará com todos os tratamentos com medicamentos dos pacientes que fazem parte de um programa assistencial, tendo como propósitos: atingir os objetivos terapêuticos previstos ao implantar o tratamento por prescrição médica, por indicação farmacêutica ou por automedicação assistida e evitar possíveis reações adversas ou de toxicidade (DADER & ROMERO, 1999).

b) Atenção Farmacêutica Específica ou grupo de risco: é a modalidade que controla a farmacoterapia em pacientes com enfermidades crônicas ou em situações especiais, que requerem a utilização de medicamentos durante largos períodos e que, em muitos casos, necessitam de uma educação sanitária, como nos casos de pacientes diabéticos, asmáticos, pacientes que necessitam ser tratados com medicamentos potencialmente tóxicos como anticancerígenos, anticoagulantes etc. Esta modalidade é estrategicamente mais viável para iniciar a implantação da Atenção Farmacêutica de forma eficaz e que permite generalizar a experiência adquirida. Os pontos que são necessários para promover esta modalidade são: decidir o tipo de paciente que será inserido no programa de Atenção Farmacêutica; adquirir conhecimento sobre a doença dos pacientes que serão acompanhados; identificar os pacientes candidatos a participar do programa; obter e manter atualizada a ficha farmacoterapêutica; educar o paciente; planificar os objetivos terapêuticos; promover um seguimento do tratamento farmacológico do paciente; intervir no tratamento quando for necessário e avaliar os resultados (DADER & ROMERO, 1999; PORTALFARMA, 2003).

Deve-se considerar no planejamento estratégico de implantação do serviço de Atenção Farmacêutica, o tipo de paciente que será inserido no programa, pois a sessão de educação consome muito tempo, impossibilitando praticá-la para todos os pacientes. Por esta razão, selecionam-se os pacientes seguindo os seguintes critérios: idade dos indivíduos (os idosos podem estar mais necessitados de informações); tipo de enfermidade; complexidade da

terapia medicamentosa; gravidade e freqüência dos efeitos adversos (BATES, *et al.*, 1995; ATENCIÓN FARMACÉUTICA, 2003).

Após uma análise da prescrição de medicamentos de um centro de atenção primária, observou-se uma maior demanda de assistência sanitária por parte das pessoas com idade superior a 65 anos e abaixo de cinco anos (MORELL, *et al.*, 1991).

3.3.1 Intervenção Farmacêutica

Por meio de estudos de utilização de medicamentos foi possível observar prescrições de medicamentos ineficazes, dosagens e combinações farmacologicamente irracionais e substituição de medicamentos antigos por novos agentes, não tão efetivos (SOUMERAI & AVORN, 1987).

O método de intervenção educativa, em que profissionais farmacêuticos atuam na visita médica com o objetivo de informá-los em relação ao uso racional de medicamentos, mostrou-se efetivo para reduzir a freqüência das prescrições inadequadas, como também, diminuir o custo dos medicamentos utilizados (WEIGARTEIN, 2000; SMITH, 2000). Assim, as intervenções educativas têm como objetivo melhorar a qualidade das prescrições, oferecendo ao médico mais informação sobre custos, eficácia e práticas alternativas de prescrição (SCHWARTZ, *et al.*, 1989).

Uma vez concluída a intervenção farmacêutica, é necessário registrá-la em ficha própria (UTHURRY & SALDE, 2001), podendo conter os seguintes dados:

- 1- tipo de problema relacionado com medicamento (PRM), se manifestou ou não; medicamento, problema de saúde;
- 2- descrição do PRM;
- 3- causa do problema: interação, não adesão ao tratamento, duplicidade;
- 4- como resolver o problema;

- 5- via de comunicação: verbal farmacêutico-paciente; escrita farmacêutico-paciente; verbal farmacêutico-paciente-médico; escrita farmacêutico-paciente-médico;
- 6- resultado da intervenção: intervenção aceita ou não aceita; problema de saúde resolvido ou não.

3.3.2 Seguimento farmacoterapêutico

Para realizar um seguimento farmacoterapêutico necessita-se de um exercício profissional que consiste em: buscar, identificar, prevenir e resolver PRM. O Consenso de Granada de 1998, definiu PRM como um problema de saúde vinculado a farmacoterapia, que interfere ou pode interferir com os resultados de saúde esperados no paciente; compreendendo como problema de saúde: “tudo que requer ou pode requerer uma ação por parte do agente de saúde, incluindo o próprio paciente” (CONSENSO DE GRANADA, 2001).

O farmacêutico assistencial que pretende realizar um seguimento farmacoterapêutico a um paciente, deve-se perguntar de forma consecutiva: O paciente necessita neste momento de um medicamento?; Se necessita, o medicamento será efetivo?; Se efetivo, o medicamento será seguro? (UTHURRY & SALDE, 2001)

3.4 Reações Adversas ao Medicamento e Farmacovigilância

A reação adversa a um medicamento (RAM) se define como todo efeito nocivo, ocasionado em pacientes que tenham recebido doses administradas com fins terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico (NARANJO, *et al.*, 1992). A American Society of Health-System Pharmacists (ASPH), define RAM como uma resposta não desejada a um medicamento que: requerer descontinuidade do fármaco; mudança do fármaco terapêutico, alteração da dose, necessidade de admissão hospitalar e aumento dos dias de internação (ASPH, 1995).

A RAM é classificada quanto a sua gravidade, podendo ser: leve, não necessita de antídoto tratamento ou prolongação da hospitalização; moderada, requer alteração no tratamento farmacológico, porém não necessariamente suspensão do fármaco causador da reação; grave, constitui uma ameaça a vida do paciente, requerendo a suspensão do medicamento causador da reação e um tratamento específico para a reação adversa; letal, contribui direta ou indiretamente na morte do paciente (NARANJO, *et al.*, 1992).

As RAM podem se classificadas em: definidas, prováveis, possíveis ou duvidosas. Considera-se definida quando apresenta seqüência temporal razoável, resposta conhecida ao fármaco, melhora com a suspensão do fármaco, reaparecimento da reação com a reintrodução do fármaco e quando não existe alguma relação causal alternativa para a reação avaliada. A reação provável ocorre quando apresenta seqüência temporal razoável, resposta conhecida ao fármaco, melhora com a suspensão do fármaco e quando não existe alguma relação causal alternativa para a reação avaliada. Com relação a RAM possíveis caracteriza-se pela seqüência temporal razoável, resposta conhecida ao fármaco, melhora ou não com a suspensão do fármaco e existe alguma relação causal alternativa para a reação avaliada. E ainda as RAM duvidosas são aquelas que apresentam seqüência temporal razoável, não apresentam resposta conhecida ao fármaco, melhora ou não com a suspensão do fármaco e que não existe alguma relação causal alternativa para a reação avaliada (STEWART, 1987).

Geralmente, as reações adversas farmacológicas classificadas do tipo A, são dose-dependentes, referem-se às propriedades farmacocinéticas do fármaco, e são resolvidas quando a dose é reduzida. Estas reações podem ser causadas por interações de fármaco-fármaco, fármaco-doença ou fármaco-alimentos. As reações do tipo A são mais comuns (HOLLAND & DEGRUY, 1997). Reações adversas idiossincráticas, classificadas como tipo B, não apresentam uma relação dose-resposta com o fármaco; são resolvidas quando o tratamento é descontinuado. Exemplo de reações adversas do tipo B: reações

alérgicas e imunológicas, eventos carcinogênicos e teratogênicos. A incidência de reações do tipo B é relativamente baixa, porém a mortalidade é alta (PIRMOHAMED, *et al.*, 1998).

Todo medicamento pode causar reações adversas, porém, nem sempre estes efeitos são detectados durante os estudos clínicos. E, muitas vezes, algumas reações mais graves e mais raras, aparecem somente quando o medicamento é administrado a um grande número de pacientes, por um longo período. Deste modo, a detecção precoce e a avaliação destes efeitos adversos são de fundamental importância (DAVIES, 1981; GLAXO WELLCOME, 1998).

A farmacovigilância é a avaliação sistemática das RAM e permite, durante a etapa de comercialização e uso em larga escala, uma observação do real desempenho do medicamento, detectando efeitos não previstos nas etapas prévias ao seu lançamento no mercado. Conhecendo melhor o perfil de efeitos adversos dos fármacos usadas na terapêutica, os profissionais de saúde, especialmente os médicos, podem utilizar melhor o arsenal terapêutico disponível no mercado (CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2000; MEDICAMENTOS FARMACOVIGILÂNCIA, 2000).

Tem-se destacado que mais de 50% de PRM são de casos que se instalam numa farmacoterapia inadequada, ou melhor, que não consegue atingir os objetivos terapêuticos propostos, por não cumprimento do tratamento farmacológico prescrito ou indicado (CIPOLLE, *et al.*, 1998; JOHNSON & BOOTMAN, 1997). Em conclusão, o uso incorreto de medicamentos é na atualidade um problema sanitário de enorme magnitude, tendo como solução, um melhor controle da farmacoterapia por meio do seguimento dos tratamentos farmacológicos dos pacientes, realizado por um profissional sanitário. De todos os profissionais sanitários, o mais adequado para realizar este controle da farmacoterapia é o farmacêutico clínico (DADER & ROMERO, 1999).

Os PRM podem ser classificados quanto: a) a indicação: o paciente não utiliza os medicamentos que são indicados para o seu tratamento; o paciente utiliza medicamentos que são indicados; b) a efetividade: o paciente utiliza

medicamentos que não responde ou são inadequados para o seu tratamento; o paciente utiliza uma dose inferior a que necessita; c) a segurança: o paciente recebe uma dose superior a que necessita para se tratar; o paciente utiliza um medicamento que provoca uma reação adversa (DADER & ROMERO, 1999; MANASSE, 1989; BERGMAN, 1981).

3.5 Clínica de Anticoagulação

Conforme as características favoráveis da HBPM, não é necessário realizar a monitorização da atividade do anticoagulante, possibilitando a realização do tratamento ambulatorial para os pacientes com TVP. Atualmente os programas ambulatoriais, estão substituindo o tratamento tradicional de TVP com os pacientes internados. Doses fixas de heparina de baixo peso molecular (HBPM), ajustadas ao peso do paciente, como também sua eficácia e segurança, permitem selecionar pacientes para o tratamento domiciliar. Os principais critérios de exclusão para o programa são pacientes com: insuficiência renal, grande risco de sangramentos, embolismo pulmonar com instabilidade hemodinâmica, alergia a heparina e suspeita de não adesão ao tratamento (SCHMIDT, 2002).

Alguns estudos concluem que a utilização de HBPM no domicílio do paciente é tão eficaz e segura quanto o tratamento hospitalar com heparina de alto peso molecular, promovendo a redução do custo hospitalar (BARON & GOLDHABER, 1999; BULLER, 1998). Análises econômicas mostraram que o custo foi menor (64%) para pacientes tratados ambulatorialmente com HBPM, quando comparados com pacientes tratados com heparina intravenosa (DUNN & COLLIER, 1999).

O risco de hemorragia por fármacos antitrombóticos é causado por vários fatores, como a intensidade alcançada da anticoagulação, a comorbidade da doença, interações medicamentosas e estilo de vida. Quando os pacientes recebem o tratamento antitrombótico inadequado, o risco de recorrência de

eventos tromboembólicos são aumentados (HAINES, 1998; FOSS, *et al.*, 1999; SPALEK & GONG, 1999).

Na implantação do tratamento domiciliar de doenças tromboembólicas são indispensáveis uma rigorosa seleção dos pacientes e a aplicação de um programa de educação, o que efetiva o tratamento ambulatorial, pois o resultado do tratamento pode falir caso a educação não seja adequada. Esse programa ambulatorial além de ter como um dos seus objetivos a aderência do paciente ao tratamento, pode evitar também as possíveis complicações, como os sangramentos, resultantes de uma toxicidade medicamentosa (SEGURA, *et al.*, 1997; VANSCOY, 1998; LEVINE, *et al.*, 1996; DEITCHER, *et al.*, 1999).

Devido a grande demanda de pacientes em tratamento com ACO, dificuldades do alcance do nível terapêutico e as causas de eventos adversos, há um aumento nos hospitais do número de médicos, exames laboratoriais, enfermeiras, pessoal administrativo. Para isso, além do tratamento domiciliar, tem sido desenvolvido em alguns países a prática do "*self-managemen*" o autocuidado (POLLER, 1998).

Por meio do aparelho "*point-of-care*" (POC) permite-se monitorar o tempo de protrombina (TP) do paciente no domicílio. Conforme resultado do exame o paciente que já foi previamente orientado, terá autonomia para realizar o ajuste de dose. Espera-se com esta prática clínica promover regularidade do nível terapêutico; diminuir a frequência de eventos adversos; minimizar o custo hospitalar, diminuir o uso de recursos médicos; reduzir as readmissões de pacientes por tratamentos falidos ou por toxicidade medicamentosa; facilitar o manejo da terapia medicamentosa e prover educação continuada aos pacientes e seus familiares a respeito da anticoagulação (MANON, *et al.* 2000; ANSELL, 2000).

3.6 Educação Sanitária

No ano de 1926, Wood elaborou uma definição de educação sanitária como sendo uma das várias experiências que influem favoravelmente sobre os hábitos, atitudes e conhecimentos relacionados com a saúde do indivíduo e da comunidade (BERMEJO, *et al.*, 1991).

Os métodos utilizados são divididos em métodos diretos (entrevistas) e métodos indiretos (folhetos, fichas, cartazes, etc). Recomenda-se que os métodos indiretos sejam empregados no início dos programas para conseguir a sensibilização da população sobre um determinado tema (ESTRADA, *et al.*, 2000; SCHWARTZ & HOOPES, 1986).

Atualmente é verdadeiro afirmar que é um direito do paciente estar informado sobre sua doença, seu tratamento, bem como os benefícios e riscos dos mesmos. Educar o paciente não significa ler as instruções e conseqüentemente entregar uma lista de informação. Significa estabelecer uma relação ampla de intercâmbio entre o farmacêutico e o paciente, proporcionando-lhe a oportunidade de questionar e esclarecer suas dúvidas. Significa, ainda, provocar no paciente uma atitude positiva diante de seu tratamento, adequando-o a seu estilo de vida (JELDRES, 1993).

O farmacêutico tem função obrigatória e indiscutível na educação aos pacientes atuando em farmácia privada ou como profissional integrante da equipe de saúde (ORREGO, 1993).

A educação sanitária pode ser aplicada a um paciente ou a um grupo de pacientes. Pode-se elaborar programas educativos para a comunidade, incluindo indivíduos sadios ou doentes, ou para grupos de pessoas que possuem algum hábito que a comunidade perceba como problema, por exemplo, o alcoolismo (JELDRES, 1993).

Os pacientes que se encontram em tratamento por alguma patologia, geralmente desconhecem a indicação dos medicamentos. Cabe, então, ao farmacêutico iniciar o processo educativo. Existe pouca informação a respeito

do desconhecimento, da razão do uso de fármacos entre os pacientes que os consomem; entretanto, os pacientes portadores de distúrbios cardiovasculares possuem nível de desconhecimento considerado muito alto. Observa-se, também, uma tendência no desconhecimento em pacientes do sexo masculino, idosos, nos de menor nível educacional e nos que possuem doença aguda (SALLERAS, 1985).

Para aplicar uma sessão educativa é preciso efetuar um trabalho de diagnóstico, com o objetivo de detectar os temas de maior importância. No caso de pacientes individuais, pode-se aplicar uma entrevista com o objetivo de identificar, por meio das respostas, o quanto o indivíduo tem conhecimento sobre sua doença e tratamento. Em relação ao tratamento não farmacológico, é necessário desenvolver informações sobre os cuidados com o tratamento, dietas, grau de atividade física permitida, repouso, consumo de álcool e cigarro (ALBRIGHT, *et al.*, 1996).

Sobre o tratamento farmacológico, deve-se ressaltar a efetividade da terapia e o cumprimento das indicações médicas, enfatizando-se o uso do medicamento prescrito, na posologia e via de administração adequada. A duração do tratamento, a razão da indicação, as reações adversas prováveis do medicamento, como e quando tomar o medicamento, a necessidade de evitar automedicação e interações medicamentosas; são informações fundamentais para adequar a administração do medicamento ao estilo de vida do paciente. Entretanto, é necessário recomendar ao doente, que diante de qualquer dúvida ou reação ao tratamento, deve-se procurar o médico ou o farmacêutico, bem como orientá-lo quanto ao armazenamento e conservação dos medicamentos.

O conteúdo do material educativo deve estar focado nas necessidades de informação e educação do paciente. Não deve ser extenso e complicado, para evitar a falta de atenção e permitir melhor compreensão, sendo que os temas devem estar organizados de forma coerente. Por exemplo, informações sobre a doença, tratamento e prevenção; utilizando palavras usuais

empregadas ao paciente e ilustrações quando for necessário (HLADIK & WHITE, 1976).

Na sessão educativa são indispensáveis os materiais de apoio educacional, lembrando que sempre é importante reforçá-lo com instruções verbais. Entre o material audiovisual pode-se recorrer aos vídeos, que geralmente são atrativos para o paciente (JELDRES, 1993).

Em muitos casos é necessário empregar outro tipo de material, denominado popularmente por “calendários de fármacos”, que especifica o tempo de administração, utilizando símbolos de fácil compreensão. Este material tem o objetivo de ajudar o paciente a tomar o medicamento certo, na dose certa e nos horários mais adequados ao tratamento (MELDRUM, 1994).

Para desenvolver uma sessão educativa, o espaço físico é muito importante, o lugar deve ser tranquilo e, se possível, silencioso, de tal modo que permita ao paciente sentir-se confiante em falar sobre suas inquietudes ao profissional de saúde (MELDRUM, 1994).

A educação verbal é mais efetiva quando realizada com o apoio de material escrito, o que permite ao indivíduo consultar em sua residência as informações necessárias, sempre que houver interesse ou dúvida. Costuma-se empregar este material escrito na forma de folhetos atrativos com texto de fácil compreensão (JELDRES, 1993).

No método educacional, para avaliar o aumento do nível de conhecimento do paciente quanto a sua doença e tratamento, tem-se como opção utilizar o método de aplicação dos pré e pós testes, que são empregados na entrevista antes e após o emprego da mensagem oral e escrita. De acordo com a pontuação obtida, classifica-se o grau de conhecimento do paciente em: não aceitável (deficiente) ou aceitável (regular e bom) (VARGAS, *et al.*, 1991).

O farmacêutico deve desenvolver uma habilidade técnica de comunicação, para trabalhar da melhor forma com os pacientes, médicos e equipe de saúde (DADER & ROMERO, 1999; KLEIN-SCHWARTZAND & HOOPEES, 1986).

4. PLANEJAMENTO

O planejamento do estudo incluiu os seguintes itens:

4.1 Seleção de pacientes;

4.2 Protocolo de tratamento de trombose venosa profunda (TVP);

4.3 Realização de seguimento farmacoterapêutico de pacientes com TVP;

4.4 Elaboração de cartilha educativa;

4.5 Consulta Farmacêutica.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Local

O estudo foi desenvolvido em uma instituição de saúde pública, o Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP), de atendimento de nível secundário. O hospital atende à população do Butantã (região oeste de São Paulo) e dos bairros mais próximos da Universidade de São Paulo, além de alunos, professores e funcionários do complexo da universidade. O HU/USP tem por missão promover a assistência, o ensino e a pesquisa.

5.2 Tipo de estudo

O estudo foi do tipo prospectivo, qualitativo e quantitativo.

5.3 Casuística

O estudo foi desenvolvido no período de agosto de 2000 a março de 2002. Foram selecionados cinquenta e seis pacientes com diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) das unidades de internação: cirúrgica, médica e obstetrícia, sendo que a clínica cirúrgica possuía maior número de pacientes, devido à especialidade médica de cirurgia vascular que comumente tratava de pacientes com TVP; esta prática clínica foi sendo disseminada para outras especialidades médicas, no decorrer do estudo e implantação do protocolo de TVP.

5.4. Material

O estudo foi desenvolvido envolvendo fármacos empregados no tratamento de TVP. O anticoagulante oral utilizado foi a varfarina e os antitrombóticos administrados na fase aguda da doença foram: a heparina de baixo peso molecular (HBPM), enoxaparina sódica e, na falta desta, empregou-se a heparina de alto peso molecular (HAPM).

Conforme a prática clínica desempenhada pelo farmacêutico e os dados desejados para efetivar o estudo, foi necessário desenvolver vários materiais, que foram utilizados como ferramentas indispensáveis para efetivação do trabalho. Ainda, estas ferramentas foram consideradas também neste estudo, como resultados da implantação da Atenção Farmacêutica (AF).

Atendendo ao padrão de qualidade hospitalar relacionado ao Serviço de Farmácia do HU/USP, elaborou-se o manual prático de procedimentos e condutas do trabalho de Atenção Farmacêutica em pacientes com TVP.

Desta forma, desenvolveu-se uma ficha (Anexo I) para acompanhar os dados clínicos e pessoais do paciente. A ficha foi denominada de "Perfil Farmacoterapêutico de Pacientes em Tratamento de Trombose Venosa Profunda (TVP)". Para completar os dados pessoais do paciente, ainda, utilizou-se o prontuário do paciente.

A implantação do protocolo clínico (Anexo II) foi otimizada com o emprego de um fluxograma de condutas clínicas e terapêuticas no tratamento de TVP inserido no próprio protocolo.

Para acompanhar os resultados dos exames do tempo de protrombina (TP), criou-se uma tabela (Anexo III) de controle da relação normatizada internacional (RNI), na qual foi possível observar a dose terapêutica de varfarina.

Durante as consultas e retornos ambulatoriais dos pacientes com o farmacêutico foram registradas as evoluções clínicas em ficha própria (Anexo IV).

O programa educacional aplicado durante o estudo teve como instrumento principal uma cartilha denominada: "Compreendendo a trombose" (Anexo V), destacando que para sua confecção recebeu-se apoio do serviço de marketing da indústria farmacêutica.

No decorrer das consultas foram planejadas aulas e sessões de vídeo educacional, que foram aplicados como complemento das informações já praticadas pelo farmacêutico. Alguns aparelhos foram indispensáveis para o programa educativo, como o data show para ministrar aula e televisor para apresentação do vídeo. O vídeo foi fornecido pela indústria farmacêutica. O filme tratava-se de assuntos que envolviam os aspectos sociais, psicológicos e clínicos dos pacientes com diagnósticos de TVP, relatados por profissionais da área de saúde e pelos próprios pacientes.

Ainda durante o trabalho educacional utilizou-se uma ferramenta (Anexo VI), que auxiliou alguns pacientes na adesão ao tratamento. Esta ferramenta tratava-se de uma ficha que continha dados de: posologia da varfarina prescrita pelo médico; dias da semana (2^a à 6^a feira; sábado e domingo) com os respectivos desenhos de comprimidos em branco.

Outro material elaborado pelo farmacêutico com o apoio do médico foi uma prescrição do uso de meias elásticas. Na prescrição continham dados de como usar a meia e os cuidados que deveriam ser tomados (Anexo VII).

Elaborou-se como material de controle dos exames laboratoriais e doses prescritas de varfarina, um cartão de anticoagulação (Anexo VIII) no qual constavam os resultados de RNI e doses prescritas de varfarina.

Aplicaram-se questionários antes (Anexo IX) e depois (Anexo X) do processo de educação ao paciente. Utilizou-se um cartaz que conduzia o farmacêutico na efetuação das questões (Anexo XI).

Para avaliação do trabalho educacional criou-se uma ficha (Anexo XII) que teve por objetivo relacionar o conhecimento do paciente antes da aplicação do trabalho educativo e posteriormente a este processo. A ficha não possuía as questões propriamente ditas, apenas mencionava alguns dados das perguntas

que haviam sido formuladas para os pacientes, como: aspectos gerais sobre a doença; aspectos clínicos do membro acometido; repouso; meias elásticas; atividade física (caminhada; natação); tratamento terapêutico (automedicação; horário de administração; dose adequada; se esqueceu de tomar o medicamento); reações adversas (conceito) e alimentação.

Durante o processo de alta dos pacientes houve a preocupação de orientá-los, assim elaborou-se um cartaz (Anexo XIII), com as informações para prevenir a reincidência da TVP.

5.5 Métodos

5.5.1 Seleção dos pacientes e formação dos grupos

Dos cinquenta e seis pacientes com diagnóstico de TVP, trinta e um foram acompanhados na clínica e ambulatório pelo farmacêutico; este grupo (experimental) recebeu orientação educacional. Os demais vinte e cinco pacientes, pertenceram ao grupo controle, não assistido pelo farmacêutico e sem orientação educacional. A seleção dos pacientes foi ao acaso; devido à intensa rotina hospitalar do farmacêutico, não foi possível acompanhar todas as internações, como também realizar o trabalho educativo a todo o grupo.

Os pacientes com diagnóstico de TVP, que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento, previamente aprovado pelo Comitê de Ética do HU/USP (Anexo XIV). Durante o recrutamento dos pacientes foram abordados alguns aspectos relevantes da pesquisa como: a apresentação do entrevistador e objetivo do trabalho, a explicação do valor da pesquisa a ser realizada, como também, a importância do paciente em participar do estudo, muito embora lhe tenha ficado clara a possibilidade de sua negação ou desistência da participação em qualquer momento.

O perfil farmacoterapêutico do grupo experimental e controle foi determinado durante o período de internação e ambulatorial, porém as

intervenções farmacêuticas não foram efetuadas no grupo controle. Os exames de anticoagulação foram verificados em ambos os grupos.

5.5.2 Protocolo de tratamento

O protocolo clínico de tratamento de TVP, havia sido atualizado por médicos especialistas, do grupo de estudo e acompanhamento de trombose e anticoagulação (GEATA), cabendo ao farmacêutico clínico avaliá-lo e sugerir complemento de informações sobre os medicamentos envolvidos, como também, participar do seu processo de implantação. O protocolo clínico foi apresentado e discutido em reuniões clínicas e da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), sendo posteriormente encaminhadas cópias para os médicos responsáveis de cada unidade de internação. Coube à CFT avaliar o custo-benefício da padronização das HBPM, sendo o fármaco de escolha a enoxaparina sódica, prescrita durante o período do estudo.

Após implantação do protocolo, o farmacêutico clínico acompanhou se os médicos das unidades de internação seguiam ou não as condutas estabelecidas. Quando o médico ou aluno de medicina não adotava as orientações, ocorria uma intervenção farmacêutica sugerindo alterações ou sugestões da melhor conduta para o paciente, aplicando-se assim o protocolo pré-estabelecido.

Na unidade de clínica cirúrgica, o farmacêutico clínico participava diariamente das visitas clínicas com médicos e residentes, acompanhando a evolução clínica dos pacientes e participando de discussões pertinentes à farmacoterapia de cada doente. Entretanto, como havia um trabalho específico de Atenção Farmacêutica aos pacientes com TVP, o farmacêutico trabalhava embasado no protocolo clínico. O seguimento ou não do protocolo clínico de TVP pelo médico foi notificado na ficha de perfil farmacoterapêutico, tanto para pacientes do grupo controle como experimental. Porém, somente ocorreu intervenção farmacêutica para os pacientes do grupo experimental.

A enfermagem, no início do trabalho, recebeu orientações quanto ao horário de administração mais adequado da varfarina. Como não havia uniformidade em relação ao horário, foi encaminhado ao Departamento de Enfermagem do Hospital um comunicado informando que o fármaco deveria ser administrado no período da manhã e de preferência em jejum (Anexo XV).

Acompanhou-se no grupo experimental durante o período de internação, o tipo de heparina prescrita, de alto peso molecular ou baixo peso molecular, destacando que neste grupo (experimental) poderia ocorrer intervenção farmacêutica (IF). As anotações das medicações prescritas do grupo controle, foram obtidas do prontuário após alta do paciente; ressalta que neste grupo não houve IF.

Na ficha de perfil farmacoterapêutico havia um campo para as anotações diárias do tipo de heparina prescrita com a sua respectiva posologia. Este controle diário facilitou o processo de acompanhamento do tempo de internação do paciente.

5.5.3 Realização do seguimento farmacoterapêutico

O farmacêutico clínico, de acordo com a rotina do Serviço de Farmácia, verificava diariamente os pacientes internados com o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) no hospital, possibilitando a identificação do leito de internação do mesmo. A maior parte do estudo foi desenvolvida na clínica cirúrgica e no ambulatório de anticoagulação.

Os profissionais envolvidos diretamente no estudo foram profissionais atuantes do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP) como: a farmacêutica do Serviço de Farmácia atuante na clínica cirúrgica; o médico hematologista da clínica médica; o médico cirurgião vascular da clínica cirúrgica; o fisioterapeuta do ambulatório e a estagiária, acadêmica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Ressalta-

se que foram tomadas as medidas devidas para garantir a uniformidade de procedimentos.

O prontuário do paciente foi o primeiro meio de obter informações tais como: dados pessoais, internações anteriores e história clínica registrada no primeiro dia de internação. Além desses dados coletados, foram obtidas outras informações do paciente com outros profissionais que atuavam na clínica cirúrgica; os profissionais colaboradores deste estudo foram: médicos, residentes, alunos do último ano de medicina, nutricionistas, fisioterapeutas e enfermeiros.

No decorrer da internação do paciente, o farmacêutico acompanhava diariamente a evolução clínica, as anotações em prontuário, as medicações prescritas pelo médico e os exames de coagulação. Participava também das discussões de casos clínicos entre médicos e alunos de medicina. Atentava-se para as posologias dos medicamentos prescritos, o período de tratamento, as prováveis reações adversas, interações medicamentosas, a disponibilidade dos medicamentos no hospital, aspectos farmacoeconômicos da prescrição e seguimento do médico quanto ao protocolo pré-estabelecido. Quando necessário aplicava as intervenções farmacêuticas.

Os dados pessoais do paciente também foram coletados, para posteriormente traçar o perfil dos pacientes com TVP do HU/USP. Os dados coletados foram: sexo, idade e índice de massa corpórea (IMC). O nível de escolaridade observado, colaborou para determinar o tipo de linguagem e abordagem do farmacêutico durante a consulta e aplicação do processo educativo.

A enfermagem, através da orientação médica tinha como conduta prescrever o repouso absoluto para o paciente; deste modo verificava-se o peso do paciente somente no primeiro dia de internação e nas consultas ambulatoriais.

A idade do paciente sempre estava registrada no prontuário, mesmo assim, questionava-se para ao paciente com o intuito de confirmar os dados. O

paciente poderia ser classificado em: 18 | 25 anos, 25 | 40 anos, 40 | 60 anos e acima de 60 anos.

No prontuário do paciente colhiam-se dados da história clínica, anotações de internações anteriores e evoluções clínicas; por meio destas fontes de informações, poderiam ser observados alguns fatores de riscos para TVP. Esses dados foram registrados durante o desenvolvimento do perfil farmacoterapêutico do paciente.

Desta forma, coletaram-se dados pessoais do paciente através da ficha de perfil farmacoterapêutico (nome; sexo; telefone para contato; escolaridade; idade; peso corporal e altura). Além desses dados foram verificados: o número de atendimento; leito de internação e registro hospitalar para identificação do paciente e seu respectivo prontuário no hospital. E ainda verificou-se: período de internação; tempo de utilização dos anticoagulantes; óbito (se ocorreu ou não); descrição dos fatores de risco ligados à doença; história clínica; resultado do exame de Doppler; acompanhamento do uso de HBPM ou HAPM e varfarina; alergia ou não a algum medicamento; reações adversas; interações medicamentosas; exames laboratoriais: tempo de protrombina (TP); relação normatizada internacional (RNI); tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA); relação (R) do tempo obtido com o plasma do doente e o tempo de um pool de plasmas de indivíduos normais; plaquetas e fibrinogênio; farmacoterapia aplicada durante o período de internação e evolução clínica.

Avaliou-se o seguimento do perfil farmacoterapêutico em relação ao tempo de protrombina (TP), verificando-se os exames de coagulação dos pacientes que encontravam RNI entre 2-3; 3-4 e fora do padrão (abaixo de 2 ou 3 a 5). Os RNI com valores acima de 5 foram avaliados isoladamente, sendo que esses pacientes eram atendidos com urgência para reverter o quadro de intoxicação.

Os eventos adversos e as interações medicamentosas relacionadas com a varfarina foram notificados somente no grupo experimental, devido ao

acompanhamento do perfil farmacoterapêutico e programa educativo aplicado aos mesmos.

Observaram-se as interações medicamentosas com o apoio de alguns métodos de investigação. Assim, pesquisou-se por meio de literatura as possíveis interações medicamentosas que poderiam ocorrer com a varfarina e os demais medicamentos prescritos.

A TVP foi classificada de acordo com o membro acometido, inferior esquerdo ou direito, como também a sua localização e a área venosa acometida. Pesquisava-se no sistema informatizado do HU/USP os resultados de exames de Doppler; o qual descrevia o processo da trombose. Realizava-se geralmente o Doppler no primeiro dia de internação e após os seis meses de tratamento com o anticoagulante oral.

5.5.4 Elaboração da Cartilha

A cartilha foi elaborada após obter dados da literatura que seriam úteis ou contribuiriam para o paciente aderir ao tratamento. O material educativo foi preparado pelo farmacêutico e acadêmicos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Esta cartilha teve por objetivo proporcionar ao paciente com TVP maior adesão ao tratamento, como também diminuir os efeitos adversos e reincidência da doença.

5.5.4.1 Apresentação do trabalho ao paciente

“Para que o seu tratamento tenha sucesso é preciso ler atentamente essa cartilha, que explica: o que é a trombose; os remédios usados para tratar essa doença e os cuidados que você deve tomar durante o tratamento”

O objetivo neste momento foi apresentar o material educativo, como também, sensibilizar o doente quanto à seriedade e a importância da sua adesão ao tratamento.

5.5.4.2 Conhecimento sobre a doença

1) "Conhecendo a circulação do sangue"

"O nosso corpo possui veias, artérias e vasos por onde passa o sangue"

O doente recebeu informações de como funcionava a circulação sanguínea e que a TVP ocorria nas veias.

2) "O sangue possui alguns componentes, vamos apresentar três deles: hemácias, fibrinas e plaquetas"

O objetivo desta informação foi explicar a existência de alguns componentes sanguíneos como as hemácias, fibrinas e plaquetas. Ressaltava-se ao paciente que não havia necessidade de se atentar aos nomes científicos.

3) "Agora, você vai entender o que é a trombose"

Quando os componentes do sangue (hemácia, plaqueta e fibrina) se juntam formam um trombo, que causa entupimento da veia impedindo o bom andamento do sangue.

A finalidade deste texto foi explicar ao paciente que aqueles componentes do sangue (hemácias, plaquetas e fibrinas), citados anteriormente, eram responsáveis pelo processo inflamatório e formação do trombo, sendo que o trombo formado no interior de uma veia poderia prejudicar a circulação sanguínea.

4) "Essa doença é conhecida por Trombose Venosa, geralmente ocorre nas veias das pernas, mas pode acontecer em qualquer outra parte do corpo. Os sintomas mais comuns são: inchaço e dor"

Ensinava-se aos pacientes que o trombo poderia ser formado em outra parte do organismo, mas que geralmente a Trombose Venosa, também conhecida por trombose venosa profunda, geralmente ocorria nos membros inferiores causando dor e edema.

5) “A trombose é mais comum em algumas pessoas como: idosos, gestantes, obesos, pacientes pós-cirúrgicos e pessoas que ficam muito tempo na cama”

Ressaltava-se aos indivíduos que o médico estava investigando a causa da doença. Explicava que no grupo dos obesos, gestantes e idosos poderiam ocorrer alguns distúrbios da coagulação sanguínea; nos pacientes pós-cirúrgicos poderia acontecer uma lesão endotelial, causando sangramento e posteriormente um estancamento do sangue, ativando assim o processo de coagulação; e, ainda, em algumas cirurgias (ginecológicas, ortopédicas e aquelas que demandavam tempo) os pacientes possuíam maior risco para a formação do trombo. Entretanto, os pacientes recebiam orientação que os indivíduos acamados seriam pessoas propícias para estimular o processo da trombose.

6) “Riscos da trombose”

“Você deve seguir corretamente as orientações dos profissionais, pois um dos riscos graves da trombose é do trombo parar no pulmão e prejudicar a sua respiração”

O propósito deste texto foi abordar o risco do tromboembolismo pulmonar e mostrar ao paciente a gravidade da doença, como também a importância do seguimento do paciente em relação às orientações terapêuticas abordadas no programa educativo.

5.5.4.3 Cuidados durante o tratamento

1) “Nos primeiros sete dias ficar em repouso absoluto com a perna um pouco acima do nível do corpo, podendo estar elevando os pés da cama. Após os 7 dias de tratamento, você poderá voltar a andar. E se a perna voltar a inchar deve-se fazer repouso”

Como há algumas controversas de realizar o repouso absoluto, ocorreu neste estudo a modificação do conceito. Desta forma, o objetivo foi mostrar para o paciente a alteração do conceito e as condutas que deveriam ser tomadas, como: dormir com os pés da cama elevados com tijolos, aproximadamente em setenta e cinco graus ou manter semelhante ao posicionamento do leito em que ficou durante o seu período de internação; não utilizar travesseiros para elevar as pernas; pois os mesmos podem comprimir os vasos sanguíneos, prejudicando assim o edema dos membros inferiores; repousar durante o dia quando a perna estiver inchada e locomover-se gradativamente.

2) "O médico poderá orientá-lo quanto ao uso de meias elásticas para diminuir o inchaço e aumentar a circulação; a meia deve ser colocada logo pela manhã e para comprar a meia do tamanho ideal você deve medir a largura do tornozelo e da batata da perna"

Antes de iniciar o processo de orientação, o farmacêutico checava com o paciente ou médico, se já havia sido prescrito o uso da meia elástica. Em caso negativo, o farmacêutico fazia a prescrição e orientava quanto ao uso, como os hábitos de higiene, como colocar a meia, o tamanho ideal, as marcas e os preços disponíveis no mercado.

5.5.4.4 Informações dos medicamentos empregados para tratar a trombose

1) "Os remédios usados para tratar a trombose venosa são conhecidos por anticoagulantes. Eles agem impedindo a formação de trombos, ou que esse se tornem maiores, e ainda ajudam o organismo a dissolvê-los"

Para explicar ao paciente o que é uma classe terapêutica, mencionávamos outros exemplos. Por exemplo: a dipirona, mais conhecida por Novalgina® é um fármaco que alivia a dor e pertence ao grupo dos analgésicos;

o diclofenaco de sódico, conhecido por Voltaren® é um fármaco que compete aos grupos dos antiinflamatórios.

Os pacientes recebiam orientação de como agiriam os anticoagulantes no organismo.

2) “Um dos seus efeitos indesejáveis é o sangramento, que poderá ocorrer pelo nariz, fezes, urina ou roxo no corpo (hematomas)”

“Evite sangramentos: utilize escovas de dente com cerdas macias; cuidado com atividades ou esportes que possam causar algum tipo de ferimento”

O paciente recebia informações sobre o principal efeito adverso, o sangramento. Neste momento, tentava-se minimizar o receio pelo evento adverso, alertando-o que se houvesse um bom controle da medicação, os riscos de aparecimento dos eventos seriam menores. Informava-se que os hematomas seriam os eventos adversos de maior frequência.

Para evitar o sangramento, o paciente foi orientado em relação aos seus hábitos, tipo de serviço doméstico, trabalhos operacionais ou qualquer atividade que pudesse proporcionar algum tipo de acidente com lesão corporal podendo ocorrer sangramentos.

3) “Entre os remédios anticoagulantes existem as heparinas de baixo peso molecular, substância responsável para tratar a sua doença. Esse remédio pode ser apresentado na forma de seringa pronto para ser aplicado”

O paciente recebia a informação sobre o nome do medicamento, a forma farmacêutica e a posologia empregada para tratar a trombose venosa na fase aguda da doença. O termo heparina de baixo peso molecular, foi a nomenclatura mais adequada para ensinar a estrutura química. Assim, explicava-se que antigamente existia a heparina, que possuía estrutura química complexa e que, atualmente, desenvolveu-se uma heparina com uma estrutura química menor e com menos efeitos adversos, como o sangramento.

4) “Você irá tomar junto com a heparina um outro anticoagulante que é a varfarina, conhecido também por Marevan®. Esse remédio é apresentado na forma de comprimido. Você irá tomar esse remédio por um longo período (06 meses)”

Algumas informações foram divulgadas para o paciente sobre o tratamento inicial da trombose, como a administração da heparina de baixo peso molecular (HBPM) associada a varfarina. O farmacêutico explicava para o paciente, que após a fase aguda (período de internação), suspendia-se o uso da HBPM e mantinha-se somente o anticoagulante oral. Deste modo, o paciente recebia informação do fármaco, forma farmacêutica e tempo de tratamento. Foi abordada também, a importância do tempo prolongado com o uso de varfarina, ou seja, a eficácia do tratamento seria melhor por um período de seis meses.

5.5.4.5 Cuidados durante a anticoagulação oral

1) “Quando se toma um remédio junto com outro, poderá aumentar ou diminuir o efeito de um deles. Assim, quando se toma o Marevan® junto com outro remédio poderá: aumentar o efeito do Marevan® causando sangramentos, ou diminuir o efeito do Marevan® voltando o aparecimento da trombose”

“Não tome qualquer remédio por conta própria”

A interação medicamentosa deveria ser evitada e a forma mais simples de informar o paciente foi exemplificando: quando você toma uma dipirona concomitantemente com a varfarina, poderá causar sangramentos; ou se você administrar paracetamol associado com varfarina, provavelmente diminuirá o efeito do anticoagulante, podendo interferir no tratamento da trombose. E para reafirmar este cuidado, alertávamos o paciente para não realizar a automedicação. Caso necessário, deveria consultar o médico ou farmacêutico.

2) "Tome o remédio com água, meia hora antes das refeições e sempre no mesmo horário"

O objetivo foi informar o paciente o modo de administrar o medicamento, para obter uma melhor absorção e eficácia.

3) "Caso se esqueça de tomar o remédio, tome-o logo que lembrar, mas nunca dobre a dose!"

O esquecimento de tomar o medicamento na hora certa, poderia acontecer durante o tratamento, desta forma tomou-se o cuidado de orientar o paciente para que o mesmo não adotasse a conduta errada de administrar uma dose em dobro, o que poderia levar a uma intoxicação ou desajuste da dose. Desta forma, os pacientes foram orientados a tomar o medicamento e reajustar o horário, assim que notassem que haviam esquecido de tomar o medicamento.

4) "Somente para as mulheres: cuidado, não engravidar durante o tratamento com a varfarina, pois esse medicamento pode causar malformação fetal"

A precaução mais importante em relação à varfarina é a teratogenia. Portanto, todas as mulheres com propensão à gravidez, foram questionadas quanto ao método preventivo que usavam, sendo orientadas a usar com o seu parceiro, o método de barreira (preservativo masculino) considerado o mais indicado, já que o uso de anticoncepcional oral é contra indicado para indivíduos com TVP.

5) "Você terá que voltar ao hospital para coleta de sangue, onde serão realizados alguns exames de controle da circulação. Esses exames são conhecidos por RNI. Através dos resultados dos exames poderá ser alterada a dose do remédio"

Os pacientes foram instruídos da importância dos exames laboratoriais, destacando que através desses exames poderiam identificar: se a dose estava

ajustada; se havia necessidade do ajuste de dose ou se encontrava com doses tóxicas. Ressaltava-se a importância de tomar o medicamento no dia do exame e que não haveria necessidade de ficar em jejum.

Informações dos valores de RNI esperados (2-3) também foram discutidas.

6) "Cuidados que você deve tomar com a alimentação. Alimentos que contêm a vitamina K podem diminuir o efeito do remédio Marevan®, podendo voltar a trombose. Assim, você deve evitar comer os alimentos descritos abaixo: aspargos, brócolis, espinafre, agrião, repolho, repolho vermelho, salsa, alface, couve, couve-de-bruxelas, pepino, nabo, maionese, margarina, óleos (canola, soja e oliva), feijão, ervilha, endívia, abacate. Outros alimentos contêm a vitamina K em quantidades menores. Assim, você deve comer somente um pouquinho. Seguem abaixo esses alimentos: fígado, peixe, carne de porco, bacon, manteiga, queijo, chá verde, café, gema de ovo e arroz"

O intuito deste texto, foi informar o paciente sobre a interação fármaco e alimento muito presente com a varfarina. Entretanto, os pacientes inicialmente foram avaliados quanto ao hábito alimentar e situação financeira; assim algumas pessoas foram orientadas a evitar alimentos com vitamina K e outros a comer moderadamente.

5.5.4.5 Educação sanitária

1) "Evitar fumar e tomar bebidas alcoólicas"

O paciente foi orientado que a nicotina do cigarro e as bebidas alcoólicas são prejudiciais a saúde, sendo que o uso dessas substâncias poderiam comprometer ainda mais o estado de saúde do doente.

2) "Praticar exercícios leves, como a caminhada"

A finalidade deste tema foi identificar no paciente o grau de atividade física permitida, incentivando-o quanto à importância e a prática diária de exercícios físicos; quando necessário, o paciente foi encaminhado ao fisioterapeuta para um melhor acompanhamento clínico.

3) "Evitar comer frituras e doces"

O paciente recebia informações que a ingestão em excesso de doces e frituras poderiam prejudicar a saúde; esta orientação foi bastante relevante para pacientes com trombose e obesos. Quando necessário, o médico encaminhava o paciente para a nutricionista do hospital.

5.5.4.6 Finalizações

1) "Não fique triste e não tenha medo! Se você seguir as orientações dos profissionais de saúde, você terá uma qualidade de vida melhor"

Os pacientes inicialmente mostravam-se deprimidos e com medo; portanto, o farmacêutico além do seu carisma pelo paciente procurou motivar o doente.

2) "Caso você precise de uma orientação ou em casos de emergência segue abaixo o telefone para contato"

O farmacêutico sempre se colocava a disposição para o paciente, deixando o telefone do Serviço de Farmácia para eventuais contatos.

3) "Ande sempre com o seu cartão de anticoagulação"

O paciente foi instruído que, em caso de emergência, deveria estar com o cartão de anticoagulação, que continha os resultados do RNI e a dose de anticoagulante oral prescrita.

5.5.5. Consulta farmacêutica

Os médicos foram informados que no processo de alta hospitalar do paciente internado, o mesmo deveria ser encaminhado para o Grupo de Estudo e Acompanhamento de Trombose e Anticoagulação (GEATA) no ambulatório, como também agendá-lo para os exames de anticoagulação (Anexo XV). Este fluxo de condutas médicas foi indispensável para que o paciente comparecesse no primeiro dia de consulta ambulatorial com os resultados disponíveis dos exames de anticoagulação para avaliação médica e farmacêutica; caso isso não ocorresse o paciente poderia ser prejudicado, principalmente se o mesmo fosse diagnosticado tardiamente com níveis de varfarina tóxicos.

Assim sendo, o paciente quando chegasse ao ambulatório passaria primeiro pela consulta com o farmacêutico e, posteriormente, com o médico responsável pelo GEATA.

As atividades clínicas desenvolvidas pelo profissional médico neste estudo foram: descrição da história clínica do paciente, que investigava os dados sobre a saúde pessoal e social, doenças prévias, doenças familiares, doenças que já teve contato; estado de saúde pessoal e da comunidade em que está inserido; estado médico atual; medicação; dieta; e estilo de vida; nível de compreensão e escolaridade; solicitação de exames clínicos; conduta clínica e terapêutica.

A enfermagem realizava alguns controles clínicos de rotina como verificar a pressão arterial e peso do paciente. Em seguida, o paciente dirigia-se para o consultório do farmacêutico.

Durante a consulta médica e farmacêutica no ambulatório, verificava-se novamente a história clínica. Muitas vezes, direcionavam-se algumas perguntas ao doente com a finalidade de investigação dos fatores de risco, por exemplo: Você faz uso de anticoncepcional ou algum tipo de hormônio?; ou, Alguém da sua família já teve trombose?

O farmacêutico estabeleceu como rotina do ambulatório verificar por meio do sistema informatizado os exames de RNI do doente; esta atividade iniciava-se antes do paciente ser chamado para a consulta. Deste modo, quando o paciente entrava no consultório o farmacêutico já tinha os resultados dos exames, otimizando o tempo da consulta médica.

Os resultados dos exames de anticoagulação foram controlados por meio de ficha própria. Desta forma, conforme resultado do RNI e a dose prescrita, verificava-se a possibilidade de realizar um ajuste de dose, como também mantê-la. Assim sendo, quando os resultados de RNI não estavam dentro do padrão de aceitação para o tratamento de TVP, o farmacêutico calculava o ajuste de dose de varfarina e encaminhava esta informação para o médico, que acatava ou não a proposta de prescrição do fármaco anticoagulante. O médico, por sua vez, prescrevia a dose mais adequada de varfarina, para manter o RNI entre 2-3 ou de 3-4 para pacientes portadores de anticorpo antifosfolípido.

O farmacêutico confirmava os dados da ficha do perfil farmacoterapêutico do paciente, com o prontuário do mesmo, antes do paciente entrar no consultório. Esta conduta tinha o intuito de revisar e completar as informações, como também, avaliar o perfil do paciente. Por exemplo, os dados do nível de escolaridade não constavam em prontuário do paciente; assim sendo, questionava-se até que período escolar o indivíduo havia cursado, classificando-o em: ensino fundamental incompleto ou completo; ensino médio incompleto ou completo e ensino de graduação incompleto ou completo. Para obter o índice de massa corpórea (IMC), foi necessário também questionar a altura do paciente.

Inicialmente à consulta, o farmacêutico apresentava ao doente o objetivo do serviço ambulatorial e preenchia alguns dados pessoais que poderiam estar faltando na ficha de perfil farmacoterapêutico. Destaca-se, que sempre houve a preocupação de tornar o momento daquela consulta, o mais agradável possível, ou melhor, nunca deixar o interesse científico predominar sobre a espontaneidade do relacionamento do farmacêutico e paciente; lembrando que

no serviço público ou privado o profissional farmacêutico tem função obrigatória e indiscutível na educação dos pacientes, informando-o da sua doença, seu tratamento, os benefícios e riscos dos mesmos.

Nota-se que neste primeiro contato do farmacêutico com o paciente no ambulatório, havia uma demonstração de medo da doença por parte do doente; principalmente quanto à amputação do membro acometido. Deste modo, coube ao profissional farmacêutico amenizar esta situação constrangedora, orientando o paciente sobre o aspecto clínico e terapêutico da doença, conseqüentemente esta assistência poderia resultar no aumento da adesão do paciente ao tratamento.

Após verificar história clínica do paciente iniciava-se o trabalho de avaliação farmacológica, com a finalidade de verificar os medicamentos que o indivíduo fazia uso em casa; investigar se houve cumprimento ou não nos tratamentos terapêuticos e se já havia tido algum tipo de reação adversa medicamentosa ou alimentar.

No ambulatório o paciente primeiramente passava pela consulta com o farmacêutico, sendo aplicado o primeiro questionário e as orientações sobre o tratamento, com o objetivo de observar o quanto o paciente conhecia sobre o seu tratamento clínico e terapêutico e quais as informações necessárias que estariam faltando para contribuir com sua adesão e efetividade do tratamento. O farmacêutico após verificar os exames de coagulação realizava o ajuste de dose da varfarina, seguindo para o médico uma sugestão de alteração da dose do anticoagulante oral.

As questões foram aplicadas de acordo com a linguagem necessária para compreensão de cada paciente, sendo que o contexto foi o mesmo empregado para todos.

O processo educacional foi mensurado por meio da avaliação do nível de conhecimento do paciente em relação ao seu tratamento terapêutico. Para isto utilizaram-se questionários aplicados durante a primeira avaliação (antes do processo educacional) e segunda avaliação (após processo educacional). O

questionário desenvolvido continha onze questões. Posteriormente, os pacientes, que haviam pontuado de 0- 3 (ruim) ou de 4- 6 (deficiente), foram classificados como não aceitáveis. Os pacientes que pontuaram de 7- 9 (regular) ou de 10-12 (bom), foram classificados como aceitáveis.

As perguntas formuladas ao paciente durante o processo educacional foram na maioria do tipo aberta, que permitiam obter diversas respostas, ou seja, o paciente tinha mais oportunidade de se expressar; como também, o farmacêutico poderia observar melhor o paciente. O paciente iniciava a conversa com mais facilidade e fornecia mais informações do que as inicialmente buscadas, revelando verbalmente algumas preocupações ou dúvidas sobre o tratamento.

No mesmo questionário, foi necessário aplicar também perguntas do tipo fechada, que obtinham respostas afirmativas ou negativas, como sim ou não; entretanto, essas perguntas do tipo fechadas, vinham sempre acompanhadas de outra do tipo aberta. Aplicou-se um questionário antes da orientação e outro após a este procedimento, sendo que este último foi semelhante ao primeiro questionário. Seguem as questões e seus respectivos objetivos do primeiro questionário:

Questionário aplicado antes do processo educacional

1- O que você sabe sobre a sua doença?; o objetivo foi verificar se o paciente tinha conhecimento do nome da doença e os aspectos fisiológicos mais relevantes da TVP.

2- O que você está sentindo em relação à perna doente?; esta pergunta teve por finalidade, registrar o aspecto clínico do membro acometido como edema ou dor.

3- Como você está fazendo o repouso em casa?; o farmacêutico tinha a intenção de identificar se o doente havia sido orientado durante a internação e quais seriam as informações que havia recebido, em relação aos cuidados implicados ao repouso.

4- Alguém te orientou quanto ao uso de meias elásticas? Se sim, o que foi orientado?; o propósito da questão foi verificar se o indivíduo havia recebido orientação quanto à profilaxia com a meia elástica e quais foram essas informações.

5- Alguém te orientou quanto à prática de exercícios físicos? Se sim, o que foi orientado?; pretendia-se com esta pergunta avaliar se a pessoa estava fazendo exercícios físicos; o tipo e a frequência de atividade física exercida.

6- Você faz uso de algum medicamento por conta própria? Se sim, qual medicamento?; a finalidade da pergunta foi verificar se o paciente tinha hábitos de automedicação e o tipo de medicamento que fazia uso por conta própria.

7- Como você toma o anticoagulante oral e em qual horário?; o objetivo foi verificar se o doente conhecia o medicamento que tomava para tratar a trombose e se foi orientado quanto ao horário de administração.

8- Qual a dose de anticoagulante que você está tomando?; o intuito da questão foi verificar se o indivíduo estava tomando o medicamento adequadamente ou se tinha dificuldade em relação à administração.

9- Você sabe como proceder se esquecer de tomar o medicamento? Se sim, como faria?; a intenção da questão foi identificar se a pessoa recebeu alguma informação, quanto ao procedimento que deveria tomar, caso esquecesse de tomar o medicamento no horário certo.

10- Você sabe qual é a principal reação não desejada do anticoagulante oral? Se sim, qual?; a finalidade da questão foi verificar se o paciente tinha conhecimento do principal efeito adverso da varfarina.

11- Você conhece quais são os alimentos que interagem com o anticoagulante oral? Se sim, quais são os alimentos?; o objetivo foi verificar se o doente tinha sido orientado quanto aos alimentos com vitamina k, que deveriam ser evitados ou comer moderadamente.

Os pacientes com maior dificuldade de compreensão recebiam uma ficha de orientação posológica. A ficha continha desenhos de comprimidos, que quando pintados, significava a quantidade que o paciente deveria ingerir e

conseqüentemente os que ficavam em branco, significava para o paciente não tomar o medicamento.

Para uniformizar o método de aplicação do programa ao paciente, entre o farmacêutico e o estudante de farmácia algumas condutas na prática foram tomadas, como a espontaneidade durante o questionamento ao paciente e a utilização do cartaz que conduzia o questionário.

Utilizou-se um cartaz para aplicar o questionário, que conduzia o farmacêutico na efetuação das questões, deste modo, o paciente não se sentia como uma “peça de estudo”, tornava a consulta mais natural e confortável. Para cada questão houve uma avaliação com a respectiva pontuação; por exemplo: quando se avaliava o aspecto clínico do membro acometido, o farmacêutico verificava se havia tido uma melhora clínica; caso sim o paciente recebia um (1) ponto na avaliação; caso não ocorresse melhora ou piora do quadro clínico, o paciente não recebia pontuação. No tratamento terapêutico, a avaliação teve um peso diferente; foram considerados dois pontos aos pacientes que tomaram a dose correta.

Após efetuar o questionário ao paciente, foram aplicadas as informações ou orientações correlacionadas com os objetivos das perguntas; para isso utilizou-se a cartilha ilustrativa: “Compreendendo a trombose”.

Ainda neste primeiro dia de consulta ambulatorial, o farmacêutico verificava com o médico, se o mesmo havia ou não prescrito a meia elástica; caso não, o farmacêutico já tinha previamente uma receita elaborada para deixar com o doente. O paciente recebia, também, um cartão de anticoagulação que continha os resultados de exames de anticoagulação e doses prescritas de varfarina; este controle auxiliava o médico nos retornos ambulatoriais e possíveis atendimentos hospitalares de emergência; assim sendo, o doente recebia orientação para andar sempre com o cartão de anticoagulação.

Os pacientes já orientados recebiam um encaminhamento para assistir uma aula de TVP no primeiro retorno ambulatorial. A aula foi destinada a um grupo de doentes com TVP, a qual foi exposta em sala de aula situada no

Serviço de Farmácia, com o apoio do Serviço Áudio-visual do HU/USP. Utilizou-se o data show para expor melhor as informações, despertando assim um maior interesse dos pacientes pelo assunto. Durante a aula foram abordados os mesmos temas da cartilha “Compreendendo a trombose”.

Novamente o indivíduo recebia um retorno diferenciado, desta vez para assistir um vídeo que se tratava de assuntos relacionados com a trombose.

Tanto na apresentação da aula e vídeo foram realizadas anotações sobre o comportamento e exposições espontâneas dos pacientes, por exemplo, a não aderência do uso de meias elásticas devido ao desconforto. Diante destes fatos, nos próximos retornos ambulatoriais, trabalhava-se as deficiências do tratamento observadas durante este período.

Aproximadamente no quinto retorno ambulatorial, empregava-se o segundo questionário, com o objetivo de avaliar a adesão do doente ao tratamento. Ressalta-se que o farmacêutico aplicava uma linguagem apropriada para cada indivíduo. Segue segundo questionário com os respectivos objetivos:

Questionário aplicado depois do processo educacional

1- O que você sabe sobre a sua doença?; o objetivo da questão foi verificar se o paciente havia adquirido os conhecimentos sobre a doença.

2- O que você está sentindo em relação à perna doente?; a questão tinha por finalidade avaliar se havia ocorrido alteração para melhor ou piora do quadro clínico do membro acometido.

3- Como você está fazendo o repouso em casa?; o intuito da questão foi verificar se o indivíduo fazia o repouso adequadamente.

4- Você se adaptou com o uso de meias elásticas?; o farmacêutico tinha por objetivo identificar se o paciente havia aderido ou não ao uso da meia elástica; caso não, deveria então verificar o motivo da não aderência.

5-O que você tem feito de exercícios físicos?; a intenção foi averiguar se a pessoa fazia algum tipo de atividade física.

6- Você fez algum uso de medicamento por conta própria? Se sim, qual medicamento?; o objetivo foi verificar se o paciente tinha noção do risco da automedicação e das possíveis interações medicamentosas que podiam vir ocorrer com esta prática.

7- Como você toma o anticoagulante oral e em qual horário?; a intenção foi constatar se o paciente tomava o medicamento adequadamente.

8- Qual a dose de anticoagulante que você está tomando?; o objetivo da questão foi avaliar se o paciente estava tomando a dose prescrita pelo médico.

9- Você se lembra de ter esquecido de tomar algum dia o medicamento? Se sim, o que você fez?; a finalidade da pergunta foi conferir se o indivíduo sabia a conduta correta a ser tomada, em casos de esquecimentos.

10- Você sabe qual é a principal reação adversa do anticoagulante oral? Se sim, qual?; o profissional farmacêutico tinha por propósito verificar se o paciente tinha adquirido conhecimento da principal reação adversa da varfarina e se conhecia os cuidados que deveriam ser tomados para evitar o efeito indesejado do fármaco.

11- Que tipo de alimento você tem ingerido durante esses dias?; o objetivo foi conferir se o doente não tinha abusado de alimentos com vitamina K e se conhecia a interação alimento-medicamento.

No momento da alta ou sexto mês de tratamento, com o uso de anticoagulante oral, o paciente recebia orientações quanto aos aspectos profiláticos da TVP que deveria seguir por tempo indeterminado.

Destaca-se que o período de acompanhamento do perfil farmacoterapêutico do paciente foi desenvolvido pelo farmacêutico durante os seis meses de tratamento da TVP.

A atenção farmacêutica, além de ser avaliada por estes questionários, teve como método de mensuração de sua efetividade, o controle dos exames de anticoagulação, verificando se o paciente estava com os níveis séricos de varfarina no nível terapêutico ou tóxico. E, ainda, avaliou-se por meio do acompanhamento do perfil farmacoterapêutico e intervenções farmacêuticas, o

seguimento ou não dos médicos em relação ao protocolo de tratamento de TVP implantado no hospital.

5.5.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa, "Guide to choosing and interpreting statistical tests" (GRAPHPAD INSTA, 2000). Os resultados foram apresentados como médias \pm desvio padrão ($M \pm DP$). A probabilidade de $p < 0,05$ foi considerada capaz de revelar diferenças entre os grupos.

A variação percentual foi calculada para a identificação do perfil dos pacientes em tratamento de TVP, calculando a porcentagem por grupos experimental (31 pacientes) e controle (25 pacientes), verificando assim o perfil de escolaridade, idade, sexo e obesidade.

O fator de risco e a classificação da TVP, foram calculados também de acordo com a variação percentual, para um número total de pacientes (56).

A avaliação da aderência ou não do médico ao protocolo de tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e avaliação dos resultados dos níveis de intoxicação, através do tempo de protrombina (TP), foram analisados por meio do Teste Exato de Fischer. Os números foram calculados baseados no número total de pacientes do grupo experimental e controle.

Para análise dos dados da avaliação do período de internação e do TP foi utilizado o teste do chi- quadrado. Os números foram calculados baseados no número total de pacientes (56). Para a avaliação do TP houve uma somatória dos dados do grupo experimental e controle, devido a proximidade dos valores.

A intervenção farmacêutica (IF) foi quantificada e calculada por meio da variação percentual. Os números foram calculados baseados no número total de IF (29).

Empregou-se o teste de Kruskal-Wallis para dados não paramétricos, dados de mensurações não repetidas, avaliando-se as diferenças antes e depois do processo educacional para pacientes do grupo experimental.

6. RESULTADOS

6.1. Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP

6.1.1 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação aos níveis de escolaridade

Os níveis de escolaridade dos pacientes do grupo experimental e controle, foram classificados em: ensino fundamental incompleto ou completo, ensino médio incompleto ou completo e ensino de graduação incompleto ou completo. Esses dados são apresentados na Tabela 3. Assim, observou-se que em ambos os grupos (experimental e controle), os pacientes apresentaram um baixo nível de escolaridade (66,07%), classificado como ensino fundamental incompleto ou completo; sendo que 23,21% dos pacientes possuíam ensino médio incompleto ou completo e 8,93% dos pacientes cursavam ou já haviam concluído o ensino de graduação completo. E ainda, no grupo experimental encontrou-se um paciente analfabeto (1,78%).

6.1.2 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação à idade

Na Tabela 4 são apresentados a idade dos pacientes classificada em quatro grupos: 18 | 25 anos, 25 | 40 anos, 40 | 60 anos e acima de 60 anos. Desta forma, os resultados mostraram que os pacientes idosos ou idade acima de 60 anos, apresentaram um maior número de casos de TVP (48,22%); seguindo de 28,57% de casos de TVP no grupo de faixa etária entre 40 | 60 anos; 19,64% dos pacientes classificaram-se no grupo com idade entre 25 |

40 anos e por último, os pacientes mais jovens (18 - 25 anos) apresentaram a menor incidência de TVP (3,57%).

6.1.3 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação ao sexo

Durante a coleta de dados, classificaram-se os pacientes de acordo com o sexo feminino ou masculino (Tabela 5). Observou-se maior incidência da TVP nas mulheres (73,21%) e conseqüentemente, menor número de casos de TVP no sexo masculino (26,79%).

6.1.4 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação ao índice de massa corpóreo (IMC)

Verificou-se o índice de massa corpóreo (IMC) do paciente, calculado por meio de dados obtidos de peso e altura distribuídos em dois grupos: um grupo com IMC abaixo de 35, não obeso (69,64%) e outro com o IMC acima de 35, obeso (30,36%) apresentados na Tabela 6.

6.1.5 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação aos fatores de risco

A Tabela 7 apresenta os fatores de riscos diagnosticados, durante o período de internação paciente com TVP no HU/USP. Conforme a incidência dos fatores de risco, dividiu-se em quatro grupos:

- Grupo I (10,71% - 17,85%): diabetes; imobilização e neoplasia (bexiga, esôfago, mama, próstata e pulmão);
- Grupo II (7,14%): acidente vascular cerebral (AVC); cirurgia ortopédica (quadril/joelho); cirurgia prolongada sem profilaxia de TVP; puerpério e reincidência de TVP;

- Grupo III (3,57% - 5,35%): erisipela; antecedentes familiares; infarto agudo do miocárdio (IAM); insuficiência cardíaca congestiva (ICC); reposição hormonal e varizes;
- Grupo IV (1,78%): anticorpo antifosfolípideo e úlcera varicosa.

6.1.6 Perfil dos pacientes do grupo experimental e controle com TVP em relação ao tipo de trombose, sua localização e o membro inferior acometido

A classificação da TVP de acordo com a sua localização e os membros acometidos pelo processo trombótico, são apresentados na Tabela 8. Verificou-se uma maior incidência de casos de TVP do tipo proximal (83,93%), destacando maior acometimento da doença nas veias femoro poplíteas; femoral superficial, poplíteas e troncotibiofibular e ilíacas. As trombozes do tipo distal apresentaram-se em 16,07% dos pacientes estudados, sendo a veia poplíteia a de maior acometimento pela doença.

Em relação aos membros afetados pela TVP, destaca-se uma maior incidência nos membros inferiores esquerdo (67,86%).

6.2. Protocolo de tratamento

6.2.1 Seguimento do médico em relação ao protocolo clínico de tratamento de trombose venosa profunda (TVP), no grupo experimental e controle

A Tabela 9, apresenta a aderência dos médicos em relação ao seguimento dos protocolos clínicos de TVP, em relação aos pacientes assistidos pelos mesmos. Considera-se apenas no grupo experimental a ocorrência de intervenções farmacêuticas; desta forma observa-se no grupo experimental uma maior aderência do médico ao seguimento do protocolo

clínico, ou seja, 46% dos pacientes receberam o tratamento clínico de acordo com o protocolo de TVP (Figura 2), sendo um resultado de elevada significância estatística ($p < 0,0001$). No grupo controle, que não recebeu intervenções farmacêuticas, houve menor aderência do médico ao seguimento do protocolo clínico, ou seja, 32% dos pacientes não receberam o tratamento de acordo com o protocolo (Figura 3).

6.2.2 Acompanhamento do período de internação do paciente, em relação ao protocolo clínico de tratamento de trombose venosa profunda (TVP), no grupo experimental e controle

A apresentação do período de internação do paciente durante o tratamento da trombose venosa profunda (TVP) foi classificada em: até dez dias de internação utilizando heparina de baixo peso molecular (HBPM); acima de dez dias com HBPM, ou ainda, acima de dez dias empregando heparina de alto peso molecular (HAPM). O resultado encontrado está demonstrado na Tabela 10, que não confirma diferenças estatísticas ou significantes entre os grupos experimental e controle. Desta forma, no grupo experimental 41,07% e no grupo controle 30,36% dos pacientes ficaram internados dentro do período de dez dias e tratados com HBPM. Os pacientes que ficaram internados dentro de um período maior de dez dias utilizando HBPM ou HAPM, foram classificados em menor número, não ocorrendo diferenças estatísticas significantes entre estes períodos de internação.

6.2.3 Apresentação das intervenções farmacêuticas (IF) do grupo experimental, durante o acompanhamento das medicações prescritas aos pacientes em tratamento de trombose venosa profunda (TVP)

Observam-se na Tabela 11 quinze tipos de notificação de intervenções farmacêuticas (IF), efetuadas durante o processo de acompanhamento do

tratamento terapêutico do paciente com TVP, durante o período de internação. Entre esses diferentes tipos de IF, verificam-se 29 ocorrências, sendo que cinco delas não foram aceitas pelo prescritor.

Na tabela 12 classificam-se as IF realizadas pelo farmacêutico, verificando que 41,37% das IF estavam relacionadas ao ajuste de dose; 31,03% quanto à descontinuidade do tratamento; 17,24% quanto ao acréscimo da medicação e 10,34% quanto à informação do fármaco.

6.3 Seguimento do perfil farmacoterapêutico do paciente com trombose venosa profunda (TVP)

6.3.1 Seguimento do perfil farmacoterapêutico

Conforme necessidade e dados que seriam necessários para desenvolver o perfil farmacoterapêutico dos pacientes com TVP, obteve-se uma ficha específica (anexo I) que continha: dados pessoais do paciente (nome; sexo; telefone para contato; escolaridade; idade; peso corporal e altura); período de internação; tempo de utilização dos anticoagulantes; óbito (se ocorreu ou não); descrição dos fatores de riscos ligados à doença; história clínica; resultado do Doppler; acompanhamento do uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina de alto peso molecular (HAPM) e varfarina; alergia ou não a algum medicamento; reações adversas; interações medicamentosas; exames laboratoriais: tempo de protrombina (TP); relação normatizada internacional (RNI); tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA); relação (R) do tempo obtido com o plasma do doente e o tempo de um pool de plasmas de indivíduos normais; plaquetas e fibrinogênio); farmacoterapia aplicada durante o período de internação e evolução clínica.

6.3.2 Seguimento do perfil farmacoterapêutico em relação ao tempo de protrombina (TP)

Obteve-se uma tabela (anexo III) de controle da relação normatizada internacional (RNI) que determinava o TP. A tabela possuía campos para: data da consulta médica; resultados dos exames de RNI; posologia prescrita da varfarina; quantidade em comprimido e em miligrama prescrita de varfarina; ajuste de dose e conduta.

6.3.3 Acompanhamento da farmacoterapia dos anticoagulantes orais de acordo com o tempo de protrombina (TP), no grupo experimental e controle

O tempo de protrombina (TP) determinado pelas relações normatizadas internacionais (RNI), que determina o efeito farmacológico dos anticoagulantes orais, estão apresentados na Tabela 13. Observou-se entre os grupos que 62,50% dos pacientes em tratamento de TVP, atenderam ao RNI almejado (2-3), ou ainda, os pacientes com anticorpo antifosfolípídeo atingiram o RNI 3-4 (1,79%). Os demais pacientes 35,71% mantiveram-se com RNI fora do padrão esperado para o tratamento da doença, abaixo de 2 ou entre 3-5.

6.3.4 Acompanhamento da farmacoterapia dos anticoagulantes orais de acordo com a sua toxicidade, no grupo experimental e controle

Os pacientes que apresentaram RNI inferior ou superior ao valor 5, são demonstrados na Tabela 14. Desta forma, os pacientes que apresentaram RNI acima de 5, possuíam o nível terapêutico de varfarina tóxico e estavam sujeitos a sofrer o evento adverso mais freqüente, os sangramentos. Assim sendo, em ambos os grupos controle e experimental, houve um maior número de pacientes que não sofreram intoxicação pelo medicamento (66%). No entanto, a

Figura 4 ressalta no que no grupo experimental, 43% dos pacientes não sofreram intoxicação pela varfarina, ou seja, apresentaram RNI inferior a 5. Em contrapartida, 23% dos doentes do grupo controle, não sofreram intoxicação pelo fármaco. A Figura 5 apresenta 21% de casos de pacientes intoxicados no grupo controle e 13% no grupo experimental.

6.3.5 Apresentação das reações adversas ao medicamento (RAM), de acordo com o seguimento farmacoterapêutico do grupo experimental

As reações adversas medicamentosas (RAM) são apresentadas na Tabela 15. No grupo experimental, foram notificados cinco tipos de eventos adversos a maioria do tipo espontânea, ou seja, o doente relatava os eventos sem que o farmacêutico conduzisse uma resposta. As RAM foram classificadas como: leve, moderada ou grave.

As RAM mais freqüentes foram: queda de cabelo; aumento do fluxo menstrual; hematomas; pruridos e sangramentos. Esses eventos adversos foram classificados em: leve (22 eventos); moderado (18 eventos) e grave (dois eventos). A RAM de maior ocorrência foi o sangramento de intensidade leve, totalizando em dezesseis eventos adversos a varfarina.

6.3.6 Apresentação das interações medicamentosas, relacionadas com a varfarina e outros fármacos, de acordo com o seguimento farmacoterapêutico do grupo experimental

A Tabela 16 apresenta os eventos adversos relacionados com a interação medicamentosa de alguns fármacos com a varfarina, notificados pelo farmacêutico clínico durante o desenvolvimento do perfil farmacoterapêutico dos pacientes do grupo experimental. Desta forma, foram notificados seis eventos adversos. Os fármacos envolvidos na interação medicamentosa com a varfarina foram: dipirona, paracetamol, diclofenaco de sódio e fenitoína.

6.3.7 Apresentação das interações entre o fármaco varfarina e as doenças; de acordo com o seguimento farmacoterapêutico do grupo experimental

Os eventos adversos conseqüentes da interação entre a doença e o fármaco, também foram avaliados neste estudo (grupo experimental), que estão apresentados na Tabela 17. De tal modo, as doenças que interferiram neste estudo, alterando a resposta terapêutica com da varfarina foram: insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e hipertireoidismo.

6.4 Elaboração de material empregado na consulta farmacêutica e processo educacional

Como material de apoio e ferramenta indispensável durante o programa educativo, desenvolveu-se um material de linguagem popular e ilustrativo uma cartilha denominada "Compreendendo a Trombose", com informações que contribuíram para a adesão do paciente ao tratamento, como: aspectos gerais sobre a doença; os medicamentos utilizados para tratar a TVP e os cuidados que deveriam ser tomados durante o tratamento.

Para tornar o processo educacional mais efetivo, desenvolveu-se um cartaz de alta ambulatorial aos pacientes em tratamento de TVP. As informações descritas foram: praticar exercícios leves como caminhada e natação; usar meias elásticas modelo $\frac{3}{4}$ de média compressão; não fumar: a nicotina do cigarro pode prejudicar a sua circulação; procurar manter um peso proporcional à altura: pessoas obesas podem apresentar a trombose; quando ficar sentado por longo tempo, como em viagens de ônibus, avião ou em outra situação, procurar movimentar-se a cada hora para estimular a circulação sanguínea; se a perna inchar deve-se repousar com os membros elevados; se precisar passar por procedimentos cirúrgicos informar ao médico que você já teve o diagnóstico de TVP, pois há tratamentos preventivos da trombose antes e depois da cirurgia. Outras informações, somente para mulheres: se ficar

grávida comunique o seu médico, nesses casos deve-se realizar a prevenção da trombose; não fazer uso de anticoncepcionais e tratamento de reposição hormonal: os hormônios podem propiciar o aparecimento da trombose.

Para aplicar o processo educacional, foi necessário desenvolver os questionários que seriam aplicados antes ou depois da educação aos pacientes. O questionário desenvolvido possuía onze questões com valor total de doze pontos; sendo que uma das questões foi considerada com um peso maior (dois pontos).

6.5. Consulta farmacêutica e avaliação do nível de conhecimento do paciente do grupo experimental, em relação à doença e seu tratamento, antes e depois do processo educacional

O processo educacional aplicado antes e depois do programa educativo aos pacientes do grupo experimental em tratamento de TVP, expostos na Tabela 18, avaliou o grau de conhecimento do paciente em relação a sua doença e terapêutica medicamentosa. Desta forma, os pacientes estudados foram classificados de acordo com o nível de conhecimento em: bom (67,4%); regular (26%); deficiente (3,3%) e ruim (3,3%). Em seguida, os mesmos pacientes foram subdivididos em dois grupos: aceitável (93,40%) e não aceitável (6,6 %); ou seja, somente 6,6% dos pacientes não se beneficiaram com este programa.

Finalmente, as consultas farmacêuticas foram computadas dentro do Sistema Único de Saúde (SUS).

Tabela 3- Níveis de escolaridade dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Grupo	Analfabeto		Ensino Fundamental		Ensino Médio		Ensino de	
	Incompleto ou Completo	Graduação	Incompleto ou Completo	Graduação	Incompleto ou Completo	Incompleto ou Completo	Incompleto ou Completo	Graduação
Experimental ^a	1 (3,22)	21 (67,74%)	7 (22,59%)	2 (6,45%)	0	6 (24%)	13 (23,21%)	5 (8,93%)
Controle ^b	0	16 (64%)	3	3	3	3	3	3
Total	1 (1,78%)	37 (66,07%)	13 (23,21%)	5 (8,93%)	3	3	3	3

^a n= 31; ^b n= 25

Tabela 4- Idade dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Grupo	18 25 anos	25 40 anos	40 60 anos	Acima de 60 anos
Experimental ^a	1 (3,23%)	6 (19,35%)	10 (32,26%)	14 (45,16%)
Controle ^b	1 (4%)	5 (20%)	6 (24%)	13 (52%)
Total	2 (3,57%)	11 (19,64%)	16 (28,57%)	27 (48,22%)

^a n= 31; ^b n= 25

Tabela 5- Classificação quanto ao sexo dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Grupo	Feminino	Masculino
Experimental ^a	22 (70,97%)	9 (29,03%)
Controle ^b	19 (76%)	6 (24%)
Total	41 (73,21%)	15 (26,79%)

^a n= 31; ^b n= 25

Tabela 6- Classificação para o estado de obesidade, utilizando o Índice de Massa Corpórea (IMC), dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Grupo	IMC acima de 35	
	IMC abaixo de 35 (não obeso)	IMC acima de 35 (Obeso)
Experimental ^a	21 (67,74%)	10 (32,26%)
Controle ^b	18 (72%)	7 (28%)
Total	39 (69,64%)	17 (30,36%)

^a n= 31; ^b n= 25

Tabela 7- Apresentação dos fatores de risco, observados nos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Grupos	Riscos	Experimental ^a	Controle ^b	Total	Total (%)
I	Diabetes	3	4	7	12,5
	Imobilização	4	2	6	10,71
	Neoplasia de bexiga; esôfago; mama; próstata; pulmão	5	5	10	17,85
II	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	3	1	4	7,14
	Cirurgia ortopédica quadril/joelho	2	2	4	7,14
	Cirurgia prolongada sem profilaxia de Trombose Venosa Profunda (TVP)	3	1	4	7,14
	Puerpério	3	1	4	7,14
III	Reincidência de TVP	3	1	4	7,14
	Erisipela	1	2	3	5,35
	Antecedentes familiares	1	1	2	3,57
	Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)	-	2	2	3,57
IV	Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)	1	1	2	3,57
	Reposição hormonal	2	1	3	5,35
	Varizes	1	2	3	5,35
Total	Anticorpo antifosfolípido	1	-	1	1,78
	Úlcera Varicosa	-	1	1	1,78
Total		33	27		

^a n= 31; ^b n= 25

Tabela 8- Classificação da trombose venosa profunda (TVP), de acordo com a localização da veia (proximal ou distal) e membros inferiores: direito (MID) ou esquerdo (MIE) do grupo controle e experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

LOCAL DA TVP	PROXIMAL		DISTAL		MIE		MID	
	E ^a	C ^b						
Femoral superficial		2				2		
Femoral superficial, poplítea e troncotibiofibular	5	3			3	2	2	1
Femoro poplítea	3	6			2	4		2
Gastrocnêmias			3		2		1	
Íliacas	4	1			3	1	1	
Poplítea	9	6			7	4	3	2
Poplítea e troncotibiofilular			4		2		2	
Poplítea		2				2		
troncotibioperoneiro; safena externa e tributárias								
Safena externa		2						2
Safena intensa	1	2			1	2		
Safena; femoral comum, superficial; poplítea; iliaca externa		1						1
Solear			2		1		1	
Total	22	25	9	-	21	17	10	8
Total (%)	83,93		16,07		67,86		32,14	

^a n= 31; ^b n= 25; E = grupo experimental; C = grupo controle

Tabela 9- Apresentação da aderência ou não por parte dos médicos, representada pelo número de pacientes do grupo experimental e controle, em relação ao seguimento do protocolo clínico de tratamento de trombose venosa profunda (TVP), que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Grupo	Aderência ao Protocolo	Não aderência ao Protocolo
Experimental ^a	26 *	5
	(46%)	(9%)
Controle ^b	7	18 *
	(13%)	(32%)
Total	33	23
	(59%)	(41%)

^a n= 31; ^b n= 25; * p < 0,0001

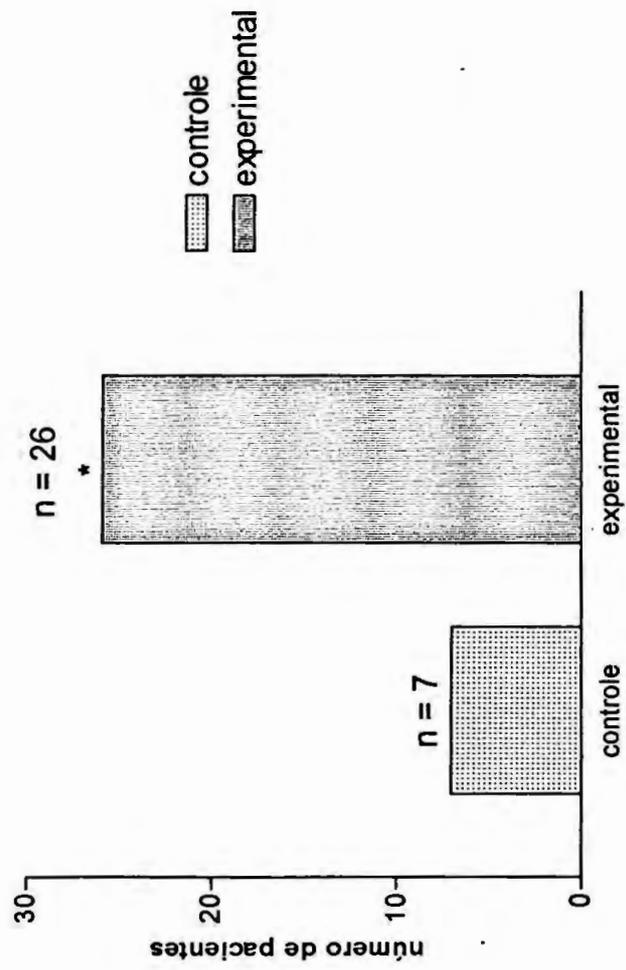


Figura 2. Número de pacientes dos grupos controle e experimental, que receberam o tratamento terapêutico de acordo com o protocolo clínico.

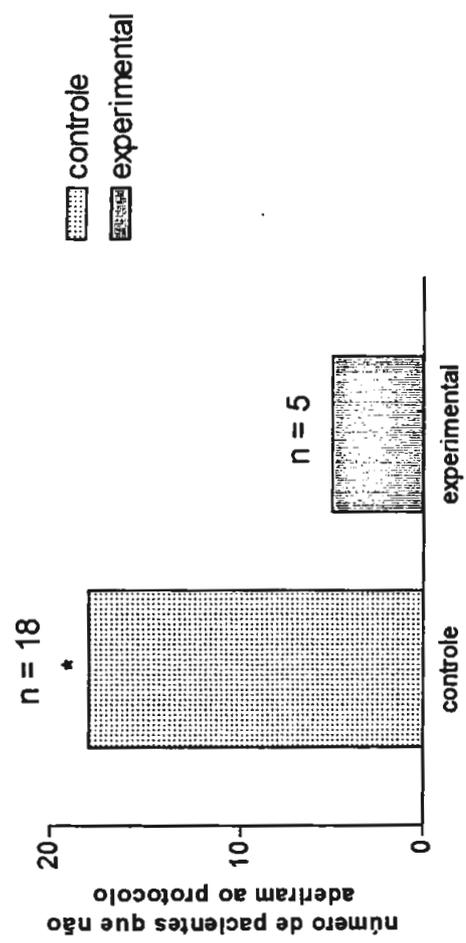


Figura 3. Número de pacientes dos grupos controle e experimental, que não receberam o tratamento terapêutico de acordo com o protocolo clínico.

Tabela 10- Apresentação do período de internação dos pacientes do grupo controle e experimental, seguidos de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina de alto peso molecular (HAPM): até 10 dias de internação com HBPM; acima de 10 dias com HBPM e acima de 10 dias com HAPM, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Grupo	Até 10 dias		Acima de 10 dias		Acima de 10 dias		Total
	com HBPM		com HBPM		com HAPM		
Experimental ^a	23		3		5		31 NS
	(41,07%)		(5,36%)		(8,93%)		(55,36%)
Controle ^b	17		4		4		25* NS
	(30,36%)		(7,14%)		(7,14%)		(44,64%)

^a n= 31; ^b n= 25; NS= não significativo

Tabela 11- Intervenções farmacêuticas relacionadas ao uso de fármacos anticoagulantes para os pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Descrição do Problema Relacionado a Medicamentos (PRM) do grupo E	Causa	Intervenção Farmacêutica (IF)	Resultados da IF	
			aceito	não aceito
A HBPM não foi prescrita	↓ efeito	prescrever HBPM	1	
A varfarina não foi prescrita	↓ TP	prescrever varfarina	1	
Interação medicamentosa: diclofenaco sódico + varfarina	↑ TP	suspender diclofenaco sódico	1	
Interação medicamentosa: dipirona + varfarina	↑ TP	suspender dipirona	3	
Interação medicamentosa: fenitoina + varfarina	↑ TP	suspender fenitoina	1	
Interação medicamentosa: paracetamol + varfarina	↓ TP	suspender paracetamol	1	
A administração da varfarina não foi iniciada	↑ tempo de internação	prescrever varfarina	3	
Posologia de HBPM: abaixo do recomendado	↓ efeito	prescrever posologia usual: 1mg/kg/12/12h	5	2
Posologia de HBPM: acima do recomendado	↑efeito; possível sangramento	prescrever posologia usual: 1mg/kg/12/12h	2	1
Posologia de HBPM: prescrito dose profilática (1 x dia)	↓ efeito	prescrever posologia usual tratamento: 1mg/kg/12/12h		1
Posologia incorreta de varfarina: 2 x dia	desajuste de dose	prescrever posologia usual: 1 x dia		1
Prescrito HAPM	mais efeitos adversos	prescrever HBPM	2	
Prescrito HBPM + HAPM	potencialização do efeito	suspensão da HAPM	1	
Posologia de varfarina: abaixo do recomendado	↓ TP	orientação quanto ao ajuste de dose	2	
Posologia de varfarina: acima do recomendado	↑ TP	orientação quanto ao ajuste de dose	1	
Total de IF			24	5

E= grupo experimental, 31 pacientes; HAPM= heparina de alto peso molecular; HBPM= heparina de baixo peso molecular; TP= tempo de protrombina; ↓= diminuição; ↑= aumento

Tabela 12- Classificação das Intervenções farmacêuticas (IF) relacionadas ao uso de fármacos anticoagulantes, de acordo com os problemas relacionados a medicamentos, para os pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Classificação da IF do grupo E	Intervenções Farmacêuticas (IF)	Frequência
Ajuste de dose	prescrever posologia usual de tratamento (HBPM): 1mg/kg/12/12h	12 (41,37%)
	prescrever posologia usual (varfarina): 1 x dia	
Acrescentar medicação	prescrever HBPM	5 (17,24%)
	prescrever varfarina	
Descontinuidade o tratamento	suspender diclofenaco sódico	9 (31,03%)
	suspender dipirona	
	suspender fenitoína	
	suspender paracetamol	
	prescrever HBPM	
	suspensão da HAPM	
Informação do fármaco	orientação quanto ao ajuste de dose	3 (10,34%)
	Total IF	29

E= grupo experimental, 31 pacientes; HBPM= heparina de baixo peso molecular

Tabela 13- Valores da relação normatizada internacional (RNI) dos pacientes do grupo experimental e controle, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002. Valor de RNI de 2-3, valor de referência para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP); de 3-4 para pacientes em tratamento de TVP com anticorpo antifosfolipídeo e valores fora do padrão (abaixo de 2 e de 3 a 5) de tratamento de TVP ou que necessitam de ajuste de dose

RNI do grupo E e C	Nº de Pacientes	Porcentagem
2-3	35	62,50% (NS)
3-4	1	1,79% (NS)
Fora do Padrão (abaixo de 2 e de 3 a 5)	20	35,71% (NS)
Total	56	100%

E= grupo experimental, 31 pacientes; C= grupo controle, 25 pacientes; NS= não significativo

Tabela 14- Apresentação do número de pacientes dos grupos experimental e controle, com a relação normalizada internacional (RNI) superior ou inferior ao valor 5, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Grupo	Não intoxicaram (RNI inferior a 5)	Intoxicaram (RNI superior a 5)
Experimental ^a	24 *	7
	43%	13%
Controle ^b	13	12 *
	23%	21%
Total	37	19
	66%	34%

^a n= 31; ^b n= 25; * p < 0,05

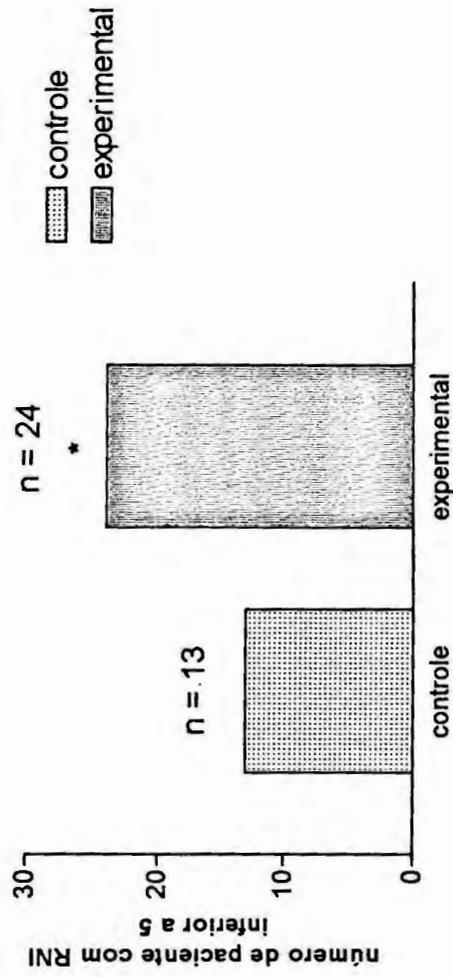


Figura 4. Número de pacientes dos grupos controle e experimental que apresentaram relação normalizada internacional (RNI) inferior ao valor 5

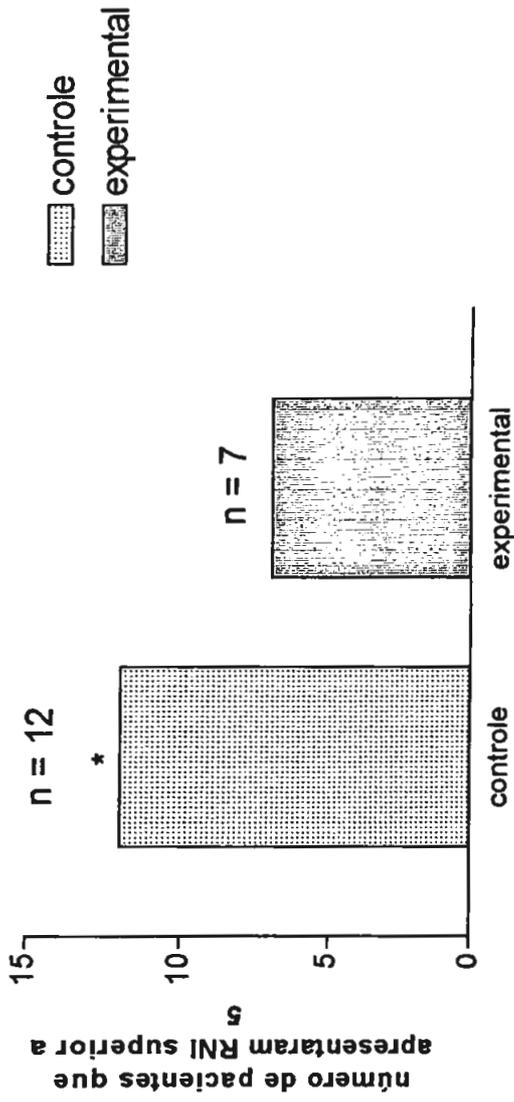


Figura 5. Número de pacientes dos grupos controle e experimental que apresentaram relação normalizada internacional (RNI) superior ao valor 5.

Tabela 15- Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) do fármaco varfarina, observadas nos pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

RAMs do grupo E	Intensidade		
	Leve	Moderada	Grave
Queda de cabelos	-	2	-
Aumento do fluxo menstrual	-	4	-
Hematomas	5	3	-
Pruridos	1	4	-
Sangramentos	16	5	2
Total de eventos adversos	22	18	2

E= grupo experimental, 31 pacientes

Tabela 16- Interações medicamentosas do fármaco varfarina, relacionados com os demais fármacos prescritos durante o tratamento, observadas nos pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Interações medicamentosas do grupo E	Frequência	Efeito
Dipirona + varfarina	3	Aumenta o tempo de protrombina
Paracetamol + varfarina	1	Diminui o tempo de protrombina
Diclofenaco de sódio +varfarina	1	Aumenta o tempo de protrombina
Fenitoína + varfarina	1	Aumenta o tempo de protrombina
Total	6	

E= grupo experimental, 31 pacientes

Tabela 17- Interações varfarina-doença do fármaco varfarina, observadas nos pacientes do grupo experimental, que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Interações varfarina-doença do grupo E	Frequência de eventos	Efeito
Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) + varfarina	1	Aumento do tempo de protrombina (TP)
Hipertireoidismo + varfarina	1	Aumento do tempo de protrombina (TP)
Total	2	

E= grupo experimental, 31 pacientes

Tabela 18- Classificação dos pacientes de acordo com o grau de conhecimento: aceitável (bom e regular) e não aceitável (deficiente e ruim), antes e depois do processo educacional, observadas no grupo experimental que fizeram parte do estudo na clínica de anticoagulação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, durante o período de agosto de 2000 a março de 2002

Nº PACIENTES do grupo E	ANTES	DEPOIS	BOM	REGULAR	DEFICIENTE	RUIM
1	5	11	■			
2	5	8		■		
3	2	11	■			
4	4	9		■		
5	6	10	■			
6	7	12	■			
7	4	11	■			
8	2	12	■			
9	2	6			■	
10	2	11	■			
11	4	8		■		
12	7	12	■			
13	5	10	■			
14	2	11	■			
15	5	12	■			
16	6	9		■		
17	3	11	■			
18	0	3				■
19	4	12	■			
20	4	11	■			
21	3	12	■			
22	1	8		■		
23	2	10	■			
24	6	11	■			
25	3	10	■			
26	3	10	■			
27	3	9		■		
28	3	11	■			
29	3	9		■		
30	2	9		■		
31	4	11	■			
Total de pacientes			21 (67,4%)	8 (26%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Classificação			Aceitável (93,4%) *		Não aceitável (6,6%)	

E= grupo experimental, 31 pacientes; * p < 0,0001

7. DISCUSSÃO

7.1 Trombose venosa profunda

A trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) são duas manifestações da mesma doença, o tromboembolismo venoso (TEV), em muitos casos coexistindo em um mesmo paciente. A EP é a complicação mais grave, mas não inevitável, da TVP. Em 90% dos casos, a EP resulta de um trombo desenvolvido nas veias profundas dos membros inferiores (ERIKSSON, *et al.*, 2001).

O estudo *International Cooperative Pulmonary Registry*, analisou pacientes com EP de 59 hospitais de sete países europeus e norte-americanos, com o objetivo de identificar os fatores de risco que aumentam o risco de morte. Neste estudo, a mortalidade em três meses foi de 17%, apesar da utilização das terapêuticas mais atuais (BAUER, 2000).

O Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP), atende dentro de um período de um ano, aproximadamente sessenta casos de pacientes com TVP.

A taxa de TEV na população geral é cerca de dois eventos para cada 1.000 pessoas por ano. Nos EUA, a TVP e a EP estão associadas a cerca de 300.000 a 600.000 hospitalizações ao ano. Acredita-se que aproximadamente dois milhões de americanos tenham uma TVP por ano. Na Europa estima-se que 750.000 pacientes sofram de TVP ou EP (LASSEN, 2000).

Segundo ABDOLLAHI, a TVP é uma doença comum com incidência anual de aproximadamente 1 em 1000 (ABDOLLAHI, *et al.*, 2003). Observa-se menor incidência de TVP na população oriental (CONCENSUS CONFERENCE, 1986).

7.2 Perfil dos pacientes

No presente estudo observou-se maior tendência ao baixo nível de escolaridade dos pacientes com TVP, atendidos no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP). Esta tendência se explica pelo perfil do hospital público, que presta atendimento à população da região do Butantã, que geralmente é carente e sem convênios médicos. O único paciente analfabeto avaliado, recebeu orientações educacionais junto com um familiar, ressaltando que a cartilha educacional possuía desenhos que colaboram no processo de informação.

MORELL e colaboradores no ano de 1991, avaliaram as prescrições de um Centro de Atenção Primária em Madri, que atendia uma população de 28.720 habitantes. Em relação às características demográficas da população estudada, verificou-se que 7,8% dos pacientes eram analfabetos (MORELL, *et al.*, 1991).

Encontrou-se no perfil da idade dos pacientes com TVP no HU/USP uma taxa maior para os idosos (48,22% \geq 60 anos). A incidência foi menor em pacientes jovens, sendo que uma paciente teve como suspeita o fator de risco da TVP relacionado ao uso de anticoncepcionais.

A incidência de doenças tromboembólicas aumenta com a idade, especialmente nos pacientes acima de 65 anos (FOWKES, *et al.*, 2003). A tendência aumentada para a formação de coágulos no sangue conhecida como hipercoagulabilidade, é um dos fatores que se desenvolve naturalmente com o avanço da idade. As pessoas idosas são, portanto, mais propensas a tromboes venosas. Pelo estudo de BEYTH, verificou-se que é viável implantar um programa especializado para pacientes idosos, que fazem uso de varfarina, promovendo melhor custo-efetividade do tratamento, devido à redução da frequência de sangramentos maiores (BEYTH, *et al.*, 2000).

A TVP é mais comum após os 40 anos, ocorrendo aumento progressivo com a idade. Uma hipótese levantada para explicar esse fato seria a diminuição da resistência da parede venosa, pois com a idade

poderia propiciar a dilatação da veia e, conseqüentemente, a diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo, facilitando o desenvolvimento da trombose. Também, uma menor atividade fibrinolítica nas veias da perna, foi encontrada em indivíduos de mais de 65 anos, podendo ser um fator a mais para esse desenvolvimento (HIRSH & HULL, 1987).

Observou-se no presente estudo que a maioria dos pacientes avaliados foram do sexo feminino (73,21%).

Sabe-se que os estrógenos componentes dos anticoncepcionais orais (CO), influenciam nos fatores de coagulação da vitamina K dependentes (II, VII, IX e X) e causam distúrbios hemodinâmicos, conduzindo ao aparecimento de doenças tromboembólicas e infarto do miocárdio (BLOEMENKAMP, *et al.* 2003).

Algumas mulheres devido ao estado hormonal de gravidez, uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal têm uma tendência em apresentar episódios de TVP (OGER, *et al.*, 2002).

Estima-se a prevalência de TVP, em pacientes obesos, entre 20 a 25%. Verifica-se que o indivíduo é obeso ou não por meio do cálculo do IMC, verificando-se o peso corporal, dividido pela altura ao quadrado. Os valores superiores a 35 indicam obesidade (ABDOLLAHI, 2003).

De acordo com o índice de massa corpórea (IMC), dos pacientes estudados do HU/USP, houve uma maior tendência para os pacientes não obesos 69,64%.

A obesidade parece ser um fator de risco para o desenvolvimento de TVP em pacientes acamados, possivelmente devido à dificuldade de mobilização do paciente e, talvez, à diminuição da atividade fibrinolítica que ocorreria em obesos (KAKKAR, *et al.*, 1970).

Em mulheres consideradas obesas e que fazem uso de contraceptivos orais (CO), ocorre um sinergismo do efeito do CO com a condição clínica do paciente, ocorrendo maior propensão à TVP (ABDOLLAHI, 2003).

Considera-se que o paciente poderá ganhar peso após a fase aguda da trombose venosa profunda, devido à redução de exercícios físicos,

observando que os pacientes hospitalizados possuem maior tendência em adquirir aumento de peso em relação aos não hospitalizados. Sugere-se controlar o peso de todos os pacientes durante e após a fase aguda da doença (AGENO, *et al.*, 2003).

Encontrou-se no estudo desenvolvido no HU/USP, entre os fatores de risco observados, 17,85% de pacientes com neoplasias associadas a TVP.

A presença de neoplasias malignas parece aumentar a incidência de TVP em duas a três vezes, particularmente em pacientes submetidos a condições desencadeantes de TVP, como cirurgia, imobilização, fratura de quadril, etc. (PALTIEL, 1991; AGNELLI, 1997; WUN, *et al.*, 2003). Os sítios mais comuns desses pacientes com câncer são o colórectal, próstata, pâncreas, ovários e pulmão (GOUIN-THIBAUT & SAMAMA, 2000).

Múltiplos e interdependentes processos do tumor induzem o estado de hipercoagulabilidade. A atividade procoagulante do tumor, e o fator tecidual, podem induzir a ativação dos fatores da coagulação VII e X (LEE, 2002). A liberação das citocinas pelas células tumorais aumentam a atividade coagulante dos monócitos, trombócitos e células endoteliais, processo que aumenta o risco de TEV (HILLEN, 2000). A compressão ou infiltração tumoral, levando à redução do fluxo sanguíneo venoso, também pode ser um fator trombogênico (BROWSE, *et al.* 1999; LIP, *et al.*, 2002; CARTER & GENT, 1996).

Em alguns casos, o câncer é diagnosticado após um episódio de TVP, sendo importante lembrar de pesquisar uma possível neoplasia, principalmente em pacientes não muito jovens com TVP espontânea (NORDSTROM, *et al.*, 1994).

Pacientes com carcinoma cervical que receberam quimioterapia e eritropoetina recombinante humana têm um aumento de risco de trombose venosa sintomática (WUN, 2003).

O TEV recorrente pode aumentar em pacientes com doenças malignas em desenvolvimento de novas metástases ou com múltiplos episódios de neutropenia, especialmente aqueles com história de TEV (LIN, *et al.*, 2003).

Pacientes com trombozes idiopáticas (fator de risco não aparente) e aqueles com fatores de risco persistentes, por exemplo o câncer, tem um maior risco de recorrência de TEV. Alguns estados trombogênicos hereditários (deficiência de proteína C, S ou antitrombina) e adquiridos (anticorpo antifosfolípideo) são fatores de maior risco para a recorrência (COUTURAUD, *et al.*, 2000).

Sugere-se o tratamento do TEV com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em pacientes com câncer. Este mecanismo contribui na redução da incidência de trombozes recorrentes e EP fatal (KAKKAR, 2003). Observa-se a diminuição de eventos adversos, como a TEV e sangramentos, quando a HBPM é comparada ao tratamento com anticoagulante oral; ressalta-se que a heparina é administrada por período prolongado, por exemplo, de seis meses (LEVINE, *et al.*, 2003).

As suspeitas clínicas de TVP podem ser aumentadas com a história da epidemiologia de doenças tromboembólicas venosas, cirurgias recentes, fratura de coluna espinhal, trauma, ou gravidez. A diversidade de doenças médicas também aumentou o risco de TEV, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral com paralisia, síndrome nefrótica, fumantes (nicotina), obesidade. E, ainda, estados de hipercoagulabilidade, dentre os quais a deficiência da antitrombina III, deficiência da proteína C e S, ou a mutação do fator de Leidein, também favorecem o aparecimento de TEV. Adicionalmente, a presença de filtros de veia cava não excluem a possibilidade de desenvolver EP ou TEV recorrente (KIM & SPANDORFER, 2001).

Constatou-se que a grande maioria dos pacientes apresentou TVP no membro inferior esquerdo (67,86%), durante o desenvolvimento do perfil farmacoterapêutico no HU/USP, sendo que a maioria dos pacientes apresentaram TVP do tipo proximal (83,93%).

A maior incidência de TVP ocorre em membro inferior esquerdo; isso se deve à obstrução parcial do fluxo sanguíneo por compressão da veia ilíaca esquerda, pela artéria ilíaca direita (LASTÓRIA, *et al.*, 1985; MAFFEI, 1991).

Usualmente, a TVP dos membros inferiores é dividida em TVP proximal e TVP distal. Classifica-se como proximal quando atinge a veia poplítea, ou femoral e ou ilíaca, com ou sem trombose nas veias da perna. É distal quando a trombose atinge apenas as veias da perna. A probabilidade de ocorrer uma EP grave ou insuficiência venosa a partir de uma TVP distal é baixa (NICOLAIDES, *et al.*, 1992). Entretanto, é importante diagnosticar e tratar uma TVP distal precocemente, pois cerca de 25% das TVP distais podem evoluir para uma TVP proximal (HIRSH & HULL, 1987; KAKKAR, *et al.*, 1969). Cerca de 50% das TVP proximais estão associadas à EP, mesmo que assintomática (HIRSH & HOAK, 1996).

Na TVP proximal tratada, a incidência de recorrência de TVP é cerca de 5% em três anos e após este período, a taxa de recorrência anual é de 5-10% e de cerca de 30% em oito anos. No período de cinco anos, 28% dos pacientes que tiveram TVP sintomática tratada apresentam síndrome pós-flebítica (SPF), (PRANDONI, 1995). Atualmente, sabe-se que mesmo a TVP proximal assintomática tratada leva à síndrome pós-flebítica em 24% dos casos, após o período de dois a quatro anos (SERAFINI, 1997; ERIKSSON, *et al.*, 2001).

Durante o processo educacional do doente neste estudo, ressaltou-se a importância da atividade física e do uso de meias elásticas, com o objetivo de otimizar a recuperação do membro acometido e minimizar os riscos de SPF. Observou-se que a maior parte dos pacientes, após incentivo do farmacêutico, iniciou a caminhada. Este exercício foi considerado pelo farmacêutico, o mais simples e fácil de praticar. Quanto ao uso de meias elásticas, foi necessária uma pesquisa de preços no mercado, devido ao seu alto custo. Houve dificuldades dos pacientes em adquirir o produto, já que a maioria tinha poucas condições financeiras. Alguns pacientes relataram desconforto inicial ao usar a meia; outros citaram reações alérgicas ao produto, sendo necessário prescrever antialérgicos.

Os exercícios físicos resultam na melhora da flexibilidade da perna afetada pela SPF, destacando-se que o tempo e as condições do exercício devem ser regulares e limitadas para cada paciente (KAHN, *et al.*, 2003).

A compressão graduada com meias elásticas é frequentemente prescrita após a TVP para aliviar sintomas e prevenir a SPF. Nos pacientes com TVP, os sintomas da perna afetada são mais intensos durante exercícios. O uso de meias elásticas durante a atividade física não diminui os sintomas de dor e edema (KAHN, *et al.*, 2003).

7.3 Protocolo de tratamento

No estudo verificou-se seguimento maior dos médicos em relação ao protocolo, no grupo de pacientes do grupo experimental (46%), no qual houve intervenções farmacêuticas.

Os protocolos devem considerar os aspectos éticos e legais, além de estarem baseados em evidências científicas e incluírem dados que relacionam custo com os benefícios clínicos dos tratamentos. Assim, o protocolo apresenta recomendações aceitáveis de assistência para circunstância clínica, mesmo quando haja divergências de opiniões entre os clínicos. Também pode melhorar a qualidade da assistência oferecida ao paciente ao realçar e promover a prática de evidências científicas benéficas atualizadas, ao promover regras para médicos que não estão atualizados ou aperfeiçoar o sistema de saúde ao gerar resultados a partir dos recursos disponíveis (RIBEIRO, 2002).

Em relação ao período de administração da HBPM e HAPM, tanto no grupo em que houve acompanhamento do tempo de internação, quanto no grupo que não teve seguimento do farmacêutico, o período de internação foi semelhante, entre cinco a dez dias. Desta forma, não há necessidade de monitorar ou intervir no tempo de internação do paciente com as heparinas.

A prática comum do tratamento anticoagulante da TVP costuma ser em 10 dias com heparina de alto peso molecular (HAPM) intravenosa contínua, junto com a introdução da varfarina no quinto dia; porém, observou-se que administrando heparina por cinco dias e iniciando a varfarina no primeiro dia, obtem-se menor tempo de internação do paciente e diminuição de custo hospitalar (HULL, *et al.*, 1990).

Muitas vezes foi necessária a intervenção do farmacêutico, principalmente quanto à dose e posologia prescrita, sugerindo aos médicos seguimento das informações preconizadas no protocolo de TVP; ou seja, a HBPM no tratamento de TVP conforme literatura, deveria estar prescrita de acordo com o peso do paciente e administrada duas vezes ao dia, ou seja, 1mg de enoxaparina por Kg administrada por via subcutânea de 12 em 12 horas. Desta forma, no presente estudo, as prescrições inadequadas mais freqüentes, foram em relação à posologia da HBPM, podendo estar a dose recomendada abaixo ou acima do esperado. Portanto, das 29 intervenções farmacêuticas (IF) encontradas no grupo experimental, 41,37% foram relacionadas ao ajuste de dose.

Outra intervenção farmacêutica de maior ocorrência foi quanto à prescrição do anticoagulante oral; a varfarina deveria ser administrada no primeiro dia de tratamento da TVP. Esta conduta, além de proporcionar melhor eficácia no tratamento, otimizava o tempo de internação do paciente no hospital e permitia melhor acompanhamento da resposta terapêutica, já que o início da ação terapêutica da varfarina é de aproximadamente três dias. Entretanto, este procedimento de início imediato do tratamento com a varfarina nem sempre foi seguido pelos médicos, cabendo ao farmacêutico alertar quanto à conduta clínica preconizada.

A intervenção farmacêutica consiste na identificação de algum problema encontrado na prescrição, levando a uma ação e documentação do problema, desta forma, foi realizado uma análise de intervenções documentadas de 31 farmácias no ano de 1995, sendo documentados 595 ocorrências, podendo ser distribuídas em: problemas na seleção do fármaco (50%), problemas clínicos (30,4%), erros da escrita da prescrição (10%) e necessidade de educar o paciente (9,7%). As alterações nas prescrições resultantes das intervenções realizadas diminuíram o custo em 65,8% (KNAPP, *et al.*, 1998).

Na descrição do estudo de McMULLIN, em um hospital universitário, onde participaram seis farmacêuticos que revisaram 5.590 medicações e identificaram 1.226 intervenções, observou-se que 79% destas intervenções

Nota da BCQ: No impresso, não constam as páginas 97, 98 e 99.

13/04/98, administrado pelo Centro de Vigilância Sanitária (CVS), que permite o controle do uso dos medicamentos e o conhecimento de seus efeitos sobre a saúde da população.

O principal efeito da varfarina é o aumento da tendência de sangramento, sendo que alguns fatores podem aumentar o risco, como idade superior a 70 anos, sangramentos, hemorragias gastrintestinais e doenças hepáticas. O risco de sangramento dos pacientes é muito maior nos primeiros meses de tratamento. Complicações de sangramentos ocorrem em 3- 10 % ao ano dos pacientes usando varfarina, entretanto, a maioria é sangramento menor, do tipo leve. O risco de sangramento ocorre conforme aumento do RNI, 50% dos episódios de sangramento menor ocorrem com RNI menor que 4,0 (CAMPBELL, *et al.*, 2001).

A varfarina apresenta estreita faixa terapêutica e potencial interação com alimentos e fármacos, devendo ser monitorada. As interações podem diminuir ou aumentar seu efeito anticoagulante. Os possíveis mecanismos de ação destas interações podem ser uma modificação no ligamento da varfarina com os sítios protéicos, causando uma inibição ou indução do metabolismo da varfarina, ou ainda, diminuição na absorção da vitamina K (LACY, 1998).

Os pacientes do presente estudo portadores de hipertireoidismo e insuficiência cardíaca congestiva, com propensão a sofrer eventos adversos, do tipo interação fármaco-doença, receberam uma atenção especial, sendo orientados e conscientizados quanto ao risco de intoxicação pela varfarina .

Estados de doenças severas afetam a resposta anticoagulante da varfarina, a disfunção hepática é uma dessas complicações. O fígado é o órgão mais importante na síntese de proteínas plasmáticas, incluindo os fatores da coagulação sanguínea. As doenças hepáticas causam alterações na hemostasia, incluindo prolongamento do tempo de protrombina (TP) (DERMIKAN, *et al.*, 2000).

A disfunção da tireóide tem sido relacionada à alteração da disposição de vários fármacos. Os efeitos da disfunção da tireóide na farmacocinética da varfarina não estão esclarecidos. Entretanto, sabe-se que no estado de

hipertireoidismo, a administração de varfarina prolonga o TP, aumentando a resposta do anticoagulante oral; este efeito se deve pela indução da tiroxina em modificar a cinética dos fatores de coagulação, ocorrendo uma diminuição dos fatores II, VII, IX e X. Com relação ao hipotireoidismo, há uma diminuição da resposta da varfarina e conseqüentemente, diminuição do TP; este mecanismo se deve à diminuição do catabolismo dos fatores de coagulação vitamina K- dependentes (DERMIKAN, *et al.*, 2000).

A resposta do anticoagulante oral pode aumentar em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), causando um aumento do TP. Um possível mecanismo responsável por esta interação é a congestão hepática induzida pela ICC. No entanto, a monitorização da relação normatizada internacional (RNI) pode aumentar a segurança e eficácia do anticoagulante oral (DERMIKAN, *et al.*, 2000).

A maior dificuldade do presente estudo foi quanto ao aspecto da educação sanitária, que tinha por objetivo adequar o paciente a uma alimentação saudável, rica em frutas e legumes. No entanto, nem sempre foi possível o paciente responder a esses cuidados, devido a problemas sócio-econômicos. Sendo assim, no processo de orientação adotou-se o conceito de comer moderadamente todos os alimentos, tendo como objetivo manter constante o nível de vitamina K no organismo.

A RAM fármaco-alimento pode ser encontrada na administração de varfarina concomitantemente com dietas ricas em vitamina K, interferindo na eficácia terapêutica. O aumento na ingestão de vitamina K pode diminuir o tempo de protrombina (TP). Em contraste, diminuição na ingestão de vitamina K é associada com potenciação da varfarina e uma tendência para sangramento, com conseqüente aumento do TP. Quando a quantidade de vitamina K na dieta permanece constante, independente do nível de consumo, poderá haver menos problemas em relação à dose de anticoagulante. Recomenda-se que pacientes que estão recebendo terapia com varfarina limitem sua variação diária de consumo de vitamina K em não mais que 250 a 500 mcg do normal ingerido (COURIS, *et al.*, 2000; WYNGAARDEM, 1990).

O grupo de compostos com propriedades semelhantes da vitamina K compreende os de origem vegetal (fitoquinonas) e os sintetizados por bactérias (menaquinonas). É tradicional denominar-se as fitoquinonas de vitamina K1 e as menaquinonas de vitamina K2. A forma sintética da vitamina K, antes denominada K3, atualmente é conhecida como menadiona (COURIS, *et al.*, 2000; WYNGAARDEM, 1990).

Os alimentos que contêm grandes quantidades de vitamina K são: maionese, brócolis, repolho, endívia, alface, espinafre, agrião, óleo de canola e soja, couve-de-bruxelas, pepino, couve, salsa e nabo. Alimentos que contêm moderadas quantidades de vitamina K são: margarina, aspargos, feijão, ervilha, soja, azeite, abacate, repolho vermelho e pickles (LACY, 1998; BOOTH, *et al.*, 1995).

No programa educacional destinado aos pacientes do presente estudo, o farmacêutico tomou as seguintes condutas: informou os profissionais que trabalhavam no grupo de estudo e acompanhamento de trombose e anticoagulação (GEATA); abordou o objetivo da consulta e o tempo que seria empregado na mesma, sendo que este tempo variava de quarenta minutos à uma hora, dependendo de cada paciente; praticou uma boa interação (comunicação) com o paciente evitando barreiras; aplicou linguagem de fácil compreensão; desenvolveu material educativo, como cartilhas explicativas; desenvolveu, aplicou e avaliou o trabalho educacional; aplicou educação continuada aos pacientes e seus familiares a respeito da anticoagulação oral; realizou seguimento clínico dos pacientes, dos resultados de exames, da dieta, da terapia com medicamentos e das diferentes enfermidades associadas à TVP. Dessa forma, o programa educativo foi constituído por consultas ambulatoriais, aplicação das informações por escrito (cartilha), aulas educativas e vídeo. Os objetivos principais deste trabalho foram:

- estabelecer uma relação ampla entre o paciente e a equipe multidisciplinar;
 - promover mudanças nas atitudes do paciente mediante ao seu tratamento, adequando-o ao seu estilo de vida;
-

- avaliar o grau de conhecimento em relação a sua doença e tratamento terapêutico.

A função do farmacêutico compreende não apenas a responsabilidade de que o paciente receba o medicamento correto que lhe foi prescrito, no momento correto e nas doses e condições corretas, como também a sua contribuição na detecção de qualquer efeito adverso que possa surgir em decorrência destes medicamentos. Além disso, a influência que o farmacêutico deve ter na utilização dos medicamentos, é a contribuição na prevenção de aparecimento de reações adversas que, por serem previsíveis, podem ser evitadas (ROA, 1993).

Os pacientes com tratamentos prolongados têm mais propensão a desenvolver RAM, sendo conveniente ensinar-lhes a identificar os primeiros sintomas associados a estes efeitos adversos. Embora nem sempre seja possível prevenir a ocorrência de efeitos adversos, o simples fato de estar atento para o seu aparecimento pode permitir a sua detecção precoce, minimizando a morbidade e a mortalidade (BATES, *et al.*, 1995; HAINES, 1998).

A experiência relatada por SPALEK E GONG, em um sistema integrado de saúde, descreve a estruturação do serviço de anticoagulação ambulatorial. O serviço teve por objetivo promover cuidados contínuos a pacientes, diminuir atendimento no setor de emergências, diminuir episódios de hospitalização e aumentar a satisfação e qualidade de vida ao paciente (SPALEK & GONG, 1999).

Neste estudo, o farmacêutico avaliou os pacientes; utilizou testes laboratoriais do tipo auto-controle (*point-of-care*) da anticoagulação para verificar o tempo de protrombina; obteve histórias de medicação; incluiu informação na adesão do paciente ao tratamento, por meio de informações verbais, por escrito e por vídeo. O profissional responsabilizou-se pela terapêutica farmacológica e reações adversas, realizando quando necessário, o ajuste de doses de anticoagulantes ou sugerindo a prescrição de vitamina K, e ainda, promoveu o controle do seguimento do paciente e programações de retorno ambulatoriais. Ressalta-se segundo SPALEK &

GONG, que o farmacêutico deveria gastar aproximadamente 80% do seu tempo para as atividades clínicas e 20% para as responsabilidades administrativas (SPAŁEK & GONG, 1999).

MORI, em 2002, estudou a repercussão de um programa educacional para melhorar a adesão ao tratamento do paciente hipertenso. O trabalho resultou em maior redução na pressão arterial sistólica e diastólica, do nível sérico de triacil-gliceróis e da relação entre cintura/quadril, além do aumento da excreção urinária de potássio em volume de 24 horas. Tais resultados indicam aumento de adesão ao tratamento, mediante o processo educativo (MORI, 2002).

Na orientação do paciente pelo farmacêutico no presente estudo, ocorreu significativo aumento do nível de conhecimento, do paciente em relação à doença. Isso se deve ao fato da aversão do paciente pela doença e ao risco de sangramento, que motivou seu interesse em compreender a trombose e seguir os cuidados terapêuticos. Assim, 67,4% dos pacientes foram classificados com o nível de conhecimento bom e somente 3,3% demonstraram baixo nível de conhecimento.

Devido ao baixo nível de escolaridade da maioria dos pacientes só foi possível incluir no aprendizado os conhecimentos básicos da doença, obtendo-se 100% de conhecimento nesta questão. Outro conhecimento adquirido em 100% pelos pacientes foi quanto ao risco de sangramento, provavelmente devido ao receio do evento adverso, como já foi citado anteriormente. Encontrou-se menor porcentagem de aprendizado quanto aos aspectos da atividade física e a automedicação, sendo esta última difícil de controlar, devido ao processo doloroso da TVP, correlacionado à administração de analgésicos. Coube ao paciente a administração de paracetamol como analgésico, fármaco de escolha no protocolo de TVP para o tratamento da dor; mesmo assim, os doentes relatavam o uso do paracetamol ou de outro fármaco ao farmacêutico ou médico.

Entre todas as questões avaliadas, observou-se que o farmacêutico contribuiu em aproximadamente 55% no aumento de conhecimento do tratamento terapêutico ao paciente.

Os depoimentos relatados por médicos e pacientes no decorrer do filme exposto sobre TVP, contribuíram muito para o programa educativo, promovendo discussão, questionamentos e troca de experiências entre os pacientes. Observou-se posteriormente ao vídeo, algumas alterações nos hábitos ou mudança do estilo de vida do paciente, como o uso de meias elásticas, exercício físico e diminuição do hábito de fumar.

O risco de eventos tromboembólicos e complicações são aumentados quando o paciente recebe tratamento inadequado de antitrombóticos. Assim, a chave da efetividade do tratamento ambulatorial é a educação dos pacientes. O programa educacional para ser efetivo precisa ser sistematicamente planejado e com objetivos específicos. O paciente deve adquirir conhecimento, prática e atitudes (HAINES, 1998). Existe uma relação entre o grau de conhecimento e o cumprimento do tratamento (BAPNA, 1989).

Aproximadamente 50% dos pacientes com doenças crônicas não aderem ao tratamento, devido ao não cumprimento das indicações médicas e de múltiplos fatores que podem afetar a adesão (*compliance*). Entre estes fatores são os mais comuns: a idade avançada do paciente; regime terapêutico complexo, polifarmácia; tratamentos prolongados; grau de comunicação médico-paciente; a presença de reações adversas aos medicamentos e o custo dos mesmos (VARGAS, *et al.*, 1991).

A adesão do paciente ao tratamento é melhorada se o mesmo é orientado por uma equipe multidisciplinar, sendo o farmacêutico um dos componentes desta equipe, capacitado para participar de forma ativa nos processos de educação dirigidos ao paciente, seja de forma individualizada ou coletiva (STORPIRTIS, *et al.*, 2000).

A cartilha "Compreendendo a Trombose" foi uma ferramenta indispensável na consulta farmacêutica, para alcançar os resultados almejados como: aumento do nível de conhecimento do paciente e a aderência do mesmo ao tratamento.

Materiais educacionais de fácil leitura combinados com instruções verbais podem reforçar o entendimento do paciente. O envolvimento dos

membros da família no processo educacional do paciente pode contribuir na promoção da aderência ao tratamento (NICHOLS-ENGLISH & POIRIER, 2000).

O hospital disponibilizou uma sala própria para o farmacêutico realizar a consulta e aplicar os questionários (entrevistas); este espaço é indispensável para um bom processo de comunicação entre o farmacêutico e o paciente. Ressalta-se que anteriormente a este estudo não havia espaço físico disponível para desenvolver a consulta farmacêutica.

A avaliação e a consulta farmacêutica deve ser feita face a face. O uso de uma área especial para a consulta é recomendado, especialmente quando as recomendações requerem maior tempo e privacidade (NICHOLS-ENGLISH & POIRIER, 2000).

Após seis meses de tratamento ambulatorial, o paciente com TVP do HU/USP recebia alta do tratamento com anticoagulantes orais, com exceção de alguns pacientes para os quais o médico determinava um tratamento mais prolongado. No término do tratamento com anticoagulante oral (ACO), o paciente era submetido a uma nova investigação de TVP, por meio do exame de Doppler. Durante o estudo verificaram-se dois eventos de trombose recorrente. A conduta tomada para estes casos foi manter a anticoagulação oral por mais alguns meses.

No estudo de ANDERSEN & HAMMERSTROM em 2002, foram observadas seis recorrências da TVP, mas não houve nenhuma complicação grave de sangramento. O tratamento da TVP por período prolongado (seis meses) com a varfarina é mais eficaz do que por período curto; porém, não há diferenças na frequência de sangramentos (KEARON, *et al.*, 2003).

Medidas profiláticas são adotadas aos pacientes com história de TEV, que estão submetidos a viagens aéreas ou de período prolongado, sendo que a imobilização que ocorre durante este período constitui um fator de risco da TEV recorrente. Recomenda-se como tratamento profilático a compressão mecânica, com meias elásticas, hidratação adequada e heparina de baixo peso molecular (HOSOI, *et al.*, 2002).

A não aderência ao tratamento é o maior problema de saúde pública conhecido por "epidemia invisível", e tem atingido 43% da população geral, 55% de idosos e 54% crianças e adolescentes. A taxa de não aderência varia com os diferentes estados das doenças, mas é especificamente alta em pacientes com doenças crônicas. Por exemplo, 125.000 doenças por ano têm sido atribuídas a não aderência ao tratamento de doenças cardiovasculares. Para os hipertensos, a taxa de não aderência tem sido reportada em 40% e, para artrite, em 55% a 70%. A não aderência tem mostrado diminuição da produtividade e aumento da morbidade das doenças e consultas médicas (NICHOLS-ENGLISH & POIRIER, 2000).

Apesar deste estudo não ter empregado nenhum método de avaliação, em relação à satisfação do paciente quanto ao método educacional empregado, foi possível observar nestes doentes grande contentamento e motivação durante o tratamento.

Verificou-se, em um serviço de anticoagulação, a percepção do paciente em relação às orientações do farmacêutico quanto ao uso de anticoagulantes. Percebeu-se alta importância quanto às informações dos níveis de varfarina no sangue e o seu uso apropriado, como também, os benefícios em reduzir as incidências de trombos ou problemas relatados com a varfarina. Os pacientes perceberam que os riscos de trombos ou sangramentos poderiam ser altos, se os mesmos não retornassem regularmente ao serviço de anticoagulação (NAU, *et al.*, 2000).

A orientação do farmacêutico ao paciente ambulatorial, em toda sua abrangência, poderia reduzir a ocorrência de resultados terapêuticos negativos em 53 a 63% e evitar custos anuais, diretamente relacionados a cuidados com a saúde, em 45,6 bilhões de dólares (JOHNSON & BOOTMAN, 1997).

Portanto, na educação sanitária, o farmacêutico tem como função promover a saúde e a prevenção de doenças que estejam relacionadas com a boa prática profissional, cooperando com o médico e outros profissionais sanitários, a fim de obter resultados que melhorem a qualidade de vida do paciente (PORTALFARMA, 2003; HEPLER & STRAND, 1990).

8. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos no presente estudo concluiu-se que:

8.1 A Atenção Farmacêutica (AF) aplicada aos pacientes portadores de trombose venosa profunda (TVP) no HU/USP foi efetiva. Houve a promoção do uso racional dos medicamentos utilizados, determinando-se os problemas relacionados aos mesmos, bem como o aumento do conhecimento dos pacientes sobre sua enfermidade;

8.2 Os pacientes com TVP neste estudo foram, na maioria mulheres, com baixo nível de escolaridade, idosos, não obesos, com TVP do tipo proximal e acometimento do membro inferior esquerdo;

8.3 O seguimento farmacoterapêutico dos pacientes, por meio de ferramentas específicas de trabalho, foi indispensável para a confiabilidade dos resultados obtidos;

8.4 Houve número elevado de intervenções farmacêuticas (IF) no grupo experimental (29 IF), sendo que a maioria delas estava relacionada a problemas clínicos, tais como ajuste de dose, descontinuidade do tratamento e acréscimo de medicação;

8.5 Os pacientes do grupo experimental que receberam IF apresentaram menor número de intoxicações (relação normatizada internacional (RNI) abaixo de 5) em relação ao grupo controle;

8.6 Com o programa de AF foi possível notificar as reações adversas medicamentosas (RAM) relatadas pelo próprio paciente, as quais foram tratadas e reversíveis;

8.7 Serviços de atendimento a pacientes com TVP, e que fazem uso de anticoagulantes orais, deveriam ter como uma de suas estratégias terapêuticas a aplicação de um modelo de Atenção Farmacêutica semelhante ao desenvolvido neste estudo, como forma de otimizar a farmacoterapia e reduzir riscos e custos.

9. PERSPECTIVAS

Considera-se que as atividades desenvolvidas pelo farmacêutico clínico devem ser estimuladas e estendidas a serviços de atendimento a pacientes, como forma de contribuir efetivamente com a melhoria de sua qualidade de vida.

No Brasil, assim como em outros países da América Latina, essas atividades têm evoluído na medida em que as Faculdades de Ciências Farmacêuticas incluem disciplinas tais como Farmácia Clínica Hospitalar e Atenção Farmacêutica, preparando assim profissionais capacitados para atender às necessidades atuais do mercado.

Com a atuação do farmacêutico no seguimento de protocolos clínicos, desenvolvimento de perfil farmacoterapêutico e educação ao paciente, há possibilidade de melhorar a qualidade de vida do doente e ainda proporcionar à administração hospitalar redução de custo com medicamentos usados inadequadamente, minimizando as reações adversas e número de internações por falta de adesão ao tratamento. Desta forma, a Atenção Farmacêutica, além de ser aplicada a pacientes com TVP, deve ser desenvolvida com outros grupos de pacientes tais como diabéticos, hipertensos, asmáticos, entre outros.

Com relação ao tratamento de pacientes com trombose venosa profunda (TVP), considera-se viável implantar o tratamento domiciliar com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e anticoagulantes orais (ACO), no caso de hospitais de médio e grande porte como forma de promover a qualidade, comodidade, segurança, efetividade no atendimento ao paciente e diminuição do custo hospitalar com exames laboratoriais e internações.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1

**PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES EM TRATAMENTO DE
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP)**

Nome: _____ Sexo: Feminino Masculino

Nºatendimento: _____ Registro _____

Hospitalar: _____ Telefone: _____

Escolaridade: _____

PERÍODO DE INTERNAÇÃO: ___/___/___ até ___/___/___ LEITO: _____

PERÍODO DO USO DE ANTICOAGULANTE: ___/___/___ até ___/___/___

(____ dias) ÓBITO

FATORES DE RISCOS:

Anticoncepcional oral	Insuficiência cardíaca congestiva	Restrição prolongada ao leito
Anestesia geral	Idade: ___ <input type="checkbox"/> > 40 anos * <input type="checkbox"/> > 60 anos	Retocolite ulcerativa
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	Ileíte regional	Síndrome Nefrótica
Cirurgia prolongada > 60 minutos	Imobilização	Tempo de cirurgia
Cirurgia ortopédica quadril/joelho	Infarto Agudo do Miocárdio	Trauma
Diabetes	Infecção grave	* Trauma grave
Doença auto imune	Neoplasia	Traumatismo raquimedulares
Eclâmpsia, pré- eclâmpsia	Peso: ___(Kg) dividido por Altura: ___(m) ao quadrado. Resultados superiores a 35 indicam obesidade	Trombofilia
Fatores genéticos	Paralisia de membros inferiores	* TVP / Embolismo Pulmonar (EP) + 2 anos
Grandes queimados	Prostatectomia transversa/ Grandes cirurgias para câncer	TVP / EP a menos de 2 anos
Gravidez; puerpério	Quimioterapia	Varizes de grosso calibre
Outros:		
alto risco (5 ou mais pontos)	médio risco (2 - 4 pontos)	baixo risco (0- 1 ponto)
- itens sombreados = alto risco	- cada item = 1 ponto	- itens em negrito devem ser abordados na consulta
- itens com (*) = 2 pontos		

HISTÓRIA CLÍNICA:

Resultado do Doppler: TVP (local): _____ proximal distal

ANTICOAGULANTES EM USO:

Heparina não fracionada (HNF) Heparina fracionada (HF)

Data							
Posologia							

Data							
Posologia							

VARFARINA

Data							
Posologia							

Data							
Posologia							

Alergia a algum medicamento ou alimento? sim não

Qual? _____

REAÇÕES ADVERSAS:

plaquetopenia reações alérgicas hemorragia hematomas

osteoporose outros: _____

Conduta clínica: _____

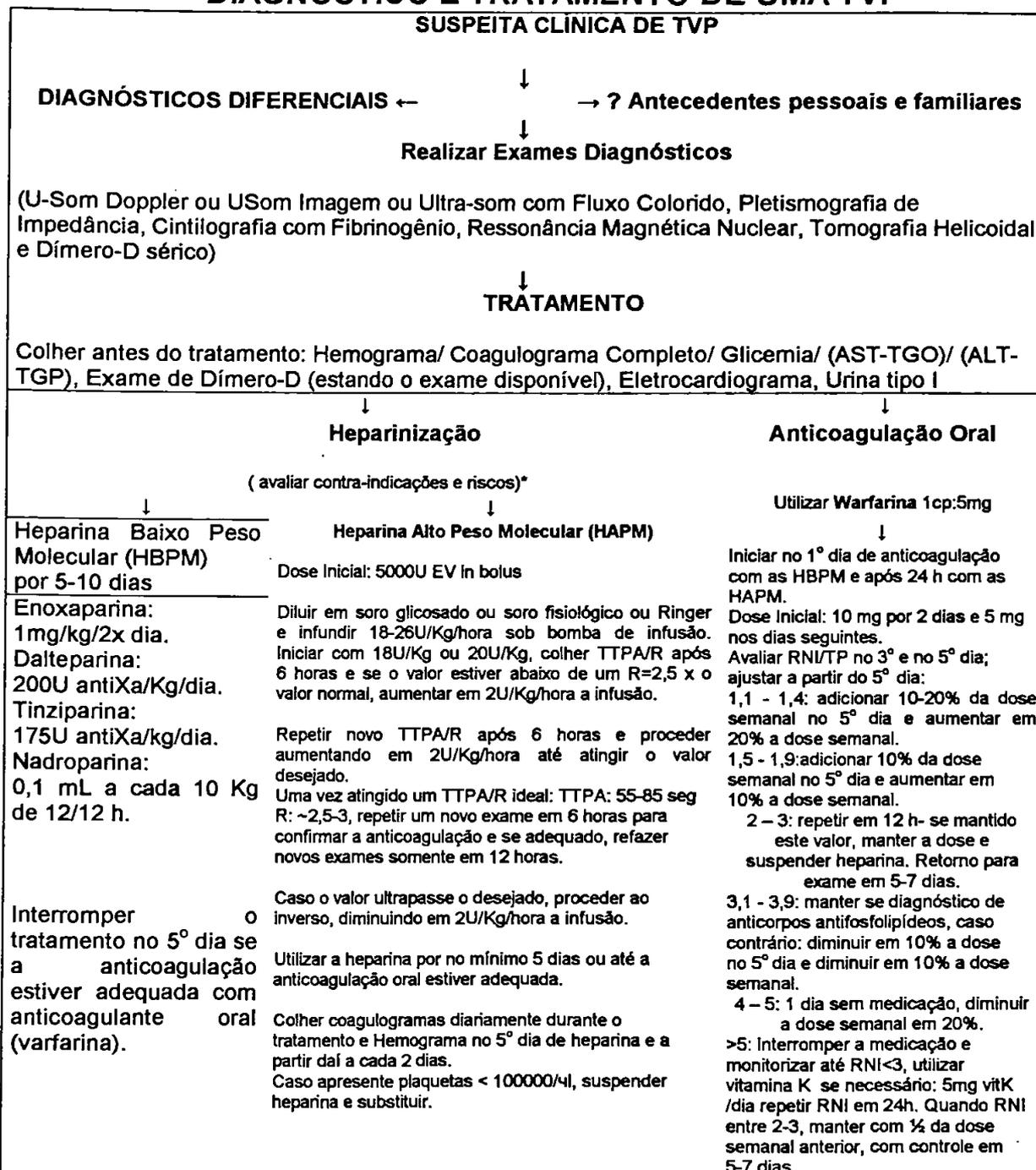
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**EXAMES LABORATORIAIS:**

EXAMES / DATA							
TP							
RNI							
TTPA							
R							
Plaquetas							
Fibrinogênio							

TP= tempo de protrombina; RNI= relação normalizada internacional; TTPA= tempo de tromboplastina parcial ativado; R= relação (tempo obtido com o plasma do doente e o tempo de um pool de plasmas de indivíduos normais).

10.2 ANEXO 2

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE UMA TVP



*cirurgia nas 2 semanas anteriores, Sgto TGI ou TGU, AVC até 2 semanas anteriores, Plaquetas<150000/, Dças com risco de Sgto.

10.5 ANEXO 5
CARTILHA: "COMPREENDENDO A TROMBOSE"

COMPREENDENDO A TROMBOSE

Esta cartilha tem por objetivo proporcionar ao paciente com Trombose Venosa Profunda (TVP) maior adesão ao tratamento, como também diminuição das efeitos adversos e reincidência de TVP.

Autoras: Elvii Márcia Souza - Farmacêutica do Serviço de Farmácia HU/USP; Taia Andrade Domingues e Karina Moraes Kisz - Acadêmicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP

Colaboração: GEATA (Grupo de Estudo e Acompanhamento de Trombose e Anticoagulação) da HU/USP e Serviço de Farmácia HU/USP

Ilustrações: Liza Andrade Domingues

Apoio:

CLEXANE
ENGELHARMA SÓCIA

ano - 2001



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HU/USP



NOME:

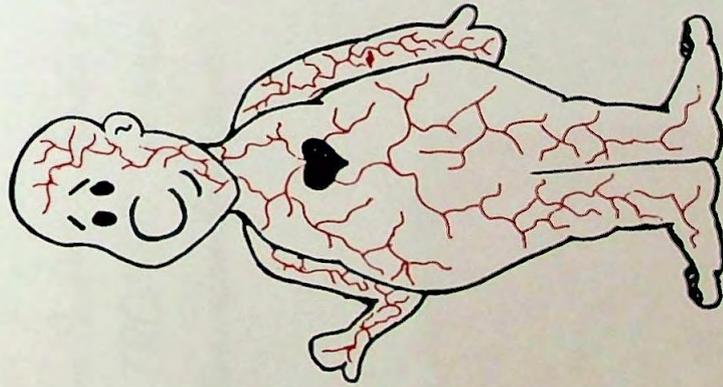
Para que o seu tratamento tenha sucesso é preciso ler atentamente essa cartilha, que explica:

- o que é **TROMBOSE**
- os remédios usados para tratar essa doença
- os cuidados que você deve tomar durante o tratamento.

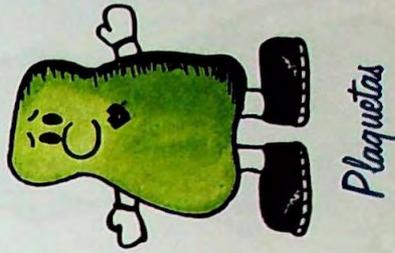


CONHECENDO A CIRCULAÇÃO DO SANGUE

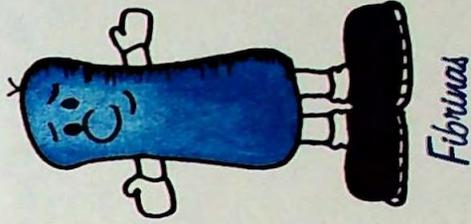
O SANGUE POSSUI ALGUNS COMPONENTES,
VAMOS APRESENTAR TRÊS DELES:



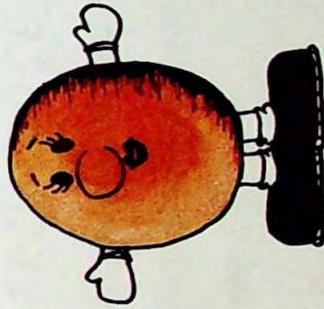
O nosso corpo possui veias,
artérias e vasos por onde passa o
sangue.



Plaquetas



Fibrinas



Hemácias

AGORA, VOCÊ VAI ENTENDER O QUE É A TROMBOSE

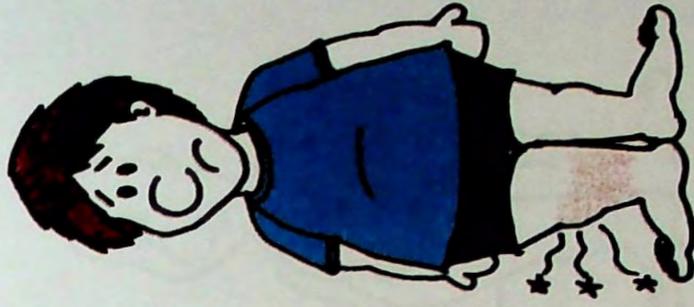
Quando os componentes do sangue (hemácia, plaqueta e fibrina) se juntam formam um **TROMBO**, que causa entupimento da veia impedindo o bom andamento do sangue.



Essa doença é conhecida por **TROMBOSE VENOSA**, geralmente ocorre nas veias das pernas, mas pode acontecer em qualquer outra parte do corpo.

Os sintomas mais comuns são:

- inchaço
- dor



A TROMBOSE É MAIS COMUM EM ALGUMAS PESSOAS COMO:

RISCOS DA TROMBOSE

Idosos, Gestantes e Obesos



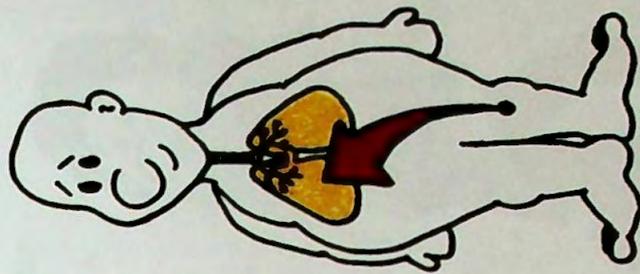
Pacientes pós-cirúrgicos



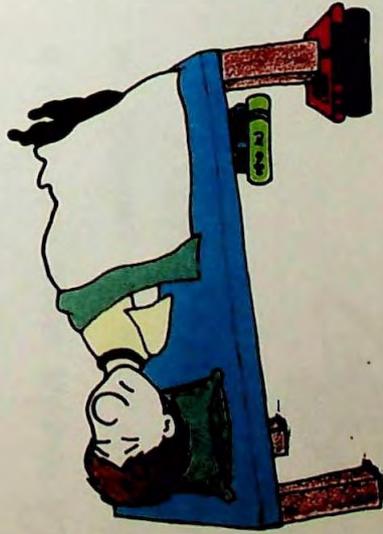
Pessoas que ficam muito tempo na cama



Você deve seguir corretamente as orientações dos profissionais, pois um trombo parar no pulmão e prejudicar a sua respiração.



ALGUNS CUIDADOS QUE VOCÊ DEVE TOMAR DURANTE O TRATAMENTO:



Nos primeiros 7 dias ficar em repouso absoluto com a perna um pouco acima do nível do corpo, podendo estar elevado os pés da cama.

Após os 7 dias de tratamento, você poderá voltar a andar. E se a perna voltar a inchar deve-se fazer repouso.

- O médico poderá orientá-lo quanto ao uso de meias elásticas para diminuir o inchaço e aumentar a circulação.

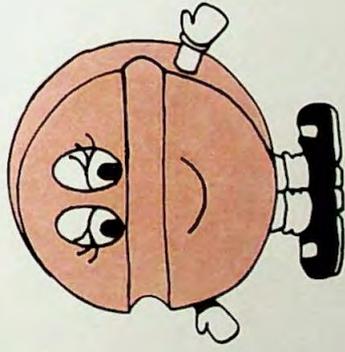
- A meia deve ser colocada logo pela manhã.

- Para comprar a meia do tamanho ideal você deve medir a largura do tornozelo e da "batata da perna".

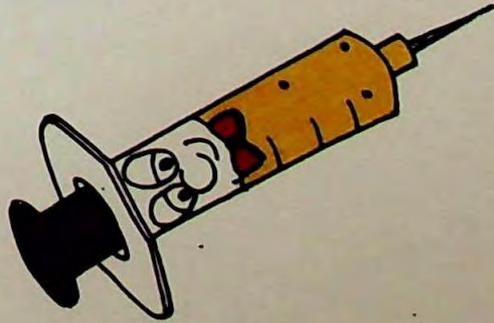


SAIBA UM POUCO MAIS SOBRE OS REMÉDIOS USADOS PARA TRATAR E PREVENIR A TROMBOSE VENOSA

Os remédios usados para tratar a trombose venosa são conhecidos por **ANTICOAGULANTES**.



Eles agem impedindo a formação de trombos, ou que esses se tornem maiores, e ainda ajudam o organismo a dissolvê-los.



Um dos seus efeitos indesejáveis é o **SANGRAMENTO**, que poderá ocorrer pelo nariz, fezes, urina ou suor no corpo (hematomas).

EVITE SANGRAMENTOS:

- utilize escovas de dente com cerdas macias
- cuidado com atividades ou esportes que possam causar algum tipo de ferimento

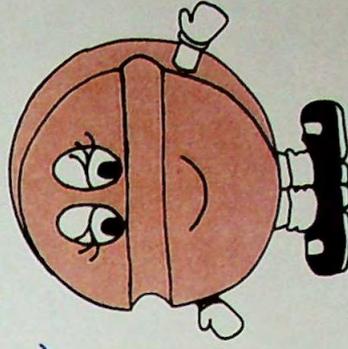


VOCÊ IRÁ TOMAR JUNTO COM A HEPARINA
UM OUTRO ANTICOAGULANTE QUE É A
VARFARINA, CONHECIDO TAMBÉM POR MAREVAN®.

ENTRE OS REMÉDIOS ANTICOAGULANTES
EXISTEM AS HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR
SUBSTÂNCIA RESPONSÁVEL PARA TRATAR A SUA DOENÇA.

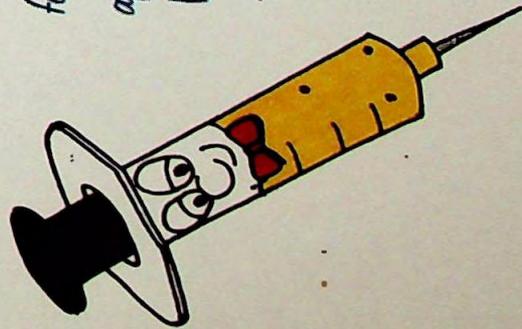
Esse remédio é apresentado na forma de comprimido.
No início do tratamento você irá tomar _____
comprimidos uma vez ao dia.

Você irá tomar esse remédio por longo
período (06 meses).



Esse remédio pode ser apresentado na
forma de seringa pronto para ser
aplicado.

Você irá aplicar a injeção de _____
_____ por _____ dias.



CUIDADOS COM O MAREVAN®.

- Quando se toma um remédio junto com outro, poderá aumentar ou diminuir o efeito de um deles.

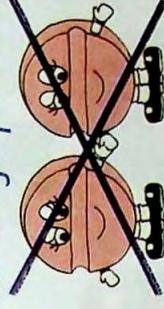
Assim, quando se toma o Marevan® junto com outro remédio poderá:

- aumentar o efeito do Marevan® causando sangramentos ou;
- diminuir o efeito do Marevan® voltando o aparecimento da trombose.

Não tome qualquer remédio por conta própria.

Tome o remédio com água, meia hora antes das refeições e sempre no mesmo horário.

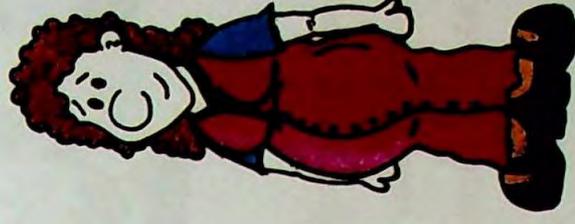
Caso se esqueça de tomar o remédio, tome-o logo que lembrar, mas NUNCA DOBRE A DOSE!



SOMENTE PARA AS MULHERES:

Cuidado: NÃO ENGRAVIDAR

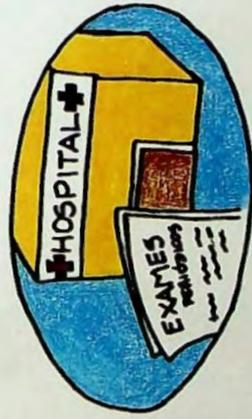
durante o tratamento com a varfarina, pois esse medicamento pode causar malformação fetal.



CUIDADOS QUE VOCÊ DEVE TOMAR COM A ALIMENTAÇÃO.

Você terá que voltar ao hospital para coleta de sangue, onde serão realizados alguns exames de controle da circulação.

Esses exames são conhecidos por RNI.



Através dos resultados dos exames poderá ser alterado a dose do remédio.

Alimentos que contêm a vitamina K podem diminuir o efeito do remédio Marevan[®], podendo voltar a trombose.

Assim, você deve EVITAR comer os alimentos descritos

abaixo:

aspargos, brócolis, espinafre, agrião, repolho, repolho vermelho, salsa, alface, couve, couve-de-bruxelas, pepino, nabo, maionese, margarina, óleos (canela, soja e oliva), feijão, ervilha, endívia, abacate.



VOCÊ DEVE TOMAR ALGUNS CUIDADOS COM A SUA SAÚDE:

Outros alimentos contêm a vitamina K em quantidades menores.

Assim, você deve **COMER SOMENTE UM POUQUINHO.**

Seguem abaixo esses alimentos:

figado, peixe, carne de porco, bacon, manteiga, queijo, chá verde, café, gema de ovo e arroz.



Evitar fumar e tomar bebidas alcoólicas.



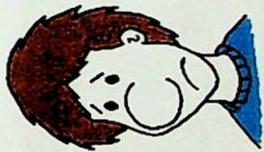
Evitar comer doces e frituras.



Praticar exercícios leves, como a caminhada.

CASO VOCÊ PRECISE DE UMA ORIENTAÇÃO
OU EM CASOS DE EMERGÊNCIA SEGUIE
ABAIXO O TELEFONE PARA CONTATO:

Não fique TRISTE e não tenha MEDO!



Se você seguir as orientações dos profissionais...



...você terá uma qualidade de
vida melhor!!



Telefone de contato:

Obs.: Ande sempre com o seu cartão de anticoagulação.

10.6. ANEXO 6

Nome: _____
 Rh: _____

MAREVAN [®] (varfarina)								
Data	Posologia	2ª feira	3ª feira	4ª feira	5ª feira	6ª feira	Sábado	Domingo
		⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
		⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
		⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
		⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

● Sim ⊕ Não

TELEFONE PARA INFORMAÇÕES: 212.7711 (ramal 9331)

MÉDICO: _____ FARMACÊUTICO: _____

IMPORTANTE: 4 Retornar esta ficha na próxima consulta

4 Anotar no verso alguma reação não desejável com o remédio

10.7. ANEXO 7**RECEITUÁRIO**

Nome: _____

Meia elástica modelo ¾ (meia até o joelho) de média compressão .

Tamanho: medir a circunferência antes do joelho, a panturrilha “batata da perna” e tornozelo.

Modo de usar:

- ✓ Colocar a meia pela manhã.
- ✓ Se for necessário mude alguns hábitos como tomar banho pela manhã, pois a perna poderá inchar e dificultar a colocação da meia. Caso necessário faça repouso com as pernas elevadas para diminuir o inchaço, em seguida coloque a meia.
- ✓ Após o uso lave as meias com água e sabão.

Médico responsável

10.8. ANEXO 8
CARTÃO DE ANTICOAGULAÇÃO

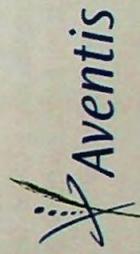
Você deve andar com este cartão e sempre apresentá-lo aos profissionais de saúde (médicos, dentistas) para que os mesmos sejam informados sobre as doses dos medicamentos prescritos, os resultados dos exames e as possíveis interações medicamentosas que possam vir ocorrer .

ELABORAÇÃO

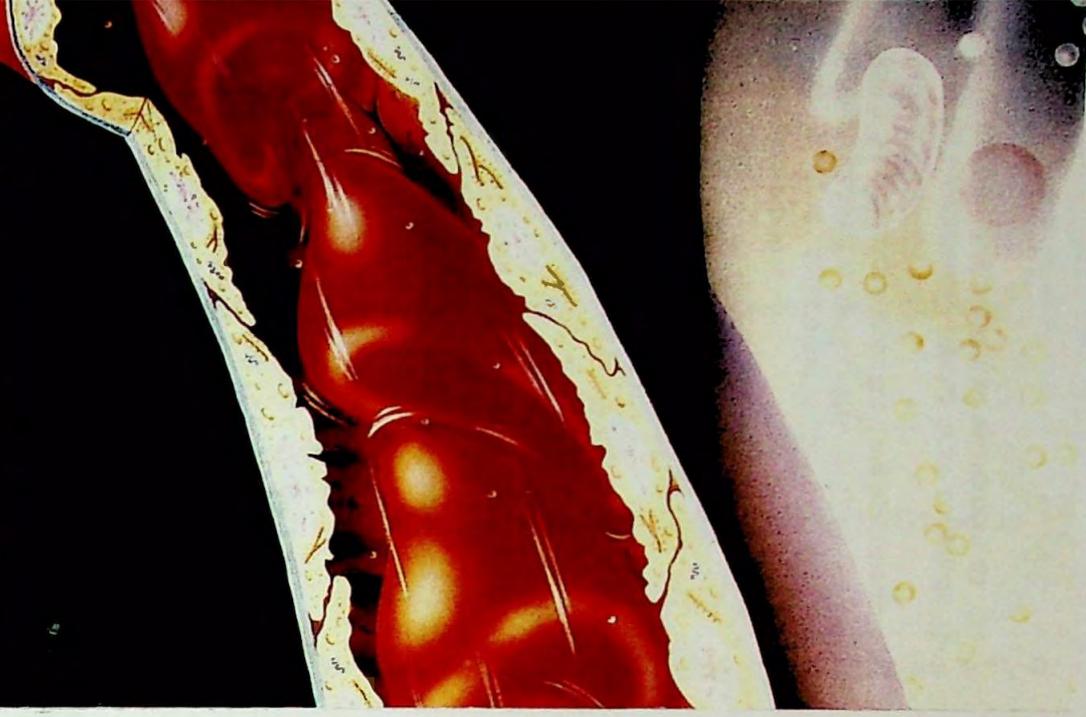
GEATA

(Grupo de Estudo e Acompanhamento de Trombose e Anticoagulação) e Serviço de Farmácia do Hospital Universitário de São Paulo - HU/USP.

APOIO



CARTÃO DE ANTICOAGULAÇÃO



10.9. ANEXO 9

Avaliação educacional antes de aplicar o processo educativo

1. O que você sabe sobre a sua doença? – 01 ponto
2. O que você está sentindo em relação à perna doente?– 01 ponto
3. Como você está fazendo o repouso em casa?– 01 ponto
4. Alguém te orientou quanto ao uso de meias elásticas? Se sim, o que foi orientado? – 01 ponto
5. Alguém te orientou quanto à prática de exercícios físicos? Se sim, o que foi orientado?– 01 ponto
6. Você faz algum uso de medicamento por conta própria? Se sim, qual medicamento? – 01 ponto
7. Como você toma o anticoagulante oral e em qual horário? – 01 ponto
8. Qual a dose de anticoagulante que você está tomando? – 02 pontos
9. Você sabe como proceder se esquecer de tomar o medicamento? Se sim, como faria? – 01 ponto
10. Você sabe qual é a principal reação não desejada do anticoagulante oral?Se sim, qual? – 01 ponto
11. Você conhece quais são os alimentos que interagem com o anticoagulante oral? Se sim, quais são os alimentos? – 01 ponto.

10.10. ANEXO 10**Avaliação educacional depois de aplicar o processo educativo**

1. O que você sabe sobre a sua doença? – 01 ponto
2. O que você está sentindo em relação à perna doente?– 01 ponto
3. Como você está fazendo o repouso em casa?– 01 ponto
4. Você se adaptou com o uso de meias elásticas? – 01 ponto
5. O que você tem feito de exercícios físicos? – 01 ponto
6. Você fez algum uso de medicamento por conta própria? Se sim, qual medicamento?– 01 ponto
7. Como você toma o anticoagulante oral e em qual horário? – 01 ponto
8. Qual a dose de anticoagulante que você está tomando? – 02 pontos
9. Você se recorda ter esquecido de tomar algum dia o medicamento?Se sim, o que você fez?– 01 ponto
10. Você sabe qual é a principal reação adversa do anticoagulante oral?Se sim, qual? – 01 ponto
11. Que tipo de alimento você tem ingerido durante esses dias? – 01 ponto.

10.11. ANEXO 11
ESQUEMA DE CONSULTA



<p>ESQUEMA DE CONSULTA</p>		

10.12 ANEXO 12

AVALIAÇÃO DO TRABALHO EDUCACIONAL

Nome _____ RH _____

Data/Evolução	Pontuação	1º Avaliação	2º Avaliação
Aspectos gerais sobre a doença	1 (sim)		
Aspectos clínicos do membro acometido	1(melhorou); 0 (sem alterações ou piorou)		
Repouso	1 (sim)		
Meias elásticas	1 (sim)		
Atividade física (caminhada; natação)	1 (sim)		
Tratamento terapêutico	Automedicação: 1 (não)		
	Horário de Administração: 1 (sim)		
	Dose adequada: 2 (sim)		
	Esqueceu de tomar: 1 (não)		
Reações adversas (conceito)	1 (sem reações)		
Alimentação	1 (sim)		
Pontuação	12 pontos		

10.13. ANEXO 13**ORIENTAÇÃO AOS PACIENTES****DE ALTA****DO TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP)**

- Praticar exercícios leves como a caminhada e a natação.
- Usar meias elásticas modelo $\frac{3}{4}$ de média compressão.
- Não fumar. A nicotina do cigarro pode prejudicar a sua circulação.
- Procurar manter o peso proporcional a sua altura. Pessoas obesas têm maior predisposição à trombose.
- Quando ficar sentado por longo tempo, como em viagens de ônibus, avião ou em outra situação, procure levantar e movimentar-se a cada hora para estimular a circulação sanguínea.
- Se a perna inchar, deve-se fazer pequenos repouso com as pernas elevadas.
- Se precisar passar por procedimentos cirúrgicos, há tratamento preventivo da trombose antes e depois da cirurgia. Informe o seu médico que você já teve trombose.

Outras informações, somente para mulheres:

- Se ficar grávida comunique o seu médico; nesses casos deve-se realizar a prevenção da trombose.
- Não faça uso de anticoncepcionais e tratamento de reposição hormonal; os hormônios podem propiciar o aparecimento da trombose.

Farmacêutico

10.14 ANEXO 14
TERMOS DE CONSENTIMENTO



hospital universitário
universidade de são paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEL

1. NOME DO PACIENTE _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____
SEXO M F
DATA DE NASCIMENTO _____/_____/_____
ENDEREÇO _____ Nº _____ APTO _____
BAIRRO _____ CIDADE _____
CEP _____ TELEFONE _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: Eleni Márcia de Souza
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : 23.742.593 SEXO: M F
DATA DE NASCIMENTO 16/09/72
ENDEREÇO: R. Dra Renato Paes de Barros, Nº 550 - APTO 61 B
BAIRRO: Itaim Bibi _____ CIDADE : São Paulo
CEP: 04530-000 TELEFONE : 9643-2397

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

Registro no CEP: Projeto nº 433/03.

1. TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA : Atenção Farmacêutica a pacientes portadores de trombose profunda (TVP) no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

2. PESQUISADOR : Eleni Márcia Souza
CARGO/FUNÇÃO: Farmacêutica _____ INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 16824
ÁREA DO HU: Serviço de Farmácia _____

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA
SEM RISCO x RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: _____



hospital universitário
universidade de são paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS - INFORMAÇÃO

Eu _____ concordo em participar do estudo que será realizado no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

O estudo avaliará o tratamento ambulatorial do paciente com trombose. O paciente será atendido por um farmacêutico, que explicará o que é a doença; como tratar e prevenir a doença. O paciente poderá assistir aulas e vídeo sobre a trombose.

Caso o paciente não concorde, o mesmo tem liberdade de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à assistência médica.

Declaro que, após entender o que me foi explicado, aceito participar do estudo.

SÃO PAULO, _____ DE _____ DE 20 _____.

Assinatura do paciente

Assinatura resp. da pesquisa.

10.15. ANEXO 15**COMUNICADO**

À enfermagem,

Os pacientes internados com trombose venosa profunda (TVP) ou doenças cardiovasculares são tratados com anticoagulantes orais (varfarina); os quais, atualmente, são administrados em horário não padronizado pelo hospital.

Recomenda-se administrar a varfarina em jejum pela manhã, otimizando uma melhor absorção do fármaco e efetividade do mesmo.

Desde já, agradecemos.

GEATA

(Grupo de Estudo e Acompanhamento de Trombose e Anticoagulação).

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOLLAHI, M.; CUSHMAN, M.; ROSENDAAL, F.R. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* , v.89, suppl.3, p.493-8, 2003.

AGENO, W.; PIANTIANIDA, E.; DENTALI, F.; MERA, V.; SQUIZZATO, A.; MARCHESI, C.; STEIDL, L.; VENCO, A. Weight gain after acute deep venous thrombosis: a prospective observational study. *Thrombosis Res.*, v.109, supl.1, p. 31-5, 2003.

AGNELLI, G. Venous Thromboembolism and cancer a two-way clinical association. *Thrombosis Haemostasis*, v.78, p.117-20, 1997.

ALBRIGHT, J.; GUZMAN, C.; ACEBO, P.; PAIVA, D.; FAULKNER, M.; SWANSON, J. Readability of patient education materials: implications for clinical practice. *Appl Nurses Res*, v.9, p.139-143, 1996.

ANDERSEN, I.A.; HAMMERSTROM, J. Warfarin treatment of venous thromboembolism. *Tidsskr Nor Laegeforen*, v.122, n.10, p.1012-6, 2002 apud MEDLINE. Disponível em : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

ANDERSON, D.R; O' BRIEN, B.J.; LEVINE, M.N.; ROBERTS, R.; WELLS, P.S.; HIRSH, J. Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Annals of Internal Medicine*; v.119, p.1105-1112, 1993. Acesso em: 16/09/03.

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION . Committees of the pentasaccharide orthopedic prophylaxis studies. Fondaparinux vs enoxaparin

for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. Archives of Internal Medicine, v. 162, p. 1833-1840, 2002.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASPH Guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. American Journal of Health-System Pharmacy, v.53, p.1713-6, 1996.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASPH Guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. American Journal of Health-System Pharmacy, v.52, p.417-9, 1995.

ANSELL, J.E. Managing oral anticoagulant therapy: optimizing patient outcomes. American Society of Hematology, v.26, p.275-283, 2000.

ANTICOAGULATION. Warfarin Dosing Algorithm. Disponível em: <http://www.med.umich.edu>. Acesso em: 28/09/03.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA. Plan Estratégico para el desarrollo de la atención farmacéutica. Disponível em <http://www.portalfarma.com>. Acesso em: 18/10/03.

AUN, R. **Prevenção e tratamento da trombose venosa profunda**. 1 ed. São Paulo: Lemos, 2003. 46p.

AUN, R. **Trombose Venosa Profunda**. 1 ed. São Paulo: Lemos, 2002. 10-11p.

BAPNA, J.S. Education on the concept of essential drugs and rationalized drug use. Clinical Pharmacology Therapy, v.45, suppl.3, p.217-219, 1989.

BARON, R.M.; GOLDBABER, S.Z. Deep venous thrombosis: outpatient management is now FDA approved. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v.7, p. 113-122, 1999.

BATES, D.W.; CULLEN, D.J.; LAIRD, N.; PETERSEN, L.A.; SMALL, S.D.; SERVI, D.; LAFFEL, G.; SWEITZER, B.J.; SHEA, B.F.; HALLISEY, R.; VANDER, V.M.; NEMESKAL, R.; LEAPE, L.L.; Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *The Journal of the American Medical Association*, v.274, n.11, p 29-34, 1995.

BAUER, K. The Pentamaks study: comparison of the first synthetic factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin (LMWH) the prevention of venous thromboembolism (VTE) after elective major knee surgery. *Blood Journal American Society Hematoly*, v.96, Abstract 2111, 2000.

BERGMAN, U.; WIHOLM, B.E. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v.20, p.193-200, 1981.

BERMEJO, T.; De JUANA, P.; GARCIA, B., AREAS, V.; ILLESCAS, L.; TOLMO, M.D.; MARÍN, J. Educación sanitaria. Experiencia en el Area de Salud. *Rev O.F.I.L*, v.3, p. 165-173, 1991.

BEYTH, R.J.; QUINN, L.; LANDEFELD, C.S. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. *Annals of Internal Medicine*, p.687-695, 2000.

BICK, R.L.; KAPLAN, H. Current Concepts of Thrombosis. Prevalent Trends for Diagnosis and Management. *Medicine Clinical Northeast American*, W.B.Saunders, v.82, n.3, p. 613-6, 1998.

BLOEMENLAMP, K.W.; HELMERHORST, F.M.; ROSENDAAL, F.R.; VANDENBROUCKE, J.P. Thrombophilias and gynaecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, v.17, n.3, p.509-28, 2003.

BOOTH, S.L.; SADOWSKI, J.A.; PENNINGTON, J.A. Phylloquinone (Vitamina K1) content of foods in the U.S. Food and Drug Administration's Total Diet Study. *Journal Agricul Food Chemistry*, v.43, p.1574-79, 1995.

BOUVET, E. Needle-stick injuries in health-care workers. An international survey. *Clinical Safety Forum*, n.1, p.1-11, 1999.

BREDBERG, E.; ANDERSSON, T.B.; FRISON, L., THURESSON, A.; JOHANSSON, S.; ERIKSSON-LEPKOWSKA, M.; LARSSON, M.; ERIKSSON, U.G. Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, has a low potential for cytochrome P450-mediated drug-drug interaction. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 42, n.8, p.765-77, 2003.

BROWSE, N.L.; BURNAD, K.G.; IRVINE, A., WILSON, N.M. **Diseases of the Veins**. 2 ed., London: Arnold, 1999. 249-89p.

BULLER, H.R. Outpatient therapy with low-molecular-weight heparins: new perspectives for treatment of deep vein thrombosis. *Haemostasis*, v.28, suppl. 3, p.91-4, 1998.

BURK, C.D.; MILLER, L.; HANDLER, S.D., COHEN, A.R. Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy. *Pediatrics*, v.89, p.691-5, 1992.

CAMPBELL, P.; ROBERTS, G.; EATON, V.; COGHLAN, D.; GALLUS, A. Managing warfarin therapy in the community. *Aust Prescription*, v.24, p.86-9, 2001.

CARANASOS, G.J. Drug-associated deaths of medical inpatients. *Archives of Internal Medicine*, v.136, p.872-5, 1976.

CARTER, C.; GENT, M. The epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism. In: HULL, R.D; RASKOB, G.E; PINEO, G.F., eds. *Venous Thromboembolism: An evidence-based Atlas*. Armonk: Futura, 1996, p.3-20.

CARTER, C.; GENT, M. The epidemiology of venous thrombosis. In: COLMAN, R.; HIRSH, J.; MARDER, V.; SALZMAN, E., eds. *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1982, p.805-819.

CASAI, P.; LUCEROS, A.S.; MESCHENGIESER, S., FONDEVILA, C.; SANTARELLI, M.T.; LAZZARI, M.A. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. *American Journal Hematology*, suppl.36, p.1-188, 1980.

CASTRO, S.M. Chronic venous insufficiency of the lower limbs and its sócio-economic significance. *Internal Angiology*, v.10, p.152-7, 1991.

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. O que é farmacovigilância? Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br>. Acesso em: 12/05/00.

CIPOLLE, R.J.; STRAND, L.M.; MORLEY, P.C. **Pharmaceutical care Practice**. New York: McGraw-Hill; 1998.

CHOONARA, I.A.; MALIA, R.G.; HAYNES, B.P. The relationship between inhibition of vitamin K 1,2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *British Journal Clinical Pharmacology*, v.25, p.1-7, 1988.

CLASSEN, D.C.; PESTOTNIK, S.L.; EVANS, R.S., *et al.* Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA, v.277, p.301-6, 1997.

COCCHERI, S.; PALARETI, G.; COSMI, B. Oral Anticoagulant therapy for heart disease: results in actual cardiology. Can Journal Cardiology, v.16, p.153-61, 2000.

CÓDIGO DE ÉTICA DA PROFISSÃO FARMACÊUTICA. Resolução nº 290 de 1996. Conselho Federal de Farmácia. Brasília. Capítulo III do exercício profissional, Artigo 15, par. VI.

COLLIGNON, F.; FRYDMAN, A.C.H.; OZOUX, M.L., ROUX, Y.L.; BOUTHIER, J.; THÉBAULT, J.J.. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins-dalteparin, enoxaparin and nadroparin-administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). Thromb Haemost., v. 73, n.4, p.630-40, 1995.

COLWELL, C. W.; BERKOWITZ, S. D.; DAVIDSON, B.L.; LOTKE, P.A.; GINSBERG, J.S.; LIEBERMAN, J.R.; NEUBAUER, J.; MCELHATTAN, J.L.; PETERS, G.R.; FRANCIS, C.W. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor with enoxaparina for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. A randomized, double-blind study. Journal of Thrombosis Haemostasis, v.1, n.10, p.2119-2130, 2003.

CONSENSO DE GRANADA. Problemas relacionados com los medicamentos. Pharmaceutical Care Esp., v.1, p.107-112, 1999 apud UTHURRY, N.S.; SALDE, V.C., coorg. Introducción Práctica a la atención farmacéutica. Curso de postgrado. Universidade de Granada. España 2001.

CONSENSUS CONFERENCE. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Journal of the American Medical Association*, v.256, p.744-9, 1986.

CONSENSUS CONFERENCE ON ANTITHROMBOTIC THERAPY. Sixth ACCP. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, v.119, p.132S-175S, 2001.

COURIS, R.R.; TATARONIS, G.R.; DALLAL, G.E.; BLUMBERG, J.B.; DWYER, J.T. Assessment of healthcare professionals knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutriente interactions. *Journal of the American College of Nutrition*, v.19, n.4, p.439-445, 2000.

COUTO, A.A.; COUTO, D.S.; ASSAD, J.A.R. Complicações dos antitrombóticos. *Arquivos brasileiros de medicina*, v.72, n.3, p. 109-110, 1998.

COUTURAUD, F.; GRAND`MAISON, A.; KEARON, C. Optimal duration of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *Presse Medicine*, v.29, n.24, p.1379-85, 2000 apud MEDLINE. Disponível em : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

DADER, M.J.F.; ROMERO, F.M. La atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidad y estrategias para su puesta en marcha. *Pharmaceutical Care Esp*, v.1, p.52-61, 1999.

DAVIES, D.M. Detection and investigation of Adverse Drug Reactions. In: DAVIES, D.M. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Medical Oxford Publications, 1981.

DEITCHER, S.R.; OLIN, J.W.; BARTHOLOMEW, J.B. How to use low-molecular weight heparin for outpatient management of deep vein thrombosis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 66, n.6, p.329-331, 1999.

DERMIRKAN, K.; STEPHENS, M.A.; NEWMAN K.P.; SELF, T.H. Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states. *South Medical Journal*, v.93, n.5, p.448-445, 2000.

DUNN, A.S.; COLLER, B. Outpatient treatment of deep vein thrombosis: translating clinical trials into practice. *American Journal Medicine*, v.106, p.660-669, 1999.

ERDMAN, S.M. Tromboembolismo Disorders. In: DIPIRO, J.T., TAL, *et al.* *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 3 rd. Connecticut: Appletn & Lange; 1996, p.99-433.

ELLIS, R.F.; STEPHENS, M.A.; SHARP, G.B. Evaluation of a pharmacy-managed warfarin-monitoring service to coordinate inpatient and outpatient therapy. *American Journal Hospital Pharmacists*, v.49, p.387-394, 1992.

ERBAN, S. Initiation of warfarin therapy: recommendations and clinical pearls. *Journal of Thrombosis Thrombolysis*, v.7, n.2, p.145-8, 1999.

ERIKSSON, B.I.; BAUER, K.A.; LASSEN, M.R., *et al.* Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *New England Journal Medicine*, v.345, p.1298-1304, 2001.

ESTRADA, C.A.; HRYNIEWICZ, M.M.; HIGGS, V.B., COLLINS C.; BYRD, J.C. Anticoagulant Patient Information Material Is Written at High Readability Levels. *Stroke*, v.31, p.2966-2970, 2000.

FAUS, M.J. Atención Farmacéutica como respuesta a una necesidad social. *Archives of Internal Pharmaceutica*, v.41, n.1, p.137-143, 2000.

FLAKER, G.C.; BARTOLOZZI, J.; DAVIS, V.; MCCABE, C. Use of a standardized heparin nomogram to ach therapeutic anticoagulation after thrombolytic therapy in myocardial infarction. TIMI 4 investigators. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *Archives of Internal Medicine*, v.154, n.13, p.1492-6, 1994.

FOSS, M.T.; SCHOCH, P.H.; SINTEK, C.D. Efficient operation of a high-volume anticoagulation clinic. *American Journal Health-System Pharmacists*, v.56, p.443-449, 1999.

FOWKES, F.J.; PRICE, J.F.; FOWKES, F.G. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *European Journal of Vascular Endovascular Surgery*, v.25, n.1, p.1-5, 2003.

FRANCIS, C.W.; DAVIDSON, B.L.; BERKOWITZ, S.D.; LOTKE, P.A.; GINSBERG, J.S.; LIEBERMAN, J.R.; WEBSTER, A.K., WHIPPLE, J.P.; PETERS, G.R.; COLWELL, C.W.Jr. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized double-blind trial. *Annals of Internal Medicine*, v.137, n.8, p.648-55. 2002.

FRANCO, R.F. Fisiologia da Coagulação do Sangue e da fibrinólise. In: *Hematologia Fundamentos e Prática*. ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. São Paulo: Atheneu, 2001. cap.65, p.739-755.

FREIMAN, D.G. The structure of thrombi. In: COLMAN, R.W, HIRSH, J., MARDER, V.J, SALZMAN, E.W, eds. Thrombosis and hemostasis: Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: JB Lippincott, 1987, 1123-1135p.

GOUIN-THIBAUT, I.; SAMAMA, M.M. Venous thrombosis and cancer. *Annals of Biology Clinical*, v.58, n.6, p.675-82, 2000 apud MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em :16/09/03.

GLAXO WELLCOME, org. Manual de Farmácia Hospitalar. Rio de Janeiro: Semeno, 1998. 418 p.

GRAPHPAD. **GraphPad InStat**: guide to choosing and interpreting statistical tests. San Diego: GraphPad Software, 1998.

HAAS, S. New anticoagulants-their clinical significance. *Ther Umsch*, v.60, n.1, p.19-23, 2003 apud PUBMED. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711111>. Acesso em: 18/10/03.

HAAS, S.K. Treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Current recommendation. *Medicine Clinic North American*, v.2, n.3, p.495-510, 1998.

HAINES, S.T. Patient education: a tool in the outpatient management of deep vein thrombosis. *Pharmacotherapy*, v.18, p.158S-164S, 1998.

HEPLER, C.D.; STRAND, L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American journal of Hospital Pharmacy*, v.47, p.533-543, 1990.

HILLEN, H.F. Thrombosis in cancer patients. *Annals of Oncology*, v.11, suppl.3, p.273-6, 2000.

HIRSH, J.; HOAK, J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals. *Circulation*, v.93, n.12, p. 2212-2245, 1996.

HIRSH, J.; HULL, R. **Venous Thromboembolism: Natural History, Diagnosis and Management.** Boca Raton: CRC Press, 1987, 17-21p.

HIRSH, J.; DALEN, J.E.; ANDERSON, D.R.; POLLER, L.;BUSSEY, H.; ANSELL, J.; DEYKIN, D.; BRANDT, J.T. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *American College of Chest Physicians*, v.114, n.5, p.445S-469S, 1998.

HIRSH, J.; LEVINE, M.N. Low molecular weight heparin. *Blood*, v.79, p.1-17. 1992.

HIRSH, J. Oral anticoagulant drugs. Review article. *New England Journal Medicine*, v.324, p.1865, 1991.

HIRSH, J.; DALEN, J. E.; DEYKIN, D., POLLER, L.; BUSSEY, H. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*; v.108, suppl.4, p.231S-46S, 1995.

HLADIK, W.B.; WHITE, S.J. Evaluation of written reinforcements used in counseling cardiovascular patients. *American Journal Hospital Pharmacy*, v.33, p.1277-80, 1976.

HOLLAND, E.C.; DEGRUY, F.V. Drug-induced disorders. *American Family Physician*, v.56, n.7, p.1781, 1997.

HOPWOOD, J.; HOOK, M. Anticoagulant activity of heparin: isolation of antithrombin binding sites, v.69, p.51-54, 1976.

HOSOI, Y.; GEROULAKOS, G.; BELCARO, G.; SUTTON, S. Characteristics of deep vein thrombosis associated with prolonged travel. *European Journal Vascular Endovasc Surgery*, v.24, n.3, p.235-8, 2002.

HUGHES, G.R. Syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus*, v.7, S1-S4, 1998.

HULL, R.; DELMORE, T.; CARTER, C., HIRSH, J.; GENTON, E., GENT, M., TURPIE, A.G.G.; McLOUGHLIN, D. Adjusted subcutaneous heparin vs warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *New England Journal Medicine*, v.306, p.189-194, 1982.

HULL, R.D.; RASKOB, G.E.; BRANT, R.F., OINEO, G.F. The importance of initial heparin treatment on long term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. *Archives Internal Medicine*, v.157, n.20, p.2317-21, 1997.

HULL, R.D.; RASKOB, G.E.; ROSENBLOO, M.D.; PANJU, A.A.; BRILL, E.P.; GINSBERG, J.S.; HIRSH, J.; MARTIN, G.J.; GREEN, D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in initial treatment of proximal venous thrombosis. *New England Journal Medicine*, v.322, n.18, p.1260-4, 1990.

HUSE, D.M.; CUMMINS, G.; TAYLOR, D.C., RUSSEL, M.W. Outpatient treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin: an economic evaluation. *American Journal of Management Care*, v.8, suppl.1, p.10-6, 2002.

JELDRES, C.D. Educación sanitaria del paciente. **Fundamentos em Farmácia Clínica**. Ed Piade. Santiago de Chile, 1993.

JOHNSON, J.A.; BOOTMAN, J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Archives Internal Medicine*, v.155, p.1949-56, 1995.

JOHNSON, J.A.; BOOTMAN, J. L. Drug-related morbidity and mortality and economic impact f Pharmaceutical Care. *American Journal Health System Pharmacy*; v.54, p.554-558, 1997.

KAHN, S.R.; AZOULAY, L.; HIRSCH, A.; HABER, M.; STRULOVITCH, C.; SHRIER, I. Acute effects of exercise in patients with previous deep venous thrombosis: impact of the postthrombotic syndrome. *Chest*, v.123, n.2, p.399-405, 2003.

KAHN, S. R.; AZOULAY, L., HIRSCH, A., HABER, M.; STRULOVITCH, C.; SHRIER, I. Effect of graduated elastic compression stockings on leg symptom and signs during exercise in patients with deep venous thrombosis a randomized cross-over trial. *Journal Thrombosis Haemostasis*, v.1, n.3, p.494-9. 2003.

KAKKAR, A.K. An expanding role for antithrombotic therapy in cancer patients. *Cancer Treatment Review*; v.29, suppl.2, p.23-6, 2003.

KAKKAR, V.V.; FLANC, C.; HOWE, C.T, CLARK, M.B. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet*; v.2, p.230-2, 1969.

KAKKAR, V.V.; HOWE, L.T.; NICOLAIDES, N.A. Deep vein thrombosis of the leg: is there a "high-risk" group? *American Journal Surgery*; v.120, p. 527-30, 1970.

KAKKAR, V.V.; SASAHARA, A.A diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. In: Bloon AI, Thomas DP (eds) Haemostasis and Thrombosis. Edinburgh: Churchill e Living-stone, 1981, 646-68p.

KAPLAN, K.L. Direct Thrombin inhibitors. Expert Opin Pharmacotherapy, v.4, n.5, p.653-66, 2003.

KEARON, C.; GINSBERG, J.S.; KOVACS, M.J.; ANDERSON, D.R.; WELLS, P.; JULIAN, J.A.; MACKINNON, B.; WEITZ, J.I.; CROWTHER, M.A.; DOLAN, S.; TURPIE, A.G.; GEERTS, W.; SOLYMOSS, S.; VAN NGUYEN, P.; DEMERS, C.; KAHN, S.R.; KASSIS, J.; RODGER, M.; HAMBLETON, J.; GENT, M. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. New England Journal Medicine, v.349, n.7, p.631-9, 2003.

KEARON, C.; JULIAN, J.A.; NEWMAN, T.E.; GINSBERG, J.S. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. Annals of Internal Medicine, v.128, p.663-677, 1998.

KIM, V.; SPANDORFER, J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. Emergency Medicine Clinic North American, v.19, n.4, p.839-59, 2001.

KLEIN – SCHWARTZAND, W.; HOOPES, J. Patient Assessment and consultation. In: FELDMANN, E.G.; DAVIDSON, D.E.; COVERT. Handbook of nonprescription Drugs. 8 ed. Copyright, 1986. cap.2, p.9-18.

KNAPP, K.K.; KATZMAN, H.; HAMBRIGHT, J.S.; ALBRANT, D.H. Community pharmacist interventions in a capitated pharmacy benefic contract. American Journal Health-Syst Pharm, v.55, 1998.

KOEPKE, J.A. Partial thromboplastin time test-proposed performance guidelines. ICSH PANEL on the PTT. *Thrombosis Haemostasis*, v.55, p.143-4, 1986.

LACY, C.F. *Drug information handbook*. 6.ed. Hudson: Lexi-Comp, 1998; 1641p.

LANDEFELD, C.S.; GOLDMAN, L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors know at the start of outpatient therapy. *American Journal Medicine*, v.87, p.144-152, 1989.

LASSEN, M.R. The Ephesus study: comparison of the first synthetic factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin (LMWH) the prevention of venous thromboembolism (VTE) after elective hip replacement surgery. *Blood Journal American Society Hematology*, v.96: Abstract 2109, 2000.

LASTÓRIA, S.; MAFFEI, F.H.A.; ROLLO H.A. Quadro clínico e tratamento da trombose venosa profunda dos membros inferiores: estudo prospectivo de 188 pacientes. XIV Jomada Científica de Botucatu, 1985.

LECLERC, J.R.; LLESCASS, F.; JARZEEM, P. Diagnosis of deep vein thrombosis. In: Leclerc JR, ed. *Venous Thromboembolic Disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, 176-228p.

LEE, A.Y. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treatment Review*, v.28, n.3, p.137-40, 2002.

LEIZOROVICZ, A.; SIMONNEAU, G.; DECOUSUS, H.; BOISSEL, J.P. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis:a metanalysis. *BMJ*. v.309, n. 6950, p.299-304, 1994.

LEVINE, M.N.; LEE, A.Y.; KAKKAR, A.K. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. *Journal Thrombosis Haemostasis*, v.1, n.7, p.1456-63, 2003.

LEVINE, M.; GENT, M.; HIRSH, J.; LECLERC, J.; ANDERSON, D.; WEITZ, J.; GINSBERG, J.; TURPIE, A.G.; DEMERS, C.; KOVACS, M.; GEERTS, W.; KASSIS, J.; DESJARDINS, L.; CUSSON, J.; CRUICKSHANK, M.; PETER, P.; BRIEN, W.; HALEY, S.; WILLAN, A. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *The New England Journal of Medicine*, v.334, p.677-681, 1996.

LIN, J.; PROCTOR, M.C.; VARMA, M., GREENFIELD, L.J.; UPCHURCH, G.R.Jr; HENKE, P.K. Factors associated with recurrent venous thromboembolism in patients with malignant disease. *Journal Vascular Surgery*. v.37, n.5, p.976-83, 2003.

LIP, G.Y.; CHIN, B.S.; BLANN, A.D. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*, v.3, n.1, p.27-34, 2002.

MAFFEI, F.H.A.; ROLLO, H.A. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: incidência, patologia, patogenia, fisiopatologia e diagnóstico. *Doenças vasculares periféricas*. 3.ed. Medsi, 2002.

MAFFEI, F.H.A.; ROLLO, H.A.; LASTÓRIA, S. Trombose venosas. In: ZAGO, M.A.; PASQUINI, R.P.F. *Hematologia Fundamentos e Prática*. São Paulo: Atheneu. 2001, cap.77, p.855-888.

MAFFEI, F.H.A.; AMAMURA, C.; OTANI, W.A. Trombose venosa dos membros inferiores em mulheres. 29º Congresso da Sociedade Brasileira de angiologia e cirurgia vascular, Vitória, 1991.

MAFFEI, F.H.A.; FALLEIROS, A.T.S.; VENEZIAN, L.A.; FRANCO, M.F. Contribuição ao estudo da incidência e anatomia patológica do tromboembolismo pulmonar em autópsias. *Rev Ass Med Bras*, v.26, p.7-10, 1980.

MAJERUS, P.W.; BROZE, G.J.; MILETICH, J.P.; *et al.* Drogas anticoagulantes trombolíticas e anti-plaquetária. In: Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*, 8.ed. 1991, p 874-886.

MANASSE, H.R. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy. *American Journal of Hospital Pharmacy*, v.46, 929-944, 1989.

MANON, E.C.; LEVI, M.; COLLY, L.P.; MOL, B.J.M.; PRINS, M.H.; HTTEN, B.A.; MAK, R.; KEYZERS, K.C.J.; BULLER, H.R. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *The Lancet*, v.356, p.97-102, 2000.

MCMULLIN, S.T.; HENNENFENT, J.A.; RITCHIE, D.J.; HUEY, W.Y.; LANERGAN, T.P.; SCHAFF, R.A.; TONN, M.E.; BAILEY, T.C. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Archives of Internal Medicine*, v.159, p.2306-2309, 1999.

MEDICAMENTOS-FARMACOVIGILÂNCIA. Disponível em:
<http://www.cvs.saude.sp.gov.br>. Acesso em: 12/05/00.

MELDRUM, H. Essencial interpersonal skills for pharmacy practice: communication in counseling and conflict contexts. In:_. **Interpersonal communication Pharmaceutical Care**. New York: Pharmaceutical Products Press, 1994, p.2-29.

MORELL, A.; BERMEJO, M.T.; DE JUANA, P.; NISTAL, L.; GONZÁLES, P.; MARTÍNEZ, A. Estudio de la prescripción farmacéutica en un centro de atención primaria. Indicadores socioeconómicos y sanitarios. Revista de la O.F.I.L, v.1, n.6, p.330-335, 1991.

MORELLI, V.M. Estrutura e funções das plaquetas e das células endoteliais. In: Hematologia Fundamentos e Prática. ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. São Paulo: Atheneu, 2001. cap 64, p.731-737.

MORI, A.L.P.M. **Orientação educacional do paciente hipertenso: efeito sobre a adesão ao tratamento.** São Paulo, 2002. 194p. Tese de Doutorado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas- Universidade de São Paulo.

NARANJO, C.A; DU SOVICH, P.; BUSH, U.E; *et al.* Métodos em Farmacologia Clínica. Organización Panamericana de la Salud, 1992.

NAU, D.P.; RIED, L.D.; LIPOWSKI, E.E., KIMBERLIN, C.; PENDERGAST, J.; SPIVEY-MILLER, S. Patient's perceptions of the benefits of pharmaceutical care. Journal of the American Pharmaceutical Association, v.40, n.1, p.36-40, 2000.

NICOLAIDES, A.N.; ARCELUS, J.; BELCARO, G., BERQVIST, D.; BOR, L.C.; BULLER, H.R.; CAPRINI, J.A.; CHRISTOPOULOS, D.; CLARKE-PERSON, D.; CLEMENT, D. Prevention of venous thromboembolism. In: European Consensus Statement, 1991, Oakley Court Hotel, 1-5 november, UK.Int Angiol, v.11, n.3, p.151-9, 1992.

NICHOLS-ENGLISH, G.; POIRIER, S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. Journal of the American Pharmaceutical Association, v.40, n.4, p.475-485, 2000.

NORDSTRON, M.; LINBLAD, B.; ANDERSON, H. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *British Medicine Journal*, v.308, p.891-4, 1994.

NURMOHAMED, M.T.; CATE, H.T.; CATE, J.W.T. Adverse effects of low molecular weight heparin (oid)s.1997. Disponível em: <http://pharminfo.com>. Acesso em 30/01/99.

OGER, E.; LACUT, K.; SCARABIN, P.Y. Deep venous thrombosis: epidemiology, acquired risk factors. *Annals Cardiology Angeiology*, v.51, n.3, p. 124-8, 2002.

ORREGO, A.A.; CÁRCAMO, E.C.; JELDRES, C.D., *et al.* **Fundamentos de farmacia clínica**. Faculdade de Ciências Químicas y Farmacéuticas Universidad de Chile. 1993, 27-35 p.

PALTIEL, O. Epidemiology of venous thromboembolism. In: Laclerc J, ed *Venous Thromboembolic Disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, 141-65p.

PIFARRÉ, R. Current Concepts of Thrombosis. *Thrombosis and cardiovascular disease. Medicine Clinic North American*. W.B.Saunders, v.82, n.3, p 511, 1998.

PIRMOHAMED, M.; BRECKENRIGE, A.M.; KITTERINGHAM, N.R.; PARK, B.K. Fortnightly review: Adverse drug reactions. *British Medical Journal*, v. 316, n.7140, p.1295-1298, 1998. Disponível em: <http://gateway.ovid.com>. Acesso em: 20/06/00.

POLLER, L. A simple nomogram for the derivation of international normalised ratios for the stadardisation of prothrombin times. *Thrombosis Haemostasis*; v.60, n.1, p.18-20, 1988.

POLLER, L.; SCHIACH, C.R.; MACCALLUM, P.K.; JOHANSEN, A.M.; MUNSTER, A.M.; MAGALHÃES, A.; JESPERSEN, J. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. *The Lancet*, v.352, p. 1505-9, 1998.

PORTALFARMA. Atención Farmacéutica. Plan Estratégico para el desarrollo de la atención farmacéutica. Disponível em: <http://www.portalfarma.com>. Acesso em: 18/10/03.

PRANDONI, P.; LENSING, A.W.; COGO, A.; CUPPINI, S.; VILLALTA, S.; CARTA, M.; CATTELAN, A.M.; POLISTENA, P.; BERNARDI, E.; PRINS, M.H. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of Internal Medicine*, v.125, n.1, p.1-7, 1996.

PRANDONI, P.A. The clinical course of deep vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, v.73, n.6, p.1092, 1995.

PROGRAMA Estadual de redução das iatrogenias. **Alerta Terapêutico**. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. São Paulo, Fev 1999. Ano I; nº 1, p.1-3.

RASCHKE, R.A. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. *Annals of Internal Medicine*, 119: 874-81. 1993.

REILLY, R.A. Cecil tratado de medicina interna. Trad de Amaury José da Cruz Jr. 18.ed Rio de Janeiro, Guanabara kogan, 1990. 1v., p 876-888.

RIBEIRO, E. **Avaliação do uso de um instrumento educativo para solicitação de albumina em um hospital universitário de São Paulo**. São Paulo, 2002. Tese de doutorado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

RICCI, M.C.S.; STORPIRTIS, S.; ALBUQUERQUE, R.P. A farmácia clínica aplicada à avaliação da farmacoterapia de pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da USP: promoção do uso racional de antimicrobianos. Rev. Med. Hosp. Univ. Univ. São Paulo, v.6, n.2, p.27-36, 1996.

ROA, E.P. Farmacovigilância objetivos e métodos. Fundamentos de Farmácia Clínica. Santiago do Chile. Ed Piade, 1993.

ROLLO, H.A, MAFFEI, F.H.A, LASTÓRIA, S. Uso rotineiro da flebografia no diagnóstico da trombose venosa profunda dos membros inferiores. Cirurgy Vascular Angiology, v.2, p.7-12, 1986.

RUFER, A.; WUILLEMIN, W.A. Anticoagulation in patients with venous thromboembolism. Ther Umsch, v.60, n.1, p.43-7, 2003.

SALLERAS, L. Educación Sanitária. Principios, métodos, aplicaciones. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 1985.

SANTOS, A. S. C.; SANTOS, C. V.; FERREIRA, D. B. M. M. S.; COSTA, D. S.; AGUIAR, E. T.; SALDIVA, P.H.N. Trombolismo pulmonar- Estudo de sua incid~encia e seus fatores de risco baseado em revisão de laudos de necrópsias. Revista Med, São Paulo, v. 77, p.124-35, 1998.

SALZMAN, E.W. Low-molecular-weght-heparin. Is small beautiful. New England Journal of Medicine, v.315, p.957-959, 1986.

SCHIMIT, C. Outpatient treatment of acute deep venous thrombosis of the lower limbs. Annals of Cardiology Angeiol, v.51, n.3, p.152-7, 2002 apud MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 17/09/03.

SCHULMAN, S.G.; GRANQVIST, S.; HOLMSTROM, M.; CARLSSON, A.; LINDMARKER, P.; NICOL, P. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *New England Journal Medicine*, v.336, p.393-8, 1997.

SCHWARTZ, W.K.; HOOPES, J.M. Patient Assessment and consultation. *Handbook of Nonprescription Drugs*. 8.ed. Copyright .1986, 9-18 p.

SCHWARTZ, W.K.; SOUMERAI, S.B.; AVORN, J. Physician motivations for nonscientific drug prescribing. *Society Sci. Medicine*, v.28, n.6, p.577-582, 1989.

SEGURA, E.G.; VILA, E.R.; GUZMÁN, E.P., RICHART, J.A.T.; BURDEOS, M.G. Tratamiento domiciliario de las trombosis venosas profundas con heparina de bajo peso molecular. *Revista Clínica Española*, v.197, p.398-401, 1997.

SERAFINI, S. Post-thrombotic syndrome after asymptomatic post-operative deep-vein thrombosis: an inception cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*. suppl 718, 1997.

SIGEL, B. Diagnosis of lower limb venous thrombosis by Doppler ultrasound technique. *Archives of Surgical*, v.100, p.535-40, 1970.

SMITH, W. Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behavior. *Chest*, v.118, suppl.2, p.8S-17S, 2000.

SOUMERAI, S.B.; AVORN, J. Predictors of physician prescribing change in an educational experiment to improve medication use. *Med Care*, Philadelphia, v.25, n.3, p.210-221, 1987.

SPALEK, V.H.; GONG, W.C. Pharmaceutical care in an integrated health system. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, v.39, n.4, 1999.

STEWART, R. Adverse Drug Reactions. In: BROWN, T.R.; SMITH, M.C., eds. *Handbook of Institutional Pharmacy Practice*. Los Angeles, Calif.: Williams and Wilkins, 1987, 268-273 p.

STORPIRTIS, S.; RIBEIRO, E.; MARCOLONGO, R. Novas diretrizes para assist[^]ncia farmac[^]utica hospitalar: atenc[~]o farmac[^]utica / farm[^]cia cl[^]nica. In: GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M., eds. **Ci[^]ncias farmac[^]uticas. Uma abordagem em farm[^]cia hospitalar**. Atheneu, S[~]o Paulo, 2000, p.559.

SUMMER, D.S. Diagnosis of deep venous thrombosis. In: Rutherford RD (ed) *Vascular surgery*. 3 ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 1989, 1520-60p.

TAPSON, V.F. Prophylaxis strategies for patients with acute venous thromboembolism. *American Journal of Management Care*, v.7, suppl.17, p.S524-31, 2001.

UTHURRY, N.S.; SALDE, V.C., coorg. *Introducci[~]n Pr[^]ctica a la atenc[~]o farmac[^]utica*. Curso de postgrado. Universidade de Granada. Espanha 2001.

VANSCOY, G.J. Outpatient management of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolys*, v.999, n.7, p.109-112, 1998.

VARGAS, M.; DOMEQ, C.; MAUREIRA, C. An[^]lisis Del grado de cumplimiento y de conocimiento del tratamiento entre los pacientes ingresados em um servicio de Medicina,O.F.I.L, v.1, p.2-10, 1991.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Hematologia Fundamentos e Prática. Ed. Atheneu, São Paulo, 2001.

WEIGARTEIN, S. Translating practice guidelines into patient care. Chest, Northbrook, v.118, suppl.2, p.4S-7S, 2000.

WHITLON, D. S.; SADOWSKI, J. A.; SUTTIE, J.W. Mechanisms of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry, v.17, p.1371-1377, 1978.

WUN, T.; LAW, L.; HARVEY, D.; SIERACKI, B.; SCUDDER, S.A.; RYU, J.K. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patient with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy radiation, and erythropoietin. Cancer; v.98, n.7, p.1514-20, 2003.

WYNGAARDEM, J.B. **Cecil tratado de medicina interna**. 18 ed. Rio de Janeiro: Guanabara kogan, 1990, cap.57, p.342-346.

YERRO, P. I. Los perfiles terapéuticos como herramienta de análisis de la prescripción. O.F.I.L, v.3, n.5, 1993.
