

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

**TEMPO DE INTERVALO TERAPÊUTICO (TTR) EM PACIENTES ANTICOAGULADOS
COM VARFARINA EM AMBULATÓRIO DE HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO
BRASIL**

Giovana Bazzo

Porto Alegre, dezembro de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

**TEMPO DE INTERVALO TERAPÊUTICO (TTR) EM PACIENTES ANTICOAGULADOS
COM VARFARINA EM AMBULATÓRIO DE HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO
BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico pelo curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Giovana Bazzo

Orientadora: Profa. Dra. Denise Bueno

Co-orientadora: Farm^a. Vanelise Zortea

Porto Alegre, dezembro de 2018.

AGRADECIMENTOS

À toda minha família, de maneira especial aos meus pais Eleandro e Silvana, que nunca mediram esforços para eu realizar meus sonhos e me apoiam incansavelmente em todas minhas decisões, sempre me incentivando e me dando forças, amor e escuta, especialmente para seguir nesse curso difícil que é Farmácia e ainda longe da minha cidade, me apoiando para estudar sempre mais e ser uma pessoa melhor a cada dia.

Ao meu namorado William Gazzola, que praticamente participou de toda minha graduação, sempre acreditando em mim e me colocando para cima em momentos difíceis dentro e fora da faculdade.

À minha amiga querida Liana Abreu que me oportunizou dar continuidade ao projeto de pesquisa iniciado por ela em seu trabalho de conclusão de curso. O meu muito obrigada pois esse assunto é de fundamental importância na saúde das pessoas. Além disso, agradeço pelos conselhos, ajudas, e momentos felizes na faculdade, estágio e fora do ambiente acadêmico que passamos juntas!

Às minhas queridas amigas Andressa Santer e Eduarda Doneda por terem sido amigas desde o primeiro momento que nos conhecemos no primeiro semestre, sempre me ajudando e me ouvindo sobre a faculdade e vida pessoal, nas reuniões juntas, momentos alegres e tristes, me dando todo o suporte como se fossem minhas irmãs. Estarão para sempre em meu coração!

À todas minhas amigas que moram no meu coração, em especial à Vittoria Sampaio por estar sempre me apoiando ao longo da graduação, por me ouvir sempre e pelos momentos felizes que passamos juntas. Me sinto muito feliz em estarmos nos formando no mesmo semestre!

À minha orientadora Prof. Dra. Denise Bueno por aceitar ser minha orientadora e estar sempre disponível para tirar dúvidas e trocarmos ideias ao longo dos últimos semestres.

À minha co-orientadora Farm^a Vanelise Zortea, que nunca mediu esforços em me explicar mais sobre AVC, varfarina e sobre tudo que eu tinha dúvidas durante todo meu processo de trabalho de conclusão de curso.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde realizei dois estágios durante a graduação e agora no fim do curso, me permitiu realizar meu trabalho de conclusão com pacientes do setor da Neurovascular.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, especialmente à Faculdade de

Farmácia, que foi minha segunda casa durante toda a graduação, onde adquiri muito conhecimento e experiência, lições de vida, crescimento pessoal e acadêmico e onde ganhei muitas amizades.

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho foi elaborado na forma de artigo científico de acordo com as normas da revista “Clinical & Biomedical Research”, conforme anexo I, na qualidade de “Artigo Original”. Para a versão do TCC, as tabelas foram inseridas logo após o texto, para melhor leitura e compreensão.

TEMPO DE INTERVALO TERAPÊUTICO (TTR) EM PACIENTES ANTICOAGULADOS COM VARFARINA EM HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL

Giovana Bazzo¹, Vanelise Zortéa², Denise Bueno³.

¹Acadêmica de Farmácia - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Farmacêutica da seção de Farmácia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

³Professora Associada do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos e do Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica - Faculdade de Farmácia e do Programa de Pós-graduação Ensino em Saúde-Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

Introdução: o acidente vascular cerebral (AVC) atualmente é a doença com a maior causa de incapacitação na população com mais de 50 anos no Brasil. A varfarina é um anticoagulante oral, antagonista da vitamina K indicada, entre outras doenças, para a prevenção do AVC. Os pacientes em uso de varfarina necessitam monitorar o tempo de protrombina (TP), que é expresso pelo coeficiente internacional normatizado (RNI), de modo que permaneça numa faixa estabelecida pelo médico dependendo da patologia de cada paciente. Para avaliar a qualidade desse monitoramento existe um método que calcula o tempo de intervalo terapêutico, considerando o número de dias de INR no alvo e o número de dias de tratamento.

Métodos: Estudo retrospectivo em hospital terciário, onde se avaliou o prontuário de 122 pacientes com prescrição de varfarina na alta hospitalar. O período de coleta foi de janeiro de 2015 a 2017. Os dados coletados foram data e INR, através de prontuário eletrônico.

Resultados: Foram incluídos dados de 122 pacientes com AVC que receberam alta da Unidade de Cuidados Especiais (UCE) neurovascular em uso de varfarina no período estudado. Os pacientes incluídos com maior prevalência são homens (54,1%) brancos (91%), com baixa escolaridade (39,3%) e renda de até um salário mínimo (45,9%). A média de tempo de intervalo terapêutico (TTR) encontrada foi 50,3%, sendo que 64,58% dos pacientes tem TTR menor que 60%. A variável gênero demonstrou associação estatística com TTR ($p = 0,032$).

Conclusões: A partir da análise ambulatorial realizada do TTR nos pacientes pós AVC de um hospital terciário, obteve-se um valor médio de tempo de intervalo terapêutico longe do ideal ($> 60\%$). Isto sinaliza a dificuldade da manutenção de um controle ótimo da anticoagulação. As barreiras que influenciam na qualidade da anticoagulação com varfarina não estão bem determinadas havendo discrepâncias entre os estudos. No presente estudo o fator que demonstrou associação foi o gênero, mas existe necessidade de estudos mais robustos que avaliem os fatores associados a uma qualidade subótima da anticoagulação, com a finalidade de desenvolver estratégias que minimizem o percentual de pacientes em risco de eventos adversos como sangramento e tromboembolismo.

Palavras-chave: Ambulatório hospitalar; Varfarina; Acidente vascular cerebral; Assistência farmacêutica.

ABSTRACT

Background: The cerebral vascular accident (CVA) is currently the disease with the greatest cause of disability in the population over fifty years old in Brazil. The warfarin is an oral anticoagulant vitamin K antagonist indicated, among other diseases, for the prevention of CVA. The patients taking warfarin need to monitor prothrombin time (PT), which is expressed by the international normalized ratio (INR), in order that it remains in the range established by the physician depending on the pathology of each patient. To evaluate the quality of monitoring there is a method that calculates the time of therapeutic interval, considering the number of days of INR in the target and the number of days of treatment.

Methods: Retrospective study in a tertiary hospital, where the medical record of 122 patients with warfarin prescription at hospital discharge was evaluated. The collection period was from January 2015 to 2017. The collected data were date and INR, through an electronic medical record.

Results: In this study were included data from 122 stroke patients using warfarin during the research period who were discharged from the neurovascular special care unit (UCE). The most prevalent patients included men (54.1%), white (91%), with low education level (39.3%) and income up to a minimum wage (45.9%). The time of therapeutic range (TTR) mean found was 50,3%, in which 64.58% of patients have TTR less than 60%. The gender variable showed statistical association with TTR ($p = 0.032$).

Conclusions: The outpatient analysis of TTR in post-stroke patients from a tertiary hospital revealed a mean value of time of therapeutic interval far from ideal ($> 60\%$). This shows the difficulty of maintaining optimal control of anticoagulation. The barriers that influence the quality of anticoagulation with warfarin are not well determined with discrepancies among the studies, in the present study the factor that showed association was gender, but there is a need for more robust studies that evaluate the factors associated with a suboptimal quality of anticoagulation, with the purpose of developing strategies that minimize the percentage of patients at risk of adverse events such as bleeding and thromboembolism.

Keywords: Outpatient hospital; Warfarin; Stroke; Pharmaceutical assistance.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
METODOLOGIA.....	13
RESULTADOS	15
Tabela 1. Características sócio-demográficas dos pacientes	15
Tabela 2. Associação entre as variáveis e TTR superior ou inferior a 60%.....	17
DISCUSSÃO	18
CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS	23
ANEXO 1 Parecer do Comitê de Ética em pesquisa	27
ANEXO 2 Normas da revista	28

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) ocorre quando há um comprometimento neurológico focal ou global, de súbita ocorrência no indivíduo com duração superior à 24 horas, de provável ocorrência vascular. Existem dois diferentes tipos de AVC: isquêmico e hemorrágico. Alguns dos principais sintomas que o paciente que sofreu um acidente vascular cerebral pode apresentar são: comprometimento motor uni ou bilateral, afasia/disgrafia (falta de fluência na fala), vertigem, cefaleia localizada, comprometimento da função cognitiva e da consciência, crises convulsivas¹.

Os dados epidemiológicos que existem sobre o AVC segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mostram que esta doença é a principal causa de incapacidade no Brasil com uma incidência anual de 108 para cada 100 mil habitantes². Segundo o Ministério da Saúde, são registrados no país aproximadamente 68 mil mortes por AVC anualmente. A doença é a principal causa de morte e incapacidade no país, gerando um grande impacto econômico para o governo³.

Segundo a OMS, os principais fatores de risco modificáveis para o acidente vascular cerebral são hipertensão arterial, tabagismo, sedentarismo, dieta inadequada, sobrepeso, diabetes e consumo excessivo de álcool. Em países desenvolvidos também se encontram a fibrilação atrial, diabetes mellitus e doenças cardíacas como importantes fatores de risco sendo que FA aumenta o risco de AVC em aproximadamente 5 vezes.

Diversos fatores de risco clínicos estão associados ao aumento no risco de fibrilação atrial e, possivelmente, corroboram para o aumento da prevalência desta patologia na última década⁴.

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial, para esta doença, a farmacoterapia preconizada é o anticoagulante oral, com objetivo de diminuir efetivamente os riscos de tromboembolismo não impactando significativamente nas taxas de hemorragia. Essa intensidade foi alcançada com o nível de INR entre 2,0 e 3,0.

A varfarina é um anticoagulante oral, antagonista da vitamina K e indicado para a prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial e na prevenção do acidente vascular cerebral, do infarto agudo do miocárdio e da recorrência do infarto, também sendo utilizados em pacientes com doença valvar cardíaca na prevenção do embolismo⁵.

A utilização desse anticoagulante oral é extremamente comum em todo o mundo,

devido a sua segurança e eficácia bem estabelecidos. Porém, seu uso requer acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso. A varfarina possui inúmeras interações medicamentosas e algumas alimentares, o que requer muito cuidado e atenção tanto dos profissionais de saúde quanto do paciente durante o tratamento. Os pacientes em uso necessitam monitorar o tempo de protrombina (TP), que foi expresso pelo coeficiente internacional normatizado (INR) que é um índice padronizado para unificar as análises do tempo de protrombina, teste que indica a tendência de coagulação do sangue. A medição do INR é realizada por meio de um exame chamado coagulograma. Um valor adequado de INR deve ficar entre 2 e 3 em pacientes fazendo tratamento com anticoagulante oral para a prevenção de tromboembolismo e AVC. Já pacientes com prótese valvar devem ter um INR na faixa de 2,5 – 3,5 ⁶.

Para avaliar a qualidade do monitoramento da hipocoagulação, alguns estudos trazem o cálculo do tempo de intervalo terapêutico (TTR), do inglês *time in therapeutic range*. Atualmente existem três metodologias para realizar esse cálculo. São elas:

- a) o cálculo da fração de todos os valores de INR que estão dentro do intervalo terapêutico;
- b) o método da análise transversal dos prontuários, que determina a porcentagem de pacientes com INR terapêutico num ponto no tempo e compara com o total de pacientes com INR determinado nesse mesmo tempo;
- c) o método de interpolação linear de Rosendaal, que assume uma relação linear entre dois valores consecutivos de INR atribuindo um valor específico de INR para cada dia entre os testes, o que possibilita calcular o número de dias em intervalo terapêutico.

O cálculo proposto assume uma relação linear entre dois valores consecutivos de INR e atribui um valor específico de INR para cada dia entre os testes⁷. Um valor de TTR de 60% é recomendado para o bom controle do uso da varfarina. Quanto maior for o valor do TTR, menor a probabilidade de surgirem eventos adversos. E um valor de TTR abaixo de 60% pode implicar numa maior associação com riscos de eventos adversos de sangramentos e trombose. É importante determinar os fatores que influenciam na qualidade da anticoagulação. Estudos relacionam anticoagulação subótima (TTR≤60%) com demência, idade avançada, gênero feminino e presença de comorbidades⁸.

Este estudo tem objetivo de verificar o TTR dos pacientes com indicação de uso de varfarina que receberam alta da unidade neurovascular e realizaram acompanhamento ambulatorial no ambulatório de anticoagulação (AMA) e/ou da neurovascular e avaliar se

existe alguma associação entre o TTR e características sócio demográficas, uso prévio de varfarina, comorbidades, etilismo, número de medicamentos prescritos na alta hospitalar e acompanhamento no AMA.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado em um hospital público, universitário e vinculado a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), referência em assistência a pacientes com AVC.

A coleta de dados foi realizada em 2018 através do prontuário eletrônico da instituição. Foram incluídos no estudo os pacientes internados na Unidade de Cuidados Neurovascular, com prescrição do anticoagulante oral varfarina na alta hospitalar no período de 2015 a 2017.

Foram incluídos no estudo os pacientes com alvo do INR entre 2,0 - 3,0 (com indicação de anticoagulação para fibrilação atrial e trombose venosa profunda) e 2,5 - 3,5 (para pacientes com válvula cardíaca) que realizaram monitoramento ambulatorial da anticoagulação com duas ou mais consultas com valor de INR. Pacientes que perderam seguimento, morreram ou tiveram anticoagulação com varfarina suspensa, mas que tinham pelo menos duas consultas ambulatoriais com INR, foram incluídos na análise, sendo que o tempo de intervalo terapêutico foi analisado até o último exame de tempo de protrombina disponível. Pacientes que realizaram exame de tempo de protrombina em laboratórios externos foram excluídos deste estudo.

Os dados coletados foram repassados para uma planilha no Excel. Para o cálculo do TTR utilizou-se o método de Rosendaal, através de fórmula pronta obtida pelo site da Health Care System Solution que disponibiliza a planilha de cálculo online.

Para realização do cálculo de TTR considera-se os INR's das consultas ambulatoriais de cada paciente anticoagulado com varfarina. O cálculo para cada período é realizado através da diferença entre os dois valores consecutivos de INR e o valor limite do alvo, após divisão destes valores obtém-se o percentual de dias dentro do intervalo terapêutico. Ao final somaram-se os dias dentro do intervalo terapêutico de cada período e dividiram-se pelo total de dias do período avaliado obtendo-se o valor de TTR em percentagem, conforme formula abaixo:

$$\text{TTR\%} = \frac{\text{Total de dias dentro do intervalo terapêutico}}{\text{Total de dias do período avaliado}} \times 100$$

Valores de TTR \geq 60% foram considerados como bom controle da anticoagulação. Foi verificada associação entre o valor de TTR ótimo (\geq 60%) e subótimo (\leq 60%) e as

características sócio demográficas (idade, gênero, etnia, escolaridade e renda), uso prévio de varfarina, comorbidades, etilismo, número de medicamentos prescritos na alta hospitalar e acompanhamento no AMA por médicos e enfermeiros, em situações pontuais por farmacêuticos. Os dados foram analisados no software *Statistical Package for Social sciences* (SPSS) versão 21.0. A análise descritiva foi realizada a partir da distribuição de frequência absoluta e relativa, para as variáveis qualitativas, e através da média e desvio padrão para as quantitativas. A comparação dos grupos foi realizada pelo teste exato de Fisher.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição através da Plataforma Brasil, sob parecer de número CAAE: 81118017.6.0000.5327. Projeto número 2018/0310 conforme anexo 1.

RESULTADOS

Foram incluídos dados de 122 pacientes com AVC que receberam alta da UCE neurovascular em uso de varfarina no período estudado. A média de idade dos pacientes foi de 64 anos, variando de 30 a 91 anos. O gênero masculino (54,1%) foi mais prevalente e 91% dos pacientes se auto declarou branco. Com relação a escolaridade 63,1% dos pacientes não completou o segundo grau, sendo que 7,4% destes pacientes nunca frequentou a escola. A renda de até um salário mínimo foi informada por 45,9% dos pacientes, esta informação não estava disponível em 22,1% dos prontuários. As características sócio-demográficas dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características sócio-demográficas dos pacientes

Variável	n=122 (%)
Idade*	64,09 (\pm 14.07)
Gênero	
Feminino	56 (45,9%)
Masculino	66 (54,1%)
Etnia	
Branca	111 (91%)
Preta	6 (4,9%)
Parda	5 (4,1%)
Escolaridade	
1º grau incompleto	48 (39,3%)
1º grau completo	19 (15,6%)
2º grau incompleto	1 (0,8%)
2º grau completo	23 (18,9%)
Superior incompleto	1 (0,8%)
Superior Completo	7 (5,7%)
Nenhum	9 (7,4%)
Não informado/Ignorado	14 (11,5%)
Renda familiar	
Nenhuma renda	7 (5,7%)
Até 1 salário mínimo	56 (45,9%)
2 a 3 salários mínimos	22 (18%)
3 a 5 salários mínimos	6 (4,9%)
Superior a 6 salários	4 (3,3%)
Não especificado no prontuário	27 (22,1%)

No total foram realizadas 1253 consultas ambulatoriais, sendo que em 250 consultas os pacientes não haviam realizado o exame de Tempo de Protrombina, totalizando 1003 consultas de monitoramento da anticoagulação. Dos 122 pacientes incluídos no estudo, 26 não compareceram as consultas ambulatoriais ou tinham registro de menos de duas consultas com valor de INR, não sendo possível calcular o tempo de intervalo terapêutico, portanto para análise do TTR foram incluídos 96 pacientes.

Dos pacientes incluídos no estudo 24 (25%) já tinha indicação e fazia uso domiciliar de varfarina prévio a internação por AVC na UCE neurovascular. Quase a totalidade dos pacientes incluídos que receberam alta com orientação de uso de varfarina tiveram AVC isquêmico (97,5%), sendo que 1 paciente teve AVC hemorrágico (0,81%) e 2 pacientes acidente isquêmico transitório (AIT).

As comorbidades mais frequentes apresentadas pelos pacientes foram hipertensão arterial sistêmica (78,1%), seguida por fibrilação atrial (53,1%), cardiopatias (31,3%) e diabetes mellitus (21,9%). Descrição de etilismo foi verificado em 10,4% dos prontuários analisados.

Com relação ao número de medicamentos na alta hospitalar, 60,4 % dos pacientes tiveram prescrito de 5 a 8 medicamentos, 21,9% tiveram de 9 a 12 medicamentos prescritos e 17,7 % de 2 a 4 medicamentos.

Dos pacientes incluídos no estudo 24 (25%) já tinha indicação e fazia uso domiciliar de varfarina prévio a internação por AVC na UCE neurovascular. Quase a totalidade dos pacientes incluídos que receberam alta com orientação de uso de varfarina tiveram AVC isquêmico (97,5%), sendo que 1 paciente teve AVC hemorrágico (0,81%) e 2 pacientes acidente isquêmico transitório (AIT).

A média do TTR foi de 50,3%, sendo que 62 pacientes (64,6%) apresentou um TTR inferior que 60%, enquanto 34 (35,4%) apresentaram TTR superior a 60%. Entre as variáveis estudadas o gênero foi que demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,032$). A associação entre as variáveis sócio-demográficas, comorbidades, etilismo, uso prévio de varfarina, número de medicamentos na alta hospitalar e acompanhamento no AMA com o tempo de intervalo terapêutico superior ou inferior a 60% estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Associação entre as variáveis e TTR superior ou inferior a 60%

VARIÁVEL	TTR < 60%	TTR > 60%	TOTAL	P
Idade (n=96)				
Até 64 anos	32 (68,1%)	15 (31,9%)	47 (49%)	0,673
65 – 79 anos	25 (62,5%)	15 (37,5%)	40 (41,7%)	
≥ 80 anos	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9 (9,4%)	
Gênero (n=96)				
Feminino	23 (52,3%)	21 (47,7%)	44 (45,8%)	0,032
Masculino	39 (75%)	13 (25%)	52 (54,2%)	
Etnia (n=96)				
Branca	55 (63,2%)	32 (36,8%)	87 (90,6%)	0,868
Preta	4 (80%)	1 (20%)	5 (5,2%)	
Parda	3 (75%)	1 (25%)	4 (4,2%)	
Escolaridade (n=84)				
Nenhuma	7 (100%)	0 (0%)	7 (8,3%)	0,122
1º grau Incompleto	20 (52,6%)	18 (47,4%)	38 (45,2%)	
1º grau Completo	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (16,7%)	
2º grau completo	13 (68,4%)	6 (31,6%)	19 (22,6%)	
Superior	3 (50%)	3 (50%)	6 (7,1%)	
Renda familiar (n=73)				
Nenhuma renda	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (8,2%)	0,620
Até 1 salário mínimo	26 (61,9%)	16 (38,1%)	42 (57,5%)	
2 a 3 salários mínimos	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17 (23,3%)	
>3 salários	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (11%)	
HAS (n=96)				
SIM	49 (65,3%)	26 (34,7%)	75 (78,1%)	0,800
NÃO	13 (61,9%)	8 (38,1%)	21 (21,9%)	
DM (n=96)				
SIM	16 (76,2%)	5 (23,8%)	21 (21,9%)	0,302
NÃO	46 (61,3%)	29 (38,7%)	75 (78,1%)	
CARDIOPATIA (n=96)				
SIM	20 (66,7%)	10 (33,3%)	30 (31,3%)	0,822
NÃO	42 (63,6%)	24 (36,4%)	66 (68,8%)	
FA (n=96)				
SIM	29 (56,9%)	22 (43,1%)	51 (53,1%)	0,134
NÃO	33 (73,3%)	12 (26,7%)	45 (46,9%)	
USO PRÉVIO DE VARFARINA				
SIM	12 (50%)	12 (50%)	24 (25%)	0,092
NÃO	50 (69,4%)	22 (30,6%)	72 (75%)	
ETILISMO				
SIM	8 (80%)	2 (20%)	10 (10,4%)	0,486
NÃO	54 (62,8%)	32 (37,2%)	86 (89,6%)	
NÚMERO DE MEDICAMENTOS NA ALTA HOSPITALAR				
2 – 4 medicamentos	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17 (17,7%)	0,958
5 – 8 medicamentos	38 (65,5%)	20 (34,5%)	58 (60,4%)	
9 – 12 medicamentos	13 (61,9%)	8 (38,1%)	21 (21,9%)	
ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO				
SIM	48 (61,5%)	30 (38,5%)	78 (81,3%)	0,276
NÃO	14 (77,8%)	4 (22,2%)	18 (18,8%)	

DISCUSSÃO

A avaliação da qualidade da anticoagulação é relevante, pois um TTR subótimo (<60%) pode implicar numa maior associação com riscos de eventos adversos de sangramentos e trombose. No presente estudo foi avaliada a qualidade da anticoagulação dos pacientes que receberam alta da unidade de internação Neurovascular, A média de idade encontrada dos pacientes foi de 64 anos, semelhante a estudo realizado em ambulatórios de anticoagulação de hospitais públicos brasileiros com 554 pacientes, que demonstrou média de 63,7 anos⁹.

Estudos demonstrarem risco aumentado de AVC e embolia periférica em mulheres devido à utilização de hormônios, como os contraceptivos orais¹⁰⁻¹¹, porém no nosso estudo houve uma prevalência de pacientes do gênero masculino (54,1%). Uma metanálise que avaliou se o gênero feminino é fator de risco para AVC, demonstrou associação entre o risco de acidente vascular cerebral e gênero particularmente em mulheres idosas com mais de 75 anos¹².

Os dados sociodemográficos evidenciam maior frequência de homens brancos com baixa escolaridade e renda. Um alto percentual de pacientes se autodeclarou branco, sendo que apenas 9% se autodeclararam da raça/cor negra ou parda. Em estudo de Pivatto Junior, Scheffel Ries e Wolkind em 2017 realizado no ambulatório da mesma instituição que o presente estudo corrobora com este achado, onde apenas 8,4% dos pacientes foram declarados como pertencentes a raça não branca. Em estudo realizado na região sudeste 67,9% dos pacientes foi categorizado como pertencente a raça não branca¹³⁻⁹. Essa diferença entre regiões pode estar relacionadas a colonização, assim como o método utilizado para classificação da cor. Baixo nível de escolaridade pode ser determinante na recuperação motora e funcional dos pacientes após AVC, assim como a pobreza está associada a uma maior mortalidade desta doença¹⁴⁻¹⁵.

A média do TTR foi de 50,3%, sendo que 64,58% dos pacientes apresentou um TTR menor que 60%. Estudo de coorte retrospectivo, com 263 pacientes, realizado no AMA do mesmo hospital terciário que o presente estudo, demonstrou um percentual inferior de pacientes com TTR \leq 60% (47,1%), mas este estudo foi realizado somente em pacientes com fibrilação atrial não valvar, diferentemente do presente estudo que selecionou pacientes com AVC em uso de varfarina independente da indicação clínica para o uso do anticoagulante oral¹³. Estudo realizado em Belo Horizonte com pacientes com diferentes indicações clínicas para o uso de varfarina, apresentou média do TTR de 64,3%, sendo que

38,4% dos pacientes tiveram TTR \leq 60%⁹.

Estes estudos Brasileiros apresentaram percentual médio de pacientes com TTR \leq 60% inferior ao relatado no nosso estudo, o que é preocupante visto que pacientes com controle subótimo da anticoagulação possuem risco de eventos tromboembólicos. Um dos fatores que justifica essa discrepância é a seleção dos pacientes, visto que ambos estudos descritos excluíram pacientes com indicação de uso de varfarina por menos de um ano, se selecionarmos somente os pacientes com fibrilação atrial no nosso estudo o percentual de pacientes com TTR \leq 60% reduz de 64,58% para 56,9%.

A média de TTR realizada em quinze países foi de 65% com alta variação entre os países. No Brasil a média obtida foi de 47%, inferior aos achados do presente estudo. Em países de renda média, o TTR variou de 46,3 - 64,5%, e nos países de alta renda 55,3-77,8%, demonstrando que população com maior renda apresentam um melhor controle da anticoagulação¹⁶.

Em países da Europa estudos com 479 pacientes anticoagulados por fibrilação atrial demonstraram TTR médios superiores a 60% (62% \pm 25; 67,4% \pm 6,5)¹⁷⁻¹⁸. Já estudo realizado na África demonstrou que em média apenas em 29% do tempo os pacientes estavam com o INR no alvo terapêutico, mas vale ressaltar que neste estudo o TTR foi calculado pelo percentual de INRs dentro do alvo, se este método fosse utilizado no nosso estudo invés do método de Rosendaal o TTR médio seria de 41,02%¹⁹.

Com relação à associação entre as variáveis analisadas e a qualidade da anticoagulação, não houve diferença estatística entre os pacientes nas diferentes faixas etárias. Pacientes com mais de 80 anos tiveram o melhor percentual de TTR $>$ 60% (44,4%), diferentemente de estudo realizado no Perú que demonstrou um controle subótimo (TTR $<$ 60%) mais frequente em pacientes com idade \geq 75 anos. Já em outro estudo com 138.319 pacientes, demonstrou-se que pacientes mais jovens tiveram um pior resultado de TTR²⁰.

Dos pacientes incluídos no estudo 61,9% com renda de até um salário mínimo possuíam TTR inferior a 60%. Mesmo não mostrando diferença estatisticamente significativa, é um dado importante que, se talvez tivesse um tamanho amostral maior poderia ter diferença estatisticamente significativa. Em estudo que avaliou o risco de AVC em pacientes da América Latina demonstrou que países classificados como de menor ou média renda pelo Banco Mundial, incluindo boa parte da América Latina, representam dois terços de todos os AVC, além disso, 46% dos pacientes ambulatoriais da América Latina não receberam anticoagulação conforme as diretrizes, variando de 41,8% no Brasil a 54,8% na Colômbia¹⁵. No presente estudo, somente 11% do total de pacientes tem renda

superior a três salários mínimos, destes pacientes 87,5% tem TTR abaixo de 60%.

Dos pacientes com história de etilismo 80% apresentaram um TTR <60%. Embora não tenha sido um dado estatisticamente significativo, a interação de álcool com varfarina já é muito bem estabelecida por toda literatura.²¹ Em estudo que apresentou um percentual de pacientes etilistas (9,3%) semelhante ao nosso estudo, os 13 pacientes etilistas deste estudo obtiveram um mais baixo percentual de TTR em comparação com os usuários não etilistas, havendo uma associação significativa entre o consumo de álcool e desfechos de anticoagulação no estudo africano.

Com relação ao número de medicamentos na alta hospitalar, nosso estudo não demonstrou relação entre o número de medicamentos prescritos com um controle ótimo da anticoagulação. Estudo realizado em paciente idosos com fibrilação atrial que considerou polifarmácia o uso de ≥ 3 medicamentos, demonstrou associação entre polifarmácia e controle subótimo da anticoagulação⁸. O uso de vários medicamentos pode elevar o potencial de interações medicamentosas, ocorrendo alterações no INR. Estudo realizado na Estônia com 203.646 pacientes onde o número médio de medicamentos utilizados concomitantemente à varfarina foi de 4,8, demonstrou que 57% dos pacientes ambulatoriais que recebem varfarina têm fármacos com alto potencial de interação com a varfarina em seus esquemas de tratamento, um fato onde deve-se dar especial atenção na hora da prescrição para pacientes anticoagulados²².

Sobre o acompanhamento farmacoterapêutico, dos 122 pacientes incluídos no estudo, 9,83% não deram seguimento às consultas e conseqüentemente à coleta de TP.

No que se refere ao nível de escolaridade, 100% dos pacientes com nenhum nível de escolaridade apresentaram TTR $\leq 60\%$. Segundo estudo com 111 pacientes, ao contrário do esperado, pacientes com maior nível de escolaridade não demonstraram um controle melhor da anticoagulação, o que pode ser explicado por uma maior independência destes pacientes para tomar decisões e diminuição da confiança nos médicos em relação aos indivíduos de menor escolaridade²³.

A variável neste estudo que apresentou diferença estatisticamente significativa foi o gênero ($p= 0,032$), o TTR ideal ($\geq 60\%$) foi observado em 47,7% das mulheres incluídas no estudo, enquanto apenas 25% dos homens conseguiram alcançar a faixa de TTR desejada. Diferentemente de outro estudo²⁴ com 255 pacientes, onde não houve diferenças significativas em relação ao sexo quando compararam os pacientes com TTR $\leq 60\%$ e TTR $\geq 60\%$.

Estudo Europeu com 54568 pacientes, que avaliou pacientes com fibrilação em uso

de varfarina demonstrou que a média da TTR foi significativamente maior entre as mulheres do que nos homens ($62,5\% \pm 23,6\%$ vs. $59,8\% \pm 26,4\%$, $p < 0,001$), o número de consultas para o monitoramento do INR também foi superior no gênero feminino quando comparado com o gênero masculino ($19,3 \pm 14,5$ vs. $17,9 \pm 14,5$, $p < 0,001$)²⁵. O presente estudo demonstrou um número médio de consultas superior nas mulheres do que nos homens respectivamente 9,19 e 7,39 consultas, fator que pode ter interferido no melhor TTR observado no gênero feminino.

A fibrilação atrial (FA) é um fator de risco para o acidente vascular cerebral e os pacientes que possuem essa patologia cardíaca tem indicação de uso contínuo de anticoagulante oral, diferentemente de pacientes com outras condições clínicas, como trombose venosa profunda, que fazem uso do anticoagulante por um período curto de tempo. Sendo assim, pacientes sem FA demonstraram um pior controle de anticoagulação do que aqueles com FA, possivelmente o tempo que estes pacientes fazem uso de varfarina (<6 meses) é o tempo necessário para conseguir ajustar a dose total semanal do paciente, sendo mais provável que estes pacientes tenham um pior controle da anticoagulação.

Dos pacientes que não realizam acompanhamento no AMA, 77,8% possuem um TTR subótimo. Estudo transversal realizado no sul do Brasil com 60 pacientes, demonstrou que 83,3% dos pacientes tiveram um nível muito baixo de informação prestada pela equipe de saúde, sendo que 50% não souberam informar sobre o correto uso da varfarina, 86,7% não aderiram ao tratamento e 63,3% encontravam-se fora do intervalo terapêutico adequado. O que são dados alarmantes no que se refere ao nível de informação que o paciente tem com relação à sua terapia anticoagulante e demonstra a importância de ambulatórios de anticoagulação onde o paciente pode realizar consultas frequentes e receber orientações, assim como esclarecer as dúvidas relacionadas à terapia⁶.

Apesar de todos os resultados de INR incluídos no estudo terem sido realizados no mesmo laboratório que possui controle de qualidade adequado, o estudo apresenta algumas limitações, pois o controle de INR não foi realizado em intervalo de tempo constante como seria o ideal, podendo ter influenciado na estimativa dos valores de TTR apresentados. O estudo não foi estratificado por indicação clínica, sendo incluído paciente com orientação de uso contínuo de varfarina, assim como por tempo inferior a um ano. Por se tratar de um estudo descritivo nosso estudo demonstrou tendência de associação, um estudo de coorte contemporânea poderia avaliar com clareza os fatores associados a qualidade da anticoagulação.

CONCLUSÃO

A partir da análise ambulatorial realizada do tempo de intervalo terapêutico (TTR) nos pacientes pós AVC de um hospital terciário, obteve-se um valor médio de TTR de 50,3%, o que é longe do ideal (> 60%). Isto sinaliza a dificuldade da manutenção de um controle ótimo da anticoagulação.

As barreiras que influenciam na qualidade da anticoagulação com varfarina não estão bem determinadas havendo discrepâncias entre os estudos, no presente estudo o fator que demonstrou associação foi o gênero, mas existe necessidade de estudos mais robustos que avaliem os fatores associados a uma qualidade subótima da anticoagulação, com a finalidade de desenvolver estratégias que minimizem o percentual de pacientes em risco de eventos adversos como sangramento e tromboembolismo. É necessário o constante processo de melhora na comunicação e clareza pelas equipes de saúde nas consultas referentes ao monitoramento de anticoagulação com varfarina.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Enfoque passo a passo da OMS para a vigilância de acidentes vascular cerebrais. Genebra: WHO; 2009. Disponível em:
URL:<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/manualpo.pdf>.
2. Botelho TS, Machado Neto CD, Araújo FLC, Assis SC. Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil. *Temas em Saúde*. 2016;16(2):361-77.
3. BRASIL. Acidente vascular cerebral (AVC) - uma das principais causas de mortes no mundo, doença pode ser prevenida com hábitos saudáveis de vida. 2017. Disponível em:
URL: <http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2012/04/acidente-vascular-cerebral-avc>
- 4 Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;106(4):1-22. Disponível em:
URL:http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_fa_92supl01.pdf
5. FQM. Marevan®. 2018. Disponível em: URL:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=8734612014&pidanexo=2243449.
6. Souza TF, Colet CF, Heineck I. Nível de informação e adesão à terapia de anticoagulação oral com varfarina em pacientes acompanhados em ambulatório de atenção primária à saúde. *J Vasc Bras*. 2018;17(2):109-16.
7. Agnelo P, Alexandra D, Matias S. Monitorização de doentes sob anticoagulação oral numa unidade de cuidados de saúde primários. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2014;33(7-8):397-401.
8. Gamero MT, Cornejo M, Dueñas R, Samalvides F. Factores asociados a la anticoagulación oral óptima en el adulto mayor con fibrilación auricular. *Rev Med Hered*. 2017;28(2):84-92.

9. Silva RGL, Bertollo CM, Ferreira IG, Brant LC, Martins MAP. Assessment of oral anticoagulation control at two pharmacist-managed clinics in Brazil. *International Journal Of Clinical Pharmacy*. 2017;396:1157-161.
10. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137:263-72.
11. Friberg LF, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3522.
12. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2014;107:955-67.
13. Pivatto Júnior F, Scheffel RS, Ries L, Wolkind RR. SAME-TT2R2 Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;108(4):290-94.
14. Trevisan CM, Marcon CLV, Cavalheiro BR, Melo LP, Campos TF. Relevant clinical features of patients with cerebrovascular accident in hospital emergency: implications for public health service. *Rev. Ciênc. Méd. Biol*. 2015;14(2):171-76.
15. Stambler B, Scazzuso F. Targeting stroke risk and improving outcomes in patients with atrial fibrillation in Latin America. *São Paulo Med J*. 2016;134(6):534-42.
16. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.

17. Lehto M, Niiranen J, Korhonen P, Mehtälä J, Khanfir H, Hoti F, et al. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26(6):657-665.
18. Guedes M, Rego C. Estudo HIPOGAIA: monitorização da hipocoagulação oral com dicumarínicos no conelho de Gaia. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2016;35(9):459-65.
19. Fenta TG, Assefa T, Alemayehu B. Quality of anticoagulation management with warfarin among outpatients in a tertiary hospital in Addis Ababa, Ethiopia: a retrospective cross-sectional study. *BMC Health Services Research*. 2017;17(389):1-7.
20. Dlott JS, George RA, Huang Xiaohua, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, et al. National Assessment of Warfarin Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;129(13):1407-14.
21. Sonuga BO, Hellenberg DA, Cupido CS, Jaeger C. Profile and anticoagulation outcomes of patients on warfarin therapy in an urban hospital in Cape Town, South Africa. *Afr. j. prim. health care fam. med*. 2016; 8(1):1-8.
22. Gavronski M, Hartikainen S, Zharkovsky A. Analysis of potential interactions between warfarin and prescriptions in Estonian outpatients aged 50 years or more. *Pharm Pract*. 2012;10(1):9-16.
23. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008;17(9):853-60.
24. Nery RT, Pimenta MC, Costa JM, Parreiras MA, Machado MCJ. Identificação de fatores interferentes no controle da anticoagulação em um ambulatório multiprofissional. *Revista Intercâmbio*. 2016;7:191-207.

25. Penttilä T, Lehto M, Niiranen J, Mehtälä J, Khanfi H, Lassila R, et al. Differences in the risk of stroke, bleeding events, and mortality between female and male patients with atrial fibrillation during warfarin therapy. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018. Disponível em: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30052822>.

ANEXO 1 Parecer do Comitê de Ética em pesquisa

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.938.651

Nova versão do projeto (anexada em 16/08/2018).

Delegação de funções (anexada em 16/08/2018).

TCUD (anexada em 16/08/2018).

Recomendações:

Na próxima atualização do estudo, alterar o tamanho amostral previsto na Plataforma Brasil para o número previamente aprovado pelo CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 2.912.633 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 27/09/2018. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda submetida em 30/08/2018 com resposta a pendências em 27/09/2018 aprovada, altera metodologia, cronograma e equipe de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1201918_E1.pdf	27/09/2018 08:23:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOVARFARINA2.docx	27/09/2018 08:23:25	Denise Bueno	Aceito
Outros	RELATORIOPARCIAL.pdf	27/09/2018 08:18:17	Denise Bueno	Aceito
Outros	cartaadendo2.pdf	27/09/2018 08:14:06	Denise Bueno	Aceito
Cronograma	NÓVOCRONOGRAMAGIOVANA.pdf	16/08/2018 07:46:25	Denise Bueno	Aceito
Outros	AdendoPROJETOGIOVANA.docx	16/08/2018 07:42:03	Denise Bueno	Aceito
Outros	DELEGAGIOVANA.pdf	16/08/2018 07:37:15	Denise Bueno	Aceito
Outros	termoGiovana.pdf	16/08/2018 07:36:21	Denise Bueno	Aceito

ANEXO 2 Normas da Revista

Instructions for authors

Clin Biomed Res 2018 1

AND POLICY Clinical and Biomedical Research (CBR), formerly “Revista HCPA”, is a scientific publication from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and the School of Medicine of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). It is a free access scientific periodic that aims to publish papers from all relevant areas in the Health Sciences, including clinic and basic research. The selection criteria for publication include: originality, relevance of the theme, methodological quality, and adequacy to the journals’ editorial norms. CBR supports the policies for the registration of clinical trials of the World Health Organization (WHO) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [<http://www.icmje.org/>]. Therefore, CBR will only accept clinical research articles that have received an identification number from the Brazilian Clinical Trials Registry (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - ReBEC) [<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>] or other official database dedicated to the registry of clinical trials. All published articles are reviewed by peers in a double-blind fashion. Once the article is accepted for publication, its copyrights are automatically transferred to the journal. The content of manuscripts submitted for publication to CBR implies that it has not been published previously and that it has not been submitted to another journal. To be published elsewhere, even in part, articles published in CBR require written approval of the editors. The concepts and declarations contained in the papers are the authors’ full responsibility. The articles may be written in Portuguese, English, or Spanish. The submissions in English are strongly encouraged by the editors. The manuscript should fit into one of the different categories of articles published by the journal, as follows:

FORM AND PREPARATION OF ARTICLES

The following categories of contributions will be considered for publication

Editorial Critical and thorough review, prepared at the invitation of the editors, and submitted by an author with renowned knowledge on the subject. Editorials can have up to 1,000

words. This section may include the Journal's editorial of presentation, signed by the editor, besides special editorials that comprise requested collaborations about current themes or about articles published on the Journal.

Review Articles Articles that aim to synthesize and critically evaluate the present knowledge on a particular theme. They should contain no more than 6,000 words. These articles should present an unstructured abstract, with no more than 200 words (except for

Instructions for authors

Clin Biomed Res 2018 2

Systematic reviews – see abstract structure in 'Original Articles') and a comprehensive list, but preferably with no more than 80 references. Tables should be included in the same manuscript file (after references) and the figures should be submitted as additional documents in individual files.

Special Articles Manuscripts exclusively requested by the editors, on a subject of scientific relevance, to authors with recognized expertise in the area, and that do not meet the criteria for Editorials.

Original Articles Articles with unpublished research results, including full-length studies that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. Its formal structure should present the following topics: Introduction, Methods, Results and Discussion. The conclusions should be in the last paragraph of the Discussion, not requiring a specific section. Clinical implications and limitations of the study should be mentioned. For original articles, a structured abstract should be presented (Introduction, Methods, Results, and Conclusions) in Portuguese and English, in cases where the article is not written entirely in English. The Abstracts (Portuguese, Spanish, or English) should not exceed 250 words. Articles submitted in this category should not exceed 3,000 words. Tables should be included together in the same manuscript file (after references) and figures should be submitted as an additional document in individual files.

Case Reports Articles based on peculiar cases and brief comments on the importance of the case in relation to the existing knowledge in the field. They should contain up to 1,000

words, with a total of no more than two tables or figures and 15 references, once presenting a literature review is not the purpose of the reports. Their structure should present the following topics: Introduction, explaining the relevance of the case; Presentation of the case (Case Report), and Discussion. Case reports should describe novel or unusual findings, or offer new insights into a given problem. The content should be limited to facts relevant to the case. The confidentiality regarding patient identification is critical, so authors should not report any precise dates, initials, or any other information irrelevant to the case, but that may possibly identify the patient. Case reports should have an unstructured abstract with no more than 150 words. Tables should be included in the same manuscript file (after references) and figures should be sent as additional documents in individual files.

Instructions for authors

Clin Biomed Res 2018 3

Case Reports: Images in Medicine Section devoted to the publication of informative images, which are unusual and/or of broad interest in clinical situations. It should contain no more than 500 words and a total of 5 references. Two to three images (at a resolution of at least 300 dpi).

Letters Opinions and comments on an article published in the Journal, on subjects of scientific relevance, and/or preliminary clinical observations. The text should be concise, with no more than 500 words. Only one table and one figure are allowed, and a maximum of five references. They should not have an abstract.

Brief Communication Brief Communications are original but preliminary or more specific research results that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. The structure is similar to original articles; however, the Abstracts (Portuguese, Spanish or English) should not exceed 150 words and the text should not exceed 1,200 words. A maximum of two Tables/Figures are accepted.

Supplements In addition to regular issues, CBR publishes the supplement of the HCPA Science Week.

CONFLICTS OF INTEREST Conflicts of interest arise when the author has financial or personal relationships that could inappropriately influence their professional judgment. These relationships may create favorable or unfavorable tendencies towards a paper and impair the objectivity of the analysis. Authors must disclose possible conflicts of interest and should be done at the time of submission of the manuscript.

It is at the editor's discretion to decide whether this information should be published or not and whether to use it for editorial decisions. A common form of conflict of interest is the funding of research by third parties who may be companies, government agencies, or others. This obligation to the funding entity may lead the researcher to obtain tendentious results, inappropriately influencing (bias) their work. Authors should describe the interference of the funding entity at any stage of the research, as well as the form of funding, and the type of relationship established between the sponsor and the author. The authors may choose to inform the peer reviewers' names for which their article should not be sent, justifying themselves.

Instructions for authors

Clin Biomed Res 2018 4

PRIVACY AND CONFIDENCIALITY Information and pictures of patients that allow their identification should only be published with formal written authorization of the patient, and only when necessary for the purpose of the study. For formal authorization, the patient must know the content of the article and be aware that this article may be made available on the Internet. If in doubt about the possibility of identifying a patient, such as in the case of photos with stripes over the eyes, a formal authorization should be obtained. In the case of distortion of data to prevent identification, authors and editors should ensure that such distortions do not compromise the results of the study.

EXPERIENCES WITH HUMANS AND ANIMALS All content related to research with humans and animals must have previous approval by the Research Ethics Committee or the Animal Ethics Committee, respectively. The works should be in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki (current or updated), the CNS Resolution n. 466/2012 and its complementary regulations, as well as the Law n. 11.794/2008 for studies in animals. It is important to indicate the number of the project's registration in the respective

Committee or Ethics Committee, as well as in the National Committee for Research Ethics, if applicable.

PREPARATION OF THE ARTICLE The registration on the system as author and subsequent access with login and password are mandatory to submit and verify the status of submissions.

Identification: must include: a) Title of the article, clear and concise. Do not use abbreviations. There should be a version of the reduced title to appear in the header as well as a title in the English language; b) Authors' full names; c) Institution and the sector or unit of the institution to which each author is affiliated (personal titles and positions held should not be mentioned); d) Indication of the corresponding author, accompanied by the electronic address; e) If it has been presented at a scientific meeting, the name of the event, the place, and the date of completion should be indicated.

THE NAMES OF ALL THE AUTHORS OF THE MANUSCRIPT SHOULD BE INDICATED IN THE SYSTEM

Abstract and Keywords: The articles should have an abstract in English. Check the structure and the number of words described for each specific type of article (see above). The structured abstracts, required only for original articles, should present the name of the subdivisions that make up the formal structure of the article at the beginning of each paragraph (Introduction, Methods, Results and

Instructions for authors

Clin Biomed Res 2018 5

Conclusions). The keywords - expressions that represent the subject of the paper - should be in number from 3 to 10, provided by the author, based on the DeCS (Health Sciences Descriptors) published by Bireme, which is a translation from the MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine, available in the following electronic address: <http://decs.bvs.br>.

Manuscript: it must conform to the structure required for each category of article. Text citations and references cited in the legends of tables and figures should be numbered consecutively in the order they appear in the text, with Arabic numerals. References should

be cited in the text as in the example: Reference1.

Tables: they should be numbered consecutively, with Arabic numerals, in the order they were cited in the text, and headed by a suitable title. They should be cited in the text, but duplicated information should be avoided. The tables, with titles and footnotes, should be self-explanatory. The abbreviations should be specified as footnotes without numerical indication. The remaining footnotes should be numbered in Arabic numerals and written in superscript.

Figures and charts: Illustrations (photographs, charts, drawings, etc.) should be sent in separate articles, in JPG format (at a high resolution – at least, 300 dpi). They should be numbered consecutively with Arabic numerals, in the other they are cited in the text and should be clear enough for reproduction and in the same language as the text. Photocopies will not be accepted. If there are figures extracted from other previously published studies, the authors should provide a written permission for their reproduction. This authorization shall accompany the manuscripts submitted for publication. The figures must have a title and subtitle (if necessary), which should both must precede the figure itself.

Abbreviations: abbreviations must be explained at first mention. On the rest of the article, it is not necessary to repeat the full name.

Name of medications: the generic name should be used.

In case of citing appliances/equipment: all appliances/equipment cited should include model, manufacturer's name, state, and country of manufacture.

Acknowledgements: should include the collaboration of people, groups, or institutions that have contributed to the study, but whose contributions do not justify their inclusion as authors; this item should also include the acknowledgements for financial support, technical assistance, etc. This item should come before the references.

Instructions for authors

Clin Biomed Res 2018 6

Conflicts of interest: If there is any conflict of interest (see above), it should be declared. In case there is not, place in this section: "The authors declare no conflicts of interest"

References: should be numbered consecutively, in the order in which they are mentioned in the text, and identified with Arabic numerals. The presentation must be based on a format called "Vancouver Style", as the examples below, and the titles of journals should be abbreviated according to the style presented by the List of Journal Indexed in Index Medicus, from the National Library of Medicine, available at: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. The authors should ensure that the cited references in the text appear in the reference list with exact dates and authors' names correctly spelt. The accuracy of references is the authors' responsibility. Personal communications, unpublished or unfinished articles could be cited when absolutely necessary, but should not be included in the reference list and only cited in the text. The submission of the unpublished works mentioned in the manuscript may be requested at the discretion of the editors.

Examples of citing references:

Journal articles (from one to six authors) Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? *Rev Bras Psiquiatr.* 1998;20:113-6.

Journal articles (more than six authors) Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315:157-61.

Articles without the author's name Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J.* 1994;84:15.

Books Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Chapters from a book Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Instructions for authors

Clin Biomed Res 2018 7

Books in which editors (organizers) are authors Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Theses Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Papers presented at conferences Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Electronic Journal Articles Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Other types of reference should follow the document International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Technical requirements Microsoft Word document (.doc or .rtf), singled space, font size 12, 2-cm margins in each side, title page, abstract and descriptors, text, acknowledgements, references, tables and legends, and the figures should be sent in jpg or tiff at a resolution of at least 300 dpi.

2018 Apr 6