



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ELY RODRIGUES DE ALMEIDA

**Associação entre hematúria no EAS e a RNI em pacientes
anticoagulados com varfarina**

**Goiânia
2013**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Ely Rodrigues de Almeida		
E-mail:	elyra@bol.com.br		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Vínculo empregatício do autor	Funcionário da Universidade		
Agência de fomento:		Sigla:	
País:	Brasil	UF:Go	CNPJ:
Título:	Associação entre hematúria no EAS e a RNI em pacientes anticoagulados com varfarina		
Palavras-chave:	Varfarina; RNI; Hematúria.		
Título em outra língua:	Association between hematuria in UA and the INR in patients anticoagulated with warfarin		
Palavras-chave em outra língua:	Warfarin; INR; Hematuria.		
Área de concentração:	Patologia Clínica e Tratamento das Doenças Humanas		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	15/10/2013		
Programa de Pós-Graduação:	Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás		
Orientador (a):	Dr Luiz Carlos da Cunha		
E-mail:	lucacunha@gmail.com		
Co-orientador (a):*			
E-mail:			

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Data: 18/ 11 /2013

Assinatura do (a) autor (a)

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

ELY RODRIGUES DE ALMEIDA

**Associação entre hematúria no EAS e a RNI em pacientes
anticoagulados com varfarina**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre da Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha

**Goiânia
2013**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG**

A447a Almeida, Ely Rodrigues de.
Associação entre hematúria no EAS e a RNI em
pacientes anticoagulados com varfarina [manuscrito] / Ely
Rodrigues de Almeida. - 2013.
xii, 52 f. : il., figs, tabs.

Orientadora: Prof^a. Dr. Luiz Carlos da Cunha.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Medicina, 2013.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, abreviaturas, siglas e tabelas.
Apêndices e anexo.

1. Varfarina. 2. Anticoagulantes – Relação normatizada
internacional. 3. Hematúria. I. Título.

CDU: 615.273:616.634.15

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DO EXAME DE DEFESA DO
MESTRADO**

Orientando: Ely Rodrigues de Almeida

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha

Membros:

1. Dr. Luiz Carlos da Cunha

2. Dr^a Vânia Cristina Rodriguez Salazar

3. Dr^a Keila Correia de Alcântara

4. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa

5. Dr. Sérgio Henrique Nascente Costa

Data: 15/10/2013

***Dedico este trabalho aos que estão envolvidos na luta pela busca da
saúde do ser humano.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Deus criador, à minha família e, a todas as pessoas que me ajudaram durante a caminhada para concretizar este projeto.

SUMÁRIO

RESUMO	XI
ABSTRACT	XII
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1. HEMOSTASIA	4
2.2. DISTURBIOS DA COAGULAÇÃO	6
2.3. ANTICOAGULAÇÃO	9
2.4. HEMATÚRIA	15
3. OBJETIVOS.....	20
3.1. GERAL	20
3.2. ESPECIFICOS	20
4. METODOLOGIA	21
4.1. DESENHO DO ESTUDO.....	21
4.2. LOCAL E DATA	21
4.3. SELEÇÃO DOS PACIENTES	21
4.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
4.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	22
4.4. TAMANHO AMOSTRAL	22
4.5. VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	24
4.6. MÉTODOS PARA REALIZAÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS	24
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
4.8. ASPECTOS ÉTICOS.....	26
5. RESULTADOS	27
6. DISCUSSÃO.....	35
7. CONCLUSÕES.....	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
REFERÊNCIAS	41
APÊNDICES	46
ANEXO	52

FIGURAS e TABELAS

FIGURA 1: Esquema simplificado da hemostasia.....	04
FIGURA 2: Cascata da coagulação sanguínea	06
FIGURA 3: Ação das antivitaminas K (AVK) na cascata da coagulação	10
FIGURA 4: Fluxograma de inclusão dos pacientes.....	23
FIGURA 5: Faixa etária dos participantes dos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina	28
FIGURA 6: Indicações do anticoagulante varfarina segundo o número de amostras	29
FIGURA 7: Níveis de anticoagulação pela RNI nos pacientes investigados.....	30
FIGURA 8: Diagrama de dispersão da quantidade de hemácias na urina e RNI com e sem o uso da varfarina.....	31
FIGURA 9: Diagrama de dispersão da quantidade de hemácias na urina e da proporção de atividade protrombínica com e sem o uso da varfarina.....	32
FIGURA 10: Diagrama de dispersão da quantidade de hemácias na urina e do tempo de protrombina com e sem o uso da varfarina	32
TABELA 1: Dados demográficos das amostras incluídas nos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina	27
TABELA 2: Prevalência de sobrepeso e de doenças mais comuns nos pacientes incluídos nos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina	28
TABELA 3: TAP/RNI nos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina	31
TABELA 4: Variáveis da uroanálise nos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina	33

SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EAS	Elementos anormais e sedimentoscopia
FA	Fibrilação atrial
GAC	Grupo anticoagulado
GNAC	Grupo não anticoagulado
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HC	Hospital das Clínicas
HMWK	Cinogênio de alto peso molecular
HNF	Heparina não fracionada
IC	Intervalo de confiança
ISI	Índice de sensibilidade internacional
LC	Laboratório Clínico
MPCA	Marca passo cardíaco artificial
PGI ₂	Prostaciclina
PTA	Antecedente trombotico do plasma
PTC	Componente trombotico do plasma
RNI	Relação normatizada internacional
RPM	Rotações por minuto
SCA	Síndrome coronariana aguda
TAP	Tempo e atividade de protrombina
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TF	Fator tissular
TTPA	Tempo de trombotina parcial ativada
TVP	Trombose venosa profunda
UFG	Universidade Federal de Goiás
VCA	Válvula cardíaca artificial

Associação entre hematúria no EAS e a RNI em pacientes anticoagulados com varfarina

INTRODUÇÃO: A anticoagulação com varfarina é usada na hipercoagulabilidade e como profilaxia para o tromboembolismo. O tempo e atividade de protrombina e a relação normatizada internacional (TAP/RNI) são os exames padrões para acompanhamento laboratorial da taxa de anticoagulação. A hemorragia é uma complicação desta terapia. Dessa forma, especula-se a possibilidade de diagnosticar casos em que haja excesso de anticoagulação, por meio da análise da hematúria no exame dos elementos anormais e sedimentoscopia da urina (EAS) e a associação com TAP/RNI. **OBJETIVO:** Analisar a existência de correlação entre hematúria no EAS e TAP /RNI elevados, nos usuários do anticoagulante varfarina. **METODOLOGIA:** Estudo descritivo, analítico, primário, quantitativo e transversal. Incluíram-se 128 pacientes, sendo 63 tratados com varfarina, formando um grupo anticoagulado (GAC) e 65 que não faziam uso de anticoagulantes, grupo não anticoagulado (GNAC). Colheram-se 152 amostras de sangue e urina; das quais 24 pacientes do GAC contribuíram duas vezes para exames TAP/RNI e EAS, em dois momentos distintos. Todos os participantes do GNAC também se submeteram aos exames TAP/RNI e EAS. Excluíram-se pacientes com suspeita clínica de condições que causassem hematúria. Analisaram-se os dados sociodemográficos e fez-se a mensuração e a análise das variáveis numéricas hematúria e de outros parâmetros do EAS e RNI. Calculou-se a prevalência e a correlação entre hematúria e níveis de TAP/RNI. Os dados oriundos de exames, consultas médicas e dos prontuários dos pacientes recrutados na sala de coleta do Laboratório Clínico do HC-UFG, foram avaliados estatisticamente, com ênfase na correlação de Spearman para hematúria e TAP/RNI (IC 95%; $p < 0,05$). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Humana do HC-UFG sob o nº 016/2012. **RESULTADOS:** A quantidade de varfarina semanal variou de 10 a 65 mg. Considerando-se o valor de RNI entre 2 e 3,9, como valor aceitável para adequada anticoagulação, 59,77% estavam adequadamente anticoagulados, 35% insuficientemente e, com efeito anticoagulante excessivo, 5,75%. A prevalência de hematúria no GAC foi de 26,44 % (IC 95% 17,98 – 36,43) e no GNAC, foi de 29,23 % (IC 95% 19,16 – 41,11). O coeficiente de correlação entre hematúria e RNI foi de 0,012 ($p = 0,887$). **CONCLUSÕES:** A maioria dos pacientes (59,7%) tinha a RNI na faixa terapêutica preconizada para anticoagulação. Não houve correlação entre hematúria ao exame EAS e os níveis de anticoagulação medidos pela RNI.

Palavras-Chave: Varfarina; RNI; Hematuria.

Association between hematuria in UA and the INR in patients anticoagulated with warfarin

INTRODUCTION: Anticoagulation with warfarin is used in the presence of hypercoagulability and as prophylaxis for thromboembolism. Prothrombin time and activity and the international normalized ratio (PTA/INR) are the standard tests for laboratory follow up of the anticoagulation rate. Hemorrhage is one complication of this therapy. Therefore, one speculates on the possibility of diagnosing cases in which there is excess anticoagulation, by means of the analysis of hematuria in urinalysis and the association with PTA/INR. **OBJECTIVE:** Analyze the existence of a correlation between hematuria in urinalysis and high PTA/INR, among users of warfarin. **METHODOLOGY:** This is a descriptive, analytical, primary, quantitative and cross-sectional investigation. The study included 128 patients, 63 of whom were being treated with warfarin, and formed the group of anticoagulated patients (ACG). The remaining 65 patients who were not using anticoagulants formed the non anticoagulated group (NACG). For this study, 152 blood and urine samples were collected; 24 patients of the ACG contributed twice for the PTA/INR and urinalysis, at two different times. All the participants of the NACG also had the PTA/INR and urinalysis tests done. Patients with a clinical suspicion of conditions that might cause hematuria were excluded. The social and demographic data of these individuals were analyzed and the numerical variables of hematuria and of other urinalysis and INR parameters were measured and analyzed. The prevalence and the correlation between hematuria and PTA/INR levels were calculated. Data from the tests, medical appointments and the records of patients recruited in the collection room of the Clinical Laboratory of the HC-UFG were evaluated statistically, and emphasis was placed on the Spearman's correlation for hematuria and PTA/INR (IC 95%; $p < 0.05$). The study was approved by the Committee on Ethics and Human Research of the HC-UFG, protocol No. 016/2012. **RESULTS:** The amount of warfarin given on a weekly basis ranged from 10 to 65 mg. If one considers the INR between 2 and 3.9 acceptable for adequate anticoagulation, 59.77% of the individuals were adequately anticoagulated, 35% were insufficiently anticoagulated and 5.75% were excessively anticoagulated. The prevalence of hematuria among the ACG members was 26.44 % (CI 95% 17.98 – 36.43) and among NACG members, 29.23 % (CI 95% 19.16 – 41.11). The correlation coefficient between hematuria and INR was 0.012 ($p=0.887$). **CONCLUSIONS:** The most of the patients (59.7%) were within the recommended therapeutic range for controlling patients. There was no correlation between hematuria as measured by urinalysis and anticoagulation levels measured by the INR.

Keywords: Warfarin. INR. Hematuria.

1. INTRODUÇÃO

A hemostasia objetiva o equilíbrio entre a perda de sangue e a coagulação em excesso, preservando a patência intravascular e mantendo o sangue em estado líquido. Tal meta é alcançada pelos mecanismos de espasmo vascular, tampão plaquetário e da coagulação sanguínea por um lado e anticoagulantes naturais e sistema de fibrinólise por outro (GUYTON; HALL, 2006; MITCHELL, 2010).

Doenças hematológicas que cursam com aumento da coagulabilidade, por deficiência de fatores antitrombóticos ou aumento de fatores pró-trombóticos, associados ou não a fatores pró-coagulantes secundários, como as anormalidades no fluxo sanguíneo, da composição do sangue ou da parede vascular favorecem o aparecimento de distúrbios trombóticos (FRANCO; MORELLI, 2006; SCHAFER, 2009; MITCHELL, 2010).

A hipercoagulabilidade pode provocar doenças caracterizadas por trombose, que é a formação de um trombo no interior do coração ou de um vaso sanguíneo, como a trombose venosa profunda; e, o tromboembolismo, que é caracterizada pela liberação de um fragmento do trombo na corrente sanguínea, tal como o tromboembolismo pulmonar e o acidente vascular cerebral. Nessas situações clínicas, a heparina é inicialmente usada como anticoagulante endovenoso ou subcutâneo, pelo seu rápido início de ação (GUYTON; HALL, 2006; SCHAFER, 2009).

Em seguida, são utilizados anticoagulantes cumarínicos, por um tempo maior, para a continuidade do tratamento ou para prevenir novos eventos trombóticos. O anticoagulante oral mais usado, em nosso meio, é a varfarina sódica, que age diminuindo os fatores da coagulação por competição com a vitamina K. Os exames tempo e atividade de protrombina (TAP) e a relação normatizada internacional (RNI), no sangue analisado, são os testes padrões para acompanhamento laboratorial da taxa de anticoagulação (MOLL; ORTEL, 1997; BULA VARFARINA s/d; GAGE, 2000;

ANSELL; et al., 2001; HIRSH; et al., 2001; DE PIANO; et al., 2007; ANSELL; et al., 2008).

Uma anticoagulação excessiva pode levar a um sangramento importante e potencialmente devastador. Essa possibilidade não é desprezível em idosos e naqueles pacientes que não conseguem fazer o TAP/RNI na frequência preconizada. Assim, corre-se o risco de não estarem com o TAP/RNI em níveis aceitáveis. A hemorragia pode aparecer em vários locais do organismo, obrigando o médico assistente a buscar um RNI dentro de um valor alvo, a depender de cada patologia trombótica específica e, sob um estrito controle; pois há uma forte relação entre a intensidade da anticoagulação e o risco de sangramento. Por isso, a realização do TAP/RNI é solicitada mensalmente ou, em menor intervalo de tempo, quando houver indicação (BULA VARFARINA s/d; PALARETI; et al., 1996; LEVINE, et al., 2001; DE PIANO; et al., 2007; ANSELL; et al., 2008).

O uso de anticoagulantes cumarínicos, nos primórdios desta terapia, associavam-se com hemorragia em aproximadamente 10% dos pacientes. O local mais comum de sangramento era o trato urinário, numa taxa próxima de 40% do total das hemorragias (ZWEIFLER; et al., 1965). Green, et al., 2004, numa pesquisa realizada na Inglaterra, com 7400 pacientes com 10 meses de anticoagulação, evidenciou uma incidência de hemorragia total de 214 (2,9%) e, de 54 (0,72%) de sangramento maior (GREEN; et al., 2004).

A análise laboratorial da urina pode mostrar alterações funcionais e morfológicas através de vários parâmetros avaliados, dos quais presença de hemácias é um deles. A hematúria é definida como a presença de uma quantidade anormal de hemácias na urina. Ela pode ser classificada em macroscópica e microscópica. A macroscópica é aquela em que o sangue colore a urina de tons avermelhados e é reconhecida pelo paciente, contendo uma quantidade em torno de 1 ml de hemácias por um litro de urina. A microscópica varia desde de 1 a 10 hemácias por campo microscópico, aumentado em 400 vezes. A hematúria macroscópica constitui sinal clínico e a hematúria microscópica é achado de laboratório (AHMED; LEE, 1997; MILLER, 2003; COHEN; BROWN, 2003; FOGAZZI; et al., 2008; JIMBO, 2010).

Alguns estudos de revisão citam uma relação entre o uso de anticoagulantes e a hematúria (COHEN; BROWN, 2003; JIMBO, 2010). Outro estudo mostra que, com a RNI recomendada, os anticoagulantes não predispõe a hematúria (CULCLASURE; et al., 1994). Os autores não correlacionam, detalhadamente, as taxas laboratoriais encontradas no exame urinário com os níveis de anticoagulação, ou seja: a quantificação da hematúria e os níveis do TAP/RNI (CULCLASURE; et al., 1994; VAN SAVAGE; FRIED, 1995; COHEN; BROWN, 2003; JIMBO, 2010).

Esta pesquisa propôs-se avaliar o exame de rotina da urina, também designado elementos anormais e sedimentoscopia (EAS), em pacientes usando o anticoagulante varfarina e efetuar a comparação da presença de hematúria no EAS e os valores de anticoagulação do exame hematológico TAP/RNI.

A hipótese inicial é de que há correlação entre hematúria microscópica, observada no exame EAS, e o TAP/RNI elevados, considerando que o exame de urina pode diagnosticar casos em que há excesso de anticoagulação.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HEMOSTASIA

A coagulação sanguínea é realizada primariamente pelas células plaquetárias, em resposta a uma lesão do vaso sanguíneo e, secundariamente, pelos fatores da coagulação, formados por enzimas, glicoproteínas e transglutaminase (Figura1).

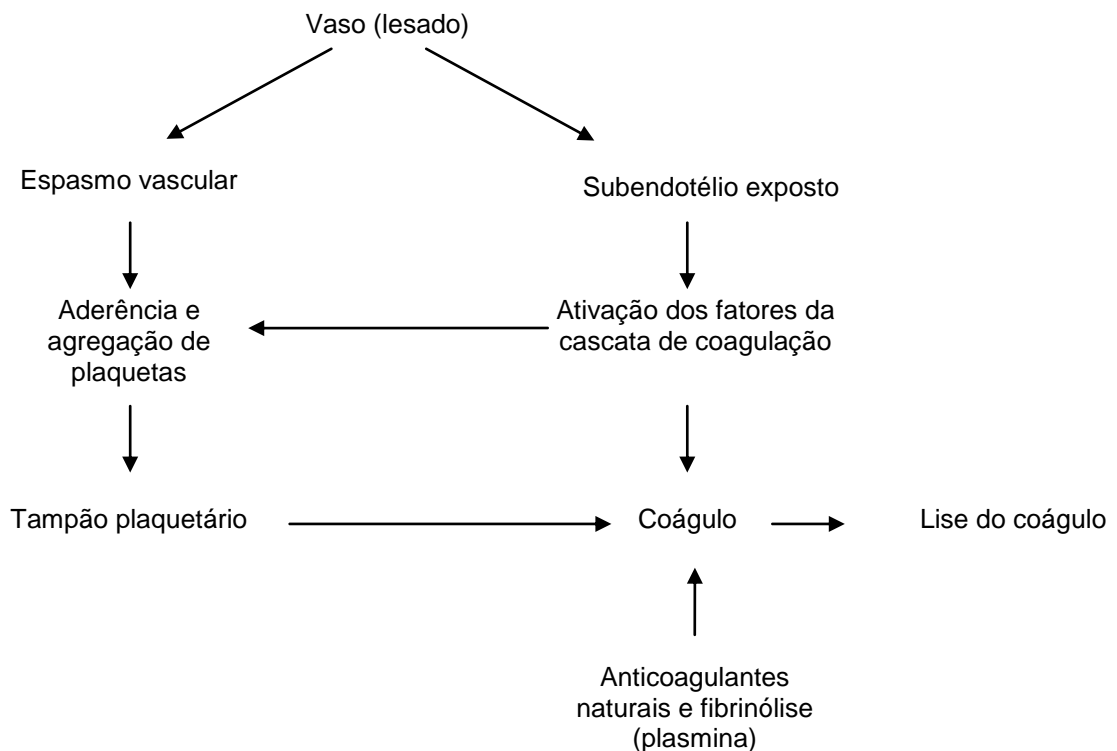


Figura 1: Esquema simplificado da hemostasia (mod. LORENZI, 2011).

A fase primária da hemostasia é realizada pela aderência plaquetária a uma lesão endotelial que expõe a matriz extracelular ou à ruptura do vaso.

A fase secundária da hemostasia compreende os fenômenos que se destinam à formação de um coágulo consistente, capaz de obliterar a lesão vascular, que se forma numa etapa posterior, graças à deposição de uma rede de fibrina entre as plaquetas agregadas através da cascata de reações bioquímicas, utilizando mais de uma dúzia de fatores de coagulação (FRANCO; MORELLI, 2006; GUYTON; HALL, 2006; GAILANI; RENNE,

2007; RIDDEL JR; et al., 2007; FURIE; FURIE, 2008; MITCHELL 2010; LORENZI, 2011),

A nomenclatura dos principais fatores da coagulação são, na sua maioria, resumido por algarismos romanos. I: fibrinogênio; II: protrombina; III: fator tissular ou tromboplastina; IV: cálcio; V: proacelerina ou fator lábil ou Ac globulina; VII: proconvertina, fator estável ou autoprotrombina I; VIII: globulina anti-hemofílica ou fator anti-hemofílico A; IX: fator Christmas, componente tromboplástico do plasma (PTC) ou fator anti-hemofílico B; X: fator Stuart-Prower ou autoprotrombina III; XI: antecedente tromboplástico do plasma (PTA) ou fator anti-hemofílico C; XII: fator Hageman; XIII: fator estabilizador da fibrina ou fator Laki-Lorand (GUYTON; HALL, 2006; LORENZI, 2011).

É composto, também, pelo fator Fletcher ou precalicreína e fator Fitzgerald ou cininogênio de alto peso molecular (HMWK). E, agindo como anticoagulantes as proteínas C, S, M e Z (GUYTON; HALL, 2006; LORENZI, 2011).

A formação da fibrina, no modelo da cascata de coagulação, inicialmente proposto por Macfarlane em 1964, utiliza duas vias: a extrínseca e a intrínseca. A via extrínseca inicia-se por um estímulo provocado por trauma vascular e contato com tecidos adjacentes que ativa o fator III e VII e este o X. A via intrínseca inicia-se, por componentes do próprio sangue em contato de superfície, com a ativação do fator XII e a liberação de fosfolípeos plaquetários que ativam o fator XI, este o IX e, em seguida, o X. A continuidade da cascata da coagulação, a partir daí é feita por uma via comum, pela convergência das vias extrínseca e intrínseca, pela ativação dos fatores X e V, o complexo denominado ativador de protrombina, o qual catalisa a conversão da protrombina (II) em trombina ativada (IIa). O processo finaliza-se pela ação da enzima trombina, a qual converte o fibrinogênio (I) em fibrina; a qual envolve as plaquetas, os glóbulos sanguíneos e o plasma, formando o coágulo (MAC FARLANE, 1964; FRANCO, 2006; GUYTON; HALL, 2006; GAILANI; RENNE, 2007; RIDDEL JR; et al., 2007; FURIE; FURIE, 2008; ; MITCHELL, 2010; LORENZI, 2011) (Figura 2).

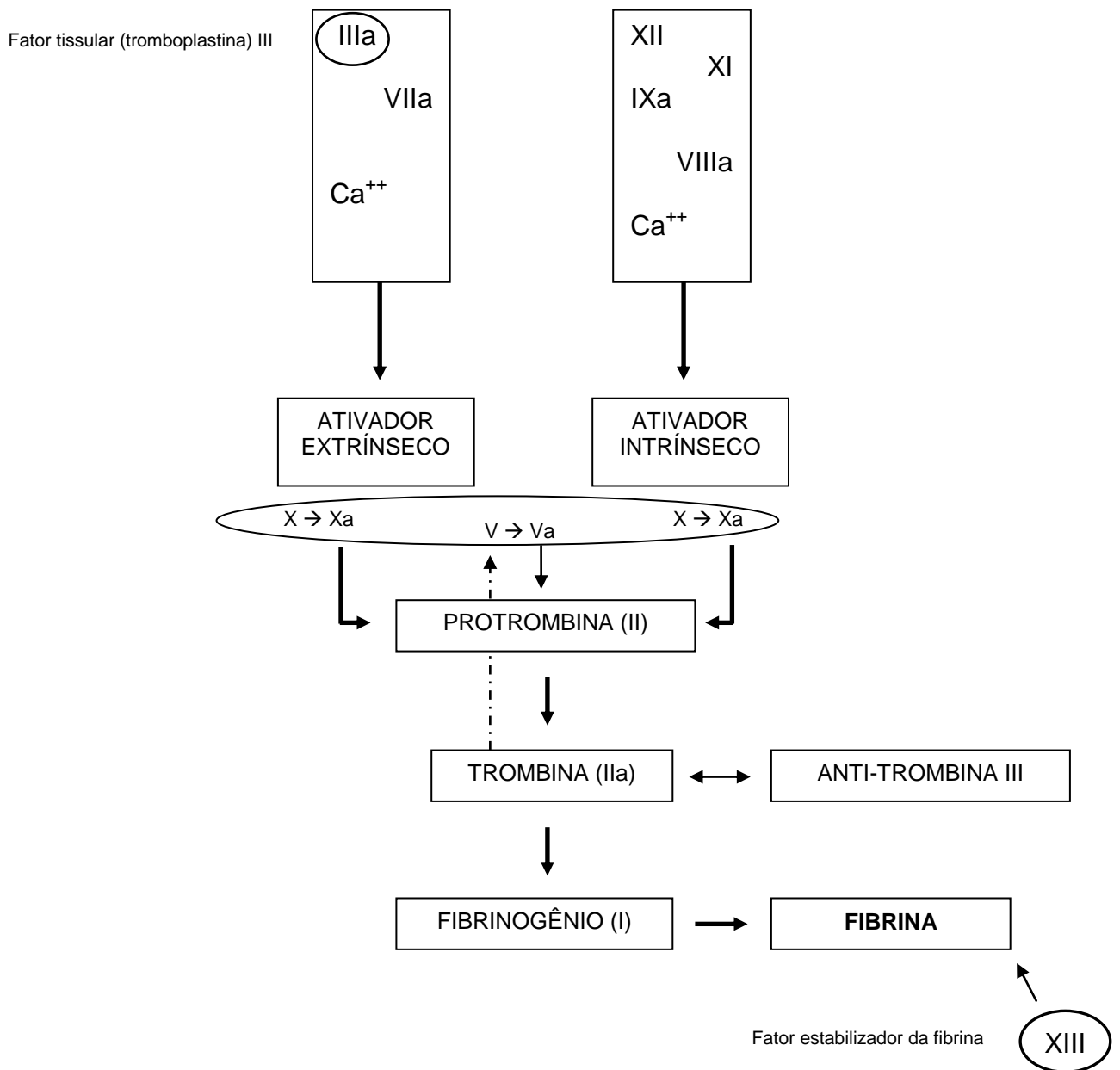


Figura 2: Cascata da coagulação sanguínea (Baseado em RIDDEL JR; et al., 2007).
 Fatores da coagulação: I, II, III, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII.

A última etapa da hemostasia compreende a ação dos anticoagulantes naturais e a lise do coágulo através do mecanismo da fibrinólise, principalmente pela ação da enzima plasmina (Figura 1).

2.2. DISTURBIOS DA COAGULAÇÃO

Os estados de hipercoagulabilidade, também chamadas trombofilias, englobam condições hereditárias ou adquiridas, que causam uma tendência

trombótica patológica ou risco de trombose. Eles são classificados em primários e secundários (SCHAFER, 2009).

Os estados de hipercoagulabilidade primários são representados pelas doenças hematológicas por deficiência de fatores antitrombóticos como a antitrombina III, proteína C ou S e, também, por aumento de fatores pró-trombóticos: o fator Va (resistência à proteína C ativada, fator V de Leiden); a protrombina (II), por mutação da proteína G20210; dos fatores VII, XI, IX e VIII; do Fator de von Willebrand; e, do fibrinogênio (I) (ROSENDAAL, 1999; SCHAFER, 2009).

Os estados de hipercoagulabilidade secundários, associados aos primários ou não, decorrem da tríade de Virchow para trombogênese. Essa tríade compõe-se de: 1º) anormalidades no fluxo sanguíneo provocadas por hiperviscosidade, estase venosa, obesidade, estado pós-operatório ou trauma; 2º) alteração na composição do sangue favorecendo ao aumento da coagulação em consequência de estado pós-operatório, trauma, gestação, desordens mieloproliferativas, câncer, contraceptivos orais, síndrome nefrótica, hemoglobinúria paroxística noturna, hiperlipidemia, trombose associada à heparina, diabetes mellitus ou púrpura trombocitopênica trombótica; e, 3º) alterações na parede vascular provocadas por diabetes mellitus, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome antifosfolípide, vasculite ou hiperhomocisteinemia (ROSENDAAL, 1997; SCHAFER, 2009).

A função anticoagulante do endotélio é dada pelo revestimento celular que impede o contato entre as plaquetas circulantes e o subendotélio; e, da produção de anticoagulantes como heparan sulfato, prostaciclina (PGI₂), ativadores do plasminogênio e inibidor do fator tissular (TF) e trombomodulina (LORENZI, 2011).

As proteínas C e S são anticoagulantes, e também denominadas proteínas reguladoras da coagulação. A proteína C se apresenta inativa no plasma, passando à forma ativa sob influência da trombomodulina. A proteína C é um fator vitamina K-dependente com propriedade anticoagulante. A ativação da proteína C causa inativação dos fatores V e VIII da coagulação. A proteína S é um cofator da proteína C e intensifica a ação anticoagulante da proteína C ativada (LORENZI, 2011).

O organismo previne a coagulação patológica através da superfície lisa do endotélio; pelo mucopolissacarídeo glicocálice adsorvido no endotélio que repele os fatores de coagulação e plaquetas; pela proteína trombomodulina ligada ao endotélio, que remove a trombina e ativa a proteína C, que por sua vez inativa os fatores V e VIII da coagulação; e, pelos removedores de trombina, a antitrombina III, a qual recebe uma grande potencialização de ação ao se ligar à heparina, removendo também os fatores XII, XI, IX e X ativados (FRANCO; MORELLI, 2006; GUYTON; HALL, 2006; GAILANI; RENNE, 2007; FURIE; FURIE, 2008).

A trombose aparece quando se perde o equilíbrio entre as funções anticoagulante e procoagulante das células endoteliais e dos fatores pró e anticoagulantes naturais (LORENZI, 2011).

Os distúrbios tromboembólicos adquiridos podem ser uma resposta a uma situação fisiológica e/ou passageira, como os decorrentes da idade, gravidez, puerpério e imobilização. Ou, patológicas, como as vistas em cirurgias, fraturas, traumas, doenças malignas, na insuficiência cardíaca congestiva, na fibrilação atrial crônica (FA), nos pacientes com válvulas cardíacas artificiais (VCA), na síndrome antifosfolípide e na púrpura trombocitopênica trombótica. Também, podem ser decorrentes do uso de anticoncepcionais orais e da terapia de reposição hormonal (ROSENDAAL, 1999; FRANCO; MORELLI, 2006).

A trombose venosa profunda (TVP) em membros inferiores, uma importante complicação da hipercoagulabilidade, pode levar ao temível tromboembolismo venoso (TEV) e daí ao tromboembolismo pulmonar (TEP). A TVP é diagnosticada pela clínica, principalmente pela dor e edema em membros, a ultrassonografia venosa e a pesquisa do d-dímero. Este, é resultante de produtos gerados quando o sistema fibrinolítico, a plasmina, degrada a fibrina (REZENDE; BASTOS, 2006; ROSENDAAL, 1997; TAPSON, 2008; ROSENDAAL, 1999; SCHAFFER, 2009; MITCHELL, 2010).

As doenças provocadas por hipercoagulabilidade se revestem de grande importância médica e social. Pelos dados epidemiológicos, observa-se que o TEV é uma importante causa de morbimortalidade na população geral. Com incidência estimada, nos EUA, de 1 por 1.000 habitantes por ano. Constitui a terceira condição cardiovascular mais prevalente no EUA,

após síndrome isquêmica coronariana aguda (SCA) e o acidente vascular cerebral (AVC). A TVP e o TEP são as principais manifestações do TEV, correspondendo, respectivamente, a 2/3 e 1/3 dos pacientes sintomáticos. O TEV aumenta com a idade, de menos de 5 casos por 100.000 habitantes por ano, ou 0,005%, em indivíduos com menos de 15 anos, a cerca de 0,5 a 1% da população idosa por ano (ANDERSON; et al., 1991; GOLDHABER, 1994; ROSENDAAL, 1997; WHITE, 2003).

O tratamento da TVP/TEV tem sido realizado com heparina não fracionada (HNF) e anticoagulantes orais cumarínicos: a femprocumona e, mais frequentemente, a varfarina. Atualmente, tem sido usado a heparina de baixo peso molecular (HBPM), que resulta da digestão parcial da HNF, que apresenta menor ligação a outras proteínas plasmáticas e maior especificidade de ação antifator Xa. A HBPM tem vantagens sobre a não fracionada tais como: a praticidade do uso, requerendo uma ou duas doses subcutâneas; ser usada domiciliarmente; apresentar menor risco de plaquetopenia e osteopenia; e, necessidade reduzida de se fazer controle laboratorial. A heparina não fracionada é monitorada pelos exames tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e o tempo de coagulação (MILLER, 2003; REZENDE; BASTOS, 2006; GUYTON; HALL, 2006; TAPSON, 2008; GEERTS; et al., 2008; SCHAFER, 2009).

2.3. ANTICOAGULAÇÃO

Anticoagulantes são drogas destinadas a tornar mais lento o processo de coagulação do sangue, visando prevenir a formação ou a extensão de trombos e são representados principalmente pela heparina e cumarínicos (WEITZ, 2012).

Em 1939, Campbell e Link identificaram um agente hemorrágico como bis-hidroxycumarina (dicumarol), após um distúrbio hemorrágico no gado, por ingestão de forragem de trevo doce estragada. Em 1948 sintetizou-se a varfarina que foi usada como um potente raticida. Em 1951, houve um caso de tentativa de suicídio com doses maciças de raticida e a sobrevivência da vítima. À partir daí, o anticoagulante foi introduzido para prevenção da doença tromboembólica (WEITZ, 2012).

Os principais derivados cumarínicos de uso em humanos são a varfarina e a femprocumona, sendo que no Brasil a varfarina é o anticoagulante mais usado.

Na deficiência de vitamina K, ou quando há inibição dela por anticoagulantes do tipo cumarínico, não ocorre ativação dos fatores, formando-se proteínas sem efeito coagulante. Por competirem com a vitamina K os anticoagulantes são chamados de antivitaminas K (AVK). Essa vitamina conduz a síntese de quatro fatores que têm ações coagulantes: o II, VII, IX e o X; e, das proteínas C e Z que são anticoagulantes (RIDDEL JR; et al., 2007; LORENZI, 2011) (Fig. 3).

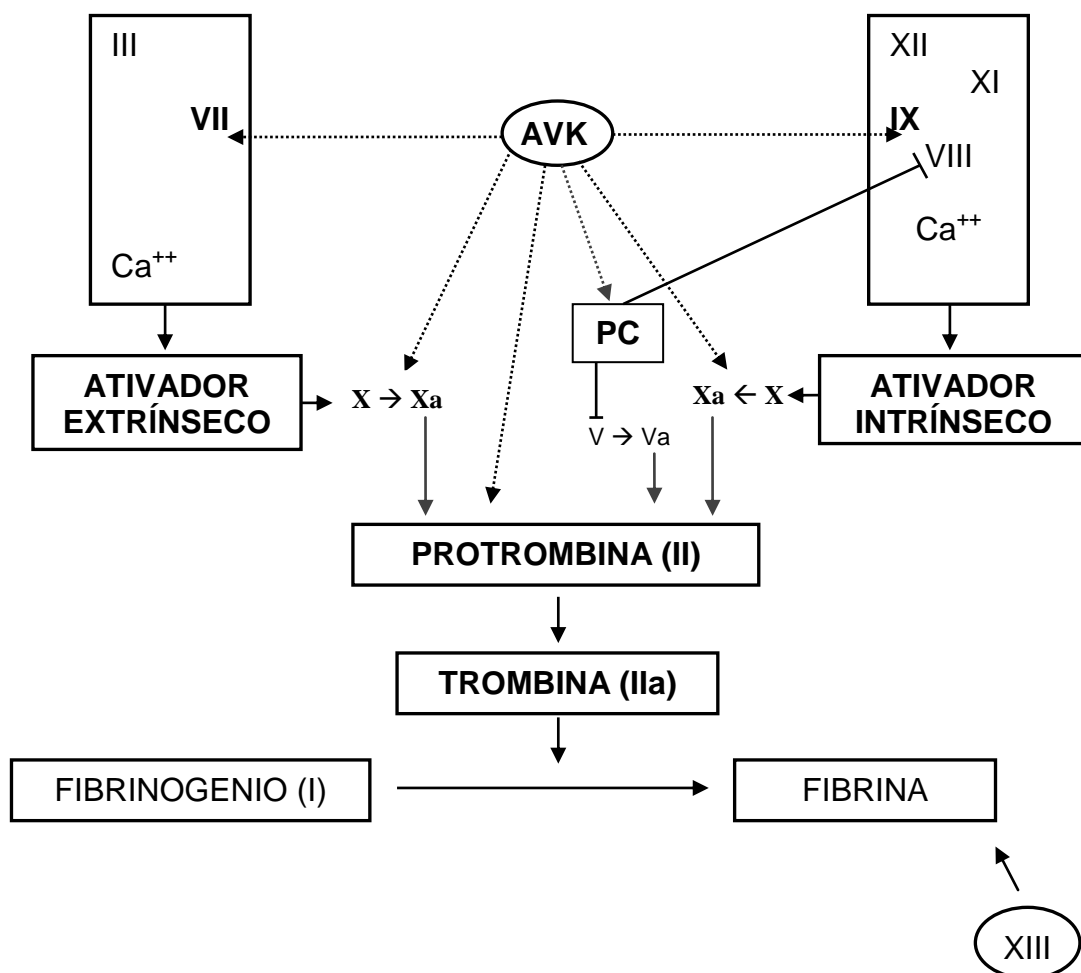


Figura 3: Ação das antivitaminas K (AVK) na cascata da coagulação. PC (proteína C). Fatores da coagulação: I, II, III, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII (à partir de RIDDEL JR; et al., 2007).

A varfarina sódica é absorvida pelo trato gastrointestinal e metabolizada no fígado por meio de enzimas do citocromo P450. O processo

de coagulação não é bloqueado imediatamente mas, depende do consumo da protrombina e de outros fatores presentes no plasma (GAGE, 2000; SCHAFER, 2009; MORELLI; LOURENÇO, 2011).

Numerosos medicamentos agem potencializando seu efeito, como a amiodarona, cimetidina, sulfametoxazol-trimetropim, ácido acetilsalicílico, antiinflamatório não hormonal, cefalosporina, fenitoína e metronidazol. Outras, inibem sua absorção como a colestiramina, diuréticos de alça e carbamazepina. A atividade anticoagulante do medicamento pode sofrer diminuição, decorrentes da vitamina K, absorvida na dieta, tendo como fontes importantes os vegetais de folhas verde-escuras como a couve, espinafre, alface e brócolis, assim como do feijão e o fígado (MORELLI; LOURENÇO, 2011; ANDRADE, 2006).

Os anticoagulantes são indicados na prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso, embolia pulmonar; oclusão arterial aguda, trombose arterial, próteses cardíacas, fibrilação atrial, trombo cardíaco intracavitário, preparo para cardioversão em arritmias cardíacas e infarto do miocárdio (MORELLI; LOURENÇO, 2011; HOLBROOK, et al., 2012).

Na anticoagulação oral o RNI alvo para algumas doenças são: 2,5 para tromboembolismo venoso e arterial, fibrilação atrial, cardioversão e trombo mural cardíaco; 3 para prótese cardíaca mecânica aórtica; e, 3,5 para prótese cardíaca mecânica mitral (MORELLI; LOURENÇO, 2011; HOLBROOK, et al., 2012).

A varfarina deve ser iniciada nas primeiras 48 h após o início da heparinização, de forma a manter o RNI dentro do nível terapêutico ideal, usualmente entre 2 e 3,5, por pelo menos dois dias, antes que a heparina seja retirada. Em geral, após isso, confere-se o RNI duas vezes por semana, nas duas primeiras semanas, a seguir semanalmente por quatro semanas, depois uma vez a cada duas semanas, por um mês, e mensalmente enquanto durar o tratamento (REZENDE; BASTOS, 2006).

O efeito terapêutico das AVK varia, de paciente para paciente, devido aos fatores ambientais e genéticos influenciando sua absorção, farmacocinética e farmacodinâmica. As mutações no gene da enzima citocromo P4502C9 reduz a necessidade de varfarina e do gene do fator IX aumenta o risco de sangramento (ANSEL; et al., 2008).

Os sangramentos provocados pelos anticoagulantes podem ser divididos em maior e menor. O sangramento menor é aquele que o paciente apresenta complicações como epistaxe, equimose, hematúria, sangramento do trato gastrointestinal, sangramento na conjuntiva, hematoma e menorragia, as quais não necessitam de hospitalização. Os pacientes apenas comunicam ao médico assistente ou não o fazem, por serem eventualmente pouco importantes e transitórios (MOSLEY; et al., 1963; SANTOS; et al., 2006; ANSEL; et al., 2001).

O sangramento maior foi definido pelo Subcomitê de Anticoagulação da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, em 2004, como: sangramento fatal; sangramento sintomático em uma área ou órgãos críticos, como os intracranial, intraespinhal, intraocular, pericárdio, ou intramuscular, neste caso, acompanhada da síndrome de compartimento; e/ou sangramento causando uma queda de 20 g/l, ou mais, no nível de hemoglobina, ou a necessidade de transfundir duas ou mais unidades de sangue total ou de hemácias (SCHULMAN; KEARON, 2005).

O RNI tem sido descrito como uma variável importante a ser analisada em pacientes com sangramentos maiores e menores (PALARETI; et al., 1996; TORN; et al., 2004; SANTOS; et al., 2006; MAKRIS; et al., 2010).

Em um estudo, realizado por um grupo de pesquisadores da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade de São Paulo, o nível médio de RNI foi estatisticamente maior nos pacientes com sangramento (SANTOS; et al., 2006). Segundo Torn, 2004, não foi encontrada relação entre doses de varfarina e sangramento, e sim relação entre RNI elevado e sangramento (TORN; et al., 2004).

Palareti, no estudo ISCOAT, realizado em clínicas da Itália de 1993 a 1995, acompanhou pacientes anticoagulados com dois tipos de anticoagulantes, dos quais 64% usaram varfarina, achando 7,6% de complicações ao ano. Ele relata as seguintes taxas de complicações hemorrágicas: fatal de 0,25%; sangramento maior de 1,1% e 6,2% de sangramento menor (PALARETI; et al., 1996).

O risco de sangramento maior por anticoagulação com varfarina em algum tempo está entre 0,9 e 1,4% ao ano (MAKRIS; et al., 2010).

Mosley, et al., 1963, no início da terapêutica com anticoagulantes, quando o TAP não era padronizado e as doses preconizadas eram mais altas que as atuais, relata que em estudo com 978 pacientes, com duração de no mínimo um ano, anticoagulados com quatro tipos diferentes de anticoagulantes, dos quais 30% usaram varfarina, 15 pacientes (1,5%) tiveram complicações maiores e 218 (22%) evoluíram com complicações menores. Do total das complicações menores, 40 pacientes (4,1%) tiveram hematúria. Das complicações maiores, um paciente (0,66 %) teve hematúria (MOSLEY; et al., 1963; TORN; et al., 2004).

Em vigência de sangramento busca-se reverter o efeito da varfarina, suspendendo o anticoagulante, quando o RNI for maior que quatro. Pode-se administrar concentrado protrombínico IV ou plasma fresco congelado, dependendo da gravidade do quadro hemorrágico instalado (VAN DEN BESSELAAR, 2001; PRICE, 2001; REZENDE; BASTOS, 2006; GAGE, 2000; ANSELL; et al., 2001 e 2008).

Os fatores inibidos pelos anticoagulantes orais pertencem, em sua maioria, ao sistema extrínseco, por isso o tempo de protrombina é a prova de escolha para o controle da terapia por anticoagulantes orais. A tromboplastina tecidual, em presença de cálcio, é o ativador que inicia a cadeia de reações do sistema extrínseco da coagulação. A adição de tromboplastina a um plasma normal determina a formação de coágulo. Se houver deficiência no sistema extrínseco, o tempo requerido para formação do coágulo será mais prolongado que o do plasma normal (HIRSH; et al., 2001; MILLER, 2003).

O coágulo pode ser percebido visualmente ou então por meios mecânicos ou ópticos. O tempo decorrido, em segundos, entre a adição da tromboplastina, como reagente, e a formação do coágulo, é medido, achando-se o tempo de protrombina. Recomendando-se que os resultados do tempo de protrombina sejam expressos e interpretados diretamente em segundos, normalmente entre 10 a 14 segundos, dependendo da técnica empregada (HIRSH; et al., 1989; THE LE; et al., 1994; MILLER, 2003).

O laboratório pode, também, fornecer o resultado em porcentagem do normal, ou a atividade da protrombina em porcentagem, pelo método de Quick, por meio de uma curva de diluição padrão, que, entretanto, pode

levar a resultados enganosos. Como há variações de laboratório para laboratório e diferenças entre técnicas manuais e automáticas, cada laboratório deve determinar sua própria faixa de normalidade em relação ao TAP (HIRSH; et al., 1989; THE LE; et al., 1994; MILLER, 2003).

A partir de meados da década de 80, os resultados passaram a ser expressos também numa relação entre o resultado da prova do paciente e o resultado do controle normal, em segundos, a relação normatizada internacional, a RNI (LOURENÇO; ALVES,1995).

As medidas do TP são convertidas em RNI pela seguinte equação:

$$RNI = \left(\frac{TP_{pt}}{TP_{ref}} \right)^{ISI}$$

ISI = Índice de sensibilidade internacional

TP pt = Tempo de protombina do paciente

TP ref = Tempo de protombina de referência

O valor do ISI, fornecido pelo fabricante do reagente do teste, indica a sensibilidade relativa do TP (determinado a partir de lote de uma tromboplastina), em comparação com um padrão de tromboplastina humana da Organização Mundial de Saúde. O valor do ISI, de cada lote de tromboplastina, deve ser confirmado em cada laboratório clínico, utilizando um conjunto de plasmas normais de referência para controlar variáveis locais na manipulação e instrumentação das amostras (MOLL; ORTEL, 1997; WEITZ, 2012).

A RNI não fornece uma indicação confiável do grau de anti-coagulação em pacientes com anticoagulante do lúpus. Utiliza-se um ensaio com fator X cromogênico ou o ensaio do tempo de protrombina-proconvertina para monitorar a terapia (MOLL; ORTEL, 1997; WEITZ, 2012).

2.4. HEMATÚRIA

Os rins humanos podem converter mais de 1.700 litros de sangue, por dia, em cerca de 1,5 litro de urina, um fluido concentrado resultante da filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular. Eles excretam produtos residuais do metabolismo, regula a concentração corporal de água, sais, ácidos e bases, mantém o equilíbrio do plasma e funcionam como órgãos endócrinos secretando eritropoetina, renina e prostaglandina (GUYTON; HALL, 2006; MITCHELL, 2010).

Como os rins são órgãos bastante vascularizados, e, que têm a urina como produto da sua função fisiológica, podemos obter algumas informações do conteúdo do sangue. Isso é possível através da análise da urina que é conduzida pelos ureteres, armazenada na bexiga e liberada através da uretra. As informações proporcionadas pelo exame urinário, chamado de urina tipo I ou exame dos elementos anormais e sedimentoscopia da urina, o EAS, podem mostrar dados importantes para o raciocínio clínico do médico assistente.

Nesse exame, inicialmente a amostra é analisada pelo resultado de reações químicas, analitos, presentes em fitas reagentes imersas em tubo de ensaio contendo urina homogeneizada, as quais mostram cores que são comparadas a de padrões referenciais do fabricante. Essas tiras permitem a pesquisa de densidade, pH, nitrito, proteínas, glicose, cetonas, urobilinogênio, pigmentos biliares e hemoglobina. Em seguida, após centrifugação, o sedimento urinário resultante recebe uma análise microscópica em busca de leucócitos, hemácias, cilindros, filamento de muco, flora bacteriana, células epiteliais e cristais. Portanto, possibilitando ao clínico pesquisar se o trato urinário se acha comprometido direta ou indiretamente (KOURI; et al., 2000; MILLER, 2003; FOGAZZI; et al., 2008; SANTOS, et al., 2011).

O sangue pode ser encontrado na urina sob a forma de glóbulos vermelhos intactos, a hematúria, ou como o produto da sua destruição, a hemoglobinúria. Por isso, usam-se testes químicos para detectar a hemoglobina, através da prova da benzidina ou pelo uso de fitas reagentes, tais como as Multistix[®] da Siemens ou Chemistrip[®] da Roche. Se positivo, o

exame microscópico deve ser utilizado para diferenciar a hematúria da hemoglobunúria. Na microscopia do sedimento urinário as hemácias se mostram intactas, mas a hemoglobina livre produzida por doenças hemolíticas ou por lise dos glóbulos vermelhos não é visualizada. Portanto, o achado de um resultado positivo para sangue nas tiras reagentes pode significar a presença de hemácias ou hemoglobina, e, eventualmente, um falso positivo ao se detectar a mioglobina (KOURI; et al., 2000; FOGAZZI; et al., 2008; STRASINGER; DI LORENZO, 2009; CARVALHAES; CANÇADO, 2011).

A hematúria macroscópica possui mais de um milhão de hemácias por ml ou mais de cem por campo de grande aumento, 400 vezes maior, ao microscópio. A microscópica acima de dez mil por ml ou mais de cinco por campo de grande aumento, 400 vezes maior, pela microscopia do sedimento urinário (CARVALHAES; CANÇADO, 2011).

A hematúria relaciona-se com doenças de origem pré-renal, renal ou genitourinária. Podem ser classificadas em glomerulares, vasculares (trombose ou anormalidades da coagulação), intersticial (nefrite alérgica, por analgésicos, pielonefrite aguda, tuberculose, doença cística renal), uroepiteliais (exercícios extenuantes, trauma, neoplasia, necrose papilar, cistite, prostatite, uretrite, litíase) e outras (hipercalcúria, hiperuricosúria e por doenças falciformes). As principais causas incluem cálculos renais, doenças glomerulares, tumores, traumatismos, pielonefrite, exposição a substâncias químicas tóxicas e terapia anticoagulante. E, pode também ser não patológica, como as observadas após exercício extenuante e durante a menstruação (GROSSFELD; et al., 2001; COHEN; BROWN, 2003; STRASINGER; DI LORENZO, 2009).

A hemoglobinúria pode resultar da lise dos glóbulos vermelhos produzida no sistema urinário, especialmente em urina alcalina e diluída. Ela também pode resultar de hemólise intravascular e da subsequente filtração de hemoglobina através do glomérulo. A lise dos glóbulos vermelhos na urina, normalmente, mostra uma mistura de hemoglobinúria e hematúria, enquanto os glóbulos vermelhos não são vistos em casos de hemólise intravascular (KOURI; et al., 2000; GROSSFELD; et al., 2001; FOGAZZI; et al., 2008; STRASINGER; DI LORENZO, 2009).

Outras substâncias capazes de imprimir coloração rósea à urina são a aminopirina (piramido) usada em analgésicos das vias urinárias, os corantes anilínicos existentes em balas e, em certas pessoas, o pigmento de beterraba oriunda da ingestão alimentar. Reações falso-positivas também podem ser causadas por contaminação menstrual, detergente oxidante forte presente no frasco da amostra, peroxidase vegetal e enzimas bacterianas, incluindo a peroxidase da *Escherichia coli* (MILLER, 2003; FOGAZZI; et al. 2008).

O ácido ascórbico tem sido associado a resultados falso-negativos na reação para sangue pela fita reagente. Por isso, tanto a Multistix[®] quanto a Chemistrip[®], modificaram suas fitas reagentes para reduzir essa interferência. As reações falso-reagentes, podem também acontecer quando a amostra contém glóbulos vermelhos crenados, ou seja, que não são lisadas quando entram em contato com a almofada reagente da tira reagente (KOURI; et al., 2000; FOGAZZI; et al., 2008; STRASINGER; DI LORENZO, 2009).

A diminuição da reatividade pode ser vista quando formol é utilizado como conservante, no uso do antihipertensivo captopril, em altas concentrações de nitrito e na não homogeneização da amostra antes do ensaio, o que pode fazer com que as hemácias tendam a ficar no fundo do recipiente (KOURI; et al., 2000; FOGAZZI; et al., 2008; STRASINGER; DI LORENZO, 2009).

As reações químicas, para pesquisa de sangue, usam a atividade da pseudoperoxidase da hemoglobina para catalisar a reação entre peróxido de hidrogênio e cromógeno tetrametilbenzidina para produzir um cromógeno oxidado de cor verde azulada. As fitas reagentes podem detectar concentrações de 5 hemácias por microlitro. Quantifica-se a hemoglobinúria como pequena, moderada e grande ou “traços”, 1+, 2+ e 3+ (STRASINGER; DI LORENZO, 2009).

A identificação da causa e do ponto de origem do sangramento é muito importante. A presença ou ausência de outros sintomas ligados ao aparelho urinário ajuda muito nesse sentido. Por exemplo, a ocorrência de cólica renal sugere litíase ou migração de coágulo. A disúria fala a favor de cistite ou patologia prostática. O achado de cilindros hemáticos no sedimento

aparece na glomerulonefrite. Na ausência desse tipo de cilindro, a hematúria sem dor pode ser causada por tumor renal ou vesical, ou então de litíase estacionária, doença policística, cisto renal, diátese hemorrágica, drepanocitose ou patologia prostática como a hipertrofia benigna ou câncer (MILLER, 2003).

A hematúria deve ser encarada sempre como sintoma grave, a exigir completa investigação urológica, mesmo que desapareça espontaneamente, pois, muitas hematúrias exibem caráter intermitente. Em pacientes masculinos, com mais de 50 anos, é prioritário a pesquisa de adenocarcinoma da próstata (CUTTINO JR; et al., 1987; VAN SAVAGE; FRIED, 1995; MILLER, 2003).

Alguns exames são fundamentais para se pesquisar a causa da hematúria, como a ultrassonografia das vias urinárias, a radiologia e a endoscopia da bexiga (GROSSFELD; et al., 2001; COHEN; BROWN, 2003; CHOYKE, 2008; JIMBO, 2010).

A ultrassonografia das vias urinárias permite o delineamento dos contornos renais e a determinação de suas dimensões. Os ureteres não são visíveis com este método complementar, a menos que distendidos. Avalia formações tumorais, permitindo também identificar a presença de hidronefrose e de doença policística. Não deve ser utilizado no diagnóstico e acompanhamento de pequenos cálculos (CHOYKE, 2008; JIMBO, 2010).

A exploração radiológica pode ser feita através de radiografias simples, pielografia excretora, pielografia ascendente ou retrógrada, cistografia e uretrografia. E, nos últimos anos, pela tomografia computadorizada (CHOYKE, 2008; JIMBO, 2010).

As radiografias simples evidenciam a presença de cálculos urinários radiopacos em qualquer setor do aparelho urinário. A pielografia excretora identifica a existência de anomalias congênitas, lesões traumáticas, litíase e tumores. A pielografia ascendente confirma aspectos fornecidos pela pielografia excretora ou obtém dados mais precisos, quando esta não tiver sido satisfatória. A cistografia revela cálculos não radiopacos, podendo ser obtida pela introdução de contraste por via uretral ou aproveitando a fase terminal da pielografia descendente. A uretrografia pode demonstrar a

existência de cálculos ou rupturas (MILLER, 2003; CHOYKE, 2008; JIMBO, 2010).

A exploração endoscópica pela cistoscopia permite observar diretamente a cavidade vesical e confirmar os diagnósticos de cistite, cálculo, tumor e corpo estranho (MILLER, 2003; CHOYKE, 2008; JIMBO, 2010).

Segundo Ahmed e Lee, 1997, normalmente um milhão de hemácias passam para a urina diariamente, traduzindo-se na presença de 1 a 3 hemácias por campo de grande aumento do sedimento de urina examinado ao microscópio. De acordo com o autor, tecnicamente mais que 3 hemácias por campo de grande aumento, 400 vezes maior, constitui em diagnóstico de hematúria (AHMED; LEE, 1997).

Carvalhaes e Cançado, 2011, conceituam hematúria macroscópica como mais de 1 milhão de hemácias por ml ou mais de 100 por campo de grande aumento, 400 vezes maior. E, a microscópica um número de hemácias igual ou maior de 10 mil por ml ou mais de 5 por campo de grande aumento, 400 vezes maior, à microscopia do sedimento urinário (CARVALHAES; CANÇADO, 2011;).

Estudos, de décadas passadas, demonstraram prevalência de hematúria grave entre 4 a 24% e, hematúria microscópica em até 40% dos pacientes usando varfarina e heparina (CUTTINO JR; et al., 1987; VAN SAVAGE; FRIED, 1995). Outro estudo mostrou a prevalência de 3,2% de hematúria microscópica com o uso de varfarina (CULCLASURE; et al., 1994).

Dessa forma, o exame EAS em pacientes usando o anticoagulante varfarina, pela presença de hematúria e os valores de anticoagulação do exame RNI, poderia diagnosticar casos em que há excesso de anticoagulação.

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Avaliar e correlacionar hematúria e anticoagulação em pacientes sob tratamento com o anticoagulante varfarina.

3.2. ESPECIFICOS

Estimar a prevalência de hematúria em pacientes anticoagulados com varfarina e de pacientes não anticoagulados.

Verificar se há correlação entre hematúria no exame de urina, e taxa de anticoagulação.

Analisar a correlação entre variáveis quantitativas hematúria, do exame de urina, e anticoagulação.

Mensurar outros parâmetros bioquímicos, do exame de urina, como cor, aspecto, densidade, nitrito, proteína, glicose e leucócitos nos grupos de estudo.

4. METODOLOGIA

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Este estudo é descritivo e analítico, quantitativo e transversal, na área de exame diagnóstico complementar em saúde. Calculou-se a prevalência e a correlação entre hematúria e níveis elevados do TAP/RNI (PEREIRA, 1995).

A população de estudo foi composta em dois grupos de indivíduos: um composto por pacientes usando o anticoagulante varfarina, chamado grupo anticoagulado (GAC) e outro por indivíduos não usuários de qualquer tipo de anticoagulantes (varfarina, heparina, femprocumona, dentre outros), chamado grupo não anticoagulado (GNAC).

4.2. LOCAL E DATA

A população estudada foi composta por usuários do SUS, atendidos no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG), em nível terciário de atendimento.

Os pacientes foram abordados na sala de coleta do laboratório, no instante da coleta e entrega de material para exames, no horário das 7:00 às 10:00 hs, entre os dias 10/10/2012 e 6/05/2013.

4.3. SELEÇÃO DOS PACIENTES

4.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os indivíduos que fizeram parte da pesquisa eram encaminhados ao laboratório clínico do HC, para realizar o TAP/RNI, pelos ambulatórios da cardiologia, angiologia, pneumologia, hematologia e outras especialidades. Na sala de coleta foram contatados para formar o GAC, nos casos em que a anticoagulação estava sendo feita para se prevenir ou tratar a trombose e o tromboembolismo (FA, VCA, TVP, AVC, TEP e trombo intracardíaco). Para

formar o GNAC, foram selecionados indivíduos que estavam realizando exames laboratoriais por outros motivos, que não fossem os de controle da anticoagulação, ou seja, que não faziam uso de anticoagulantes.

Em seguida, fazia-se uma consulta clínica, quando era preenchida, pelo pesquisador, uma ficha de identificação e informações médicas fornecidas pela história clínica, interrogatório sintomatológico, antecedentes patológicos e exame físico (Apendices).

4.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos aqueles pacientes com suspeita clínica de doenças ou condições fisiopatológicas que pudessem causar hematúria, tais como doenças do trato urinário (infecção do trato urinário, nefrolitíase, glomerulonefrite, neoplasias e alterações da próstata – hiperplasia ou neoplasia), menstruação, quimioterapia, insuficiência renal, doenças reumáticas e praticantes de exercícios intensos. Além desses, os acamados, vítimas recentes de trauma abdominal, os que apresentavam disúria, os com dor em região lombar ou abdominal. A função e problemas renais foram questionados nas consultas pelo pesquisador (JIMBO, 2010).

Foram excluídas amostras de urina e sangue que não foram colhidas no mesmo dia, material insuficiente ou sem qualidade para análise laboratorial.

4.4. TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra (n) estimada, de conveniência, foi de 106 indivíduos, nos dois grupos. Para este fim, utilizou-se do trabalho de De Piano, 2007, como valor de literatura, com nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, usando a margem de erro de 8% da média (DE PIANO, 2007).

Um total de 160 pacientes foi contatado, destes 137 foram triados para fazer parte da pesquisa, com perda de 9 pacientes. Assim, 128 sujeitos foram incluídos neste estudo (80% dos 160 contatados inicialmente).

Os 128 indivíduos eram de ambos os gêneros, idade entre 18 e 77 anos, dos quais 63 compuseram o GAC e 65 o GNAC. Uma parcela de 24 pacientes do GAC contribuiu com duas amostras de sangue para TAP/RNI e urina para EAS, também colhidas no mesmo dia, mas em períodos de tempo diferentes da primeira amostra, totalizando 87 amostras. Dessas 24 amostras, 17 foram colhidas de um a quatro meses de intervalo de tempo da primeira amostra, e, as 7 amostras restantes de 6 a 28 dias, após as primeiras. As segundas amostras foram colhidas com o intuito de aumentar a casuística e o poder das amostras, no grupo anticoagulado com varfarina.

Portanto, em nosso estudo foi considerada como unidade de análise, a amostra biológica, as quais totalizaram 152. Houve perda de 26 amostras (14,61%), por não terem sido colhidas a urina e o sangue no mesmo dia, técnica comprometida ou por material insuficiente.

Visão geral do estudo, mostrando as etapas de atividades do projeto de pesquisa, pode ser observado pelo fluxograma abaixo (Figura 4).

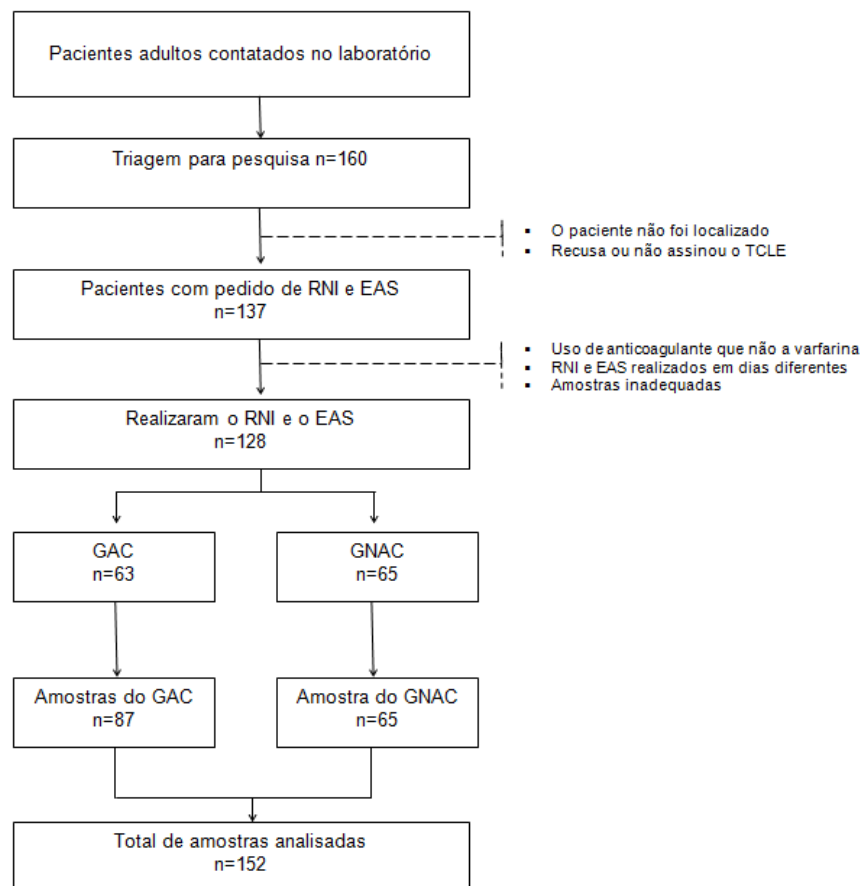


Figura 4. Fluxograma de inclusão dos pacientes

4.5. VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis de estudo foram compostas por dados sóciodemográficos, como idade, o sexo, peso, altura e tipo de doenças, colhidos pela abordagem clínica (história e exame físico) e de informações dos prontuários; assim como dos valores do TAP/RNI, hematúria e outros parâmetros bioquímicos do EAS (PEREIRA, 1995; NEWMAN, 2008).

4.6. MÉTODOS PARA REALIZAÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS

Cada sujeito da pesquisa entregou frasco contendo urina, e teve coletado amostra de sangue, para realização do EAS e TAP/RNI respectivamente, no mesmo dia. O exame clínico foi feito na maioria das vezes no dia da coleta de sangue e urina. No GAC os pacientes foram selecionados independentemente do tempo de uso da varfarina, e a dose considerada nos dados colhidos foi a da somatória semanal.

A uroanálise foi realizada segundo rotina do laboratório do HC: amostra de urina colhida do jato médio, após o examinado ter higienizado o genital e de ter desprezado o primeiro jato, colocada em frasco estéril, numa quantidade ideal de 50 ml da primeira urina do dia.

A técnica do exame consistiu inicialmente no uso de fita reagente, Uri-Color[®] da Wama, mergulhada na urina homogeneizada, pesquisando-se hemoglobinúria (hemoglobina e hemácias); com o resultado sendo apresentado em cruces e os outros parâmetros da análise bioquímica: física e química. Em seguida, fazia-se a centrifugação de 10 a 15 ml de urina, durante 5 a 10 min, a 3.500 rpm, a decantação da urina sobrenadante, e, com uma pipeta, recolhia-se o sedimento, examinando diretamente ao microscópio, através do método quantitativo Addis modificado, pela contagem em câmara de Neubauer. O valor de referência (VR) no Laboratório Clínico do HC-UFG (LC/HC-UFG), é menor que 8000 hemácias/ml. Além da contagem de leucócitos, células epiteliais e cilindros.

A amostra de sangue venoso, para realizar do exame TAP/RNI, foi colhida em tubo específico para este fim com anticoagulante citrato de sódio a 3,2%, fazendo-se sua homogeneização para não coagular. Foi feita a

centrifugação a 3.500 rpm, para separação do plasma, o qual foi utilizado para análise.

A prova de análise da protrombina foi realizada em coagulômetro Amax 120, da Trinity Biotech, por metodologia automatizada.

O resultado, desta prova laboratorial, é fornecido pelo tempo da formação da fibrina e pela atividade da protrombina em percentagem do plasma do paciente, sendo que no LC do HC-UFG o VR do plasma normal foi de 11 à 13,5 segundos e 70 à 100 %, respectivamente. Também, pela relação entre o tempo da formação da fibrina no plasma do paciente e da formação do tempo no plasma normal, a razão normatizada internacional, a RNI. No LC/ HC-UFG o VR da RNI é de 1 à 1,25 (MOLL; ORTEL, 1997; HIRSH; et al., 2001).

Essas técnicas, e os valores de referência, são procedimentos otimizados e adotados no LC/ HC-UFG.

4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados como valores de hematúria, RNI, informações sócio-demográficos, tipos de doença, leucocitúria, proteinúria e outros, obtidos de exames, consultas médicas e dados colhidos dos prontuários dos pacientes, foram colocados em planilha eletrônica Excel e analisada por meio do Analisador Estatístico software Origin[®]. Para variáveis nominais empregou-se o teste qui-quadrado ou teste de Fischer, quando apropriado. Foram calculadas as diferenças de médias de idade, entre os dois grupos de pacientes pelo teste t de Student, com respectivos desvios-padrão.

A correlação de Spearman (correlação não paramétrica), foi usada para correlacionar quantidade de hemácias na urina e da proporção de atividade e tempo de protrombina e também a RNI.

O intervalo de confiança foi estabelecido em 95% (IC 95%). Valores de p foram considerados significativos se menores que 0,05.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Humana do HC-UFG com o nº 016/2012, em 14/06/2012; e, com o nº 03374412.7.0000.5078 na CAAE PLATAFORMA BRASIL (Anexo). Os participantes assinaram (sujeito ou seu responsável) o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o TCLE (Apendices).

5. RESULTADOS

Das 152 amostras obtidas, para o estudo, coletaram-se 87 amostras no grupo anticoagulado, das quais 24 pacientes contribuíram com amostras de TAP/RNI e EAS, em dois momentos. Destas 152, 54 eram de mulheres (62,07%). No grupo não anticoagulado coletaram-se 65 amostras, sendo 53 de mulheres (81,54%). (Tabela1).

Tabela 1: Dados demográficos das amostras incluídas nos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina.

	Uso de varfarina				Total	Valor de p
	sim		não			
	n	%	n	%		
Sexo						
Masculino	33	37,93	12	18,46	45	0,009
Feminino	54	62,07	53	81,54	107	
Idade (Média+DP)	53	(12,14)	51	(14,43)	52 (13,71)	0,310

O teste estatístico para cálculo da idade foi o t de Student. DP (desvio padrão).

No GAC a idade variou de 26 a 77 anos. No GNAC, a idade variou de 18 a 77 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias dos grupos analisados (Figura 5).

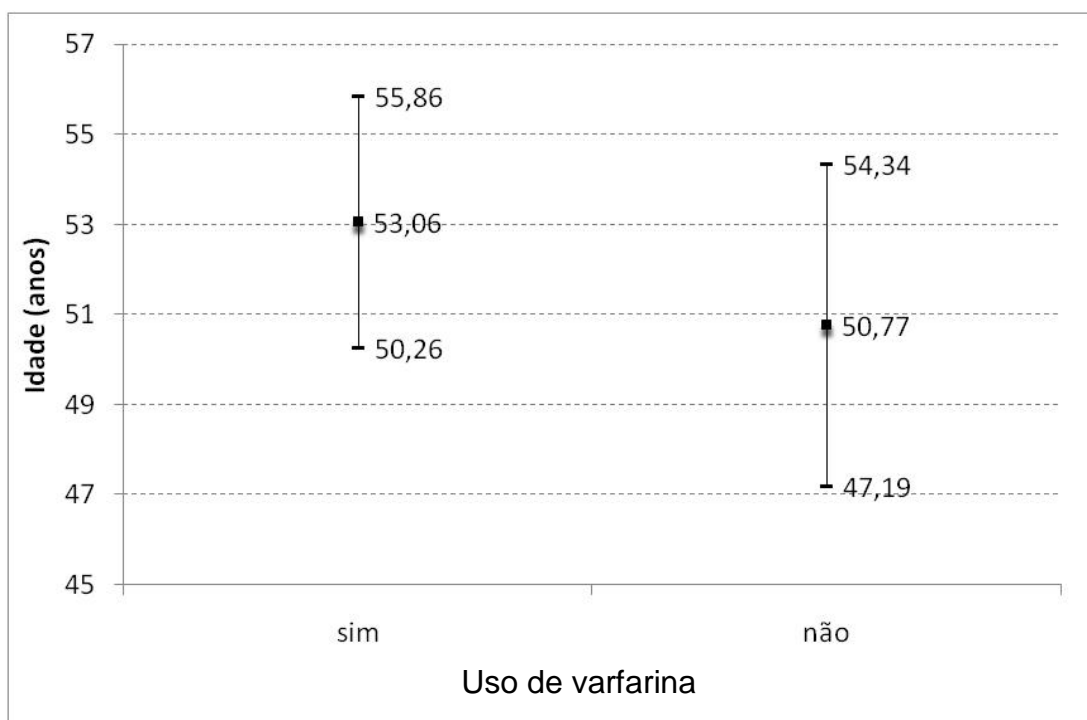


Figura 5: Faixa etária dos participantes dos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina.

Encontrou-se sobrepeso e obesidade, pela metodologia do IMC, em 59 daquelas amostras no GAC (67,82%) e 40 no GNAC (61,54%), ressaltando que os parâmetros peso e altura, em alguns pacientes, foram colhidos por informação livre. Foi mensurada a incidência de algumas doenças crônicas, baseada nas mais incidentes na população geral (WHO, 1997) (Tabela 2).

Tabela 2: Prevalência de sobrepeso e de doenças mais comuns nos pacientes incluídos nos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina.

	Uso de varfarina				Total	Valor de p
	sim		não			
	n	%	n	%		
Sobrepeso ou obesidade	59	67,82	40	61,54	99	0,366
Insuficiência cardíaca	32	36,78	3	4,62	35	0,000
Hipertensão arterial sistêmica	36	41,38	31	47,69	67	0,438
Diabetes mellitus 1	3	3,45	6	9,23	9	0,135
Diabetes mellitus 2	8	9,20	14	21,54	22	0,032
DPOC	3	3,45	1	1,54	4	0,636

DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica)

Quando se considerou o número total de amostras no grupo anticoagulado (n=87) as principais indicações são apresentadas na Figura 6.

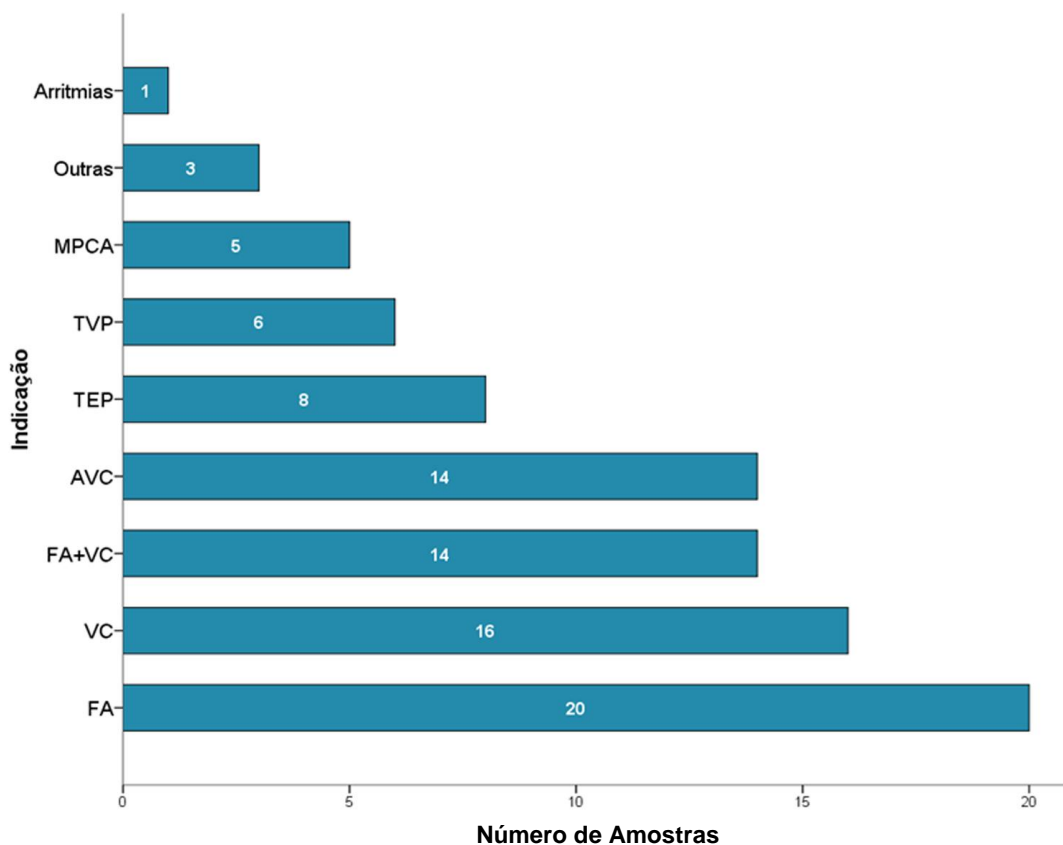


Figura 6: Indicações do anticoagulante varfarina segundo o número de amostras. FA (fibrilação atrial), VC (válvula cardíaca artificial), AVC (acidente vascular cerebral), TEP (trombo embolismo pulmonar), TVP (trombose venosa profunda), MPCA (marcapasso cardíaco artificial).

Quando se considerou apenas o total de pacientes (n=63), os números das indicações foram: 12 por fibrilação atrial (19,05%), 12 por válvula cardíaca artificial (19,05%), 11 por fibrilação atrial + válvula cardíaca artificial (17,46%), 10 por acidente vascular cerebral (15,87%), 6 por tromboembolismo pulmonar (9,09%), 5 por trombose venosa profunda (7,94%), 4 por marcapasso cardíaco artificial (6,35%), 2 por outras causas (3,17%), e 1 para outro tipo de arritmia (1,58%).

No grupo não anticoagulados a principal indicação da realização de exames EAS e TAP/RNI, solicitados pelo médico assistente no mesmo pedido, foi o de avaliação pré-operatória.

A quantidade de varfarina considerada foi a prescrita para uso semanal, e variou de 10 a 65 mg.

Distribuiu-se o RNI em uma escala de quatro níveis, sendo encontrado as seguintes frequências de amostras (n) em cada nível: 1º) de 1 a 1,24 com n=1 (1,15%) no GAC e n=64 (98,46%) no GNAC; 2º) de 1,25 a 1,99 com n=29 (33,33%) no GAC e n=1 (1,54%) no GNAC; 3º) de 2 a 3,99 com n=52 (59,77%) no GAC e n= 0 no GNAC; e, finalmente o 4º) 4 ou mais com n=5 (5,75%) no GAC e n= 0 no GNAC.

No presente estudo considerou-se como níveis terapêuticos aceitáveis, para anticoagulação com varfarina, a RNI entre 2 e 3,99, permitindo uma margem superior de 14% e inferior de 20% da RNI alvo (LORENZI, 2011; FRANCO; MORELLI, 2006; LOURENÇO, 1997). Sendo que do total das 87 amostras, os pacientes estiveram adequadamente anticoagulados em 52 amostras (59,77%); insuficientemente tratados em 30 amostras (34,48%) e com valor excessivo em 5 amostras (5,75%) (Figura 7).

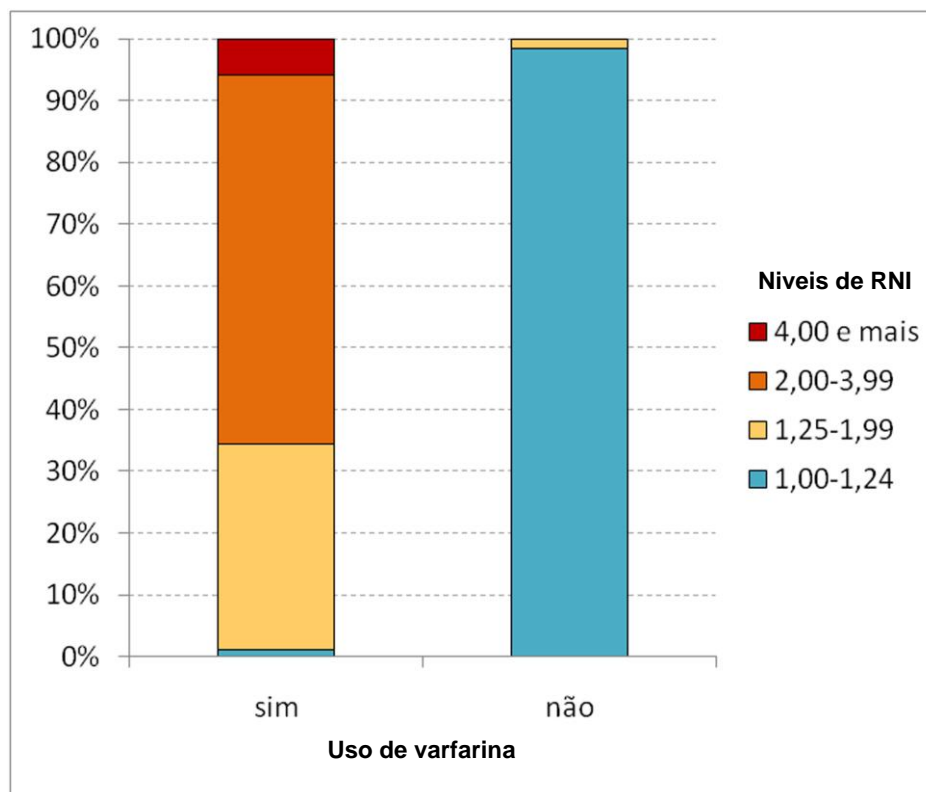


Figura 7: Níveis de anticoagulação pela RNI nos pacientes investigados (n=87).

Na Tabela 3, apresentam-se os valores de TAP/RNI dos grupos anticoagulado e não anticoagulado. O tempo de protrombina e a relação normalizada internacional foram maiores e a atividade de protrombina foi menor no grupo anticoagulado.

Tabela 3: TAP/RNI nos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina.

	Uso de varfarina				Total	Valor de p
	sim		não			
	n	%	n	%		
Tempo de protrombina aumentado (>13,5 s)	87	100,00	16	24,62	103	0,000
RNI aumentado (>1,25)	86	98,85	0	0,00	86	0,000
Atividade protomínica baixa	84	97,67	0	0,00	84	0,000

Tempo e atividade de protrombina (TAP). RNI (relação internacional normalizada).

Os resultados dos testes de correlação de Spearman, entre hematúria e outras variáveis, são apresentadas nas figuras 8 a 10, cujos valores, próximos de zero e com insignificância estatística, demonstram não haver correlação entre hematúria e a RNI. Assim como, entre a hematúria e a atividade e tempo de protrombina.

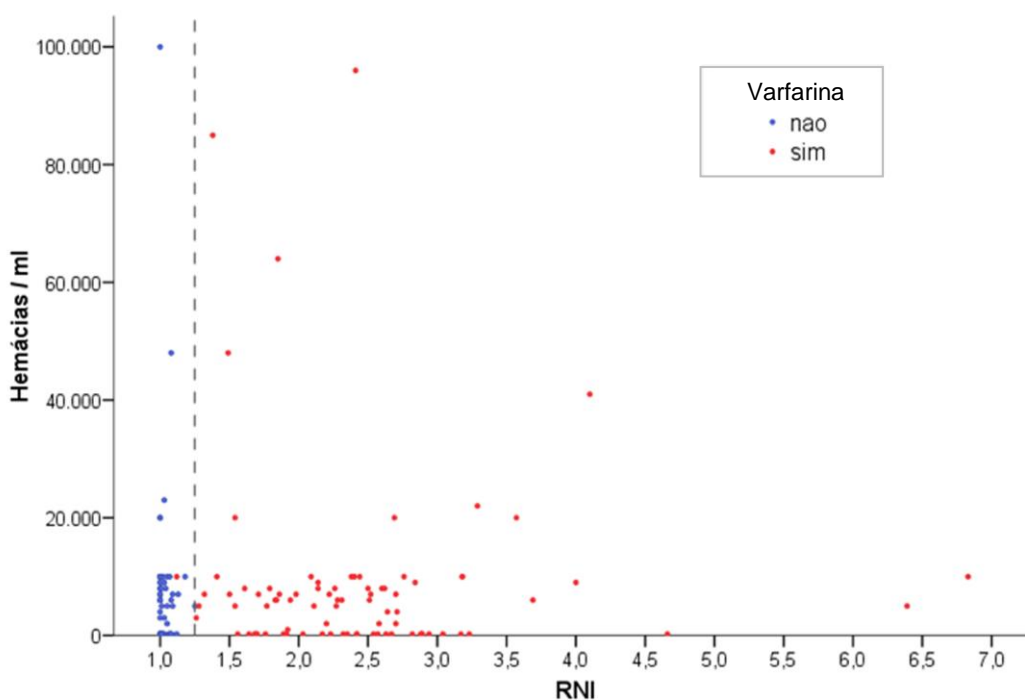


Figura 8: Diagrama de dispersão da quantidade de hemácias na urina e RNI com e sem o uso da varfarina ($r= 0,012$ e $p=0,887$). RNI (relação normalizada internacional).

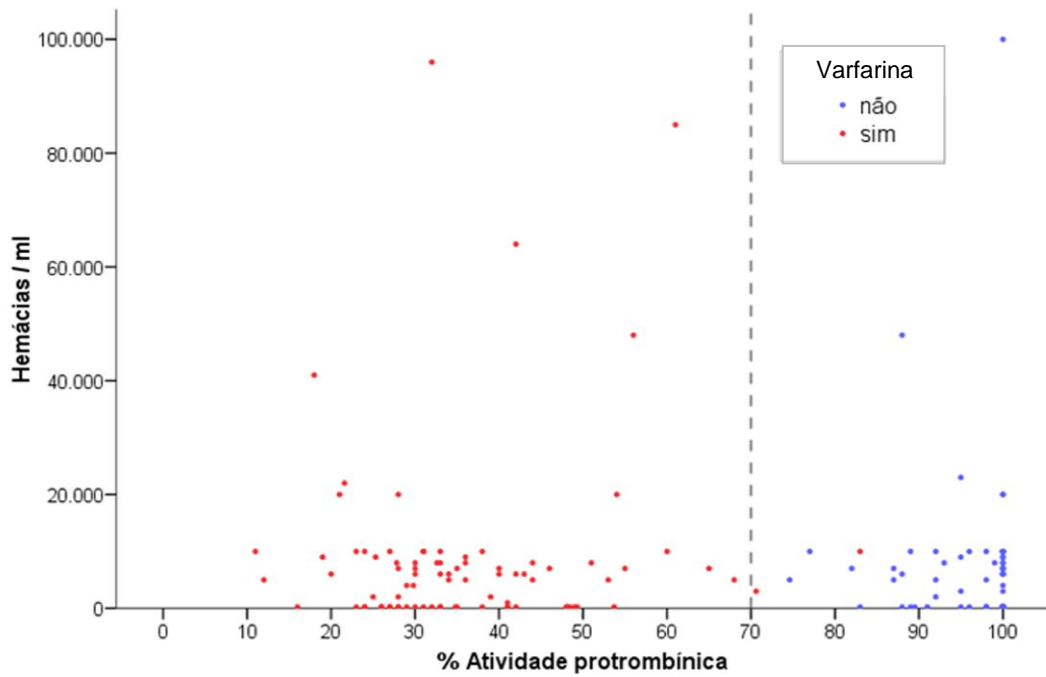


Figura 9: Diagrama de dispersão da quantidade de hemácias na urina e da proporção de atividade protrombínica com e sem o uso da varfarina ($r=0,014$ e $p=0,861$).

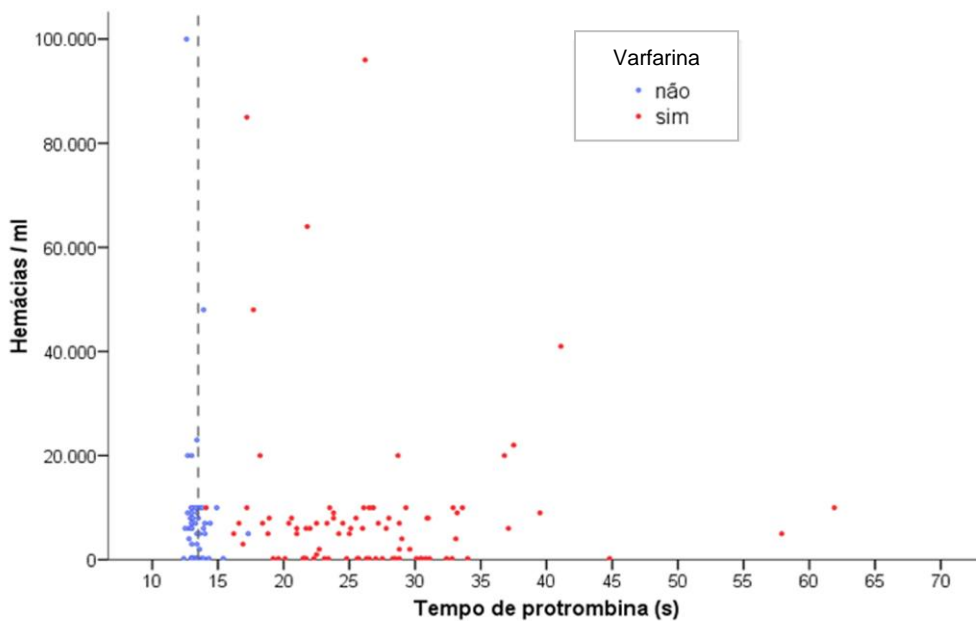


Figura 10: Diagrama de dispersão da quantidade de hemácias na urina e do tempo de protrombina com e sem o uso da varfarina ($r=0,000$ e $p=0,996$).

Em relação aos exames laboratoriais encontrou-se, de relevante, apenas uma amostra com hematúria microscópica com 100.000/ml, em um paciente do grupo não anticoagulado e outra de 96000/ml no grupo anticoagulado.

Não houve diferença estatística entre níveis de hematúria e outras variáveis bioquímicas do EAS quando se compararam os dois grupos (Tabela 4).

Tabela 4: Variáveis da uroanálise nos grupos anticoagulado e não anticoagulado com a varfarina.

	Uso de varfarina				Total	Valor de p
	sim		não			
	n	%	n	%		
EAS						
Hemácias > 8000/ml	23	26,44	19	29,23	42	0,703
Hb presente	9	10,34	5	7,69	14	0,576
Densidade baixa	8	9,20	4	6,15	12	0,491
Nitrito positivo	0	0,00	3	4,62	3	0,076
Proteínas presente	10	11,49	4	6,15	14	0,260
Glicose presente	1	1,15	5	7,69	6	0,084
Leucocitúria (> 10000)	25	28,74	18	27,69	43	0,888
Cor amarelo clara	69	79,31	58	89,23	127	0,103
Aspecto						
límpido	37	42,53	28	43,08	65	0,268
ligeiramente turvo	46	52,87	26	40,00	72	
turvo	4	4,60	11	16,92	15	

EAS (elementos anormais e sedimentoscopia da urina). Hb (hemoglobina).

A prevalência de hematúria foi de 26,44 % (IC 95% 17,98 – 36,43) no GAC. No GNAC, foi de 29,23 % (IC 95% 19,16 – 41,11). Se considerarmos apenas a primeira amostra de urina no grupo anticoagulado, de um total de 63, a prevalência de hematúria foi de 26,98%.

Ao se confrontar gênero e prevalência de hematúria, das 87 amostras totais do GAC, 62,07% eram de mulheres. Encontrou-se neste grupo 23 casos de hematúria, dos quais 16 (69,56%) eram de mulheres. Quando se desprezava a segunda amostra de urina dos 24 pacientes do GAC, das 63 amostras foram detectados 17 casos hematúria, dos quais 11 (64,70%) eram de mulheres. No GNAC, das 65 amostras 19 apresentaram hematúria

(29,23%), sendo que, destes casos, 15 (78,94%), foram originadas de pacientes do gênero feminino.

Dentre as amostras de homens acima de 45 anos, encontraram-se no GAC 7 casos de hematúria, (8,04% das 87 amostras totais ou 30,43% das 23 hematúrias deste grupo) contra 3 casos de hematúria do GNAC (4,6 das 65 amostras ou 15,78% dos 19 casos de hematúria).

As taxas encontradas, para o uso de varfarina, demonstram que 56/87 amostras (64,37%) vieram de pacientes que estavam em tratamento com anticoagulante devido a doenças cardíacas, e o número de casos de hematúria deste grupo foi de 17/23 amostras (73,91%). Analisando uma indicação específica, 14/87 amostras (16,09%) vieram de pacientes com AVC, mas diagnosticou-se hematúria em apenas 1/17 (5,88%).

6. DISCUSSÃO

Em um estudo controlado e randomizado, foi encontrada hematúria microscópica com uma prevalência de 3,2% em pacientes anticoagulados com varfarina, comparado com uma prevalência de 4,8 % no grupo controle (CULCLASURE; et al, 1994).

Essa prevalência foi bem menor que a do nosso estudo, que foi de 26,44% no grupo anticoagulado e 29,23% no grupo não anticoagulado.

Tal disparidade, talvez seja explicada pela definição de hematúria em seu estudo, que foi considerada como 5 ou mais hemácias, por campo de grande aumento, contra mais de 8.000 hemácias / ml deste estudo.

Portanto, existe disparidade de conceitos na literatura científica quanto ao conceito de hematúria microscópica. Como exemplo, Jimbo, 2010, utilizou em seu recente estudo a definição da Associação Americana de Urologia, para a qual a hematúria microscópica é a presença de 3 ou mais hemácias por campo de grande aumento de 400 vezes (JIMBO, 2010).

Houve concordância dos estudos em relação à menor prevalência de hematúria nos grupos anticoagulados, contudo sem significância estatística.

Quando se analisaram o RNI acima de 5, Culclasure et al (1994), coletando o RNI e hematúria ao longo de um tempo específico, não encontraram diferença significativa na incidência do número de episódios de hematúria, apesar da ampla faixa de anticoagulação ($p=0,24$). No grupo de sujeitos anticoagulados que apresentaram hematúria, 2% tiveram RNI maior que 5, e, no grupo dos anticoagulados sem hematúria, a taxa foi de 1,1%.

Em nosso estudo, quando se considera RNI igual ou maior que quatro do GAC, das 5 amostras encontradas 3 apresentaram hematúria. Tais valores não permitem conclusões porque o total de amostras é pequeno. Com o RNI entre 2 e 3,99, das 52 amostras 14 apresentaram hematúria, prevalência de 16,07%. Naqueles com o RNI menor que dois, das 30 amostras 6 apresentaram hematúria e prevalência de 6,89%. Notou-se que houve apenas duas amostras entre a RNI de 3,5 a 3,99, sendo que apenas uma apresentou hematúria.

Em relação à população geral, alguns estudos, relatam que a prevalência de hematúria varia de 0,19 até 16,1%. Outros estudos demonstram maior prevalência em homens de meia idade. Em um destes estudos, feito em soldados, as amostras de urina foram avaliadas por um período de 12 anos, achando uma prevalência de 39% quando se analisou apenas um exame, e, uma incidência de 16% quando se analisavam dois ou mais exames (COHEN; BROWN, 2003; JIMBO, 2010).

Dados obtidos, em nosso estudo, de casos de hematúria microscópica das amostras dos sujeitos do gênero feminino e masculino acima de 45 anos, não podem ser responsabilizados pela maior prevalência de hematúria no GNAC.

Ao analisar-se o número de casos de hematúria nos pacientes com diabetes mellitus, não se encontrou diferença estatística entre os grupos. Mesmo havendo uma maior prevalência de diabetes mellitus 2, no grupo não anticoagulado, estatisticamente significativa, encontrou-se apenas um caso de hematúria em cada um dos grupos anticoagulado e não anticoagulado.

As principais indicações para o uso do anticoagulante varfarina, quando se considerou o total de pacientes (n=63), foram por doenças cardíacas, ou 63,49% do total. Essa percentagem é bem próxima da encontrada, 64,37%, quando se considerou o total de amostras (n =87).

Finalmente, dados oriundos dos serviços médicos que fazem controle de anticoagulação, no HC-UFG, em relação a prevalência dos pacientes com bom controle de anticoagulação com varfarina pelo RNI, em nosso caso entre 2 e 3,99 ou 2 e 3,5 da literatura , demonstram que cerca de 59,7 ou 57,5% respectivamente dos pacientes estavam adequadamente anticoagulados.

Esses dados se aproximam das taxas de 65 a 70%, encontradas em serviços de saúde especializados em controle da anticoagulação na Itália (BARBUI; et al.,1995); e, também, das de 70 a 80%, relatadas em centros da Holanda (VAN DEN BESSELAAR; et al.,1988).

Essas são, também, praticamente iguais às encontradas por pesquisadores em um estudo da Escola Paulista de Medicina, no Brasil, que apresentou taxa de 59% de adequada anticoagulação; sendo que, do total

dos anticoagulados, 70% dos pacientes usavam varfarina (LOURENÇO; et al., 1997).

7. CONCLUSÕES

Portanto, em resposta ao objetivo geral, conclui-se que, apesar de indícios da prática clínica e de relatos da literatura, não houve correlação entre hematúria do exame EAS e níveis anticoagulação medidos pelo TAP/RNI.

Em relação aos objetivos específicos, diagnosticou-se maior prevalência de hematúria microscópica no grupo dos não anticoagulados que no grupo dos anticoagulados, contudo sem significância estatística; e, não houve correlação entre outros dados bioquímicos e por contagem microscópica, no EAS, e níveis de anticoagulação, medidos pelo TAP/RNI, entre os grupos analisados.

Adicionalmente, observou-se que os pacientes anticoagulados com varfarina estavam, na sua maioria, com o RNI entre 2 e 3,9. Ou seja, encontravam-se dentro de faixa terapêutica aceitável.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O RNI é o padrão-ouro para avaliar anticoagulação com anticoagulantes orais. Sabendo-se que sangramento é a principal complicação da terapia anticoagulante, procurou-se avaliar como se comporta a hematúria microscópica em indivíduos anticoagulados com varfarina.

A hipótese inicial do trabalho seria de que pacientes com RNI altos apresentariam hematúria e, por isso, haveria a possibilidade de avaliar níveis de anticoagulação pela quantificação da hematúria microscópica, através do EAS; o que poderia ser útil na prática clínica. Pois, sendo o EAS um método diagnóstico complementar acessível, de técnica laboratorial simples e de baixo custo, o mesmo poderia trazer, através de uma triagem, um melhor controle das taxas de anticoagulação. Porque, na prática clínica, um grande número de pacientes faz uso da terapia anticoagulante.

Alguns problemas surgiram no andamento do trabalho, tais como: dificuldade inicial no processo de captação dos pacientes nos serviços como laboratório e consultórios; o convencimento dos pacientes no que concerne à importância da pesquisa e da adesão aos princípios e metas a serem seguidas; a perda de pacientes selecionados; e, a criação de uma nova padronização para o grupo de estudo, fora da rotina usual do laboratório.

Medidas preventivas, como contato prévio com os pacientes explicando o teor da pesquisa e uma articulação com os técnicos do laboratório, foram tomadas, e, se mostraram eficientes, garantindo a conclusão do protocolo.

O aspecto negativo da pesquisa foi o de não ter sido feito uma análise mais acurada da função renal, com exames complementares.

No que se refere ao nível de anticoagulação, não se encontrou um grande número de amostras da RNI acima de 4. O que por um lado não nos permitiu uma análise da hematúria nessa faixa de anticoagulação, mas que por outro, demonstrou que os pacientes estavam bem anticoagulados.

A execução da pesquisa se viabilizou, pela relativa facilidade para formar os grupos participantes, por haver uma grande quantidade de indivíduos fazendo exames periódicos; e, pela razoável incidência e prevalência das patologias pelas quais os pacientes estavam usando o anticoagulante varfarina. E, também, por adicionar os exames EAS à rotina de realização de TAP/RNI no grupo de pacientes anticoagulados e do TAP/RNI para alguns pacientes do grupo não anticoagulado, todos de baixo custo. Além disso, o HC-UFG possui uma estrutura física contendo consultórios de especialidade médicas, onde são atendidos esses pacientes, e laboratório clínico que realiza esses exames.

Em conclusão, os aspectos positivos observados neste estudo foram o de se realizar uma pesquisa tendo a varfarina como anticoagulante exclusivo; pesquisar um assunto com poucos trabalhos publicados na literatura; e, o de se avaliar serviços especializados que prescrevem anticoagulantes orais, em um hospital universitário.

REFERÊNCIAS

AHMED, Z.; LEE J. ASYMPTOMATIC URINARY ABNORMALITIES: Hematuria and Proteinuria. **Medical Clinics of North America**, v. 81, n. 3, p: 641-52, 1997.

ANDERSON, F.A.; et al. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. The Worcester DVT study. **Arch. Intern. Med.**, v. 151, n. 5, p: 933-38, 1991.

ANDRADE, C.S.B.J. **Influencia dos fatores alimentares na hemostasia de pacientes sob terapia anticoagulante oral**. Uberaba, 2006. Dissertação (Mestrado em Patologia Clínica). Universidade Federal do Triangulo Mineiro.

ANSELL, J.; et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. **Chest**, v. 119 (suppl 1), p: 22S-38S, 2001.

ANSELL, J.; et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**, v. 133, p: 160S-198S, 2008.

BARBUI, T.; et al. Clinical Coagulation Laboratory and Oral Anticoagulant Therapy Treatment. Instrumentation and Methodology. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 74, p: 511-514, 1995.

Bula do Marevan® (varfarina sódica). Fabricado e distribuído pela FARMOQUIMICA S/A. Registro MS: 1.0390.0147 (s/d).

CARVALHAES, J.T.A; CANÇADO, M.A.P. Hematúria. In: SCHOR, N.; e AJZEN, H. **Nefrologia. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM**. 3ª ed. Barueri-SP: Manole, 2011. p: 591-99.

CHOYKE, P.L. Radiologic Evaluation of Hematuria: Guidelines from the American College of Radiology's Appropriateness Criteria. **Am Fam Physician**, v. 78, n.3, p: 347-52, 2008.

COHEN, R.A.; BROWN, R.S. Microscopic hematuria. **N Engl J Med.**, v. 348, p: 2330-38, 2003.

CULCLASURE, T.F.; et al. The Significance of Hematuria in the Anticoagulated Patient. **Arch Intern Med.**, v. 154, p: 649-52, 1994.

CUTTINO, JR; J.T.; et al. The Evaluation of Gross Hematuria in Anticoagulated Patients: Efficacy of IV Urography and Cystoscopy. **ARJ**, v.149, p: 527- 28, 1987.

DE PIANO, L.P.A.; STRUNZ, C.M.C.; MANSUR, A.P; RACHED, R.A. Comparação entre os Resultados do Índice de Normatização Internacional Medidos em Dispositivo Portátil (Hemochron Jr.) e por Metodologia Convencional. **Arq Bras Cardiol.**, v. 88, n. 1, p: 31-34, 2007.

FRANCO, R. F.; MORELLI, V.M. Fisiologia da Hemostasia. In: LOPES, A.C., et al. **Tratado de Clínica Médica**. São Paulo: Roca, 2006. p: 1983-90.

FOGAZZI, G.B.; et al. Urinalysis: Core Curriculum 20008. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 51, nº 6, p: 1052-67, 2008.

FURIE, B.; FURIE, B.C. Mechanisms of Thrombus Formation. **N Engl J Med.**, v. 359, n. 9, p: 938-49, 2008.

GAGE, B.F. Management and Dosing of Warfarin Therapy. **Am J Med.**, v.109, p: 481-88, 2000.

GAILANI, D.; RENNE, T. Intrinsic Pathway of Coagulation and Arterial Thrombosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 27, p: 2507-13, 2007.

GEERTS, W.H.; et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical Practice Guidelines (8^a Edition). **Chest**, v. 133; p: 381S-453S, 2008.

GOLDHABER, S.Z.. In: BLOM. A.L.; FORBES, C.D; THOMAS, D.P.; TUDDENHAM, E. G.D. (eds.). **Haemostasis and Thrombosis**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1994. p: 1327-1333.

GREEN, E.S; et al. Bleeding complications of oral anticoagulant therapy: a prospective audit. **Br J Haematol**, v. 125, p: 57 (S-1), 2004.

GROSSFELD, G.D.; et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: The American Urological Association best practice, POLICY-PART I: DEFINITION, PREVALENCE, AND ETIOLOGY. **Urology**, v. 57, p: 599-603, 2001.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. Tradução da 11^a ed. em inglês. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2006. p: 475-86.

HIRSH, J.; et al. Optimal Therapeutic Range for Oral anticoagulants. **Chest**, v. 95; p: 5S-11S, 1989.

HIRSH, J.; et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. **Chest**, v.119 (Suppl 1), p: 8S-21S, 2001.

HOLBROOK, A.; et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v. 141, (2) (Suppl), p: 152s-184s, 2012.

HULLEY, S.B.; Planejando as aferições: Precisão e Acurácia. In: HULLEY, S.B.; et al. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. Tradução da 3ª ed. em inglês. Porto Alegre: Artmed, 2008. p: 59-63.

JIMBO, M. Evaluation and Management of Hematuria. **Prim Care Clin Office Pract.**, v. 37, p: 461-472, 2010.

KOURI, T.; et al. European Confederation of Laboratory Medicine. European Urinalyses Guidelines. **Scand J Clin Lab Invest.**, v. 60, p: 1-96, 2000.

LEVINE, M.N.; et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. **Chest**, v. 119 (suppl 1), p: 108S-121S, 2001.

LORENZI, T.F. Fisiologia das células do sangue e da Hemostasia. In: LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia: propedêutica e clínica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p: 145-95.

LOURENÇO, D.M.; ALVES, E.C. Controle laboratorial da anticoagulação oral. **Rev Ass Med Brasil**, v.41, n. 2, p: 103-8,1995.

LOURENÇO, D.M.; et al. Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes em Uso de Anticoagulantes Orais. **Arq Bras Cardiol.**, v. 68, n. 5, p: 354-56, 1997.

MAC FARLANE; R.G. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. **Nature**, v. 202, p: 498-99, 1964.

MAKRIS, M; et al. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. **J Thromb Thrombolysis**, v. 29, p: 171-181, 2010.

MILLER, O. **O laboratório e os métodos de imagem para o clínico**. São Paulo: Atheneu, 2003. p: 79-87; 117-131; 295-96.

MITCHELL, R.N. Distúrbios Hemodinâmicos, Doenças Tromboembólicas e Choque. In: ROBBINS E COTRAN. **Base Patológica das Doenças**. Tradução da 8. ed. em inglês. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p: 114-127.

MOLL, S.; ORTEL, T.L. Monitoring Warfarin Therapy in Patients with Lupus Anticoagulants. **Ann Int Med.**, v. 127, p: 177-85, 1997.

MORELLI, S.M.; LOURENÇO, D. M. Terapêutica Anticoagulante. In: FIGUEIREDO, M.S.; et al. **Hematologia. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM**. Barueri, SP: Manole, 2011. p: 329-42.

MOSLEY, D.H.; et al. Long-Term Anticoagulant Therapy. Complications and Control in a Review of 978 cases. **JAMA**, v. 186, n. 10, p: 914-16, 1963.

- NEWMAN, T.B.; et al. Delineando Estudos sobre Testes Médicos. In: HULLEY, S.B.; et al. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. Tradução da 3. ed. em inglês. Porto Alegre: Artmed, 2008. p: 206-210.
- PALARETI, G.; et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. **The Lancet**, v. 348, p: 423-8, 1996.
- PEREIRA, M.G. **Epidemiologia: Teoria e Prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p: 363-64; 367-76.
- PRICE, C.P. Point of care testing. **BMJ**, v. 322, p: 1285-88, 2001.
- REZENDE, S.M. BASTOS M. Distúrbios Tromboembólicos. In: LOPES, A.C., et al. **Tratado de Clínica Médica**. São Paulo: Roca, 2006. p: 2010-26.
- RIDDEL JR J.P.; et al. Theories of Blood Coagulation. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, v. 24, n. 3, p: 123-131, 2007.
- ROSENDAL, F.R. Thrombosis in the Young: Epidemiology and Risk Factors. A Focus on Venous Thrombosis. **Thromb. Haemost.**, v. 78, p: 1-6, 1997.
- ROSENDAL, F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. **The Lancet**, v. 353, p: 1167-73, 1999.
- SANTOS, F.C.; et al. Complicações da terapia anticoagulante com varfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo de coorte prospectivo. **J Vasc Bras**, v. 5, n. 3, 2006. p:194-202.
- SANTOS, B.V.C; et al. Avaliação Laboratorial da Função Renal. In: SCHOR, N.; e AJZEN, H. **Nefrologia. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM**. 3ª ed. Barueri-SP: Manole, 2011. p: 31-54.
- SCHAFER, A.I. DISTURBIOS TROMBÓTICOS: ESTADOS DE HIPERCOAGUBILIDADE. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Medicine**. Tradução da 23ª ed. em inglês. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p: 1515-22.
- SCHULMAN, S.; KEARON, C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, p: 692-94, 2005.
- STRASINGER, S.K.; DI LORENZO, M.S. **Uranálise e Fluidos Corporais** Tradução da 5ª ed. em inglês. São Paulo: LMP, 2009. p: 31-133.
- TAPSON, V.F. Acute Pulmonary Embolism. **N Engl J Med.**, v. 358, p: 1037-52, 2008.

THE LE, D.; et al. The International Normalized Ratio (INR) for Monitoring Warfarin Therapy: Reliability and Relation to Other Monitoring Methods. **Annals of Internal Medicine**, v.120, n. 7, p: 552-57, 1994.

TORN, M.; et al. Lowering the Intensity of Oral Anticoagulant Therapy. **Arch Intern Med**, v. 164, p: 668-73, 2004.

VAN DEN BESSELAAR, A.M.H.P.; et al. Therapeutic Control of Anticoagulant Treatment in the Netherland. **Am J Clin Pathol**, v. 90, p: 685-690, 1988.

VAN DEN BESSELAAR, A.M.H.P. Accuracy, Precision, and Quality Control for Point-of-Care Testing of Oral Anticoagulation. **J Thromb Thrombolysis**, v.12, p: 35-40, 2001.

VAN SAVAGE, J.G.; FRIED, F.A. ANTICOAGULANT ASSOCIATED HEMATURIA: A PROSPECTIVE STUDY. **The Journal of Urology**, v. 153, p: 1594-96, 1995.

WEITZ, J.I. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários. In: BRUNTON, L.L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. Tradução da 12^a ed. em inglês. Porto Alegre: AMGH, 2012. p: 860-65.

WHITE, R.H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. **Circulation**, v. 107, p.1-4-1-8, 2003.

WHO (World Health Organization). Obesity preventing and managing the global epidemic. Geneva: report of a WHO consultation on obesity, 1997.

ZWEIFLER, A.J.; COON, W.W.; WILLIS III, P.W. Bleeding during oral anticoagulant therapy. **Amer. Heart J.**, v. 71, n. 1, p: 118-123, 1965.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, de uma pesquisa. Meu nome é **Ely Rodrigues de Almeida**, sou o pesquisador responsável e minha área de atuação é Medicina Clínica e Cardiologia. Após ler com atenção este documento e ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte deste estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, Ely Rodrigues de Almeida, Médico Clínico e Cardiologista, nos telefones (62) 32698200 e 96866456 e o Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha, no telefone (62) 3209-6329 e 99942586. Em casos de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG), nos telefones (62) 3269-8338 e 3269-8426.

Informações importantes sobre a pesquisa

Título: Estudo comparativo entre exame de urina (EAS) e índice de normalização internacional (RNI) do exame sanguíneo tempo de atividade de protrombina (TAP) em indivíduos anticoagulados com varfarina.

Informações sobre quem está aplicando o termo de consentimento: esta pesquisa será desenvolvida por mim, Ely Rodrigues de Almeida, graduado pela UFG, CRM-GO 5751, área de atuação em Medicina Clínica e Cardiologia, e aluno do Mestrado em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFG. Estarei sob a coordenação do Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha, professor pesquisador da Faculdade de Farmácia da UFG.

Objetivos da pesquisa: fazer um estudo comparativo entre os exames de urina (EAS) e índice de normalização internacional (RNI) do exame sanguíneo tempo de atividade de protrombina (TAP) em indivíduos anticoagulados com varfarina ou não, em pacientes realizando esses exames no laboratório do HC e fazendo acompanhamento médico nos ambulatórios de Hematologia, Cardiologia, Medicina do trabalho da FUNDHC, todos do HC/UFG. Pesquisar, através da urina, um método capaz de quantificar e monitorar os níveis de anticoagulação, além do TAP/RNI, presentes no sangue dos pacientes voluntários.

Detalhamento do procedimento: coleta única de sangue (5ml, em veia do braço) e urina (50 ml, da manhã), no laboratório do HC/UFG, e realização de ultrassonografia das vias urinárias.

Forma de acompanhamento: consultas médicas no ambulatório da Unidade de Pesquisa Clínica do HC-UFG, após os voluntários terem sido encaminhados para a pesquisa.

Especificação dos riscos, prejuízos, desconfortos, lesões que podem ser provocados pela pesquisa: poderá sentir desconforto durante a coleta da amostra de sangue e/ou nos minutos seguintes. Além disso, poderá ocorrer aparecimento de manchas escuras e inflamação no local onde foi coletado o sangue (riscos estes implícitos em qualquer coleta de sangue por punção venosa).

Não haverá identificação dos nomes dos pacientes nas amostras de sangue e de urina, além do que é feito normalmente na rotina do procedimento.

Informação sobre o direito de pleitear indenização em casos de danos decorrentes de sua participação na pesquisa: a busca pela indenização é um direito fundamental dos cidadãos. Acrescenta-se que não há riscos sérios e, além disso, já faz parte da rotina que se submete no acompanhamento da doença ou da realização dos exames periódicos, **neste caso, só adicionará o exame TAP/RNI na amostra de sangue previamente solicitada pelo médico assistente, no GC.**

Informação sobre o direito de ressarcimento de despesas pela sua participação: o paciente não será ressarcido pelos gastos que tiver durante a pesquisa.

Esclarecimento sobre pagamento ou gratificação financeira pela sua participação: não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação ao paciente. Participarão da pesquisa aqueles que se apresentarem de forma espontânea e voluntária.

Benefícios decorrentes da participação na pesquisa: como benefício direto o paciente terá cópias dos resultados laboratoriais e da ultrassonografia, além orientação médica adicional. O benefício indireto será a produção de conhecimento para eventual padronização do procedimento.

Tratamento: O tratamento atual não será mudado, não sofrendo influência dos resultados da pesquisa.

Período de participação: coleta única de sangue, urina e realização de ultrassonografia, entre maio e setembro de 2012.

Garantia de sigilo: o sigilo da sua participação será garantido, pois somente os pesquisadores terão acesso ao termo de consentimento e aos dados das análises dos exames complementares.

Garantia da liberdade na participação: é garantida a liberdade de não aceitação deste convite, bem como abandonar o projeto a qualquer momento durante a pesquisa, sem qualquer prejuízo da continuidade do tratamento usual.

Dados coletados: os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros.

Médico Ely Rodrigues de Almeida

Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha

Consentimento da participação da pessoa como sujeito da pesquisa

Eu, _____, RG _____, CPF _____, número de prontuário _____ abaixo assinado, concordo em participar do **Estudo comparativo entre exame de urina (EAS) e índice de normalização internacional (RNI) do exame sanguíneo tempo de atividade de protrombina (TAP) em indivíduos anticoagulados com varfarina**, sob a responsabilidade do médico Ely Rodrigues de Almeida e o professor Dr Luiz Carlos da Cunha como sujeito voluntário. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador Ely Rodrigues de Almeida sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu tratamento.

Goiânia, ____/_____/2012

Assinatura do participante

Médico Ely Rodrigues de Almeida

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Assinatura da 1ª testemunha

Assinatura da 2ª testemunha

HC-FM-UFG Estudo comparativo entre exame de urina (EAS) e índice de normalização internacional (RNI) do exame sanguíneo tempo e atividade de protrombina (TAP) em indivíduos anticoagulados com varfarina.

**DADOS LABORATORIAIS COLETADOS
GRUPO TRATADO**

DOSE DA WARFARINA	RESULTADOS		
	DATA	TAP/RNI	EAS
OUTROS EXAMES E DROGAS (data)			

FICHA DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS

1. Nome do sujeito da pesquisa: _____
2. Prontuário: _____ Protocolo do Exame: _____.
3. C.I. _____ CPF: _____
4. Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: ___ Sexo: ___ Cor: _____
5. Profissão: _____
6. Endereço: _____ Cidade/Estado: _____
7. Fone: _____ CEP: _____
8. Grupo AC Grupo NAC
9. DATA DA CONSULTA: ___/___/___
10. Altura: _____ Peso: _____
11. Doença preexistente, tratamento e uso de medicamento.

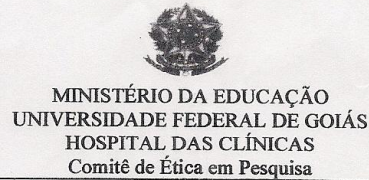
Se usa varfarina, por qual indicação (doença). _____

12. Antecedentes

13. HDA e exame clínico

14. Exames complementares

15. Conclusão



PROTOCOLO CEP/HC/UFG Nº 016/2012

Goiânia, 14/06/2012

Nº CAAE PLATAFORMA BRASIL: 03374412.7.0000.5078

TÍTULO: Estudo comparativo entre hematúria no exame de urina (EAS) e o índice de normalização internacional (RNI) e tempo e atividade protronibina (TAP) sanguíneo em indivíduos anticoagulados com a varfarina.

INVESTIGADOR RESPONSÁVEL: Dr. Ely Rodrigues de Almeida

ORIENTADOR: Dr. Dr. Luiz Carlos da Cunha

Área Temática: Grupo III

Instituição proponente: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

Local de Realização: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

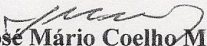
Área de conhecimento: Ciências da Saúde/Medicina

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa **analisou** e **aprovou** o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Informamos que **não há** necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, via Plataforma Brasil, relatórios semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão (ões) e publicação (ões).

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13*).


Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEP/HC/UFG

1ª AVENIDA, S/Nº, SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO - CEP: 74 605-050 - FONE: 3269 8338 - FAX: 3269 8426
GOIÂNIA - GOIÁS