

# Monitorização da terapêutica hemostática em pacientes com razão normalizada internacional aumentada

V F Dias<sup>1</sup>, F M Mota<sup>2</sup>, S M Mota<sup>3</sup>, M M Sousa<sup>4</sup>

<sup>1,3,4</sup>Área Científica de Análises Clínicas e Saúde Pública, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto,  
Vila Nova de Gaia, PORTUGAL

<sup>2</sup> Serviço de Hemoterapia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos,  
Matosinhos, PORTUGAL

<sup>3,4</sup> Centro de Investigação de Saúde e Ambiente, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto,  
Vila Nova de Gaia, PORTUGAL

<sup>1</sup>*vaniagoncalves.dias@gmail.com*, <sup>3</sup>*smm@estsp.ipp.pt*, <sup>4</sup>*mas@estsp.ipp.pt*

<sup>2</sup>*www.ulsm.pt*, <sup>3,4</sup>*www.estsp.pt*

## RESUMO

Realizou-se um estudo observacional descritivo transversal a uma população de hipocoagulados do serviço de Hemoterapia do Hospital Pedro Hispano, entre Março e Setembro de 2009, com valor de INR  $\geq 4$ . O estudo tem como objectivo classificar os valores de INR após Terapia Hemostática em intervalos terapêuticos segundo o ACCP.

Nos valores de INR após terapia, 53,9% encontram-se dentro do intervalo terapêutico, 31,5% abaixo e 14,6% acima deste intervalo. Estes indicam uma óptima escolha da terapia hemostática sendo concordantes com outros estudos que apontam que 4 a 40% se situam abaixo do intervalo INR terapêutico e 1 a 17% acima.

**Palavras-chave:** Razão Internacional Normalizada, Tempo de Protrombina, Terapêutica Anticoagulante Oral, vitamina k-dependentes, Terapia Hemostática.

## ABSTRACT

We perform a cross-sectional observational study in a hipocoagulated population in Hemotherapy Service, Hospital Pedro Hispano, between March and September 2009, with INR values  $\geq 4$ . The study aims to classify the INR values after hemostatic therapy in therapeutic ranges according to the ACCP.

The INR values after therapy, 53.9% were within the therapeutic range, 31.5% down and 14.6% above this range. These indicate an optimal choice of hemostatic therapy being consistent with other studies showing that 4-40% are below the therapeutic INR range and 1-17% higher.

## 1. INTRODUÇÃO

A monitorização da terapia anticoagulante oral (TAO) é medida laboratorialmente através da Razão Internacional Normalizada (INR) (Jespersen et al., 2004).

O INR é uma razão entre o Tempo de Protrombina (PT) do doente e o PT de referência, elevado ao Índice de Sensibilidade Internacional (ISI) (Bennett and Critchfield, 1994; Jespersen et al., 2004).

A Terapia Anticoagulante Oral (TAO) tem como função prevenir eventos tromboembólicos e diminuir o risco de complicações hemorrágicas. Embora seja reconhecida a eficácia da TAO, existe um risco de hemorragia anual de 2 a 8% e uma ineficácia no tratamento de 1 a 3%. O uso da TAO requer um acompanhamento clínico e um controlo laboratorial para reduzir as complicações advindas do seu uso (Francieli, 2009).

A TAO é realizada em pacientes com Fibrilação Auricular (FA), Trombose Venosa Profunda (TVP), Tromboembolismo Pulmonar (TEP), Prótese Valvular Mecânica, entre outras (Ezekowitz, 1999; Francieli, 2009).

Os Anticoagulantes Orais (ACO) têm uma meia-vida efectiva de 40 horas e têm um efeito terapêutico entre 2 a 5 dias. A droga é completamente absorvida após administração oral sendo metabolizada quase na sua totalidade (Baker et al, 2004).

Os ACO mais utilizados são Varfine® e Sintrom®. Estes actuam inibindo a síntese dos factores de coagulação vitamina K-dependentes (factores II, VII, IX e X e proteína C e S). Os anticoagulantes entram no ciclo da vitamina k e bloqueiam a acção da vitamina k-epóxido-redutase, impedindo a regeneração da hidroquinona (vitamina k-redutase) a partir da vitamina k-epóxido (Elizabeth, 2007; Li, 2009).

Apesar da eficácia que a terapia com anticoagulantes antagonistas da vitamina k apresenta, por vezes os valores de INR encontram-se fora do intervalo terapêutico. Alguns dos factores que podem levar a esta alteração são: falha na posologia de ACO, interferências medicamentosas (antibióticos), álcool, dieta (rica em vitamina k) entre outros. Todos estes intervêm no metabolismo da vitamina k e fazem aumentar o valor de INR (Dentali, 2008).

De forma a repor os valores de INR aumentados é necessário recorrer à Terapia Hemostática (TH). Muitas das vezes não se utiliza apenas uma, mas uma combinação de terapêuticas (e.g. Baker et al, 2004; Dentali, 2008).

Assim, para reverter o valor de INR o clínico pode ajustar, suspender a dose de ACO, administrar vitamina k oral ou intravenosa, concentrado de complexo protrombínico (CCP) e plasma fresco congelado (PFC) (Dentali, 2008; Vigue, 2009).

A complicação mais comum da terapia ACO é a hemorragia. As complicações hemorrágicas estão associadas a um conjunto de factores como idade, aumento de INR, história anterior de hemorragia, condições sócio-económicas, factores psicológicos e emocionais, duração e intensidade da terapêutica, comorbilidades e interacções medicamentosas (Baker et al, 2004). A terapêutica a prescrever depende não só do valor de INR, mas também da extensão e local da hemorragia (Baker et al, 2004; Schick, 2009).

Este estudo tem como objectivo classificar os valores de Razão Normalizada Internacional após Terapia Hemostática em intervalos terapêuticos segundo o *American College of Chest Physicians* (ACCP).

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Tipo de Estudo

Estudo observacional descritivo transversal.

### 2.2 Amostra

O estudo compreende doentes hipocoagulados com INR igual ou superior a 4, monitorizados entre o período de Março a Setembro de 2009 pelo serviço de Hemoterapia do Hospital Pedro Hispano.

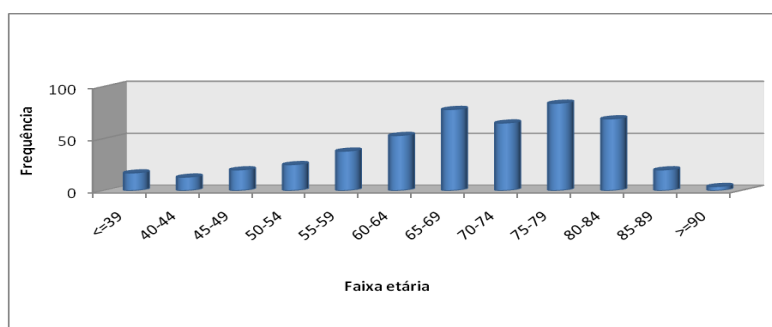
A amostra a estudar tem como critério de inclusão os pacientes com valor de INR  $\geq 4$ , de todos os serviços do hospital com excepção do serviço de internamento de rotina. Foram excluídos pacientes que faleceram ou que passaram a realizar o controlo em centros de saúde.

A amostra foi seleccionada pelo sistema informático SAM, recolhendo o primeiro episódio com valor de INR  $\geq 4$  e cada doente só foi observado uma única vez. Após este primeiro passo, toda a informação sobre TAO, valor de INR após TH e outras variáveis foi retirada do registo manual dos doentes hipocoagulados. Embora a variável história prévia de hemorragia fosse importante para o estudo, não foi possível obter este dado.

## 3. RESULTADOS

### 3.1 Descrição da Amostra em Estudo

O estudo englobou 486 pacientes com uma média de idades de  $67,7 \pm 13,14$ . Destes 251 (51,6%) são do sexo feminino e 235 (48,4%) do sexo masculino. O gráfico 1 representa a distribuição da amostra por faixas etárias.



**Gráfico 1.** Distribuição da população por faixa etária

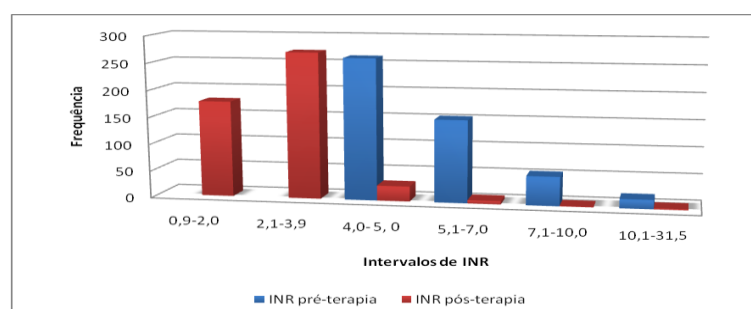
### 3.2 Descrição da patologia e do ACO administrado

As patologias mais comuns presentes na amostra estudada são: FA, Prótese Valvular Mecânica e TEP, cada uma com respectivamente 316 (65%), 79 (16,3%), 39 (8%) pacientes.

O anticoagulante Sintrom® é utilizado em 373 (76,7%) pacientes, enquanto o Varfine® apenas em 113 (23,3%). Relativamente à patologia, na FA o Sintrom® é o mais utilizado (284 pacientes), enquanto que na prótese valvular mecânica o mais utilizado é o Varfine® (74 pacientes) (gráfico 2).

### 3.3 Relação entre INR pré e após terapia

Os valores de INR pré-terapia têm uma média de  $5,60 \pm 2,05$  e o INR após terapia assume uma média de  $2,52 \pm 1,68$ . O gráfico 4 demonstra a relação entre os intervalos de INR (gráfico 3).



**Gráfico 3.** Relação entre o INR pré e após terapia

### 3.4 Valores de Referência segundo ACCP e sua distribuição na amostra

O Intervalo de INR terapêutico varia de acordo com a patologia, para tal foram utilizados como Intervalo de INR Terapêutico valores referenciados pela ACCP. A tabela 1 representa os valores de INR terapêutico de acordo com a patologia (Ansell et. al, 2008).

**Tabela 1.** Indicações para intervalo terapêutico de acordo com ACCP

Patologia	Intervalo INR Terapêutico
FA	2,0 – 3,0
Prótese Valvular Mecânica	2,5 – 4,0
SA	2,5 – 3,5
TEP	2,0 - 3,5

TVP	2,0 – 3,0
Deficiência Proteína S	2,0 – 3,0
AIT's repetição	2,0 – 3,0
AVC Isquémico	2,5 – 3,5 ou 1,5 para doentes com alto risco trombótico

Os valores de INR após terapia foram comparados com os da tabela 1 e classificados como: acima, dentro ou abaixo do INR terapêutico, conforme apresentado na tabela 2.

**Tabela 2.** Distribuição dos valores de INR Terapêutico com a Patologia

Patologia	INR terapêutico		
	Acima	Dentro	Abaixo
FA	50	162	104
Prótese Valvular Mecânica	6	53	20
SA	2	2	2
TEP	3	20	16
TVP	9	15	7
Deficiência Proteína S	0	1	0
AIT's repetição	0	2	2
AVC Isquémico	1	7	2

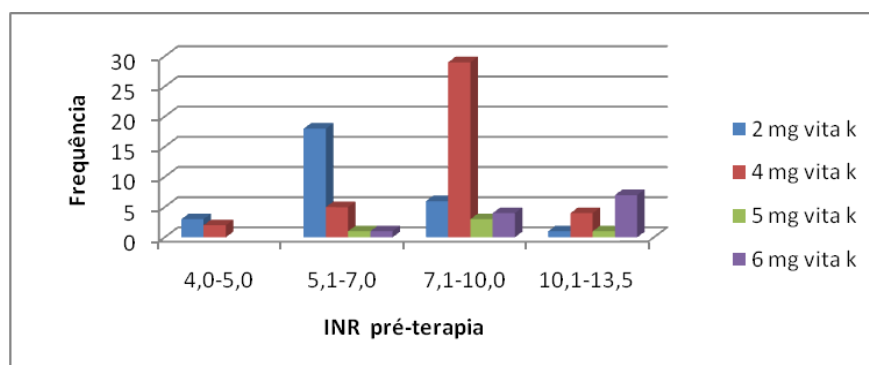
### 3.5 Terapia Hemostática

A TH mais utilizada no período de Março a Setembro de 2009 foi a suspensão por um dia de ACO (52,9%), seguida de ajuste de dose (15,6%) e vitamina k (8,6%).

Relativamente ao INR pré-terapia, nos intervalos de INR de 4,0-5,0 e 5,1-7,0 a TH mais utilizada é a suspensão de ACO durante 1 dia. Para INR 7,1-10,0 a TH passa pela administração de vitamina k e para INR 10,1-31,5 administra-se vitamina K e suspende 1 dia a TAO.

No intervalo de 10,1 a 31,5 em todos os pacientes foi administrado vitamina k. Foram administradas 3 unidades de PFC de 200 mL a paciente com valor de INR entre 5,1-7,0. Aos pacientes que necessitaram de CCP foi administrado uma ampola de 50 mL da casa comercial Octaplex®.

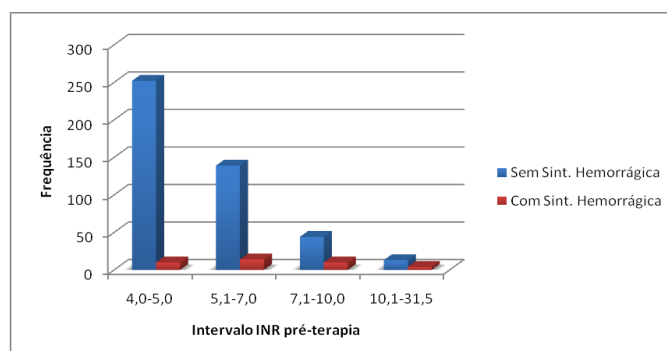
A vitamina k administrada (gráfico 4) na TH tem uma média de  $3,68 \pm 1,36$  mg. O valor de vitamina k administrado aumenta com o intervalo de INR pré-terapia.



**Gráfico 4.** Indicação da vitamina K administrada

### 3.6 Sintomatologia hemorrágica

O gráfico 5 representa a distribuição da sintomatologia hemorrágica com o valor de INR pré-terapia. Verifica-se que para um intervalo de INR 4,0-5,0 a sintomatologia hemorrágica é de 3,8%, para INR 5,1-7,0 é 9,2%, INR 7,1-10,0 é 18,5% e INR 10,1-31,5 é 23,5%.



**Gráfico 5.** Distribuição da sintomatologia hemorrágica com o valor de INR pré-terapia

Dos 486 pacientes 92,2% não apresentavam sintomatologia hemorrágica, enquanto que 7,8% apresentam hemorragia. A sintomatologia hemorrágica mais frequente é a hematúria, seguindo-se de gengivorragias e epistaxis.

#### 4. DISCUSSÃO

Tal como referido na literatura (Ezekowitz, 1999; Francieli, 2009) verifica-se que as patologias nas quais mais se utiliza TAO são: FA e Prótese Valvular Mecânica.

A FA é a que apresenta uma maior frequência, 316 (n = 486) pacientes e trata-se de uma importante causa de eventos tromboembólicos. Verifica-se que esta aumenta com a idade, o que vai de encontro com a literatura (Ezekowitz, 1999; Infarmed 2010). Dados da Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares de 2008, revelam que pacientes com idades entre 45-54 anos têm risco trombótico de 0,13%; entre 55-64 anos 0,63%; em idades entre 65-74 anos 1,83% e com 75 anos ou superior o risco é de 2,87% (Furtado, 2005).

A amostra analisada é constituída de modo semelhante por pacientes de ambos os sexos. Estudos comparativos entre as diferenças nos géneros, revelam que o sexo feminino tem um risco acrescido de desenvolver fenómenos tromboembólicos (Fang et al, 2005).

Quanto aos anticoagulantes orais utilizados verifica-se que 373 (n = 486) dos pacientes utilizam Sintrom® e apenas 113 (n = 486) utilizam Varfine®. Estes dados não refletem a realidade portuguesa, visto que em Portugal o fármaco mais utilizado é o Varfine®. Estes dois ACO não apresentam qualquer diferença entre eles, sendo esta opção meramente clínica, no entanto, sabe-se que em Portugal o tratamento com Varfine® é mais dispendioso do que com Sintrom® (Furtado, 2005).

A forma mais eficaz e segura de monitorizar os pacientes que realizam TAO é através da determinação do valor de INR. O valor de INR para indivíduos adultos e saudáveis é  $\leq 1,5$  (Caquet, 2004). No presente estudo foram considerados valores aumentados de INR pré-terapia se  $\geq 4$ , já que a partir deste valor o risco de complicações hemorrágicas aumenta (Baker, 2004; Dentali, 2008; Schulman, 2003), razão que fundamentou a opção deste estudo não trabalhar com valores de INR sub-terapêuticos já que não estão associados a complicações.

Os valores de INR pré-terapia (aumentados) têm uma média de 5,60, enquanto os valores de INR após terapia têm uma média de 2,59. A distribuição do INR de acordo com o intervalo terapêutico mostra que 53,9% dos pacientes se encontram no intervalo terapêutico, 31,5 % abaixo e 14,6% acima do intervalo terapêutico. Estes valores revelam uma óptima eficácia na monitorização TAO e uma boa escolha da TH utilizada, sendo estes resultados concordantes com outros estudos que apontam que 4 a 40% se situam abaixo do intervalo INR terapêutico e 1 a 17% acima (Francieli, 2009; Singer, 1995).

Os valores terapêuticos variam de acordo com a patologia de origem, pelo que existem *guidelines* (Ansell et. al, 2008) que servem como um meio de auxílio para o clínico controlar os níveis e mantê-los dentro dos valores de referência. Valores de INR fora do intervalo terapêutico utilizado neste estudo não significam necessariamente que o doente esteja mal controlado e, por sua vez, com risco de complicações tromboembólicas ou hemorrágicas. Na FA, por exemplo, o intervalo terapêutico é 2,0-3,0, no entanto, em indivíduos com idade superior a 75 anos e com risco de hemorragia elevado, deve haver uma vigilância mais curta e o valor de INR terapêutico deverá ser ajustado (mais baixo) (Schulman, 2003).

Assim, os valores definidos nas *guidelines* servem como uma indicação, mas não devem ser estáticos e o clínico deve realizar a sua análise crítica enquadrada no caso clínico do paciente.

A TH utilizada indica que para valores de INR compreendidos entre 4,0-5,0 a escolha foi suspender TAO durante 1 dia, para valores de 5,1-7,0 o tratamento passou por suspensão de ACO durante 1 dia e administração de vitamina K e para valores de 7,1-10,0 a escolha foi na sua maioria administrar vitamina K. Estes dados encontram-se relacionados com os mencionados na literatura. (Baker, 2004; Dentali and Crowther, 2008; Makris et. Al, 2009)

A dose de vitamina K oral administrada à amostra tem uma média de 3,68 mg. No intervalo de INR pré-terapia 5,0-7,0 a dose mais frequente de vitamina k foi 2 mg, no intervalo pré-terapia 7,1-10,0 a dose de vitamina k foi 4 mg e no intervalo de INR pré-terapia 10,1-31,5 é de 6mg. A vitamina k é a TH de eleição para uma reversão rápida da TAO, na maioria dos casos uma quantidade de 1,0-2,0 mg de vitamina k é suficiente. Se o valor de INR for > 10 é recomendado uma dose de 5 mg de vitamina k (Baker, 2004; Dentali and Crowther, 2008; Makris et. Al, 2009) tal como se verifica na amostra do estudo.

O maior risco da TAO é a ocorrência de hemorragia. A hemorragia mais comum e fatal, relatada na literatura, é a hemorragia intracraniana, tendo uma incidência anual entre 0,1 a 0,6%. Os episódios menores passam por epistaxis, equimoses, entre outros e ocorrem com uma incidência de 2 a 24 episódios em cada 100 pacientes por ano ( Schulman, 2003). Na amostra estudada 7,6% dos pacientes (n = 38) sofreram hemorragias, sendo as mais comuns: hematúria (29%), epistaxis e gengivorragias (13%).

Uma das limitações deste estudo consiste na ausência de informação clínica dos pacientes após o ajuste da terapia, pelo que não foi possível verificar se ocorreu reversão dos episódios hemorrágicos registados. Deste modo, podemos considerar este estudo como preliminar de outros que incluam os dados da monitorização desta variável de modo a avaliar a efectividade da TH administrada a esta população.

#### 4. CONCLUSÃO

Um dos grandes debates na prática clínica passa pela administração de ACO e a dose a administrar, assim o seu uso deve oscilar entre o benefício na prevenção do tromboembolismo e o risco de complicações hemorrágicas. Em todos os casos, aliado ao conhecimento do risco e do cumprimento das *guidelines* é o bom senso do clínico que deve permanecer.

Para um maior controlo da TAO o paciente deve ser educado e conhecer interações medicamentosas e dietéticas, tendo assim, um papel activo no controlo da TAO e podendo mesmo diminuir a incidência de hemorragias.

Com este estudo conclui-se que os doentes seguidos pelo serviço de hemoterapia se encontram correctamente monitorizados e a TH é eficaz na reversão dos valores de INR supra-terapêuticos.

## 5. REFERÊNCIAS

Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., & Palareti, G. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 160S-198S.

Bennett, S. T., & Critchfield, G. C. (1994). Examination of International Normalised Ratio (INR) imprecision by comparison of exact and approximate formulas. Intermountain Laboratory Data Project. *J Clin Pathol*, 47(7), 635-638.

Baker, R. I., Coughlin, P. B., Gallus, A. S., Harper, P. L., Salem, H. H., & Wood, E. M. (2004). Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust*, 181(9), 492-497.

Caquet, R. (2004). *Guia Prático das Análises Clínicas*. Lisboa.

Dentali, F., & Crowther, M. A. (2008). Management of excessive anticoagulant effect due to vitamin K antagonists. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 266-270.

Elizabeth Sconce, P. A. e. a. (2007). Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfin. *Blood Transfus*, 109, 2419-2423.

Ezekowitz, M. D., & Levine, J. A. (1999). Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA*, 281(19), 1830-1835.

Fang, M. C., Singer, D. E., Chang, Y., Hylek, E. M., Henault, L. E., Jensvold, N. G., et al. (2005). Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*, 112(12), 1687-1691.

Francieli Giachini Esmerio, E. N. S. (2009). Constant Use of Oral Anticoagulants: Implications in the Control of Their Adequate Levels. *Arq. Bras Cardiol*, 93, 508-502.

Furtado, C. (2005). Análise da Evolução da Utilização dos Anticoagulantes e Antitrombóticos em Portugal Continental entre 1999 e 2003. *Infarmed*.

Infarmed. (2010). *Prontuário Terapêutico*. from <http://www.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=varfine&x=0&y=0&rb1=0>

Li, J., Wang, S., Barone, J., & Malone, B. (2009). Warfarin pharmacogenomics. *PT*, 34(8), 422-427.

Makris, M., van Veen, J. J., & Maclean, R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis*, 29(2), 171-181.

Schick, K. S., Fertmann, J. M., Jauch, K. W., & Hoffmann, J. N. (2009). Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care*, 13(6), R191.

Singer, D. E., & Hylek, E. M. (1995). Optimal oral anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med*, 333(22), 1504.

Van den Besselaar AM, B. T., Houbouyan-Réveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, Tripodi A; (2004). Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 1946-1953.

Vigue, B. (2009). Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. *Crit Care*, 13(2), 209.