

# Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes em Uso de Anticoagulantes Orais

Dayse Maria Lourenço, Letícia Helena Caldas Lopes, Carla Valadares Vignal, Vânia Maria Morelli

São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar o acompanhamento clínico e laboratorial de pacientes em uso de drogas antivitamina K (AVK).

**Métodos** - Foram avaliados, retrospectivamente, 952 consultas ambulatoriais de 100 pacientes em uso de AVK, durante 7,6 meses. Havia 56 homens e 44 mulheres, 54 pacientes com obstrução arterial aguda, 34 com tromboembolismo venoso e 12 com cardiopatia. O nível de anticoagulação foi medido pelo tempo de protrombina expresso em razão normalizada internacional (RNI).

**Resultados** - Nível adequado de anticoagulação foi observado em 59% das consultas dos 73 pacientes considerados estáveis, com intervalo entre consultas maior do que 3 semanas. Os 27 pacientes instáveis tinham 36% das consultas com RNI adequado. Anticoagulação insuficiente ocorreu por uso irregular (22%), dieta rica em vitamina K (19%) e dose insuficiente (16%). Quatro pacientes tiveram sangramento sem gravidade e não houve recorrência da trombose durante o período de observação.

**Conclusão** - O controle clínico e laboratorial, através do RNI, é fundamental para evitar complicações hemorrágicas ou trombóticas em pacientes que necessitam de anticoagulação oral.

**Palavras-chave:** anticoagulação oral, razão normalizada internacional, tromboembolismo.

## Clinical and Laboratory Management of Patients Under Oral Anticoagulation

**Purpose** - To evaluate the clinical and laboratory management of patients taking anti-vitamin K drugs (AVK).

**Methods** - We studied retrospectively 952 visits of 100 outpatients taking AVK drugs for 7.6 months. There were 56 men and 44 women, 54 patients had acute arterial occlusion, 34 presented venous thromboembolism and 12 had cardiopathy. Anticoagulation level was estimated by the prothrombin time reported as international normalized ratio (INR).

**Results** - Seventy-three patients were considered stable, as they had one visit every at least 3 weeks, and their INR was within the therapeutic range in 59% of their visits, whereas 27 patients were less stable and had 36% of their visits within the therapeutic range. Insufficient anticoagulation was due to poor compliance (22%), vitamin K rich diet (19%) and underdosage (16%). Four patients presented minor bleedings, and there was no recurrence of thromboembolism.

**Conclusion** - Careful clinical and laboratory management, using the INR, are necessary to avoid hemorrhage and thrombotic complications in patients taking oral anticoagulants.

**Key-words:** oral anticoagulation, international normalized ratio, thromboembolism.

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº 5), 353-356, 1997

As drogas antivitamina K (AVK) ou anticoagulantes orais são usadas na prevenção secundária de fenômenos tromboembólicos em pacientes que apresentaram trombose venosa ou arterial e naqueles com doenças cardíacas que possam predispor à formação de trombos. As indicações para uso prolongado de anticoagulantes orais vêm se ampli-

ando à medida que são detectadas situações clínicas que predispõem a fenômenos tromboembólicos, exigindo controle adequado e seguro desse tipo de medicação<sup>1,2</sup>.

As drogas AVK atuam por competição com a vitamina K impedindo a carboxilação dos fatores da coagulação cuja síntese depende da vitamina K: fatores II, VII, IX e X. A resposta à administração de droga AVK é variável entre indivíduos e, por esse motivo, torna-se necessária a monitorização laboratorial do efeito anticoagulante da droga, que deve ser realizada a intervalos regulares, modificando-se a dose caso necessário. Além de garantir a eficiência do tratamento, o controle regular da anticoagulação oral deve asse-

Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo  
Correspondência: Dayse Maria Lourenço - Rua Estilo Barroco, 630/152 - 04709-011 - São Paulo, SP  
Recebido para publicação em 25/11/96  
Aceito em 19/3/97

gurar a prevenção de fenômenos hemorrágicos<sup>3</sup>. A monitorização do efeito do AVK sobre a coagulação é feita através do tempo de protrombina (TP), expresso em RNI ou índice normalizado internacional, observando as recomendações da Sociedade Internacional de Hemostasia e Trombose<sup>4</sup>. A expressão do TP em RNI elimina as eventuais diferenças devidas à sensibilidade dos vários reagentes disponíveis no mercado<sup>5</sup>.

O objetivo desse trabalho foi analisar retrospectivamente alguns parâmetros relativos ao acompanhamento ambulatorial de pacientes em uso de drogas AVK, identificando os principais problemas encontrados em seu manejo clínico.

### Métodos

Foram analisados 100 pacientes consecutivos, 56 homens e 44 mulheres, acompanhados no ambulatório especializado para controle de anticoagulação oral. Trinta e seis apresentaram trombose venosa profunda (TVP), quatro tinham embolia pulmonar (EP), 4 tinham EP e TVP. Quarenta e cinco indivíduos haviam apresentado episódio de obstrução arterial aguda (OAA) sem evidência de doença arterial à arteriografia. Dez pacientes tinham cardiopatia, sendo quatro com miocardiopatia e seis com prótese valvar mecânica, e um paciente havia apresentado acidente vascular cerebral.

A idade média ao diagnóstico foi de 50 anos, variando de 16 a 81 anos. A distribuição dos pacientes com relação à idade ao diagnóstico está mostrada na figura 1. Apenas 2% dos pacientes tinham menos de 20 anos e 33% tinham 60 anos ou mais. Cerca de 50% pacientes estavam anticoagulados por mais de dois anos e 23% há menos de 12 meses, a maioria portadores de trombose venosa.

Os dados foram obtidos do prontuário do paciente e de seu cartão de anticoagulação, por ocasião da consulta ambulatorial de rotina. Os pacientes eram submetidos à coleta de sangue às 8h da manhã e avaliados por médico às 11h do mesmo dia. Em seu cartão eram anotados a data, a dose do anticoagulante oral, o valor do RNI e observações como a presença de complicações, uso de outras medicações, intercorrências, além de alterações na dose diária ou na dieta.

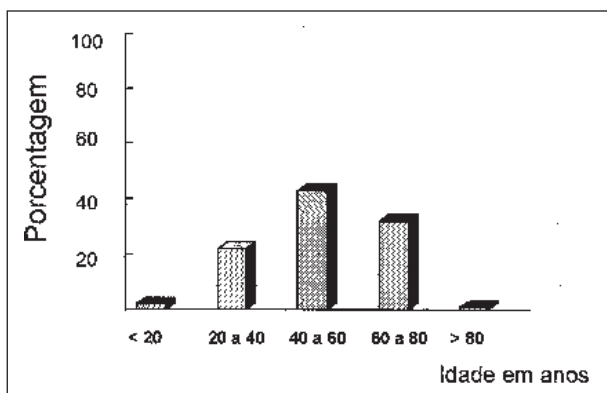


Fig. 1 - Distribuição dos pacientes segundo a idade ao diagnóstico da doença de base e início da anticoagulação.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: 1) incidência de níveis adequados e inadequados de anticoagulação durante o período de observação; 2) causas de anticoagulação insuficiente; 3) incidência de complicações hemorrágicas e 4) dose da droga AVK necessária para atingir nível adequado de anticoagulação.

O controle do nível de anticoagulação foi feito pelo tempo de protrombina (TP) através do método de Quick<sup>6</sup>. Os resultados foram expressos em RNI (razão normalizada internacional). Foram considerados dentro da faixa terapêutica os pacientes com RNI entre dois e quatro, que compreende os valores recomendados para cada indicação de anticoagulação oral crônica<sup>2</sup>.

### Resultados

Foram analisados os registros de 952 consultas dos 100 pacientes por um tempo médio de observação de 7,6 meses. No total, os pacientes estiveram adequadamente anticoagulados em 502 consultas (53%), insuficientemente tratados em 331 consultas (35%) e com dose excessiva em 119 (12%). Os pacientes com nível inadequado de anticoagulação comparecem às consultas com maior frequência, em função do ajuste da dose do anticoagulante, especialmente no início da anticoagulação oral. Os pacientes com menor número de consultas refletem a população de pacientes estáveis. Por isso, os pacientes foram avaliados separadamente, de acordo com o intervalo entre as consultas. Assim, 73 pacientes foram considerados estáveis, por apresentarem intervalo entre consultas de pelo menos três semanas, e 27 como instáveis por terem consultas a intervalos menores do que três semanas.

A figura 2 mostra a distribuição dos pacientes estáveis quanto ao número de consultas em que o RNI esteve abaixo, dentro ou acima da faixa terapêutica. Nota-se que a anticoagulação adequada foi observada em 59% das consultas dos pacientes estáveis e em apenas 36% das consultas dos instáveis.

A warfarina (Marevan<sup>®</sup>) foi utilizada por 70% dos pacientes, a fenindiona (Dindevan<sup>®</sup>) por 40% e 20% deles usaram a fenprocumona (Marcoumar<sup>®</sup>). Em 40% dos casos foi usada mais de uma droga AVK durante o período de observação e, na maioria das vezes, a fenindiona foi substituída pela warfarina.

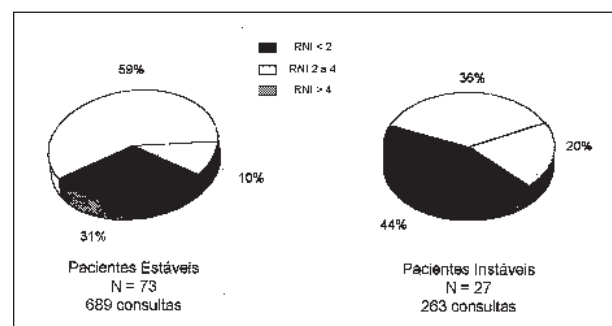


Fig. 2 - Distribuição dos pacientes de acordo com o nível de anticoagulação.

A dose necessária para atingir o nível adequado de anticoagulação variou de acordo com cada droga AVK. A dose média diária necessária para manter o RNI entre 2 e 4 foi semelhante para a warfarina e para a fenindiona: a grande maioria dos pacientes (70%) esteve adequadamente anticoagulada com dose diária de um comprimido ou menos, o que corresponde a 5mg para a warfarina, e 50mg para a fenindiona. A dose diária ideal para a fenprocumona foi menor do que meio comprimido em 66% dos pacientes, correspondente a 1,5mg ao dia. A distribuição dos pacientes segundo a dose diária da droga AVK necessária para atingir o nível adequado de anticoagulação está representada na figura 3.

Anticoagulação insuficiente foi observada em 331 consultas e a causa mais freqüentemente assinalada foi o uso irregular (22%), seguido da dieta rica em vitamina K (19%), especialmente folhas verdes, e a dose insuficiente da droga AVK (16%).

Níveis de RNI acima de 4 foram observados em 119 consultas e o tratamento desta condição foi realizado na maioria das vezes pela simples suspensão da droga (63%). Em 28% dos pacientes a dose foi apenas reduzida, sem suspensão do medicamento, por se tratar de valores de RNI próximos à faixa terapêutica. Em apenas 9% dos pacientes foi administrada vitamina K, sempre por via oral, na dose de 5 a 10mg. Quatro dos 100 pacientes apresentaram hemorragia: três mulheres e um homem, todos com RNI entre 5 e 7. Uma paciente em uso de warfarina teve epistaxe e hematúria, sendo tratada com a suspensão da droga por dois dias. Um paciente apresentou gengivorragia em uso de fenindiona e foi tratado com suspensão da droga. Uma paciente teve equimoses extensas, em uso de warfarina, e recebeu vitamina K 5mg por via oral. A última paciente teve menorragia em uso de fenindiona e também foi tratada apenas com a suspensão da droga. Nenhum dos pacientes apresentou sangramento grave.

Não houve recorrência do fenômeno tromboembólico durante o período de observação.

## Discussão

O uso de anticoagulantes orais na prevenção primária ou secundária de fenômenos tromboembólicos é prática comum na clínica médica, existindo atualmente número crescente de indicações decorrente da melhor identificação dos pacientes em alto risco de desenvolver trombose<sup>1,7</sup>.

O controle laboratorial do nível de anticoagulação tornou-se mais racional após a padronização da expressão dos resultados do tempo de protrombina não mais em atividade de protrombina, mas em RNI. Isso permitiu reduzir as variações decorrentes da sensibilidade dos diversos reagentes usados para realização do TP<sup>5</sup>.

Entretanto, o controle da anticoagulação oral ainda apresenta dificuldades pois há muitas variáveis que influenciam o nível de anticoagulação, podendo levar à proteção inadequada e recorrência do tromboembolismo, ou à anticoagulação excessiva com o risco de hemorragia. Portanto,

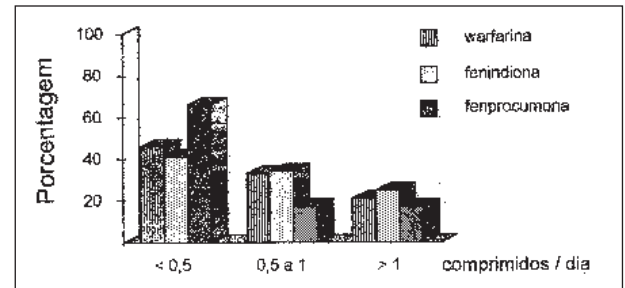


Fig. 3 - Distribuição dos pacientes segundo a dose diária que atingiu o nível adequado de anticoagulação para cada droga AVK.

torna-se necessário o controle cuidadoso e a intervalos regulares, evitando-se assim as possíveis intercorrências nesse tipo de paciente. Em muitos países o controle da anticoagulação oral é feita em centros especializados, onde uma equipe multidisciplinar é responsável pela execução do exame, ajuste da dose do droga AVK, e orientação do paciente. Nos serviços dessa natureza, a avaliação da eficiência do controle é medido periodicamente, em geral avaliando-se a proporção de pacientes que permaneceu dentro da faixa terapêutica prevista para cada indicação por maior tempo possível<sup>18</sup>.

Alguns centros utilizam programas de computador, capazes de dar respostas rápidas com relação ao ajuste de dose do AVK para um determinado paciente. O programa também permite avaliação do desempenho do serviço no controle da anticoagulação de todos os pacientes acompanhados na clínica<sup>9</sup>.

Os resultados apresentados no presente trabalho mostram que os pacientes estáveis estavam dentro da faixa terapêutica em 59% dos consultas. Serviços especializados no controle de anticoagulação oral apresentam porcentagem de pacientes dentro da faixa terapêutica variando de 70 a 80% na Holanda<sup>10</sup>, e entre 65 e 70% em centros italianos<sup>11</sup>, o que é comparável aos dados obtidos no presente trabalho.

Os pacientes instáveis, geralmente no início do tratamento com a droga AVK, apresentaram maior incidência de valores de RNI fora da faixa terapêutica, e isso ocorreu principalmente por causa de dose insuficiente. É sabido que o RNI é mais variável no início do tratamento e esquemas são propostos para que a dose inicial possa ser prevista de modo que a dose terapêutica seja atingida o mais precocemente possível<sup>12</sup>. Na verdade, os incrementos de dose a serem feitos no início do tratamento não devem ser fixos, mas devem variar de acordo com o valor de RNI do paciente. Assim, pacientes que iniciam dose de um comprimido ao dia e que em três dias apresentam RNI de 1,1 devem ter sua dose aumentada para dois comprimidos diários, enquanto que se o valor do RNI fosse de 1,6, a dose poderia ser de 1,5 comprimidos diários. Em qualquer caso, o mais importante para o controle adequado é a estreita vigilância e medidas freqüentes do RNI até que o paciente possa ser considerado estável.

A comparação das três drogas AVK mais usadas no nosso meio mostra que as doses necessárias para anticoagulação adequada não são equivalentes, especialmente

com relação à warfarina e a fenprocumona, as duas atualmente disponíveis no mercado nacional. Em caso de troca de uma droga por outra, observar que não há equivalência e a dose ideal deve ser novamente ajustada para o indivíduo<sup>13</sup>.

A ingestão de alimentos ricos em vitamina K, especialmente folhas verdes como couve e brócolis, é causa freqüente de redução do efeito anticoagulante. Todo paciente deve ser orientado para evitar ingestão de quantidades muito grandes destes alimentos, sobretudo de modo esporádico<sup>14</sup>. Pacientes obrigados a consumir dietas ricas em fibras e vegetais, como para o controle de hipercolesterolemia, freqüentemente também fazem uso de anticoagulantes orais. Esses pacientes devem ser orientados no sentido de manter a ingestão de vegetais em quantidades diárias relativamente constantes, de modo a evitar oscilações importantes dos níveis de anticoagulação.

O tratamento da superdosagem de AVK depende do valor do RNI. A maioria dos pacientes não apresentava va-

lores muito altos, o que permitiu o controle apenas com a suspensão da droga ou redução da dose sem interrupção do tratamento. A ocorrência de sangramento foi pequena, em quatro pacientes, sendo três mulheres. O sexo feminino é um dos fatores de risco para sangramento, assim como a instabilidade do RNI no início do tratamento, idade avançada, presença de doenças concomitantes, nível de anticoagulação e tipo de droga antivitaminas K<sup>15,16</sup>. Todos os episódios de sangramento foram de pequena monta e sem gravidade. Isso salienta a importância do controle a intervalos curtos e regulares e da observação cuidadosa das possíveis interações medicamentosas e outras intercorrências.

A segurança do tratamento anticoagulante oral depende fundamentalmente de controle freqüente e cuidadoso, pois somente dessa forma poderão ser evitadas as complicações tanto trombóticas quanto hemorrágicas, permitindo que o paciente se beneficie dessa importante modalidade de tratamento.

## Referências

1. Hirsh J, Fuster V - Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1469-80.
2. Stults BM, Dere WH, Caine TH - Long-term anticoagulation. Indications and management. *Western J Med* 1989; 151: 414-29.
3. Thijssen HHW, Drittij-Reijnders MJ - Vitamin K metabolism and vitamin K1 status in human liver samples: a search for inter-individual differences in warfarin sensitivity. *Br J Haematol* 1993; 84: 681-5.
4. Loeliger EA, Poller L, Samama MM et al - Questions and answers on prothrombin time standardization in oral anticoagulant control. *Thrombos Haemost* 1985; 54: 515-7.
5. Lourenço DM, Alves EC - Controle laboratorial da anticoagulação oral. *Rev Assoc Méd Bras* 1994; 41 (2): 103-8.
6. Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW - A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci* 1935; 190: 601-11.
7. Morley J, Marinchak R, Rials SJ, Kowey P - Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol* 1996; 77: 38A-44A.
8. Preston FE - Quality control and oral anticoagulation. *Thrombos Haemost* 1995; 74: 515-20.
9. Galloway MJ, Foggin JJ, Dixon S - Introduction of computer assisted control of oral anticoagulation in general practice. *J Clin Pathol* 1995; 48: 1144-6.
10. van der Besselar AHP, van der Meer FJM, Gerrits-Drabbe CW - Therapeutic control of oral anticoagulant treatment in the Netherlands. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 685-90.
11. Barbui T, Finazzi G, Remozzi A - Clinical coagulation laboratory and oral anticoagulant therapy treatment. Instrumentation and methodology. *Thrombos Haemost* 1995; 74: 511-4.
12. Cazaux V, Gauthier B, Elias A et al - Predicting daily maintenance dose of fluindione, an oral anticoagulant drug. *Thrombos Haemost* 1996; 75: 731-3.
13. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG - A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thrombos Haemost* 1994; 71: 188-91.
14. Karlson B, Leijd B, Hellstrom K - On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin therapy. *Acta Med Scand* 1986; 220: 347-50.
15. Landefeld CS, Beyth RJ - Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-28.
16. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E - Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557-62.