

# MONITORIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA COM ANTICOAGULANTES ORAIS

## Consulta de Anticoagulação vs Médico Assistente

RUI BARREIRA, JOÃO RIBEIRO, MARGARIDA FARINHA, ROSA MARTINS, IOLANDA RODRIGUES, ZITA MENDES, FRANCISCO CRESPO

Serviço de Patologia Clínica. Hospital de Santa Cruz. Carnaxide. Serviço de Patologia Clínica. Hospital de S. Teotónio. Viseu. Serviço de Patologia Clínica. Hospital Distrital de Faro. Faro. Departamento de Matemática. Universidade Lusíada. Lisboa.

### RESUMO

A terapêutica com anticoagulantes orais necessita de ser monitorizada. Esta monitorização é na maioria dos casos realizada quer pelo médico assistente do doente, quer através de consultas ou clínicas de anticoagulação.

No presente estudo pretendeu avaliar-se a eficácia das duas formas de monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais, comparando entre dois grupos, um monitorizado em clínicas de anticoagulação e outro pelo médico assistente, a proporção de doentes cujo valor de INR se encontrava dentro do respectivo intervalo terapêutico bem como a proporção de doentes com valores de INR associados a maior risco de hemorragia ( $\text{INR} \geq 5,0$ ) e de tromboembolismo ( $\text{INR} \leq 1,5$ ).

O estudo demonstrou existir uma maior proporção de doentes correctamente anticoagulados no grupo monitorizado através de clínicas de anticoagulação (quer no subgrupo de doentes exigindo um nível de anticoagulação menos intenso, quer no subgrupo de doentes com nível mais elevado de anticoagulação), bem como uma menor proporção de doentes com valores de INR associados a sub ou sobredosagem, por comparação com o grupo de doentes monitorizado pelo respectivo médico assistente.

*Palavras chave:* Clínicas de anticoagulação, monitorização da terapêutica, anticoagulantes orais

### SUMMARY

#### MONITORING THERAPY WITH ORAL ANTICOAGULANTS Anticoagulation Clinics vs Assistant Physician

Most patients on chronic oral anticoagulant therapy are monitored through anticoagulation clinics, or rather by assistant physicians.

Our aim was to compare warfarin anticoagulated patients who were treated with usual medical care (assistant physician) with those treated routinely at an anticoagulation clinic for anticoagulation control. The later was assessed by comparing in both groups of patients the proportion of INRs within the therapeutic range, above 5,0 and below 1,5.

The group treated at an anticoagulation clinic achieved better anticoagulation control (both among the patients receiving lower-range anticoagulation therapy and in the patients requiring higher-range anticoagulation therapy) than the group treated with usual medical care.

*Key words:* Anticoagulation clinics, monitoring of therapy, oral anticoagulants

## INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais do tipo cumarínico (ex. varfarina e acenocumarol) actuam através do bloqueio ao nível do hepatócito, da carboxilação das proteínas vitamina K dependentes<sup>1</sup>, sendo cada vez mais utilizados na profilaxia primária e secundária da doença tromboembólica<sup>2-6</sup>. Apesar de uma melhor definição das zonas terapêuticas e de uma maior padronização da monitorização laboratorial<sup>1,7,8</sup>, estes fármacos não estão isentos de complicações, nomeadamente hemorrágicas<sup>9</sup> e tromboembólicas, consequências muitas vezes de um efeito anticoagulante excessivo e de insuficiente efeito anticoagulante, respectivamente. Deste modo torna-se fundamental a sua monitorização, levada a cabo laboratorialmente através do tempo de protrombina (expresso em INR: International Normalized *Ratio* ou Razão Normalizada Internacional)<sup>8</sup>.

A grande maioria dos doentes é monitorizada através de uma de duas modalidades: quer em centros especializados (consultas ou clínicas de anticoagulação), vocacionadas para a monitorização destes doentes (com a utilização ou não de programas informáticos especificamente desenvolvidos para este efeito) e geralmente inseridas num contexto hospitalar, ou por outro lado a monitorização é realizada pelo respectivo médico assistente do doente. As chamadas clínicas de anticoagulação (CA) têm uma dupla missão: assegurar a educação e informação do doente de acordo com um programa estruturado e adaptado a cada caso, bem como planificar a monitorização laboratorial do tratamento (ajuste das doses e periodicidade dos controlos laboratoriais)<sup>10</sup>.

Em quase todos os países, estão presentes estas duas modalidades, embora alguns tenham favorecido a implementação de verdadeiras redes de CA<sup>11,12</sup>, enquanto outros, coexistem ambas as modalidades, sem aparentemente existir uma clara opção por uma ou por outra forma de monitorização.

Vários trabalhos publicados mostram existir uma clara vantagem na monitorização dos doentes através de CA, nomeadamente através de uma redução significativa no número de complicações hemorrágicas e tromboembólicas nestes doentes<sup>13,14</sup>. No entanto, as conclusões destes trabalhos poderão reflectir de certa forma realidades nacionais ou regionais, que se prendem com as especificidades dos sistemas de saúde em vigor, sendo por conseguinte muito importante que seja feita a avaliação da realidade de cada país.

Em Portugal, a monitorização da terapêutica com anti-

coagulantes orais é realizada quer por CA associadas a um serviço hospitalar (geralmente um serviço de Patologia Clínica, de Imunohemoterapia ou de Cardiologia), quer pelo médico assistente do doente. Neste trabalho procurámos avaliar a situação portuguesa, através da comparação de dois grupos de doentes provenientes de três regiões distintas com características diferentes (Lisboa, Viseu e Faro), de modo a tornar o estudo o mais representativo possível da realidade nacional. Foram assim comparados um grupo de doentes anticoagulados seguido em CA, com um grupo de doentes anticoagulados monitorizados habitualmente pelo respectivo médico assistente, no que diz respeito aos valores de INR.

## DOENTES E MÉTODOS

O estudo decorreu de Agosto de 2002 a Março de 2003 tendo englobado 347 doentes. Os critérios de inclusão de doentes no estudo, foram a terapêutica anticoagulante crónica com varfarina há mais de três meses, bem como a monitorização desta terapêutica ser realizada habitualmente através de uma de duas modalidades (consulta de anticoagulação ou pelo respectivo médico assistente). De acordo com o tipo de monitorização, os doentes foram divididos em dois grupos com características semelhantes (quadros I e II): um grupo de doentes seguidos em consulta de anticoagulação (grupo CA), os quais foram seleccionados de forma aleatória e um grupo de doentes seguidos habitualmente pelo médico assistente (grupo MA), igualmente seleccionados aleatoriamente quando da sua deslocação periódica ao hospital para determinação do tempo de protrombina (TP).

Quadro I - Características dos doentes de acordo com o centro

	Hospital de Santa Cruz (n=141)	Hospital Distrital de Faro (n=98)	Hospital de S. Teotónio (n=108)
<b>Grupo MA (n=175):</b>	81	49	45
Intervalo terapêutico (INR):			
2,0-3,0 (n=73)	22	14	37
2,5-3,5 (n=102)	59	35	8
<b>Grupo CA (n=172):</b>	60	49	63
Intervalo terapêutico (INR):			
2,0-3,0 (n=86)	22	23	41
2,5-3,5 (n=86)	38	26	22

Todos os dados relevantes para o estudo relativos a cada um dos doentes, foram obtidos quer após contacto directo (entrevista com um médico de uma das CA), quer através de um inquérito distribuído previamente a cada doente.

O grupo CA incluiu 172 doentes, provenientes de três consultas de anticoagulação pertencentes a Serviços de Patologia Clínica de três hospitais: Hospital de Santa Cruz

Quadro II - Características de cada grupo

Características	Grupo MA (n=175)	Grupo CA (n=172)
Idades (anos) (mínima – máxima)	59,7 (média) (20-81)	63,3 (média) (32-80)
M (%)	66 (37,7)	86 (50)
F (%)	109 (62,3)	86 (50)
Indicações para anticoagulação: (%)		
Fibrilhação auricular	53 (30,3)	35 (20,3)
Prótese valvular mecânica (mitral)	39 (22,3)	51 (29,7)
Prótese valvular mecânica (aórtica)	25 (14,3)	20 (11,6)
Dupla prótese mecânica	13 (7,4)	12 (7,0)
Flebotrombose/embolia pulmonar	31 (17,7)	32 (18,6)
Outras indicações	14 (8,0)	22 (12,8)
Intervalo terapêutico (INR):		
2,0-3,0 (%)	73 (41,7)	86 (50)
2,5-3,5 (%)	102 (58,3)	86 (50)

M: sexo masculino; F: sexo feminino

(Carnaxide), Hospital de S. Teotónio (Viseu) e Hospital Distrital de Faro (Faro). O grupo MA incluiu 175 doentes, os quais apenas determinavam regularmente o TP nos Serviços de Patologia Clínica dos hospitais referidos (os mesmos aos quais estavam associadas as três CA), mas cujos ajustes da terapêutica anticoagulante, eram realizados habitualmente pelo respectivo médico assistente (na maioria dos casos pelo médico de família ou pelo cardiologista, em 53,7% em 16,6% dos casos respectivamente).

Para todos os doentes, o plasma para doseamento do INR foi obtido de acordo com o protocolo de cada serviço, a partir de amostras de sangue venoso colhidas sobre citrato de sódio. Na determinação do TP foram utilizadas trombolastinas comerciais (recombinante Dade Innovin, ISI=1,0 e de coelho IL PT-Fibrinogen HS PLUS, ISI=1,1). Os TP foram realizados em coagulómetros ACL Futura (Instrumentation Laboratory, Milão, Itália) e STA (Diagnostica Stago, Asnières, França).

Entre ambos os grupos comparou-se a proporção de doentes com valores de INR superiores ou iguais a 5,0 e inferiores ou iguais a 1,5, bem como a proporção dos que se encontravam dentro do respectivo intervalo terapêutico (de acordo com a patologia do doente). Foi escolhido o limite mínimo de INR de 1,5, pelo facto deste valor poder considerar-se capaz de ainda conferir alguma protecção contra trombose, embora considerada insatisfatória<sup>15</sup>. Por outro lado, o valor limite máximo de 5,0 de INR é de acordo com vários estudos, considerado aquele a partir do qual o risco de hemorragia aumenta de forma exponencial<sup>16</sup>.

A análise estatística dos dados dos dois grupos foi realizada através do programa SAS (SAS Institute, Vary, NC, E.U.A.). A avaliação do significado estatístico foi feita pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exacto de

Fisher, conforme mais apropriado.

## RESULTADOS E CONCLUSÕES

A proporção dos doentes cujo valor de INR se encontrava dentro do intervalo de referência preconizado atendendo à patologia de base, foi sempre significativamente superior no grupo CA (quadro III), quer para o subgrupo de doentes que necessitavam de um nível menos intenso de anticoagulação (INR entre 2,0 e 3,0), quer para aqueles que exigiam um nível mais elevado (INR entre 2,5 e 3,5), com 71,6% e 53,6% dos doentes dentro dos intervalos terapêuticos respectivamente. Por outro lado no grupo MA, apenas 45,8% e 30,1% dos doentes apresentavam níveis de anticoagulação de acordo com o que seria desejável, respectivamente para os subgrupos exigindo menor e maior intensidade de anticoagulação.

Quadro III - Resultados

	Grupo MA	Grupo CA	p
INR ≤ 1,5 (%)	26 (14,9)	3 (1,7)	< 0,0001
INR ≥ 5,0 (%)	8 (4,6)	3 (1,7)	0,2192 NS
INR 2,0-3,0 (%)	33 (45,8)	63 (71,6)	0,0012
INR 2,5-3,5 (%)	31 (30,1)	45 (53,6)	0,0016

NS: estatisticamente não significativo

Em relação aos doentes com valor de INR inferior ou igual a 1,5, o grupo MA apresentou um número muito superior (quadro III) quando comparado com o grupo CA (26 e 3 doentes respectivamente,  $p < 0,0001$ ).

Relativamente aos doentes com INR superior ou igual a 5,0, também o grupo MA apresentou um valor superior (quadro III), embora a diferença neste caso não possa ser considerada estatisticamente significativa (oito e três doentes respectivamente,  $p = 0,2192$ ).

De realçar ainda que se registaram no grupo MA três episódios de hemorragias *minor* (dois episódios de epistáxis e um de hematomas ligeiros), estando um dos episódios de epistáxis e o episódio de hematomas ligeiros, associados a valores de INR considerados acima do intervalo terapêutico (INR de 5,7 e de 4,7 respectivamente). Não se tendo registado quaisquer casos de hemorragia (*major* ou *minor*) no grupo CA.

De acordo com os resultados deste estudo, consistentes com os de um outro<sup>17</sup> realizado anteriormente pelos autores (o qual embora englobasse um número de doentes inferior ao presente estudo e tivesse sido realizado

considerando apenas uma CA, já tinha apontado para resultados similares), as CA como forma de monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais, parecem traduzir-se em benefícios óbvios na eficácia da monitorização, atendendo não apenas à proporção de doentes anticoagulados com níveis de INR desejáveis de acordo com a indicação para anticoagulação, mas também atendendo à proporção de doentes com níveis de INR que com maior probabilidade podem estar associados a sintomatologia hemorrágica (valores de INR superiores ou iguais a 5,0) ou menor eficácia na profilaxia do tromboembolismo (valores de INR inferiores ou iguais a 1,5).

No presente estudo pretendeu avaliar-se a eficácia da monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais por intermédio de CA, mas apenas através da proporção de doentes com valores de INR adequados ou associados a maior risco hemorrágico/trombótico. Contudo, outras variáveis neste tipo de avaliação podem e devem ser consideradas, apesar de algumas exigirem necessariamente uma amostragem substancialmente maior, nomeadamente a avaliação da incidência de episódios trombóticos e hemorrágicos, os custos relativos a uma e outra formas de monitorização, bem como a satisfação dos próprios doentes. No entanto, e atendendo ao facto de serem os valores de INR provavelmente o factor mais relevante, uma vez que existe uma clara relação entre um controlo adequado da anticoagulação e uma menor incidência de complicações trombóticas ou hemorrágicas<sup>18,19</sup>, parece-nos ser desejável uma aposta na implementação de CA como forma privilegiada de monitorização deste tipo de terapêutica.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos restantes membros que integram as consultas de anticoagulação dos três hospitais participantes, sem os quais não teria sido possível a realização deste trabalho.

#### BIBLIOGRAFIA

- HIRSH J, DALEN JE, ANDERSON D et al: Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8S-21S
- STEIN PD, ALPERT JS, BUSSEY HI, DALEN JE, TURPIE AG: Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;119:220S-227S
- PETERSEN P, GODFREDESN J, BOYSEN G, ANDERSEN ED, ANDERSEN B: Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989;28:175-179
- The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-1511
- BAGLIN TP, ROSE PE et al: Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-387
- GINSBERG JS: Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;24:1816-1828
- TABERNER DA, POLLER L, THOMSON JM, DARBY KV: Effect of international sensitivity index (ISI) of thromboplastins on precision of international normalized ratios (INR). *J Clin Pathol* 1989;42:92-96
- The significance of the international normalized ratio (INR) for oral anticoagulant therapy. *JIFCC* 1991;3:146-153
- LANDEFELD CS, BEYTH RJ: Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-327
- SIMONNET V, CAMBUS JP, LEGER P, BONEU B: Antivitamines K: utilisation pratique. *Encycl Med Chir, Hematologie* 2003;13-022-D-50:1-9.
- BREUKINK-ENGBERS WGM: Monitoring therapy with anticoagulants in the Netherlands. *Semin Thromb Hemostas* 1999;25:37-42
- BERRETTINI M, AGNELLI G: Management of oral anticoagulant therapy in Italy. *Semin Thromb Haemostas* 1999; 25: 27-31
- ERRICHETTI AM, HOLDEN A, ANSELL J: Management of oral anticoagulant therapy. Experience with an anticoagulation clinic. *Arch Intern Med* 1984;144:1966-1968
- CORTELAZZO S, FINAZZI G, PIERO P, GALLI M, REMUZZI A, PARENZAN L, BARBUI T: Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemostas* 1993;69:316-320
- ROSENDAAL FR: Anticoagulation: how low can one go? *Lancet* 1994;343:867-868
- HIRSH J, FUSTER V, ANSELL J, HALPERIN JL: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003;107:1692-1711
- BARREIRA R, GAGO T, MENDES Z, TEIXEIRA D, CRESPO F: Management of oral anticoagulant therapy: anticoagulation clinic vs usual medical care. *Pathophysiol haemost thromb* 2002;32 (suppl 2):86
- CANNEGIETER SC, ROSENDAAL FR, WINTZEN AR, VAN DER MEER FL, VANDENBROUCKE JP, BRIET E: Optimal oral anticoagulation therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:499-503
- LEVINE MN, ROASKOB G, LANDEFELD S, KEARON C: Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1998;114:511S-523S