

1. INTRODUÇÃO

A Hemostasia consiste no processo que interrompe espontaneamente o fluxo de sangue dos vasos que transportam o sangue sob pressão. O mecanismo hemostático então, têm várias e importantes funções, tais como: manter o sangue em estado fluido enquanto circula no sistema vascular; estancar o sangramento em ferimentos pela formação de um tampão hemostático; favorecer a remoção do tampão uma vez completada a cicatrização.

Essa fisiologia normal vai se constituir em um delicado balanço entre essas tendências conflituosas, e o exagero de uma ou outra delas, pode ocasionar trombose ou hemorragia. Há, ao menos cinco componentes envolvidos: os vasos sangüíneos, as plaquetas, os fatores plasmáticos da coagulação, seus inibidores, e o sistema fibrinolítico.

A terapêutica anticoagulante é usada em várias dosagens para prevenção e terapia de uma variedade de desordens tromboembólicas. Eles produzem seu efeito, interferindo na produção de formas ativas dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. No entanto, é impossível causar um desarranjo terapêutico da hemostasia sem aumento de risco de hemorragia, este é o propósito do controle terapêutico, fazer uma manutenção eficaz para minimizar a um tempo os riscos de trombose e hemorragia.

O controle terapêutico do uso destes anticoagulantes é feito laboratorialmente pelo teste do Tempo de Protrombina (TP) e encontra-se alterado devido à inibição dos fatores VII da via extrínseca e II e X da via comum, nos pacientes em uso desta medicação.

Este trabalho tem como objetivo relatar a importância do controle laboratorial com o TP para pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais, pois a resposta individual ao tratamento é muito variável, de modo a haver necessidade de um controle regular e freqüente para garantir a manutenção do paciente no intervalo terapêutico.

A metodologia deste estudo se fundamenta em uma revisão bibliográfica que, conforme GIL (1996, p. 65) quer dizer: “*a pesquisa bibliográfica é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído, principalmente, de livros científicos*”, e que pode auferir informações importantes ao desenvolvimento de toda e qualquer intenção de expor relatos transcritos.

2. HEMOSTASIA

Segundo Bhithell (apud LEE et al, 1998), a hemostasia foi definida como, “*o processo que interrompe espontaneamente o fluxo de sangue dos vasos que transportam o sangue sob pressão*”. Poucos processos biológicos têm uma importância homeostática mais imediata e mais crítica. Em todos os animais, incluindo os invertebrados, a hemostasia é obtida por uma combinação de três processos: a contração dos vasos; a adesão e agregação das plaquetas; o processo de coagulação sanguínea ou plasmática.

No homem, essas funções hemostáticas vasculares, celulares e bioquímicas evoluíram até um alto grau de complexidade, e todas as três são necessárias para uma hemostasia completamente eficiente. Porém, são homeostaticamente independentes até um grau em que é possível manter uma hemostasia compatível com a vida, mesmo que haja deficiência de um componente, como as plaquetas ou um único fator de coagulação. Apesar da importância fisiológica, os processos de agregação plaquetária e coagulação sanguínea, podem-se constituir numa ameaça ao organismo se forem ativados em sítios inadequados para as exigências hemostáticas. Em geral, eles são mantidos dentro de limites desejáveis por vários mecanismos de controle (Bhithell, apud LEE et al, 1998).

Conforme Sultan et al, (2000), o aparecimento de uma lesão vascular leva a um mecanismo de defesa que irá lutar contra a saída do sangue para fora do sistema vascular. Esse mecanismo é de amplitude variável em função da importância dos vasos. Se forem lesões de vasos capilares: a hemostasia primária será suficiente para cessar a hemorragia. No entanto, se forem lesões de vaso de maior calibre, a hemostasia primária será reforçada pela coagulação plasmática, que é necessária para formar um coágulo de fibrina insolúvel e sólido. Quando a cicatrização do vaso terminar, os mecanismos de fibrinólise permitirão a dissolução do coágulo, que constitui um obstáculo à livre circulação vascular (SULTAN et al, 2000).

Assim, conforme Laffan e Mannin (apud LEWIS, 2006) o mecanismo hemostático tem várias e importantes funções:

- manter o sangue em estado fluido enquanto circula no sistema vascular;
- estancar o sangramento em ferimentos pela formação de um tampão hemostático;
- favorecer a remoção do tampão uma vez completada a cicatrização.

Conforme Laffan e Mannin (apud LEWIS, 2006), a fisiologia normal constitui-se em um delicado balanço entre essas tendências conflituosas, e o exagero de uma ou outra delas, pode ocasionar trombose ou hemorragia.

2.1 HEMOSTASIA PRIMÁRIA

De acordo com Sultan et al, (2000), a hemostasia primária inclui um conjunto dos fenômenos que, quando existe lesão vascular, levam à formação do “tampão plaquetário”.

2.1.1 Adesão plaquetária

Segundo Rapaport (1990), o primeiro passo na formação de rolhas hemostáticas envolve uma aderência inicial das plaquetas a uma superfície subendotelial seguida de uma dispersão secundária das plaquetas na superfície.

São três os pré-requisitos estabelecidos para adesão plaquetária, conforme afirmação de Rapaport (1990):

- locais de adesão para plaquetas nas fibrilas colágenas do subendotélio;
- presença no plasma de grandes multímeros de uma proteína chamada de fator de Von Willebrand;

- locais de ligação para o fator de Von Willebrand na GPIb da membrana superficial da plaqueta.

No entanto, segundo Sultan et al, (2000), este é um fenômeno muito rápido. A estrutura à qual as plaquetas aderem é provavelmente o colágeno em uma forma fibrilar.

Conforme está demonstrado na figura 1 - as plaquetas inicialmente se aderem ao colágeno subendotelial, através da GP Ia/IIa, com um grande auxílio do fator de *Von willebrand* (FvVB), que se liga à GP Ib-IX. Uma vez ativadas, as plaquetas se agregam através da GP IIb/IIIa, formando pontes com o fibrinogênio (Fibr).

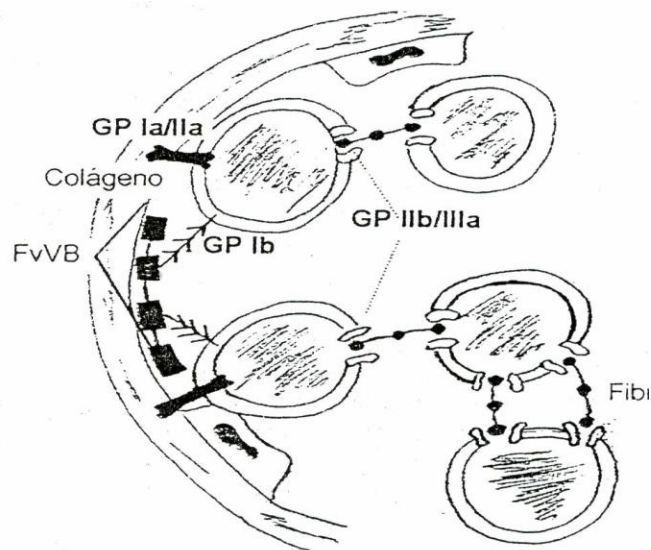


Figura 1 – Adesão e Agregação Plaquetária

Fonte: Engel et al, 2003

O fator de Von Willebrand age produzindo uma espécie de “gancho” entre a plaqueta e o colágeno subendotelial, então, as plaquetas aderem ao subendotélio por intermédio do fator de Von Willebrand ficando em seu receptor, a GPIb da membrana (ENGEL et al, 2003).

2.1.2 Ativação plaquetária

De acordo com Rapaport (1990), a medida em que as plaquetas aderem ao subendotélio em um local lesado, elas começam a se ativar como resultado da exposição ao colágeno e à primeira trombina formada. Novas plaquetas, então se ligam a estas plaquetas ativadas e são, por sua vez, ativadas também. À medida que são ativadas, libera substâncias que ampliam a ativação plaquetária posterior.

Assim, conforme informações de Rapaport (1990) estas incluem:

- Produtos de oxidação do ácido araquidônico pela via da cicloxigenase – um endoperóxido chamado de PGH₂ (substância lábil estimuladora da plaqueta) e seu produto metabólico dentro da plaqueta, o tromboxane A₂;
- Acetilglicerol éter fosforilcolina, um indutor lipídico da ativação, também conhecido como fator de ativação plaquetária ou PAF;
- Difosfato de adenosina (ADP).

Por isso, à medida que aumenta a concentração de trombina no local lesado, o PGH₂ se torna disponível para servir como um co-fator, principalmente aumentando a disponibilidade do colágeno para estimular plaquetas e amplificadores adicionais, derivados das plaquetas, fazendo com que cresçam os agregados de plaquetas que são moldados em efetivas rolhas hemostáticas (RAPAPORT, 1990).

Entende-se através da figura 2 que, quando o colágeno, a trombina e a epinefrina se ligam a seus receptores, estimulam a fosfolipase C, uma enzima que hidroliza o fosfatidilinositol (PIP₂) em dois componentes – o inositol trifosfato (IP₃) e o diacilglicerol (DAG). O primeiro induz a liberação de cálcio no citoplasma, proveniente de seus estoques no sistema tubular denso, além de fosforilar a miosina, uma proteína contrátil do citoesqueleto plaquetário. Como resultado, a plaqueta muda a sua forma e torna-se capaz de degranular

(libera os seus grânulos). O DAG estimula a proteína quinase C (PKC), que fosforila a miosina e proteínas ativadoras da gp IIb/IIIa. Neste momento, uma outra enzima – a fosfolipase A2, ativada pelos agonistas plaquetários acima e pelo ADP, hidroliza a fosfatidicolina (FC), liberando o ácido aracdônico (AA), precursor da tromboxane A2 (TXA2), um potente ativador plaquetário. Esta substância é exteriorizada e age na própria plaqueta, estimulando a fosfolipase C – um mecanismo de retroalimentação positiva. Para formar TXA2 a partir do ácido aracdônico, uma enzima deve estar em plena atividade – a ciclooxigenase (Ciclo-Ox) (ENGEL et al, 2003).

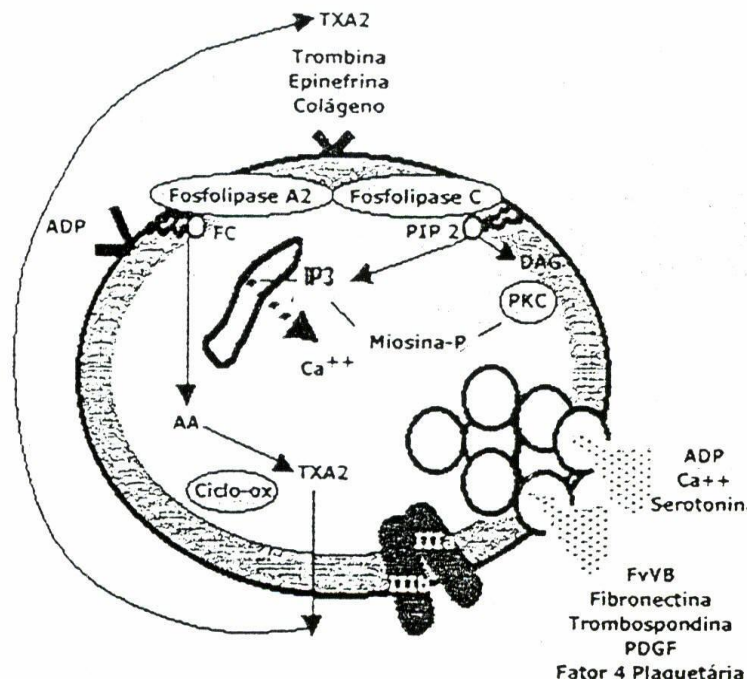


Figura 2 – Ativação plaquetária

Fonte: Engel et al, 2003.

Uma série de eventos progressivos superpostos ocorre em resposta, durante a ativação plaquetária, segundo Rapaport (1990):

- alteração da forma das plaquetas;
- coesão entre as plaquetas (agregação);
- produção de produtos lipídicos que amplificam ou deprimem a ativação;
- secreção do conteúdo dos grânulos plaquetários;

- reorganização da membrana da plaqueta tornando a fosfatidilserina disponível para interagir com os fatores de coagulação e permitindo que os fatores de coagulação se liguem à trombina e produzam trombina na superfície da plaqueta;
- uma contração orientada centrípeta da actomiosina que compacta o agregado de plaquetas e assim consolida a rolha hemostática plaquetária.

Dentre estes ganha destaque à secreção plaquetária, pois se sabe que a adesão a superfícies do subendotélio provoca a “ativação” das plaquetas. Estas perdem a forma de disco e se tornam esféricas (fenômeno de “alteração da forma”). Pseudópodes se formam para fora, ao mesmo tempo, que microtúbulos se posicionam em coroa e se contraem. A secreção é um fenômeno ativo, ligado a elevação da taxa de cálcio na célula; os grânulos são expulsos para o meio externo (fenômeno de “*release*”) com todos os elementos que eles contêm. Alguns desses elementos são “agregantes”: ADP, adrenalina, noradrenalina, e irão provocar a “ativação” de outras plaquetas e a agregação (SULTAN et al, 2000).

2.1.3 Agregação plaquetária

Segundo Sultan et al, (2000), a agregação plaquetária designa a junção das plaquetas entre si. Ela necessita de uma pequena concentração de Ca^{++} e ocorre sob a influência de ADP e diversos outros fatores que atuam por mecanismos ligeiramente diferentes. A agregação das plaquetas entre si, ocorre por intermédio das moléculas de fibrinogênio que fixam no receptor denominado glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) da membrana plaquetária. O ADP, a adrenalina e a trombina permitem a agregação em dois tempos, A primeira decorrente de sua própria atividade e, a segunda, à dos agentes agregantes liberados da plaqueta ativada (e que inclusive são também ADP, etc.) o ADP só age na presença de fibrinogênio, ao contrário dos outros fatores agregantes (SULTAN et al, 2000).

2.1.4 Formação do tampão plaquetário

Sultan et al, (2000) afirma que ocorre formação do tampão plaquetário, quando as plaquetas agregadas de forma irreversível morrem rapidamente, as membranas fusionam e os elementos do citoplasma são liberados, assistimos a lise das células; e os seus agrupamentos formam o tampão plaquetário.

2.2 COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

Para a suspensão de algumas hemorragias, depende-se da formação inicial de um tampão plaquetário em conjunto com a elaboração de um coágulo estável de fibrina e, a formação deste coágulo envolve a interação seqüencial de uma série de proteínas plasmáticas de uma maneira ordenada e complexa, bem como a interação desses complexos tanto com as plaquetas, como com os materiais liberados dos tecidos (Miller apud HENRY, 1995). A coagulação sanguínea foi um dos primeiros processos biológicos a serem estudados experimentalmente, e muitos profissionais, entre eles Hunter, Lister, Virchow, Arthus e Bordet, mais conhecidos por suas contribuições em outras disciplinas, ficaram intrigados com este fenômeno. A aparente simplicidade da coagulação mostrou-se enganosa. A formação de um coágulo visível, que é a manifestação física da formação de fibrina, representa apenas o resultado final de uma curiosa série de reações que envolvem inúmeros fatores. Porém, muitos aspectos do processo de coagulação sanguínea ainda são pouco compreendidos e esse campo tem sido uma das fronteiras de desenvolvimento mais velozes da pesquisa hematológica (Bhithell apud LEE et al, 1998).

2.2.1 Fatores da coagulação do sangue

Segundo informações encontradas em Medicina e Saúde (1979), de maneira simplificada, admite-se que o mecanismo de coagulação do sangue consiste em uma extensa

reação em cadeia, na qual interferem diversas substâncias sanguíneas e celulares que agem umas sobre as outras levando à formação de uma proteína especial, a fibrina, responsável final pelo processo de coagulação. Apesar de o mecanismo da coagulação não ser completamente conhecido, existe uma teoria bastante difundida que atribui à coagulação a ação de doze fatores. Os fatores de coagulação, então, são substâncias responsáveis por um mecanismo de regulação na coagulação sanguínea, e possuem a característica de só apresentar concentração significativa no instante em que isso se fizer necessário, fora dessa circunstância, a substância pode até estar ausente. Por outro lado, para a maioria dessas substâncias o organismo não teria como promover sua síntese de uma hora para outra, em um local e em um momento que só se definem por ocasião da lesão. O melhor recurso é, então, a substância ser sintetizada com antecedência sob forma inativa, reservando-se para o momento apenas a ativação no local (TERRA, 2004).

Bhitell (apud LEE et al, 1998) afirma que a nomenclatura dos fatores de coagulação tem sido confusa. As substâncias envolvidas na coagulação que foram definidas antes da era presente receberam nomes descritivos como: fibrinogênio, trombina, protrombina, e tromboplastina. À medida que se acumulavam as informações, novos fatores receberam o nome de acordo com propriedades bioquímicas ou funcionais elementares como: fator lábil e acelerador da conversão da protrombina sérica, que mais recentemente receberam os sobrenomes das famílias nas quais as deficiências hereditárias dos fatores foram descobertas pela primeira vez como, Christmas, Stuart e Hageman.

Na confusão resultante, vários termos distintos para a mesma substância freqüentemente estiveram em uso simultâneo. Esses problemas foram em parte resolvidos pelo desenvolvimento de uma nomenclatura internacional padronizada (conforme tabela 1), onde cada fator de coagulação é designado por um numeral romano, o uso do termo fator VI, que originalmente se referia à forma ativada do fator V, foi abandonado. Agora, as formas ativadas dos fatores são designadas pela adição de um “a”, a transformação de um fator em sua forma ativa ou em uma molécula derivada é escrita por uma seta *sólida*, e a ação de um fator sobre outros fatores ou reações é iniciada por uma seta *tracejada* (Bhitell apud LEE et al, 1998).

Tabela 1 – Proteínas envolvidas na coagulação sanguínea

PROTEÍNA	SINÔNIMO	M _R	CONCENTRAÇÃO DO PLASMA EM mg/dl(μM)*	TIPO DE PROTEÍNA	FUNÇÃO±
Fibrinogênio	Fator I	340.000	300 (9)	Proteína estrutural do coágulo	Géis formadores do coágulo
Fator II	Protrombina	72.000	15(2)	Zimogênio de serina proteinase dependente de Vit. K	Ativa I, V, Vm, XIII, proteína C e plaquetas
Fator V	Proacelerina	330.000	2 (0,05)	Proteína de ligação semelhante	Suporta ativação de Xá de II
Fator VII	Fator estável	50.000	0,1 (0,02)	Zimogênio de serina proteinase dependente de Vit. K	Ativa IX e X
Fator VIII	Fator anti-hemofílico	330.000	0,1 (0,003)	Proteína de ligação semelhante a ceruloplasmina	Suporta IXa ativação de X
Fator IX	Fator Christmas	56.000	1 (0,2)	Zimogênio de serina proteinase dependente de Vit. K	Ativa X
Fator X	Fator Stuart-Prower	56.000	1 (0,2)	Zimogênio de serina proteinase dependente de Vit. K	Ativa II
Fator XI	Antecedente de trombo-plastina	160.000	0,5 (0,03)	Zimogênio de serina proteinase	Ativa XII e precalicreína
Fator XII	Fator Hageman	80.000	2 (0,2)	Zimogênio de serina proteinase	Ativa XI e precalicreína
Fator XIII	Fator estabilizador	320.000	3 (0,08)	Zimogênio de transglutaminase	Fibrina de lig. cruzada e outras proteínas
Fator Von Willebrand	F. VIII-antígeno relacionado	80.000-20.000.000	2 (0,05)	Proteína estrutural, multímera	Média adesão de plaque as;liga VIII
Precalcreína	-	88.000	2 (0,3)	Zimogênio de serina proteinase	Ativa XII e
Quininogênio de alto peso molecular (HMWK)	-	150.000	2 (0,2)	Proteína de ligação	Suporta ativação recíproca de XII, XI e precalicreína
Fibronectina		450.000	40 (1)	Proteína estrutural	Média adesão celular
Antitrombina III	Principal antitrombina	58.000	20 (2,5)	Serpina	Inibe Ha, Xá e outras Protease co-fator p/he
Heparina co-fator II	Antitrombina secundária	55.000	5 (0,6)	Serpina	heparina Inibe IIa; co-fator para Heparina e sulfato de dermatan
Proteína C	-	56.000	0,4 (0,06)	Proteína de ligação dependente de Vit. K	Inativa Vá e VHIIa
Proteína S	-	69.000	3 (0,4)	Zimogênio de serina proteinase dependente de Vit. K	Co-fator para proteína C; proteína de ligação C4b

Fonte: Miller (apud HENRY, 1995).

2.2.2 Fisiologia da coagulação sanguínea

De acordo com Bhitell (apud LEE et al, 1998), as teorias que foram propostas para explicar os fenômenos da coagulação sanguínea são tão numerosas e variadas que mesmo uma breve discussão de cada uma está além. A discussão que se segue baseia-se na hipótese da cascata que foi apresentada em 1964 por MacFarlane e Davie & Ratnoff (Franco apud ZAGO et al, 2004).

Nesta ilustração as setas indicam os passos onde as proteínas precursoras são enzimaticamente convertidas a suas formas ativas. Essas formas ativas por sua vez possuem atividade enzimática, exceto os Fatores VIIa e Va, que funcionam como co-fatores e os monômeros de fibrina, que servem como blocos estruturais para construção do coágulo de fibrina. Os co-fatores necessários estão indicados ao longo das setas das reações individuais de ativação. Os fosfolipídios exógenos podem ser utilizados ao invés das plaquetas. Os agentes, não absolutamente necessários, mas que são capazes de aumentar as reações, em particular são mostrados entre parênteses.

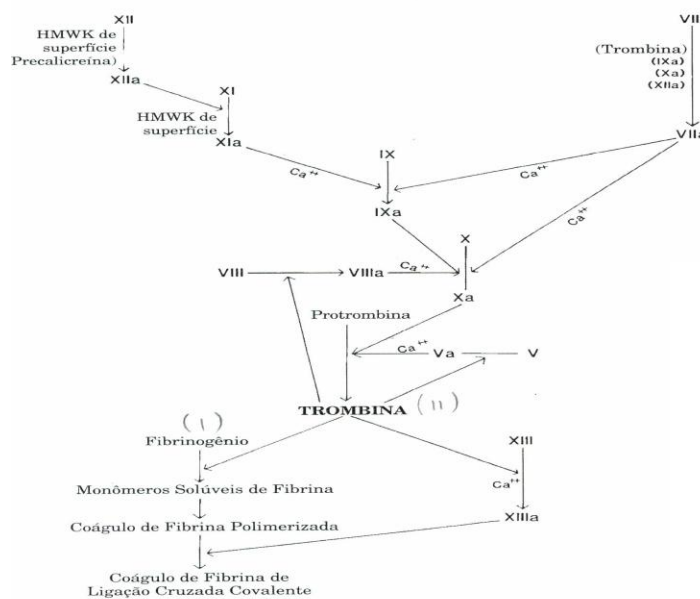


Figura 3 – Vias de coagulação

Fonte: Miller (apud HENRY, 1995).

Bhitell (apud LEE, 1998), expõe que esta hipótese considerou a coagulação como uma seqüência interligada de transformações proenzima - a - enzima. Os fatores de coagulação, que normalmente existem no plasma como precursores inertes, são transformados em enzimas quando ativados, em seguida; essas enzimas convertem o próximo precursor na sua forma enzimática. Assim, cada fator de coagulação age inicialmente como um substrato e, em seguida, como uma enzima. A capacidade de pequenas quantidades de enzimas ativarem grandes quantidades de substratos em cada etapa sucessiva do processo foi considerada um “amplificador biológico” de possível importância homeostática. Desde o princípio, as limitações dessa formulação eram evidentes para os seus criadores e desde então foram feitas várias revisões da cascata da coagulação devido às novas informações, apesar do desacordo contínuo no que diz respeito aos detalhes das etapas individuais, o núcleo central da hipótese da cascata continua sendo amplamente aceito.

2.2.3 Vias da coagulação

Bhitell (apud LEE et al, 1998) afirma que a coagulação é iniciada por pelo menos dois mecanismos fundamentalmente diferentes, o processo da ativação por contato e a ação do fator tissular. Ela é iniciada por duas vias distintas alternativas que convergem pela ativação de uma terceira via comum que leva à formação da fibrina.

Se as vias são alternativas, significa que os fatores que constituem cada uma são diferentes. Cada uma das duas corresponde a um conjunto e cada conjunto inclui, segundo Terra (2004):

- fatores exclusivos de cada uma das duas;
- fatores comuns às duas vias.

Essas vias são chamadas de intrínseca e extrínseca, conforme Terra (2004):

De início ativam os fatores exclusivos e depois, independentemente de qual das vias tenha sido acionada, os fatores da via comum.

Neste sentido, Terra relata que, quanto à característica de cada uma das duas vias pode se dizer que:

- a via intrínseca corresponde ao conjunto de fatores cuja cadeia de ativações se inicia por simples contato com certos tipos de superfície;

- a via extrínseca corresponde ao conjunto de fatores cuja cadeia de ativações, para se iniciar, depende do fornecimento de material proveniente do tecido. O fator tecidual não pertence à cadeia dos fatores da coagulação que circulam normalmente no sangue, constituindo-se em fator extrínseco.

2.2.3.1 Via intrínseca

Engel et al, (2003) descreve que a via intrínseca parece iniciar-se pela ativação do fator XII (fator de Hageman). Uma vez formado, o fator XII (XIIa) participa de um *feedback* positivo que envolve a precalicreína e o quininogênio de alto peso molecular (HMWK) para gerar ainda mais XIIa. A presença de superfícies negativamente carregadas, nas quais a velocidade dessas reações está grandemente ampliada é um fator relevante na ativação da via intrínseca. Numa hemostasia normal os vasos sanguíneos danificados podem fornecer essas superfícies. A superfície de contato e a presença de HMWK também facilitam a ativação de fator XI por XIIa. Na ausência da precalicreína, o fator XIIa é gerado mais lentamente, como são o fator XIa e os fatores ativados subsequentemente formados.

Segundo Miller (apud HENRY, 1995) o fator XIa ativa o fator IX, na presença de fosfolípidos negativamente carregados, originados principalmente das plaquetas, bem como o cálcio ionizado. O fator IXa formará um complexo com fosfolípide e o fator VIIIa que, na presença de cálcio ativa o fator X. A trombina cinde as ligações peptídicas dentro do fator VIII para produzir a forma ativada desse co-fator. O produto desta reação é o fator Xa (protrombinase). O fator Xa, com outros fatores atuam na via comum da coagulação.

2.2.3.2 Via extrínseca

Segundo Engel et al, (2003), a via extrínseca é inicializada por uma lipoproteína presente nas células do tecido subendotelial, chamada Fator Tecidual (TF). Miller (apud HENRY, 1995) relata que o Fator Tissular é produzido em muitos tecidos, apesar de comprovadamente ser indetectável no endotélio humano ou nas células do sangue periférico.

Assim, Engel et al, (2003) afirma que na membrana o fator VII se liga ao Fator Tecidual, na presença de cálcio ionizado, convertendo-se em fator VIIa. Na superfície plaquetária, o complexo TF – fator VIIa ativa o fator X, produzindo o fator Xa (protrombinase). O fosfolípídeo plaquetário e o cálcio ionizado também participam do processo. Foi demonstrado que o fator VIIa também é capaz de ativar o fator IX.

2.2.3.3 Via comum

Uma vez formado o fator Xa, seja pela via intrínseca ou extrínseca, torna-se ativador do zimogênio protrombina (fator II), dando início à via comum (Miller apud HENRY, 1995).

De acordo com Engel et al, (2003), o fator Xa liga-se ao fosfolípídeo plaquetário para converter a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa), na presença de cálcio ionizado e de um co-fator – o fator Va. Uma grande quantidade de trombina é formada neste momento, devido ao mecanismo de amplificação da cascata de coagulação. A trombina agora transforma o fibrinogênio plasmático (fator I) em monômeros de fibrina, que logo se combinam para formar polímeros (rede de fibrina ou coágulo). A trombina também ativa os fatores V, VIII e XIII, além de ser um potente ativador plaquetário. As ligações fibrina – fibrina são estabilizadas (tornam-se covalentes) pelo fator XIIIa. A rede de fibrina reveste e estabiliza o plug plaquetário, finalizando o processo hemostático.

Conforme afirmações de Miller (apud HENRY, 1995), a estabilização final do coágulo é conseguida através da ação do fator XIIIa.

Conforme a figura 4 – o sistema de coagulação começa a atuar após a exposição do colágeno (via intrínseca) e das células subendoteliais (via extrínseca), culminando na formação da trombina e, finalmente a rede de fibrina. As vias intrínseca e extrínseca terminam com a formação do fator Xá (protrombinase). Na via comum, forma-se a trombina, enzima capaz de converter o fibrinogênio em fibrina. Curiosamente, as vias intrínseca e extrínseca se relacionam e interagem: a ativação do fator IX pode ocorrer também na via extrínseca por intermédio do fator VIIa. O complexo fator tecidual-fator VIIa é rapidamente inibido pelo TFPI.

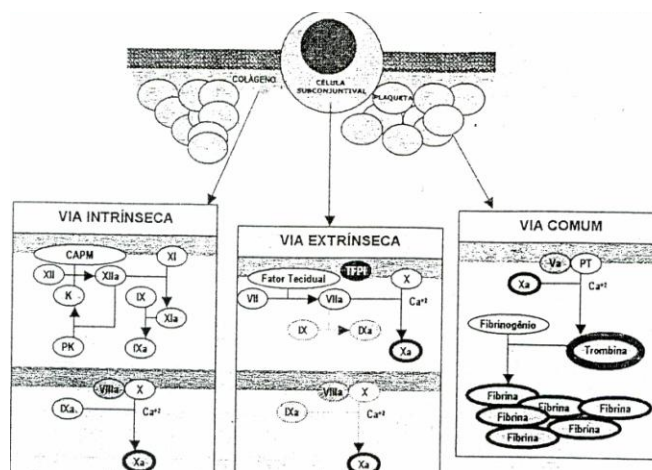


Figura 4 - Coagulação

Fonte: Engel et al, 2003.

2.2.4 Fibrinólise

De acordo com Engel et al, (2003), assim que o tampão hemostático (trombo) é formado para o controle do sangramento, ele já começa a ser dissolvido pelo sistema fibrinolítico endógeno.

Fibrinólise conforme Franco (apud ZAGO et al, 2004) pode ser definida como a degradação da fibrina, e é mediada pela plasmina. O sistema fibrinolítico ou sistema plasminogênio/plasmina é composto por diversas proteínas (proteases séricas e inibidores) que regulam a geração de plasmina, uma enzima inativa produzida a partir de uma pró-enzima inativa, plasminogênio, que tem por função degradar a fibrina e ativar metaloproteinases de matriz extracelular.

Rapaport (1990) diz que um ativador de plasminogênio é liberado pelas células endoteliais e absorvido à fibrina, convertendo plasminogênio a plasmina. A plasmina então, cliva uma série de ligações peptídicas na fibrina degradando a molécula em produtos solúveis de degradação de fibrina, cada vez menores.

3. ANTICOAGULANTES ORAIS

Conforme Beutler et al, (1995), a descoberta das propriedades anticoagulantes da cumarina foi devida ao acaso. No quente verão de 1934, alguns fazendeiros canadenses na província de Alberta alarmaram-se pela morte de diversas vacas por hemorragia. Um veterinário que acompanhava o caso notou intenso odor no trevo-doce estragado que tinha sido dado a estes animais e, o calor tinha favorecido o desenvolvimento de fungos. K. P. Link descobriu bis-hidroxycumarina (ou dicumarol) nessas culturas. A doença ganhou o título de “doença hemorrágica do gado” e “doença da grama doce” (BEUTLER et al, 1995).

Essa substância e seus congêneres, mais notadamente a varfarina, é amplamente utilizado como raticidas, além de sua aplicação como agentes antitrombóticos nos seres humanos (KATZUNG, 2003).

Incluem-se aqui, segundo Rapaport (1990) os derivados cumarínicos e da indandiona. Entre os primeiros estão: dicumarol (3,3 metileno-bis-4 hidroxycumarina), o primeiro a ser descoberto; o varfarin (α -acetoni-benzil-4-hidrocumarina); tromexana (etil-bicumacetato) etc. Todos esses têm fórmula química próxima à da vitamina K (2-metil-3fitil-1,4naftoquinona). A indandiona tem estrutura química diferente, mas ainda nela se reconhece a fórmula da vitamina K. O varfarin é a droga usada primariamente hoje.

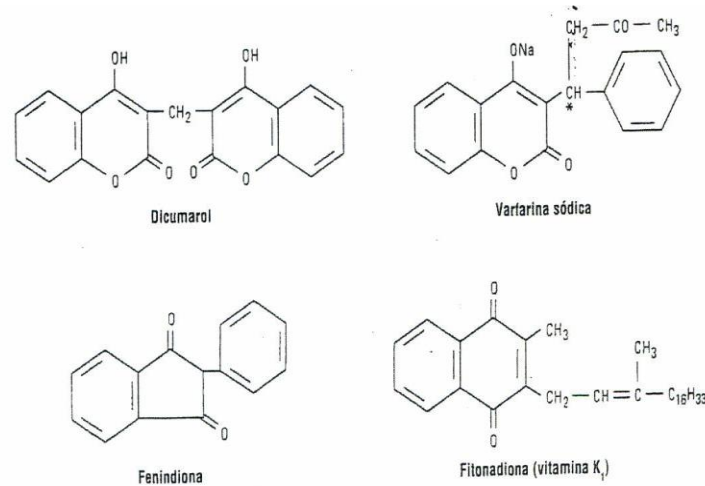


Figura 5 – Fórmulas estruturais de vários anticoagulantes orais da vitamina K

Fonte: Katzung, 2003.

3.1 MECANISMO DE AÇÃO

Segundo Rosenfeld (apud ZAGO et al, 2004), os anticoagulantes orais ou cumarínicos são de administração oral, como seu próprio nome diz, sendo absorvido pelo estômago e jejuno no período de três a seis horas. Esta absorção é incompleta e variável de indivíduo para indivíduo. Geralmente, a varfarina é administrada na forma de sal sódico com biodisponibilidade de 100% (KATZUNG, 2003).

Os cumarínicos na maior parte (80% a 97%), de acordo com Rosenfeld (apud ZAGO et al, 2004) ligam-se à albumina de maneira reversível. Esta afinidade é variável para cada derivado cumarínico, sendo mais acentuada para a varfarina (97%). Os derivados com menos afinidade pela albumina têm velocidade de excreção mais rápida, pois a fração livre é filtrada pelo rim. Esta fração livre também é responsável pela ação da droga que é armazenada no hepatócito. Os cumarínicos são depurados do organismo por dois mecanismos: metabolização por enzimas microsossomais hepáticas e filtração glomerular no rim. Da interação de todos

esses fatores resulta para cada tipo de derivado cumarínico uma meia-vida diferente e sujeita a variações individuais.

Rapaport (1990) afirma que o varfarin não tem nenhum efeito direto sobre as reações de coagulação do sangue. No entanto, a ação desses anticoagulantes, conforme Lorenzi (2003) se faz pela inibição da vitamina K no ponto em que ela atua, permitindo a carboxilação de resíduos do ácido glutâmico dos zimógenos (fatores inativos), que dão origem aos fatores da coagulação denominados vitamina K-dependentes: II, VII, IX, X e as proteínas C e S.

De acordo com Laffan e Manning (apud LEWIS et al, 2006), cada uma dessas proteínas contém certo número de resíduos de ácido glutâmico, na terminação amino, que são γ -carboxilados por um mecanismo vitamina K-dependente. Isso dá origem a um novo aminoácido, o ácido γ -carboxiglutâmico, importante na promoção de alteração conformacional na proteína, que provoca a ligação do fator ao fosfolipídeo.

Como essa ligação é crucial, para coordenar a interação dos vários fatores, as proteínas produzidas na falta de vitamina K (*PIVKAS proteins induced by vitamina K absence and antagonists*), não γ -carboxiladas, são essencialmente não-funcionantes. Os fatores vitamina K dependentes são proenzimas ou zimogênios que requerem clivagem com perda de um peptídeo (peptídeo de ativação), às vezes, pequeno, para se tornarem funcionais (Laffan e Manning apud LEWIS et al, 2006).

A função da vitamina K nessa carboxilação é de coenzima, transformando-se de sua forma reduzida para oxidada. A regressão para a forma ativa (reduzida) depende de um oxirredutor que é bloqueado na presença dos cumarínicos, estabelecendo-se assim a ação antagonista dessas drogas (Rosenfeld apud ZAGO et al, 2004). Assim, como consequência, conforme Katzung (2003) a atividade plasmática desses fatores cai. Quantidades variáveis de fatores anormais, parcialmente carboxilados, circulam.

Rapaport (1990) afirma que, o efeito anticoagulante completo da varfarina se desenvolve gradualmente durante vários dias, à medida que as atividades dos fatores da coagulação pró-coagulantes normais dependentes de vitamina K caem de acordo com suas taxas diferentes na queda biológica. O fator VII tem um meio-tempo intravascular de apenas 5 horas, enquanto que os meios-tempos dos fatores IX, X e protrombina são da ordem de 1 a 3 dias. A eficácia antitrombótica dos anticoagulantes orais, conforme Rapaport (1990) resulta primariamente da diminuição de atividade do fator X. Conseqüentemente, os anticoagulantes orais não protegem contra trombose, até aproximadamente 5 dias depois de sua introdução. Além disso, a proteína C, que é um anticoagulante fisiológico chave, tem um meio-tempo intravascular de apenas 5 a 10 horas. A rápida queda em sua atividade cria um período de hipercoagulabilidade potencial até que a atividade do fator caia a nível comparável (RAPAPORT, 1990).

Conforme demonstra a figura 6, a protrombina verdadeira, o fator II, possui (meia-vida de 60 horas; são necessários vários dias de terapia para que sua atividade atinja a faixa terapêutica. A atividade da proteína C anticoagulante natural, que também é vitamina K-dependente sensível a cumarincos) cai tão rapidamente quanto aquela do fator VII e pode contribuir para um efeito pró-coagulante precoce da varfarina (KATZUNG, 2003).

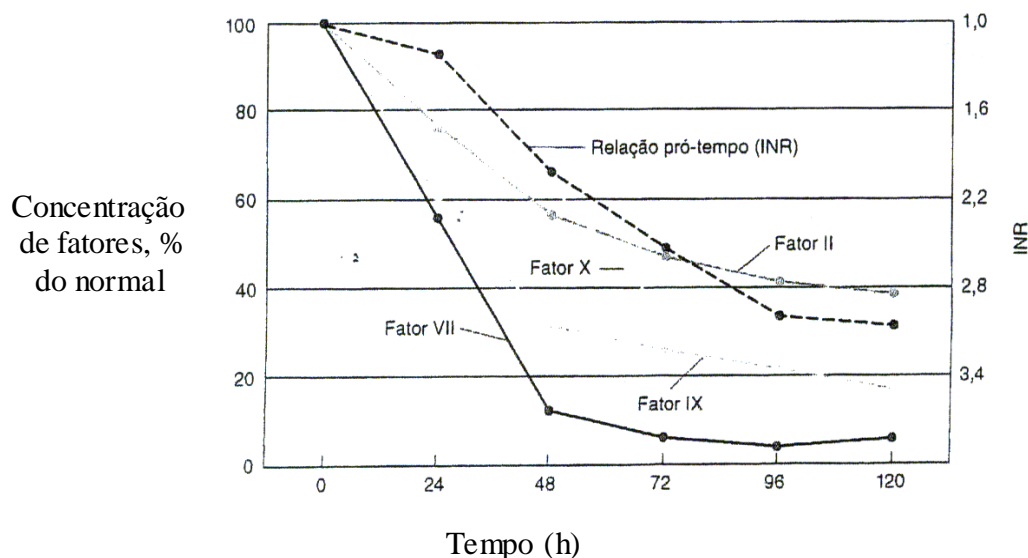


Figura 6 – Demonstração da atividade dos quatro fatores da coagulação vitamina K-dependentes e o tempo de protrombina expressos em unidades INR como função do tempo após administração de varfarina

Fonte: Katzung, 2003.

Pela demora do seu efeito é freqüente a terapêutica oral ser antecedida pela utilização de heparina. Nestes casos, traços de heparina podem permanecer temporariamente na circulação, atrapalhando o estudo da relação entre dose e o efeito dos anticoagulantes orais (TERRA, 2004).

Segundo Rapaport (1990) a dose de heparina ainda pode ser adequadamente controlada pelo Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa), que não é sensível à queda no fator VII induzida pela varfarina.

Tabela 2 – Anticoagulantes orais: derivados e características farmacológicas

DERIVADO	Ação após dose única		Meia-vida (dias)	Dosagens de manutenção	
	Máxima (horas)	Retorno ao normal (horas)		Variação	Média
Etilbiscoumacetato (Tromexan – 300mg)	18-30	36-60	1	150-900mg	450mg
Acenocoumarol (Sintron – 4 mg)	24-36	72-96	2-3	2-12mg	5mg
Warfarin (Marevan – 5mg)	36-48	84-108	2-3	3-21mg	7,5mg
Fenprocoumarol (Marcoumar – 3mg)	36-48	168-240	5	0,75-6mg	3mg
Fenilindandiona (Dindevan- 50mg)	36-48	72-96	1-2	25-200mg	100mg

Fonte: Rosenfeld (apud ZAGO et al, 2004).

3.2 BIODISPONIBILIDADE

De acordo com Rosenfeld (apud ZAGO et al, 2004), a sensibilidade aos anticoagulantes varia grandemente de um paciente para outro, e essas diferenças podem ser de até 20 vezes. Por isso, é que qualquer tratamento com anticoagulante oral deve ser ajustado individualmente.

O modo de administração desses anticoagulantes orais varia de um indivíduo para outro, estando na dependência de algumas variantes, segundo Rapaport, (1990):

- quantidade de vitamina K ingerida na dieta;
- absorção intestinal da vitamina K;
- condições hepáticas, pois o fígado é o principal responsável pela metabolização;
- condições renais - importante porque a eliminação é feita, pelo menos em parte, pelos rins.

3.3 TOLERÂNCIA, EFEITOS COLATERAIS E COMPLICAÇÕES

Rosenfeld (apud ZAGO et al, 2004) afirma que os derivados da indandiona provocam mais problemas, esta é a razão pela qual são menos usados. Entretanto, Sultan (2000) explica que estão na origem de complicações raras, mas gravíssimas: agranulocitose ou aplasia medular, insuficiência renal e insuficiência hepática surgem entre a terceira e a sexta semana de tratamento. Por essa razão, é melhor evitar o uso. Os anticoagulantes orais são muito bem tolerados e raramente causam perturbações intestinais (náuseas, vômitos, anorexia e diarreia) Edema de Quincke, hepatite e necrose bolhosa hemorrágica da pele são efeitos colaterais raros. Esta última complicação aparece entre o terceiro e o quinto dia depois de começado o tratamento com derivados de cumarínicos, quando o fator VII e a proteína C são reduzidos muito rapidamente (Rosenfeld apud ZAGO et al, 2004).

Segundo Sultan et al, (2000), as complicações hemorrágicas são principalmente pequenas: equimoses, gengivorragias freqüentes e pouco graves. A superdosagem pode levar a hematúrias, hematomas, hemorragias intestinais ou viscerais, como hematêmese ou metrorragias.

Conforme afirmações de Rosenfeld (apud ZAGO et al, 2004), a maioria das hemorragias, entretanto, pode ser atribuída a superdoses de anticoagulantes orais. Em alguns casos, isso é devido ao fato de o paciente não ter seguido a prescrição médica no sentido de

manutenção da dose, ou ter usado drogas que potencializaram a atividade do anticoagulante, ou mais, tenha negligenciado os controles laboratoriais regulares. Pode acontecer não terem sido levadas em consideração algumas contra-indicações ou mesmo tenham sido prescritas drogas que reforçam a atividade do anticoagulante.

No entanto, Engel et al, (2003), adverte que alguns medicamentos podem interagir com a varfarina e interferir, de modo, a aumentar ou diminuir o seu efeito.

Terra (2004) explica que essa interação ocorre por vários mecanismos, em alguns casos, a interferência ocorre sempre que for utilizada a medicação e, em outros somente quando ocorrerem situações que favoreçam a interação, relacionados a dose e intensidade, existem outros medicamentos que agem por mecanismos incertos. Já é conhecido também que alterações alimentares, como ingestão aumentada de vitamina K e o abuso de álcool também podem interferir no uso dos anticoagulantes orais.

Tabela 3 - Interação Medicamentosa com Anticoagulantes Orais

POTENCIALIZAÇÃO DA AÇÃO COAGULANTE
1. Diminuindo a absorção intestinal da vitamina K: cloranfenicol, neomicina (tetraciclina e outros antibióticos), por diminuírem a flora intestinal produtora da vitamina K. Colestiramina, óleos minerais (drogas citostáticas) diminuem a absorção da vitamina K que é lipossolúvel.
2. Deslocando os anticoagulantes de sua ligação à albumina: fenilbutazona, oxifenilbutazona, clofibrato (diazóxido, fenitoína, ácido etacrínico, ácido nalidíxico, ácido flufenâmico, methotrexato, ácido mefenâmico, salicilatos, sulfonamidas e sulfipirazona) competem com a ligação albumina, aumentando a fração livre do anticoagulante.
3. Diminuindo o catabolismo dos anticoagulantes: alopurinol, metanidazol, cimetidina (não a ranitidina), disudisam, trimetoprim, fenilbutazona e seus derivados (metilfenantoína, sulfametoxazol, cloranfenicol, eritromicina, disopiramido e amiodarone) por inibirem a via enzimática de catabolismo hepático.
4. Aumentando a afinidade hepática aos anticoagulantes: dextrotironina e esteróides anabolizantes, por mecanismo desconhecido, aumentam a capacidade do hepatócito em reter o anticoagulante.
5. Inibindo a excreção urinária dos anticoagulantes: probenecide, sulfipirazona e ácido tienílico inibem a excreção renal dos anticoagulantes.
6. Inibindo a síntese dos fatores de coagulação: esteróides anabolizantes, (ácido acetilsalicílico, paracetamol, quinina, quinidina, azatioprina e mercaptopurina).
Alterando outros mecanismos da hemostasia: ácido acetilsalicílico, antiinflamatórios não hormonais e todas as outras drogas antiagregantes plaquetárias. Penicilinas e outros antibióticos como a carbenicilina, piperacilina; os novos derivados das penicilinas e cefalosporinas podem também interferir na função plaquetária.
OBS: Entre parênteses aqueles que interagem significativamente apenas algumas vezes.

Tabela 4 - Interação Medicamentosa com Anticoagulantes Orais

INIBINDO A AÇÃO ANTICOAGULANTE
1. Diminuindo a absorção intestinal dos anticoagulantes: alopurinol, colchicina, antiácidos, leite e derivados, Antidepressivos tricíclicos (aumentam a dissociação das moléculas dos cumarínicos, diminuindo sua absorção)
2. Aumentando o catabolismo do anticoagulante: barbitúricos (exceto os tiobarbitúricos), meprobamatos; carbamazepina, griseofulvina, relampicina, abuso crônico de álcool (níveis baixos de ferro sério e ingestão moderada de álcool inibem a ação do anticoagulante por induzir a sua degradação enzimática no fígado).
3. Aumentando a excreção do anticoagulante: os diuréticos em geral aumentam a excreção da fração livre, diminuindo a ação do anticoagulante.
4. Aumentando a concentração dos fatores de coagulação: estrógenos anticoncepcionais aumentam a síntese hepática dos fatores da coagulação, inibindo a ação dos anticoagulantes.
Potencialização de outros medicamentos pelos anticoagulantes: sulfas hipoglicemiantes, fenitoína e carbamazepina são nitidamente potencializadas em suas ações específicas pelos derivados cumarínicos. Quando ocorre essa associação, é necessário o controle da ação específica dessas drogas.
OBS: Entre parênteses aqueles que apenas algumas vezes interagem significativamente.

4. CONTROLE LABORATORIAL

Segundo Rosenfeld (apud ZAGO et al, 2004), os anticoagulantes têm sido utilizados em terapêutica há mais de 50 anos na tentativa de prevenir ou tratar os distúrbios tromboembólicos primários ou secundários e diversas doenças. Em virtude da grande variação individual do efeito farmacológico dos anticoagulantes orais e também da variação periódica no mesmo indivíduo, dependente da interação medicamentosa e de variações biológicas periódicas, é indispensável o controle laboratorial periódico para ajuste da dose da medicação.

É impossível causar um desarranjo terapêutico da hemostasia sem aumento de risco de hemorragia. O propósito do controle laboratorial é a manutenção de um nível de hipocoagulabilidade eficaz para minimizar a um tempo os riscos combinados de trombose e hemorragia: o “intervalo terapêutico”. A resposta individual ao tratamento com anticoagulantes orais é muito variável, de modo a haver necessidade de um controle laboratorial regular e freqüente para garantir a manutenção do paciente no intervalo terapêutico (Laffan e Manning apud LEWIS et al, 2006).

Este fato foi compreendido desde o início do uso clínico desses medicamentos e desde aquela época até hoje o teste mais usado nesse controle é o Tempo de Protrombina (TP) descrito por Quick, em 1935 (Rosenfeld apud ZAGO et al, 2004).

4.1 TEMPO DE PROTROMBINA

Para Rapaport (1990) o teste foi chamado de Tempo de Protrombina quando foi descrito, porque os outros fatores além da protrombina (e fibrinogênio) que podem afetar o resultado do teste eram desconhecidos na época.

O nome foi mantido, embora esteja claramente incorreto, já que as anormalidades na via extrínseca e comum podem prolongar o tempo de protrombina (fatores VII, V, X, protrombina ou fibrinogênio), conforme Rapaport (1990).

O teste pode estar prolongado nas deficiências de um ou mais dos fatores citados, bem como na presença de um inibidor de algum desses fatores. Dos cinco fatores que alteram o tempo de protrombina, três são dependentes de vitamina K (protrombina, fator VII e fator X) e tornam-se diminuídos com o uso dos anticoagulantes cumarínicos (Franco e Rizzatti apud ZAGO et al, 2004).

4.1.1 Princípio do teste

O Tempo de Protrombina é calculado pela adição de tromboplastina tecidual (fator III) que contém fosfolípídeo e de cálcio ao plasma citratado e, determinação do tempo para que se forme o coágulo após a recalcificação da amostra (GALORO e SONATI, 1999).

Conforme Lourenço (apud ZAGO et al, 2004), após a adição do reagente ocorre a ativação do fator VII, seguida da ativação do fator X, iniciando a via comum da coagulação. Desta forma, o Tempo de Protrombina mede os fatores envolvidos na via extrínseca e na via comum, sendo independente da via intrínseca.

Neste sentido o resultado do Tempo de Protrombina pode ser expresso em porcentagem da atividade normal obtida por curva de diluição em salina de plasmas normais, por relação de tempos obtida pela divisão de tempo do plasma do paciente, pelo tempo do plasma-controle normal ou simplesmente em segundos (Lourenço apud ZAGO et al, 2004). No entanto, conforme Terra (2004) é preciso estar entender que se fosse possível trabalhar sempre nas mesmas condições e com o mesmo reagente, bastaria referir o tempo, como é difícil a reprodução de uma determinada condição de trabalho, um recurso é cada um

trabalhar a seu modo, fazer uma curva padrão, para cada condição de trabalho e avaliar a condição protrombínica correspondente.

Acontece que, a resposta do Tempo de Protrombina é fortemente dependente da tromboplastina utilizada para fazer o teste (SALGADO et al, 1995).

4.1.1.1 Índice de Sensibilidade Internacional (ISI)

Assim, segundo Galoro e Sonati (1999) a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou um lote de tromboplastina de cérebro humano como a primeira referência internacional, que teria índice de sensibilidade igual a 1,0. Desde então, novos lotes de tromboplastinas de referência têm sido desenvolvidos e, através do uso de plasmas padrão, a sensibilidade à redução dos fatores de coagulação de cada uma das tromboplastinas é testada. Mede-se o prolongamento do Tempo de Protrombina para cada tromboplastina, na medida em que são diminuídos os fatores de coagulação dependentes de vitamina K, e dá-se um valor numérico, denominado Índice de Sensibilidade Internacional (ISI). Quanto maior o ISI, menor a sensibilidade do reagente. Hoje, a maioria dos fabricantes segue as recomendações internacionais quanto a informar as sensibilidades dos seus respectivos reagentes no rótulo de cada um (TERRA, 2004).

4.1.1.2 A Razão Normalizada Internacional (RNI)

Em 1983, a OMS propôs um modelo de padronização do Tempo de Protrombina, que leva em consideração a relação (R) entre os tempos de protrombina do paciente e do controle normal, e eleva o valor desta relação ao ISI, compensando assim as diferenças de sensibilidade entre as tromboplastinas. O resultado desta operação foi denominado “Razão Normalizada Internacional”, ou RNI (GALORO e SONATI, 1999).

$$\text{RNI} = \left(\frac{\text{TP do paciente}}{\text{TP do "pool" normal}} \right)^{\text{ISI}}$$

Assim, Salgado et al, (1995) relata que qualquer que seja a sensibilidade do reagente utilizado, o nível de anticoagulação, avaliado pelo RNI, é sempre o mesmo. A avaliação de pacientes anticoagulados via oral baseada apenas em resultados expressos em tempo (segundos), atividade (%) e na relação R (tempo paciente / tempo normal), oferecem riscos desnecessários de sangramento ou tromboembolismo, devido às variações de sensibilidade das tromboplastinas.

Salgado et al, (1995) explica que o RNI contribui com eficiência e confiabilidade para monitorização laboratorial da anticoagulação oral. Com esta padronização pode-se definir um nível de anticoagulação desejável para cada situação clínica, e o ajuste da dose do anticoagulante oral deve ser feito baseado neste dado. Para, Vallada (2002), a técnica do Tempo de Protrombina pode ser realizada através de metodologias manuais, semi-automáticas e automatizadas.

4.1.2 Proposta do Teste: objetivos e dificuldades

De acordo com Terra (2004), o controle laboratorial ajuda a estabelecer o nível terapêutico ideal, ou seja, aquele que corresponde à menor dose necessária para corrigir o efeito terapêutico desejado, com o mínimo de riscos de hemorragia. Os testes laboratoriais também são úteis para definir a conveniência de instituir terapêutica antagonista, caso de o anticoagulante ter sido usado em dose excessiva que implique risco de hemorragia. No controle da terapêutica anticoagulante, o que se deseja não é detectar carências imprevistas, e

sim avaliar quantitativamente o efeito que carências já esperadas exercem em conjunto sobre a eficiência da coagulação *in vivo*.

Para fins de controle terapêutico, não tem sentido falar em valores normais, o critério é o de alvos numéricos para cada objetivo clínico visado.

A tabela 5, segundo Terra (2004) é uma adaptação das recomendações do grupo constituído pelo *American College of Physicians*, pelo *National Heart, Lung and Blood Institute (EUA)* e pela *British Society for Haematology*.

Tabela 5 – INR sugeridos em algumas condições clínicas

Prevenção Visada	INR Alvo
Trombose venosa profunda ou sua progressão	2 a 3
- nas formas recidivantes	3 a 4
Embolia pulmonar ou sua progressão	2 a 3
- nas formas recidivantes	3 a 4
Embolia sistêmica, em casos de:	
- fibrilação atrial	2,5 (2 a 3)
- fibrilação atrial não reumática associada a isquemia cerebral recente	3 (2 a 4)
- in farto do miocárdio	2,5 (2 a 3)
- prótese de válvula cardíaca	3,5 (2,5 a 4,5)
- patologia de válvula cardíaca	2,5 (2 a 3)
- embolia sistêmica recidivante	2,5 (2 a 3)

Fonte: Adaptado de Terra (2004).

A ajuda laboratorial ao estudo desses distúrbios inclui o diagnóstico precoce, a avaliação do grau do defeito, o acompanhamento de sua evolução, a predição de riscos de acidentes hemorrágicos ou tromboembólicos e o controle da terapêutica anticoagulante. No Brasil, os números exatos não são tão bem conhecidos, mas nos Estados Unidos, a estimativa de pacientes em uso de medicação anticoagulante é de quatro milhões de pessoas. Considerando que essa seja apenas uma das indicações para os testes de avaliação laboratorial, é fácil ter idéia da importância dos mesmos e da necessidade de saber interpretá-la corretamente (TERRA, 2004).

Para Sultan et al, (2000), muitos interferentes afetam a relação entre doses e efeitos, inclusive alimentos e medicamentos concomitantes. Evidentemente, conforme os horários e as doses de cada medicamento concomitante, a influência será maior ou menor. Cada fator é influenciado de modo diferente, tanto pelos interferentes quanto pela própria droga anticoagulante que esta sendo utilizada. Como o efeito da droga se exerce primeiro sobre uns fatores e depois sobre outros, antes da estabilização a cinética da cadeia da coagulação apresentará variações quase impossíveis de se analisar (TERRA, 2004).

Seguindo sob a afirmação de Terra (2004), no início do tratamento, as dificuldades são maiores: por um lado, os efeitos da própria droga variam a cada instante, até a estabilização, por outro, ainda não houve tempo para o médico compreender e controlar os efeitos dos interferentes, naquele indivíduo. Além dos problemas já descritos, o controle desta terapêutica está sujeito a erros laboratoriais que devem ser considerados na interpretação dos resultados. A coleta de sangue para qualquer teste de coagulação deve ser feita com uma punção venosa absolutamente limpa, a menos traumática possível e com o mínimo de estase venosa, pois a própria punção venosa leva a exposição de fator tecidual, capaz de ativar a coagulação, assim como a laceração de tecidos, punção de locais com hematomas prévios, excesso de vácuo na aspiração ou utilização de material ativador, também leva frequentemente a resultados errôneos (Rosenfeld apud ZAGO et al, 2004).

Deve ser levado em conta, também, a proporção entre o volume de anticoagulante (citrato de sódio) e o volume de sangue total, que é padronizado e deve ser de 9:1, ou seja, 9 partes de sangue para uma parte de anticoagulante (Lourenço apud ZAGO et al, 2004).

Após a coleta o sangue citratado é centrifugado para obtenção do plasma pobre em plaquetas 2.000 rpm durante 10 a 15 minutos, a demora no processamento da amostra de sangue total ou na realização dos testes com o plasma é sempre prejudicial à boa qualidade do exame (BEUTLER et al, 1995).

Como a ocorrência dessas situações é de difícil detecção, recomenda-se em teste de coagulação que toda vez for obtido um resultado divergente do esperado deve ser repetido o teste em nova coleta de sangue antes de qualquer interferência terapêutica ou conclusão diagnóstica definitiva (Lourenço apud ZAGO et al, 2004).

5. CONCLUSÃO

Através desta pesquisa conclui-se que o uso de anticoagulantes orais têm sido empregado com eficácia na prevenção dos distúrbios tromboembólicos. Mas em virtude da grande variação individual do efeito farmacológico dos anticoagulantes e também da variação dependente da interação medicamentosa e de variações biológicas, a segurança do tratamento anticoagulante oral depende fundamentalmente de um 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.

O Tempo de Protrombina depende dos níveis de fatores vitamina K dependentes (II, VII e X), sendo este o teste usado no controle de pacientes em uso de anticoagulante orais. No entanto em virtude da diferença entre os reagentes usados pelos laboratórios, foi necessário padronizar os resultados, de modo a estabelecer uma zona terapêutica comum e utilizável por todo o mundo. Esta padronização é feita pela determinação do “Índice de Sensibilidade Internacional” de cada tromboplastina, denominado ISI e que vem expresso em seu rótulo, com o qual pode se calcular o chamado RNI, que significa “Razão Normalizada Internacional” e corresponde à relação do TP do paciente sobre o TP normal.

Assim, qualquer que seja a sensibilidade do reagente utilizado, o nível de anticoagulação, avaliado pelo RNI, é sempre o mesmo.

BIBLIOGRAFIA

BEUTLER, Ernest; MARSHALL, A. L.; COLLER, Barry S. KIPPS, Thomas J. **Willians Hematology**. International edition, 1995.

BHITHELL, TC. **Coagulação sangüínea**. In: LEE, R.G; THOMAS, C.B; FOERTER, J; THENS, J.W; LUKENS, J.N. **Hematologia clínica – Wintrobe**. 1 ed., v.1. Manole, 1998

ENGEL, Cássio L; MARINHO, Marcelo L; DURAND, Alexandre H; ENGEL, Humberto F. **Hematologia**. As plaquetas e a Hematologia. v. IV – Projeto Medcurso do internato à residência. Editora Frattari, 2003.

FRANCO, RF. **Fisiologia da coagulação do sangue e da fibrinólise**. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Falcão Ricardo. **Hematologia: fundamentos e prática**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

FRANCO, RF; RIZZATTI, EGI. **O paciente com manifestações hemorrágicas**. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Falcão Ricardo. **Hematologia: fundamentos e prática**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

GALORO, César A. de O; SONATI, Maria de Fátima. **A Razão Normalizada Internacional (RNI) e o Monitoramento da Anticoagulação oral**. Revista NewsLab. N.33, mar/abr. São Paulo, 1999.

HENRY, John Bernard. **Diagnóstico clínico e tratamento por métodos laboratoriais**. 18 ed. Manole, 1995.

KATZUNG, Bertran G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

LAFFAN, MA; MANNING, RA. **Avaliação da hemostasia**. In: LEWIS, S. M; BAIN, Bárbara J; BATES, Imelda. **Hematologia prática de Dacie e Lewis**. Trad. Renato Faialace. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

_____. **Controle laboratorial de terapêuticas anticoagulantes, trombolítica e antiplaquetária**. In: LEWIS, S. M; BAIN, Bárbara J; BATES, Imelda. **Hematologia prática de Dacie e Lewis**. Trad. Renato Faialace. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

LOURENÇO, DM. **Avaliação laboratorial da hemostasia**. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Falcão Ricardo. **Hematologia: fundamentos e prática**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

LEE, R.G; THOMAS, C.B; FOERTER, J; THENS, J.W; LUKENS, J.N. **Hematologia clínica – Wintrobe**. 1 ed., v.1. Manole, 1998.

LEWIS, S. M; BAIN, Bárbara J; BATES, Imelda. **Hematologia prática de Dacie e Lewis**. Trad. Renato Faialace. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

LORENZI, Therezinha F. **Manual de Hematologia – propedêutica e clínica**. 3 ed. Medsi, 2003.

MEDICINA E SAÚDE – Enciclopédia ilustrada. v. 4 . Abril Cultural, 1979.

MILLER, JL. **Coagulação sangüínea e fibrinólise**. In: HENRY, John Bernard. **Diagnóstico clínico e tratamento por métodos laboratoriais**. 18 ed. Manole, 1995

RAPAPORT, Samuel I. **Introdução à Hematologia**. Trad. Ruth Moreira Leite. 2 ed. São Paulo: Roca, 1990.

ROSENFELD, LGM. **Anticoagulantes. Indicação e complicações. Controle da anticoagulação**. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Falcão Ricardo. **Hematologia: fundamentos e prática**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

SALGADO, V.P.; THEOBALDO, F.C; TUTZ, V; MONTEIRO, T.C; STOIAN, C.A. **Estudo comparativo da monitorização da terapia anticoagulante via oral utilizando tomboplastina humana recombinante (ISI=097) e importância da expressão de resultados de tempo de protombina em Relação Internacional de Normalidade (INR)**. Revista Laes, Haes, jun/jul, 1995.

SULTAN, Irette; LÉVY, Paul; VARET, Bruno; JEAN Pierre, Clauvel; Rain, Didier. **Hematologia**. 9 ed. Medsi, 2000.

TERRA, Paulo. **Interpretação clínica dos testes laboratoriais de rotina**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

VALLADA, Edgar P. **MANUAL DE TÉCNICAS HEMATOLÓGICAS**. Série: Manuais práticos de exames de laboratório clínico, 2002.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Falcão Ricardo. **Hematologia: fundamentos e prática**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.