

# A IMPORTÂNCIA DO TEMPO DE PROTROMBINA NO MONITORAMENTO DE PACIENTES EM USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS

*Autor: Luiz Roberto Assis*

## Introdução

Os anticoagulantes orais mais utilizados em nosso meio hoje, possuem como substância ativa a varfarina. Estas drogas atuam sobre os fatores da coagulação pertencentes a via extrínseca da coagulação. Por isso. O tempo de protrombina (TP) é o exame de escolha para o monitoramento do uso destas drogas.

Uma vez que avalia a via extrínseca, o TP pode estar elevado na deficiência isolada do fator VII, na presença de anticorpos inibidores circulantes e em patologias que afetam o processo de absorção, síntese e metabolismo de vitamina K, já que a produção deste fator depende da vitamina K. O TP também pode se alterar quando ocorrer um comprometimento da via comum final (fatores X, V, II e I).

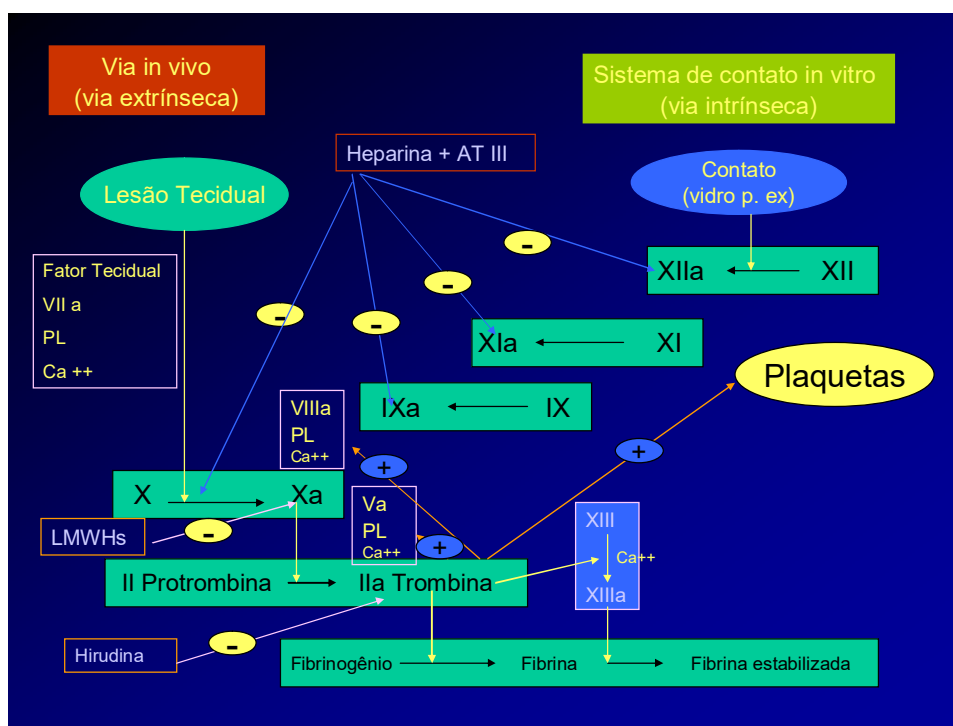


Figura 1: Mecanismo de coagulação do sangue (Cascata da coagulação).

Artigo de conclusão de curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial (junho de 2006 a julho de 2007).

Endereço para correspondência: AC&T. Rua Bonfá Natale, 1860. CEP 15020-130. São José do Rio Preto, SP.

e-mail: [a.c.t.@terra.com.br](mailto:a.c.t.@terra.com.br)

Como teste de referência para o acompanhamento da anticoagulação oral, o TP não fornecia a uniformidade desejada. As tromboplastinas utilizadas geravam resultados que variavam muito em comparações intra e interlaboratoriais. Isto representava um grande problema no monitoramento adequado da terapêutica.

Em 1983, a Organização Mundial de Saúde, juntamente com o Comitê Internacional de Trombose e Hemostasia e a Comissão Internacional de Padronização em Hematologia, a recomendação para a utilização do ISI (International Sensibility Index) e a conversão dos resultados do TP em RNI (Razão Normalizada Internacional). As tromboplastinas produzidas a partir desta data teriam de serem padronizadas e comparadas com a tromboplastina de referência da OMS. Assim, pode-se calcular o índice de sensibilidade internacional (ISI) para cada lote de tromboplastina produzido. O valor de ISI fornecido pelo fabricante é utilizado para o cálculo do RNI. Quanto menor o valor de ISI, melhor a qualidade da tromboplastina, portanto, maior a sensibilidade do reagente.

Para se obter o valor do RNI, basta dividir o valor do TP do paciente pelo TP de um pool de plasmas normais, elevados ao ISI. O RNI nada mais é do que um TP padronizado intra e interlaboratorialmente.

### **Metabolismo e funções da Vitamina K**

A vitamina K é absorvida no intestino delgado e transportada pelas vias linfáticas. A vitamina K é lipossolúvel, principalmente, na coagulação sanguínea. Se apresenta sob as formas de filoquinona (K<sub>1</sub>-predominante), dihidrofiloquinona (dK), menaquinona (K<sub>2</sub>) e menadiona (K<sub>3</sub>). Necessita de um fluxo normal de bile e suco pancreático, além de um teor adequado de gordura na dieta. Alguns fatores podem interferir na absorção como a fisiologia do indivíduo, doenças específicas, má absorção gastrintestinal, secreção biliar, estado nutricional, ingestão insuficiente das fontes dessa vitamina, uso de anticoagulantes cumarínicos, nutrição parenteral total (NPT) e ingestão de megadoses de vitaminas A e E (antagonistas da vitamina K). As maiores lipoproteínas carreadoras da vitamina K são os triglicérides, explicando a relação entre filoquinona e triglicérides plasmáticos. Independentemente da dose consumida, 20% é excretada pela urina em três dias, enquanto que entre 40 e 50% pelas fezes. Esse catabolismo mostra a rápida depleção das reservas hepáticas em pessoas com dieta pobre em vitamina K.

A menor concentração plasmática encontra-se na terceira década de vida para ambos os sexos, sendo aumentada após esse período. Os indivíduos acima de 60 anos (principalmente as mulheres) apresentam concentrações maiores que os abaixo de 40 anos.

Isso pode se dever ao fato de que as pessoas da terceira idade consomem mais filoquinona que os de 20 a 50 anos. Foi relatado que os ossos podem agir como repositores de filoquinona e menaquinona em pessoas idosas. A deficiência da vitamina K é detectada através de sintomas como hemorragias, equimoses, melena, hematúria, hematêmese e osteoporose.

A vitamina K atua como co-fator para a carboxilação de resíduos específicos de ácido glutâmico para formar o ácido gama carboxiglutâmico (Gla), aminoácido presente nos fatores de coagulação (fatores II, VII, IX e X) e que se apresenta ligado ao cálcio, podendo, ainda, regular a disposição do elemento cálcio na matriz óssea como parte da osteocalcina. A osteocalcina (proteína do osso) é uma das mais freqüentes proteínas não-colagenosas na matriz extracelular do osso. Sua dosagem no sangue constitui importante marcador biológico da atividade osteoblástica. Há evidências de que a vitamina K seja importante no desenvolvimento precoce do esqueleto e na manutenção do osso maduro sadio.

Quanto à coagulação sanguínea, ocorre a transformação do fibrinogênio em fibrina insolúvel com a interferência de uma enzima proteolítica (trombina), que se origina da protrombina (fator II), através de fatores dependentes da vitamina K: a pró-convertina (fator VII), o fator anti-hemofílico B (fator IX) e o fator Stuart (fator X). A vitamina K influi, ainda, na síntese de proteínas presentes no plasma, rins e talvez outros tecidos. A carboxilação da vitamina K está envolvida, portanto, na homeostase, metabolismo ósseo e crescimento celular. Estudos prévios mostraram efeitos inibitórios do crescimento de várias células neoplásicas (mieloma – *human myeloma cell lines e non-myelomatous cell lines*), provocados pela vitamina K<sub>2</sub> e redução do risco de eventos mutagênicos na fase de proliferação celular rápida em fetos e recém-nascidos pré-termos. Alguns estudos apontam a hipovitaminose K como responsável pela hemorragia retroplacentária de abortamentos habituais

### **Mecanismo de Ação da Varfarina**

A varfarina diminui a quantidade de vitamina K ativa ao dificultar a sua regeneração. A vitamina K em sua forma ativa, por sua vez, é cofator na reação de carboxilação dos resíduos do ácido glutâmico nos fatores II, VII, IX e X, e também na proteína S e proteína C da coagulação. Como resultado, a terapêutica pela varfarina ao provocar redução da vitamina K ativa, irá ocasionar deficiência na atividade daqueles fatores de coagulação com prolongamento do TP. A varfarina administrada por via oral

sofre rápida e total absorção gastrointestinal e liga-se fortemente à albumina plasmática. A concentração máxima no sangue ocorre uma hora após a ingestão, porém, em virtude do seu mecanismo de ação, este pico não coincide com o seu efeito farmacológico anticoagulante máximo, o qual ocorre cerca de 48 horas mais tarde. O efeito de uma dose única só começa depois de 12-16 horas e dura 4-5 dias.

A varfarina é metabolizada pelo sistema hepático citocromos P450 e a sua meia vida é da ordem de 40 horas. Como existe uma elevada quantidade de fármacos de uso rotineiro que são metabolizados por essa mesma via, a associação destes, competindo com a varfarina pela mesma via, poderá provocar oscilações importantes na anticoagulação dos pacientes. Assim, tanto a introdução como a suspensão destes fármacos poderá modificar o RNI.

Por outro lado, a indução de diferentes formas de citocromos P450 por uma determinada droga, pode estimular o metabolismo da mesma e também o de outras drogas que sejam substrato desse mesmo citocromo. Um exemplo deste evento é a associação de fenobarbital – potente indutor de citocromo P450 – e de varfarina. Quando um paciente é tratado simultaneamente com estas duas drogas, serão necessárias altas doses de varfarina para manter a anticoagulação em níveis adequados, porque o fenobarbital ao induzir o sistema citocromo P450, faz com que a varfarina seja eliminada em uma velocidade mais rápida e tenha a sua efetividade terapêutica reduzida. Problemas clínicos serão criados quando o fenobarbital for removido do esquema de tratamento sem a correspondente diminuição da dose da varfarina. Este exemplo se aplica a uma grande gama de drogas.

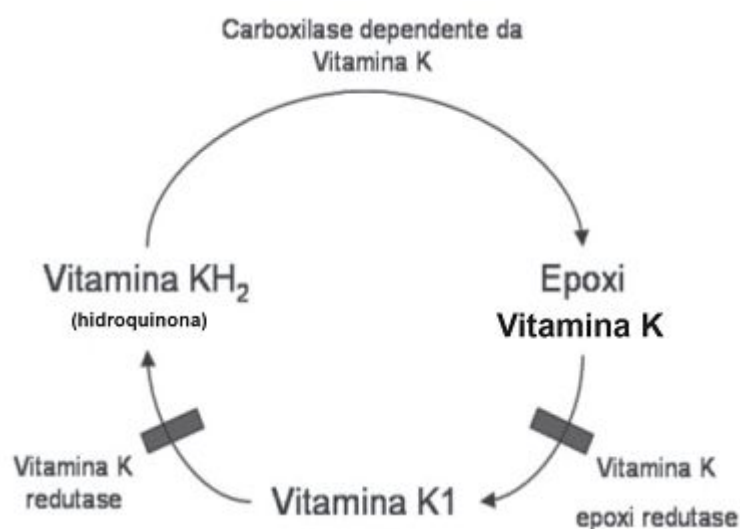


Figura 2: Ciclo da Vitamina K. A varfarina a ação das redutases (barras), inibindo a síntese de vitamina K1 e KH<sub>2</sub>.

## **Indicações Clínicas**

A varfarina, é eficaz na prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial, e na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC), infarto recorrente e de morte em pacientes com infarto agudo do miocárdio. É indicada também na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com doença valvular cardíaca, mas a sua eficácia nestas condições nunca foi demonstrada em ensaios clínicos.

## **Posologia**

A alteração do TP com o uso de anticoagulantes orais é obtida em média 3 a 5 dias após o início da administração. Durante esse período, a avaliação do TP deve ser feita diariamente, até que o RNI alcance o valor terapêutico preconizado como ideal para a condição clínica de que se está tratando. Além disso, a avaliação deverá manter a frequência diária, até que se comprove a estabilidade dos valores obtidos. O acompanhamento do paciente pelos valores do RNI só deve ser feito em pacientes com resultados já estabilizados.

O horário ideal para a coleta do sangue para avaliação do TP está diretamente relacionado ao horário da administração do medicamento. Os principais protocolos apontam que os anticoagulantes devem ser administrados à tarde (18 h) e o material colhido na manhã seguinte (até as 10 h), de modo a garantir a absorção adequada do medicamento. Entretanto, na prática, a melhor indicação é que o paciente tome o medicamento sempre no mesmo horário e faça a coleta no mesmo prazo em que realizou as anteriores.

## **Fatores que potencializam o efeito anticoagulante**

**Doenças:** hepatopatias que interferem na síntese dos fatores da coagulação. Elevação da taxa metabólica: febre e tireotoxicose.

### **Drogas:**

- a) Reduzem o catabolismo hepático da varfarina: cimetidina, imipramina, cotrimoxazol, cloranfenicol, ciprofloxacina, metronidazol, amiodarona e antifúngicos (azóis).
- b) Inibem a função plaquetária: moxalactama, carbenecilina, aspirina.

- c) Deslocam a varfarina da albumina aumentando a concentração plasmática da fração livre: alguns anti-inflamatórios não esteróides e hidrato de cloral.
- d) Inibem a redução da vitamina K: cefalosporinas.
- e) Diminuem a disponibilidade de vitamina K: antibióticos de largo espectro e algumas sulfonamidas, ao deprimir a flora intestinal sintetizadora de vitamina K.
- f) Bebidas alcoólicas: numa primeira fase, ao competir com a varfarina na mesma via metabólica, irão potencializar seus efeitos. A longo prazo o efeito é inverso: o consumidor crônico de álcool ao induzir uma maior atividade do citocromo P450 irá aumentar a eliminação da varfarina e, portanto, serão necessárias maiores doses desta para obter o mesmo efeito.

### **Fatores que reduzem o efeito anticoagulante**

**Estado fisiológico/doença:** na gravidez por aumento na síntese dos fatores de coagulação, e no hipotireoidismo por redução na degradação desses fatores, irá ocorrer redução na resposta à varfarina.

**Drogas/alimentos:** várias drogas reduzem a eficácia da varfarina, exigindo o uso de doses maiores. Se a dose da varfarina não for reduzida por ocasião da interrupção do fármaco que estava interagindo, poderá haver uma anticoagulação excessiva e ocorrência de hemorragias.

- a) Vitamina K: oriunda de alimentação parenteral e preparados vitamínicos. Alimentos como couve, couve-flor, espinafre, brócolis, repolho, agrião, aspargo, ervilha, alface, folhas de nabo, chá verde, fígado, abacate e azeite de oliva, devem ter a ingestão padronizada.
- b) Drogas que induzem as enzimas P450 hepáticas: rifampicina, carbamazepina, barbitúricos e griseofulvina.
- c) Drogas que reduzem a absorção da varfarina: colestiramina, fibras, orlistat e trânsito gastrointestinal acelerado.

## **Valores referenciais de alvos terapêuticos (em RNI)**

Maioria das situações com indicação de anticoagulação	2.0-3.0
Prevenção e tratamento de trombose venosa	
Embolia pulmonar, sistêmica	
Embolia arterial pós-operatória	
Infarto agudo do miocárdio	
Doença de válvula cardíaca	
Fibrilação atrial	
.....	
Prótese cardíaca	2.5-3.5
.....	
Formas recidivantes de trombose venosa profunda	3.0-4.0
Formas recidivantes de embolia pulmonar	
.....	
Adaptação das recomendações do American College of Physicians, National Heart Lung, and Blood , Institute e British Society for Haematology.	

## Referências Bibliográficas.

1. Halley Pacheco de Oliveira. Hematologia Clínica. 3 ed Livraria Atheneu,1988.
2. Todd, Sanford, Davidsohn. Diagnósticos Clínicos e Conduta Terapêutica Por Exames Laboratoriais. 16 ed. Editora Manole,1989
3. Crayg & Stitzel – Farmacologia Moderna. Livraria Roca, 1986
4. Guyton. Fisiologia Humana. 6 Ed. Ed. Guanabara, 1985
5. HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 4 ed Guanabara Koogan, 2000.
6. Lourenço DM, Lopes LHC, Vignal CV, Morelli VM - Tratamento da Superdosagem de Anticoagulantes Oraís. Arq Bras Cardiol. volume 70, (nº 1), 1998
7. Lourenço DM, Lopes LHC, Vignal CV, Morelli VM - Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. Arq Bras Cardiol, 1997; 68: 353-6
8. Karin Klack , Jozélio Freire de Carvalho Rev Bras Reumatol, v. 46, n.6, p. 398-406, nov/dez, 2006
9. Melchior C: Nutrição e anticoagulantes orais – implicações clínicas. IMEN – Inst Met e Nutr, 2006
10. Bulário eletrônico da Anvisa. Ministério da Saúde. [http: www.bulario.bvs.br](http://www.bulario.bvs.br), 2004.
11. Dores SMC, Paiva SAR, Campana AO: Vitamina K: metabolismo e nutrição. Rev Nutr 14: 207-18, 2001.
12. [www.iacs.com.br](http://www.iacs.com.br)
13. [www.fm.usp.br/departamento/clinmed/emerclinica/artigos/Warfarincesar.PDF](http://www.fm.usp.br/departamento/clinmed/emerclinica/artigos/Warfarincesar.PDF)
14. [www.scielo.br/pdf/rbr/v46n6/07.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbr/v46n6/07.pdf)
15. [www.sosmarevan.com.br/imagens/BULA\\_MAREVAN.pdf](http://www.sosmarevan.com.br/imagens/BULA_MAREVAN.pdf)
16. [www.sosmarevan.com.br/artigos.asp](http://www.sosmarevan.com.br/artigos.asp)
17. [www.diagnosticosdaamerica.com.br/exames/tempo\\_atividade\\_protombina.shtml](http://www.diagnosticosdaamerica.com.br/exames/tempo_atividade_protombina.shtml)
18. [www.scielo.br/pdf/abc/v70n1/3377.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/v70n1/3377.pdf)
19. [www.cbc.org.br/autoavaliacao\\_tromboembolismo/18\\_anticoagulantes\\_orais.htm](http://www.cbc.org.br/autoavaliacao_tromboembolismo/18_anticoagulantes_orais.htm)
20. [www.farmaceuticovirtual.com.br/html/interamed.htm](http://www.farmaceuticovirtual.com.br/html/interamed.htm)
21. [publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6703/default2.asp?artigo=/abc/1996/6703/67030012.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6703/default2.asp?artigo=/abc/1996/6703/67030012.pdf)



RESUMO: Pacientes em uso de anticoagulantes orais são muito frequentes hoje nos laboratórios de análises clínicas. O fato se dá devido a necessidade de se encontrar o nível desejado de atividade anticoagulante. Vários fatores interferem na ação dos anticoagulantes, dentre eles, idade, sexo, interações medicamentosas, fatores patológicos, estado físico e dieta alimentar, que por consequência, dificultam na determinação da dose ideal para cada paciente. O teste que mais auxilia o clínico no ajuste da dose do medicamento é o tempo de protrombina (TP) expresso pela Razão Normalizada Internacional (RNI). É através do resultado deste exame que saberemos se o paciente está exposto a uma superdosagem do medicamento, o que poderá levá-lo a um quadro hemorrágico, ou com uma dosagem demasiadamente baixa, o que pode fazer com que o processo trombótico continue e progrida com o risco de uma embolia mortal.

Palavras-chaves: Anticoagulantes orais, Tempo de Protrombina (TP), Razão Normalizada Internacional (RNI).