

**NATALY CARVALHO OLIVEIRA**

**TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E  
ANTICOAGULAÇÃO ORAL – UM DESAFIO  
TERAPÊUTICO E LABORATORIAL**

**Belo Horizonte**

**Faculdade de Farmácia da UFMG**

**2010**

NATALY CARVALHO OLIVEIRA

# **TROMBOSE VENOSA PROFUNDA E ANTICOAGULAÇÃO ORAL – UM DESAFIO TERAPÊUTICO E LABORATORIAL**

Monografia apresentada ao II Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Luci Maria Sant'Ana Dusse

**Belo Horizonte**

***Faculdade de Farmácia da UFMG 2010***

## 1 INTRODUÇÃO

A hemostasia é resultante do equilíbrio perfeito entre proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes, na qual estão envolvidos os vasos, as plaquetas, as proteínas da coagulação e da fibrinólise e os anticoagulantes naturais. Todos estes componentes estão inter-relacionados, constituindo o sistema da coagulação, da anticoagulação e da fibrinólise. Muitos fatores, genéticos ou adquiridos, podem contribuir para romper este equilíbrio, levando a estados de hipo ou hipercoagulabilidade. Como manifestação de um estado de hipercoagulabilidade, a trombose constitui um problema clínico de considerável gravidade e morte ocasional (REIS et al., 2003).

A trombose venosa profunda (TVP) é uma doença de ocorrência multidisciplinar, caracterizada pela formação de trombos que resultam na oclusão total ou parcial de veias do sistema venoso profundo e, frequentemente, está associada a diversos fatores de riscos, que determinam seu aparecimento súbito em pacientes hígidos ou em consequência a outras condições clínicas e/ou cirúrgicas (FRANCO et al., 2006). A TVP constitui uma doença complexa e silenciosa que pode trazer sérias complicações quando não tratada de forma rápida e adequada, tendo como complicações mais graves a embolia pulmonar (EP) em sua fase aguda e, tardiamente, a síndrome pós-trombótica (SENA & GENESTRA, 2008).

O tromboembolismo pulmonar (TEP) e a TVP constituem um importante problema de saúde pública. Nos países ocidentais, estima-se uma incidência de 48 casos de TVP e de 23 casos de EP por ano para cada 100.000 habitantes (PEREIRA et al., 2008).

O uso de anticoagulantes orais na prevenção primária ou secundária de fenômenos tromboembólicos constitui uma prática comum na clínica médica (LOURENÇO et al., 1997). Essas drogas atuam inibindo a ação de duas enzimas responsáveis pela redução da epóxi-vitamina K a hidroquinona (vitamina KH<sub>2</sub>), que constitui um cofator essencial para o processo da gama carboxilação dos fatores VII, IX, X e II da coagulação (KLACK & CARVALHO, 2006).

A varfarina é o anticoagulante oral mais utilizado mundialmente. Apesar de ser utilizada na clínica médica há mais de 50 anos, é uma droga de manuseio difícil, com margem terapêutica muito estreita e está associada a variações individuais nas respostas às dosagens fixadas (LAVÍTOLA et al., 2009). Portanto, o nível de

anticoagulação varia de indivíduo para indivíduo e em um mesmo indivíduo, sendo influenciado por fatores genéticos e ambientais, podendo levar à proteção inadequada e recorrência do tromboembolismo ou à anticoagulação excessiva com o risco de hemorragia (SANTOS et al., 2006). A flutuação na intensidade dos níveis de anticoagulação é um fator de risco para os pacientes, tornando-se imprescindível a monitoração laboratorial do efeito anticoagulante da droga em intervalos regulares, modificando-se a dose, caso necessário, evitando-se assim as possíveis intercorrências (LOURENÇO et al., 1997).

A monitoração de pacientes em uso de anticoagulante oral é realizada através da determinação do tempo de protrombina (TP), expresso em razão normatizada internacional (RNI). A expressão em RNI foi proposta pela Organização Mundial da Saúde visando uniformizar os resultados, pois leva em consideração a sensibilidade da tromboplastina utilizada no ensaio, uma vez que essa foi previamente comparada a uma tromboplastina padrão. Dessa forma, os resultados de TP tornam-se comparáveis, independente da procedência da tromboplastina utilizada. Cabe ao laboratório tomar os cuidados especiais em todas as etapas do exame, tendo como objetivo a tentativa de excluir os fatores interferentes, mantendo a precisão e a exatidão inerentes ao teste (REIS et al., 2005).

Sendo assim, o objetivo geral desta monografia foi rever a fisiopatologia da trombose venosa profunda, bem como a importância da monitoração laboratorial da anticoagulação oral, por meio do tempo de protrombina expresso em RNI, para tratamento e/ou prevenção dessa doença.

## 2 HEMOSTASIA

O termo hemostasia refere-se ao processo que visa manter o sangue líquido dentro do espaço vascular, bem como interromper sangramentos provenientes de lesão vascular, evitando a trombose e a hemorragia (MANN et al., 2009). O êxito da hemostasia resulta do equilíbrio perfeito entre componentes pró-coagulantes e anticoagulantes, na qual estão envolvidos os vasos, as plaquetas, as proteínas da coagulação e da fibrinólise e os anticoagulantes naturais (REIS et al., 2003).

O equilíbrio funcional dos diferentes componentes da hemostasia é garantido por uma variedade de mecanismos, envolvendo interações entre proteínas, respostas celulares complexas e regulação de fluxo sanguíneo. Após uma lesão vascular, imediatamente ocorre a interação das plaquetas com componentes do endotélio vascular e com proteínas plasmáticas como o fator de von Willebrand, resultando na formação do tampão plaquetário, cujo efeito hemostático é transitório. As proteínas da coagulação formarão fibrina, que reforçará o tampão plaquetário. Finalmente, o sistema fibrinolítico irá dissolver o trombo gradualmente, a fim de restaurar o fluxo sanguíneo normal. Didaticamente, distinguem-se duas fases da hemostasia, a primária e a secundária (FRANCO, 2004).

### 2.1 HEMOSTASIA PRIMÁRIA

Os eventos que envolvem o vaso sanguíneo e as plaquetas constituem a hemostasia primária. Diversos mecanismos de controle da ativação plaquetária garantem que, em situações em que não ocorre injúria ou estresse endotelial, normalmente não ocorra agregação plaquetária (MEIS & LEVY, 2007). Quando o endotélio de revestimento é lesado, o compartimento extravascular e o sangue interagem produzindo rapidamente no local uma vigorosa resposta de forma a atenuar a perda de sangue e iniciar o processo de reparação vascular (MANN et al., 2009).

A resposta primária inclui a vasoconstrição reflexa mediada pelo sistema nervoso central, o contato, adesão e difusão das plaquetas no local lesado, seguida da liberação do conteúdo de seus grânulos e agregação, formando o tampão plaquetário que inicialmente fecha a lesão vascular. Em seguida, ocorre a ativação do mecanismo da coagulação (LORENZI, 2006).

## 2.2 HEMOSTASIA SECUNDÁRIA

A hemostasia secundária inclui os eventos que envolvem os fatores da coagulação e o sistema fibrinolítico. A formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial representa processo crítico para a manutenção da integridade vascular, envolvendo complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina que, por proteólise, converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel. Progressos significativos ocorreram nas últimas décadas, concernentes à compreensão da fisiologia desse sistema e dos mecanismos que o regulam (FRANCO, 2004).

Na década de 1960 dois grupos propuseram um modelo de “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação do sangue. Nesse modelo, a coagulação ocorre por meio de uma sequência de passos em que a ativação de um fator leva à ativação do outro, resultando em uma explosão de geração de trombina. O esquema divide a coagulação em duas vias distintas, a via intrínseca e a via extrínseca, iniciadas pelos FXII e FT/FVII respectivamente. Ambas as vias convergem no ponto de ativação do FX (“via final comum”) (HOFFMAN & MONROE, 2007).

Na via extrínseca, o fator tecidual (FT) combina-se com o FVIIa, ativando diretamente o FX. Na via intrínseca, a ativação do FXII ocorre quando o sangue entra em contato com as fibras de colágeno do subendotélio carregadas negativamente. Tal processo é denominado “ativação por contato” e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular. O FXIIa ativa o FXI, iniciando a cascata de coagulação da via intrínseca (LAFFAN & MANNING, 2006).

Atualmente, a divisão do sistema de coagulação do sangue em intrínseco e extrínseco é entendida como inadequada do ponto de vista da fisiologia da coagulação, tendo em vista que tal divisão não ocorre *in vivo* (HOFFMAN & MONROE, 2007).

Alterações conceituais ocorreram desde a descrição do modelo da cascata no que diz respeito à importância relativa das duas vias de ativação da coagulação. Considerando a gravidade das manifestações hemorrágicas, decorrentes das deficiências dos fatores VIII e IX envolvidos na via intrínseca e relacionados às hemofilias A e B, respectivamente, postulou-se no passado que a via intrínseca teria maior relevância na fisiologia da coagulação (FRANCO, 2004). Sabe-se, hoje, que o FXI não é essencial para a geração de trombina, como são os fatores VIII e IX e sua

deficiência pode ou não estar associada à hemorragia. Além disso, a deficiência do fator XII, bem como da pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular não resulta em hemorragia significativa (HOFFMAN & MONROE, 2007).

Os fatores envolvidos na via intrínseca, portanto, não têm importância primária na geração de FIXa durante o processo hemostático normal, que sucede a injúria vascular. Por outro lado, a deficiência de FVII está associada a um quadro hemorrágico similar à hemofilia (FRANCO, 2004). Em conjunto, esses dados demonstram que a ativação do FIX não depende exclusivamente da via intrínseca e indicam que a atividade do complexo FT/FVIIa é o principal evento inicial da hemostasia *in vivo*, ativando não só o FX mas também o FIX. No entanto, ainda não está claro por que a via extrínseca intacta não poderia compensar a falta de FIX ou FVIII e prevenir os sangramentos que ocorrem nas hemofilias (HOFFMAN & MONROE, 2007).

Recentemente, HOFFMAN & MONROE (2007) propuseram um novo modelo de coagulação baseado em células. Esse modelo admite que a dinâmica do sistema de coagulação do sangue esteja associada a três complexos enzimáticos pró-coagulantes, os quais envolvem serinoproteases dependentes de vitamina K (fatores II, VII, IX e X) associadas a cofatores (FV e FVIII), todos localizados em uma superfície de membrana contendo fosfolípidos.

A atividade dessas proteínas é dependente de receptores de superfície específicos e fosfolípidos, ambos presentes na superfície das plaquetas, bem como das células endoteliais. As plaquetas contribuem com um expressivo número de sítios na membrana e, quando ativadas, expressam sítios de ligação para os complexos pró-coagulantes. Adicionalmente, íons cálcio são necessários em diversos passos das reações de coagulação (LAFFAN & MANNING, 2006).

MANN et al. (2009) postularam que o cofator reunido com a protease sobre a superfície de uma membrana contribui significativamente para a transformação do substrato, resultando em um rendimento de 105 a 109 vezes maior.

Dessa forma, a nova teoria da coagulação do sangue propõe três fases distintas: iniciação, amplificação e propagação. A fase de iniciação ocorre após o dano vascular, com a formação do complexo FT/FVIIa, levando à produção de uma pequena quantidade de trombina. A trombina formada ativa plaquetas e cofatores durante a fase de amplificação. Na fase de propagação ocorre a explosão de geração de trombina com a formação do complexo protrombinase. Apesar de cada etapa do modelo baseado em células ter sido descrita como um isolado conjunto de reações, elas

devem ser vistas como uma contínua sobreposição de eventos. As três fases da coagulação são descritas, detalhadamente, a seguir (HOFFMAN & MONROE, 2007).

### **2.2.1 Fase de iniciação**

A resposta inicial hemostática é desencadeada pelo fator tecidual (FT), mediante sua expressão e exposição ao espaço intravascular no local da lesão. O FT é uma proteína transmembrana que atua como receptor e cofator para o FVII, estando presente no subendotélio vascular, nos fibroblastos, bem como em outros tipos celulares (HOFFMAN & MONROE, 2007).

O FVII ativado normalmente circula no sangue em baixas concentrações. O FVIIa é capaz de se ligar ao FT, assim como o FVII, que após a ligação é rapidamente convertido em FVIIa. O complexo FT/FVIIa resultante (complexo “tenase” extrínseco) catalisa a ativação do FX e do FIX. O FXa e o FIXa formados têm funções distintas no processo da coagulação. O FIXa não desempenha um papel significativo na fase de iniciação da coagulação (HOFFMAN & MONROE, 2007). O FXa, ativado pelo complexo FT/FVIIa e associado ao seu cofator (FVa), formará o complexo protrombinase (FXa/FVa) que irá gerar uma pequena quantidade de trombina. Esta não é suficiente para clivar o fibrinogênio em fibrina, mas é importante para a amplificação do sinal e a subsequente explosão de geração de trombina (MEIS & LEVY, 2007).

Esta fase é negativamente regulada pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e pela antitrombina (AT, anteriormente chamada de antitrombina III). O TFPI neutraliza o FXa quando ele está em complexo com FT/FVIIa e exerce efeito inibitório sobre esse complexo. A antitrombina neutraliza o FXa inicialmente formado e a trombina gerada nesta fase (TANAKA et al., 2009).

### **2.2.2 Fase de amplificação**

Na fase de amplificação a trombina inicialmente formada ativa plaquetas e cofatores exigidos para a apresentação do complexo “tenase” intrínseco (FIXa/FVIIIa) e protrombinase (FXa/FVa) para conduzir a subsequente fase de propagação (MANN et al., 2009).

A pequena quantidade de trombina gerada é responsável por: (1) ativação das plaquetas, (2) ativação do FV, (3) ativação do FVIII e dissociação do FVIII do fator de



von Willebrand e (4) ativação do FXI (HOFFMAN & MONROE, 2007). No momento da ativação plaquetária ocorre a liberação de FV parcialmente ativo dos grânulos plaquetários. A ativação desse fator é concluída pela trombina (MEIS & LEVY, 2007).

### **2.2.3 Fase de propagação**

As plaquetas fornecem a superfície primária para a explosão de geração de trombina necessária para a hemostasia eficaz durante a fase de propagação. Uma vez que as plaquetas são ativadas, os cofatores (FVa e FVIIIa) são rapidamente localizados em sua superfície. O FIXa formado pelo complexo “tenase extrínseco” (FT/FVIIa) pode difundir pelo plasma e alcançar a superfície das plaquetas ativadas. Da mesma forma, o FXI ativado pela trombina também se liga à superfície das plaquetas, ignorando a necessidade de FXIIa. O FXIa na superfície plaquetária promove a ativação de mais FIX para FIXa (HOFFMAN & MONROE, 2007). O FVIIIa serve como um cofator para FIXa, formando o complexo “tenase” intrínseco (FIXa/FVIIIa), que ativa o FX para FXa. O FXa associa-se ao seu cofator (FVa), formando o complexo protrombinase, propiciando na superfície plaquetária uma explosão de geração de trombina de magnitude suficiente para produzir um coágulo de fibrina estável (TANAKA et al., 2009).

Um importante aspecto dessas reações é que a geração do FXa pelo complexo “tenase” intrínseco (FIXa/FVIIIa) é em torno de 50 vezes mais eficiente que pelo complexo “tenase” extrínseco (FT/FVIIa), sendo responsável por mais de 90% do FXa (MANN et al., 2009). A grande quantidade de trombina gerada na superfície da plaqueta é responsável pela estabilização do coágulo hemostático. A trombina ativa o FXIII que, por sua vez, estabiliza o coágulo de fibrina (HOFFMAN & MONROE, 2007).

### **2.2.4 Anticoagulantes naturais**

A atividade das proteases envolvidas na ativação da coagulação é regulada por diversas proteínas inibitórias, que atuam como anticoagulantes naturais, como o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a antitrombina (AT), a proteína C (PC) e a proteína S (PS) (FRANCO, 2004).

A primeira proteína inibidora a tornar-se ativa é o TFPI, uma proteína produzida pelas células endoteliais, que rapidamente suprime o complexo FT/FVIIa que inicia a

coagulação junto com o FXa, de modo que a coagulação daí em diante depende apenas da pequena quantidade de trombina já formada. A ligação do FXa é necessária para que o TFPI exerça seu papel inibitório sobre o complexo FT/FVIIa (LAFFAN & MANNING, 2006).

A AT é o inibidor primário da trombina e também exerce efeito inibitório sobre diversas outras enzimas da coagulação, incluindo o FIXa, o FXa e o FXIa. Adicionalmente, a AT acelera a dissociação do complexo FT/FVIIa e impede sua re-associação eliminando, dessa forma, qualquer atividade enzimática pró-coagulante excessiva ou indesejável. A molécula de heparan sulfato e a heparina aceleram as reações catalisadas pela AT (FRANCO, 2004).

Outra importante via de anticoagulação do sangue é o sistema da PC ativada. A PC é uma glicoproteína dependente de vitamina K que ocorre naturalmente no plasma na forma inativa e é ativada pelo complexo trombina/trombomodulina na superfície da célula endotelial. Quando a trombina livre plasmática liga-se ao seu receptor endotelial trombomodulina, a PC é preferencialmente ativada para PCa. Esse mecanismo transforma a trombina de proteína primariamente pró-coagulante em anticoagulante. A PCa inativa o FVa e o FVIIIa, dois cofatores críticos na propagação de geração de trombina. A PS funciona como um cofator para a atividade enzimática da PCa (TANAKA et al., 2009).

Em condições fisiológicas, na ausência de lesão vascular, há predomínio dos mecanismos anticoagulantes sobre os pró-coagulantes mantendo, desta forma, a fluidez do sangue e preservando a integridade vascular. Por outro lado, a perda do equilíbrio dinâmico das reações da coagulação tem como consequência clínica o aparecimento de distúrbios hemorrágicos ou trombóticos (FRANCO, 2004).

### **2.2.5 Sistema fibrinolítico**

O sistema fibrinolítico é composto por diversas substâncias ativadoras e inibidoras que regulam a geração de plasmina, uma enzima ativa produzida a partir de uma pró-enzima inativa (plasminogênio), que tem por função clivar a fibrina em produtos de degradação solúvel. O plasminogênio é ativado em plasmina em resposta aos ativadores fisiológicos do plasminogênio, o ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA) e o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA) (FRANCO, 2004). Os ativadores de plasminogênio, por sua vez, são regulados pelos inibidores de

ativação do plasminogênio (PAI), cujo principal representante é o inibidor da ativação do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). A ação da plasmina é inibida diretamente pela  $\alpha_2$ -antiplasmina (HOFFMAN & MONROE, 2007).

A plasmina cliva a fibrina em resíduos específicos de lisina e arginina, resultando na dissolução do coágulo de fibrina, sendo que os resíduos de lisina expostos aumentam a ativação adicional do plasminogênio em plasmina. O inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI) é um zimogênio plasmático, ativado pela trombina e plasmina, capaz de inibir a fibrinólise por remover resíduos de lisina da molécula de fibrina durante o processo de lise do coágulo e, assim, inibir a atividade do cofator da fibrina parcialmente degradada na ativação do plasminogênio (HOFFMAN & MONROE, 2007).

A fibrinólise é essencial para a remoção de coágulos durante o processo de cicatrização da ferida e para a remoção de coágulos intravasculares que obstruem a luz do vaso e comprometem a hemostasia. A deposição intravascular de fibrina está associada ao desenvolvimento da aterosclerose. Dessa forma, a eficácia da hemostasia *in vivo* não depende somente das reações pró-coagulantes, mas também do processo fibrinolítico (HOFFMAN & MONROE, 2007).

### 3 HIPERCOAGULABILIDADE

Distúrbios no equilíbrio natural entre os sistemas pró-coagulantes e anticoagulantes devido a fatores genéticos ou adquiridos podem resultar em quadros de hipocoagulabilidade (hemorragia) ou hipercoagulabilidade (trombose) (SANTANA, 2006). A trombose pode ser induzida por excesso de função dos fatores pró-coagulantes ou pela deficiência de proteínas anticoagulantes em suprimir a resposta da coagulação (TANAKA et al., 2009).

O termo trombofilia tem sido empregado para qualquer condição, adquirida ou congênita, que se associa à maior predisposição para a ocorrência de eventos trombóticos. As manifestações clínicas da trombofilia podem variar desde aumentos discretos ou moderados da tendência à trombose venosa até as formas progressivas e de difícil tratamento do evento vaso-oclusivo. Esses estados pró-trombóticos podem ser hereditários, adquiridos ou mistos, quando resultam de interações de fatores ambientais e fatores genéticos predisponentes (LORENZI, 2006).

#### 3.1 TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

A trombose venosa profunda (TVP), doença multifatorial, é uma entidade frequente e grave, constituindo um importante problema de saúde pública (PEREIRA et al., 2008).

A TVP consiste no desenvolvimento de um coágulo, também chamado de trombo, dentro de um vaso sanguíneo venoso com conseqüente reação inflamatória do vaso, podendo ocorrer obstrução parcial ou total da luz e interrupção do fluxo sanguíneo (SENA & GENESTRA, 2008). O trombo é formado por uma massa intravascular de fibrina e células sanguíneas, sendo os trombos venosos, originados em regiões de estase, compostos por um grande número de eritrócitos, fibrina, mas relativamente poucas plaquetas (trombos vermelhos) (SCHIFFMAN, 2004).

Há mais de 150 anos, Rudolph Virchow propôs que a fisiopatologia do trombo envolvia três fatores inter-relacionados, denominada a tríade de Virchow: alterações na parede do vaso, alterações do fluxo sanguíneo e alterações na coagulabilidade do sangue (SCHIFFMAN, 2004).

A TVP pode ocorrer em qualquer veia do sistema venoso profundo: seios

venosos do cérebro, veias viscerais e veias dos membros, ocorrendo com maior frequência nos membros inferiores e pelve (MAFFEI et al., 2004). Os sintomas clínicos da TVP incluem inchaço, dor e descoloração da extremidade afetada. Algumas vezes, a doença ocorre de forma assintomática e a primeira manifestação clínica pode ser a embolia pulmonar (HAAS et al., 2009).

### **3.1.1 Fatores de risco**

A TVP resulta de interações complexas de fatores de riscos, genéticos e adquiridos, levando ao desenvolvimento do trombo, sendo desta forma, considerada uma doença multifatorial. Isto explica o fato de ocorrer TVP em pacientes sem nenhum fator de risco evidente (SENA & GENESTRA, 2008).

A hipótese de herança genética trombofílica deve ser levantada em pacientes com trombozes venosas graves recorrentes, história familiar de trombose, idade inferior a 45 anos no primeiro evento trombótico ou a presença de trombose sem fator de risco aparente, assim como em mulheres com história de abortos múltiplos ou partos prematuros. Por sua vez, o estado adquirido deve ser considerado nos pacientes acamados por tempo prolongado, pacientes submetidos a grandes cirurgias e na presença de doenças auto-imunes ou neoplasias (MEIS & LEVY, 2007).

Os fatores de risco adquiridos para trombose incluem: cirurgia, trauma, imobilização prolongada, uso de anticoncepcionais, reposição hormonal, tabagismo, gravidez e pós-parto, idade avançada, obesidade, neoplasias, doenças mieloproliferativas, trombose prévia, anticorpos antifosfolípidos, resistência à proteína C não relacionada à mutação do gene e hiperhomocisteinemia (MEIS & LEVY, 2007).

Os hormônios femininos exógenos utilizados para contracepção ou para terapia hormonal (TH) no climatério estão associados a aumento de risco para TEV, principalmente por provocarem alterações pró-coagulantes na hemostasia. Este risco não é cumulativo e parece ser maior no primeiro ano de uso. A dose de estrogênio, o tipo de estrogênio e progestagênio utilizados, a via de administração hormonal e os fatores de risco hereditários para trombose de cada paciente interferem no risco final para a ocorrência de trombose venosa. Sendo assim, a experiência clínica mostra que o uso de contraceptivo oral aumenta o risco de doenças tromboembólicas, principalmente em associação com outros fatores de riscos genéticos e/ou adquiridos (VIEIRA et al., 2007).

Dentre os fatores de risco genéticos que contribuem para o desenvolvimento de TVP estão a mutação no gene do FV (FV Leiden), mutação no gene da protrombina (FII), mutação homocigótica no gene da metilenotetrahidrofolato redutase, deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, disfibrinogemias, homocistinúria homocigótica e aumento nos níveis dos fatores VIII, IX e fibrinogênio (MEIS & LEVY, 2007).

### **3.1.2 Complicações**

A complicação aguda mais grave da TVP, e que pode ser fatal, é a embolia pulmonar (EP), que consiste no desprendimento de todo trombo ou de um fragmento do mesmo, formando um êmbolo, que pode alojar-se nos pulmões (SENA & GENESTRA, 2008).

O termo tromboembolismo venoso (TEV) é utilizado quando refere-se a TVP e EP conjuntamente (MAFFEI et al., 2004). O tromboembolismo venoso é a terceira doença cardiovascular mais comum, depois da doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral (AVC). O risco de mortalidade associado ao TEV é substancial, cerca de 12% dos eventos de TEV em pacientes hospitalizados são fatais. Na Europa, a EP causa mais de meio milhão de mortes todos os anos. Isso é mais do que o dobro do número de pessoas que morrem de AIDS, câncer de mama, câncer de próstata e em acidentes de trânsito juntos (HAAS et al., 2009).

Outra complicação da TVP, além da EP, é a síndrome pós-trombótica. Esta ocorre numa fase tardia e pode resultar em insuficiência venosa crônica. Outra complicação, embora rara, é a hipertensão pulmonar crônica, que pode ocorrer principalmente em casos de embolias pulmonares repetidas (MAFFEI et al., 2004).

A recorrência de episódios trombóticos após a TVP de membros inferiores é frequente. Cerca de 20% dos pacientes sofrem um evento tromboembólico recorrente e 20 a 50% desenvolvem a síndrome pós-trombótica dentro de dois anos (SANTANA, 2006). A trombopprofilaxia em pacientes com alto risco, ao invés do tratamento de TVP após seu desenvolvimento, é o melhor método para minimizar os riscos dessas complicações (HAAS et al., 2009).

### 3.1.3 Diagnóstico

Apesar da importância do exame clínico nos pacientes com suspeita de TVP, o diagnóstico clínico isoladamente é pouco confiável e, assim, devem ser feitos exames específicos ou utilizar métodos auxiliares de diagnóstico para se confirmar a TVP, evitando-se o tratamento anticoagulante desnecessário, já que o mesmo não é isento de complicações (MAFFEI et al., 2004). Dentre os exames e métodos auxiliares para confirmar o diagnóstico da TVP estão os exames de imagem como a ultrassonografia venosa e venografia e a dosagem sérica de dímero-D (HAAS et al., 2009).

### 3.1.4 Tratamento

Após o diagnóstico clínico, a terapia profilática antitrombótica é geralmente necessária para prevenir a recorrência de trombose e reduzir a morbidade e mortalidade por oclusão vascular (TANAKA et al., 2009). Os medicamentos mais utilizados para o tratamento da trombose são as heparinas e os anticoagulantes orais denominados antagonistas da vitamina K (HAAS et al., 2009).

O tratamento da trombose venosa é iniciado com heparinização por via parenteral com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular nos primeiros 5 a 7 dias, seguida da introdução no primeiro ao terceiro dia de anticoagulante oral, sendo a varfarina o mais frequentemente prescrito. Uma vez estabelecidos os efeitos terapêuticos da varfarina, o tratamento é mantido durante um período mínimo de 3 a 6 meses se os fatores causais forem removidos ou quando se trata do primeiro episódio trombótico (HAMBLETON, 2005). Caso permaneçam fatores de risco ou associação com fatores permanentes, como nas deficiências do sistema anticoagulante natural ou outras trombofilias, bem como nas reincidências, a tendência é a manutenção permanente da anticoagulação oral (ROSENFELD, 2004).

## **4 ANTICOAGULANTES ORAIS**

Nos últimos anos, o uso de anticoagulantes orais teve sua indicação ampliada e validada por diversos estudos clínicos, especialmente na cardiologia (ESMERIO et al., 2009). As principais indicações para o uso de anticoagulantes orais constituem a fibrilação atrial, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombofilias e próteses de valva cardíaca (LEIRIA et al., 2010).

Os anticoagulantes orais são representados pelos derivados cumarínicos e indandiônicos, denominados antagonistas da vitamina K e, constituem a principal classe de drogas para anticoagulação oral no mundo. Dentre os derivados cumarínicos estão o dicumarol, varfarina, femprocumona e o acenocumarol. A fenindiona e a anisindiona constituem-se os anticoagulantes orais derivados da indandiona (PEREIRA, 2006). Apenas os derivados da cumarina são amplamente utilizados, em especial a varfarina, sendo os demais raramente prescritos, em virtude de suas propriedades farmacológicas menos favoráveis ou maior toxicidade (HAMBLETON, 2005).

Atualmente, no Brasil, os dois principais antagonistas da vitamina K aprovados para uso clínico são a varfarina e a femprocumona. Ambos têm sido utilizados na prática médica há mais de 50 anos. O acenocumarol, um anticoagulante oral de meia-vida menor, não está disponível para uso em nosso país. A varfarina difere da femprocumona principalmente por possuir meia-vida mais curta, de 36 a 42 horas (LEIRIA et al., 2010). Dessa forma, a varfarina é mais frequentemente prescrita devido às suas propriedades farmacológicas favoráveis, como início e duração de ação com boa biodisponibilidade e pela facilidade de reversão dos seus efeitos (SILVESTRE et al., 2009).

### **4.1 VARFARINA**

#### **4.1.1 História**

O trevo doce foi plantado no início do século XX nas planícies de Dakota e no Canadá em virtude da sua capacidade de crescer em solos pobres e substituir o milho como silagem (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003). O uso clínico dos cumarínicos



remonta à descoberta de uma substância anticoagulante formada na forragem de trevo doce estragado. Essa substância produzia no gado uma deficiência de protrombina plasmática, com conseqüente doença hemorrágica. O agente tóxico foi identificado como bis-hidroxycumarina e sintetizado com o nome de dicumarol (HAMBLETON, 2005).

Em 1948, foi introduzido um congênere sintético mais potente, que passou a ser utilizado com rodenticida extremamente eficaz, sendo o composto denominado varfarina. Este nome constitui um acrônimo derivado do nome do detentor da patente, a Wiconsin Alumni Research Foundation, acrescido do sufixo *arina* derivado da cumarina. O potencial de uso da varfarina como agente terapêutico para a doença tromboembólica foi reconhecido, mas não amplamente aceito, em parte devido ao temor de toxicidade inaceitável. Entretanto, em 1951, um recruta do exército americano sobreviveu a uma tentativa de suicídio com doses maciças de uma preparação de varfarina utilizada para controle de roedores. Desde então, esses anticoagulantes tornaram-se a base para a prevenção da doença tromboembólica e são administrados anualmente a milhares de pacientes. A varfarina é o protótipo dos anticoagulantes orais e o mais frequentemente prescrito (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003).

#### **4.1.2 Química**

A característica essencial para atividade anticoagulante dos cumarínicos é o núcleo de 4-hidroxycumarina, com um substituto de carbono não-polar na posição 3. A varfarina contém um átomo assimétrico de carbono no grupo substituinte e está disponível para uso clínico em mistura racêmica, composta de dois isômeros ópticos, na qual o enantiômero S tem ação anticoagulante mais potente que o enantiômero R (PEREIRA, 2006). A varfarina corresponde à 3-( $\alpha$ -acetoniilbenzil)-4-hidroxycumarina e, em geral, é administrada na forma de sal sódico (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2008).

#### **4.1.3 Farmacocinética**

A varfarina é rápida e quase completamente absorvida por via oral, podendo ser detectada no plasma dentro de 1 hora após a sua administração, atingindo concentrações máximas sanguíneas dentro de 2 a 8 horas. A presença de alimento no trato gastrintestinal pode diminuir sua taxa de absorção (MAJERUS & TOLLEFSEN,

2003).

A varfarina liga-se quase que completamente (99%) às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina. É biotransformada em metabólitos inativos pelo fígado, que são excretados na urina e nas fezes. Sua meia-vida varia de 25 a 60 horas, com média de cerca de 40 horas e sua ação permanece por dois a cinco dias (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003). A varfarina atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno, mas em pequenas quantidades (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2008).

#### **4.1.4 Farmacodinâmica**

Os fatores da coagulação II, VII, IX e X e as proteínas anticoagulantes C e S são sintetizados no fígado e são biologicamente inativos (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003). Para que se tornem ativos é necessário que ocorra a gama carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico aminoterminais, conferindo a essas proteínas propriedades de ligação ao cálcio e adesão aos fosfolípidos de superfície, acelerando o processo de coagulação (KLACK & CARVALHO, 2006).

A vitamina K na forma reduzida, denominada hidroquinona (KH<sub>2</sub>), atua como cofator essencial para o processo da gama carboxilação dos fatores de coagulação. Neste processo, a KH<sub>2</sub> é oxidada a epóxi-vitamina K e a seguir retorna a KH<sub>2</sub> pela ação da vitamina K epóxido-redutase, completando o ciclo da vitamina K (KLACK & CARVALHO, 2006).

A vitamina K epóxido-redutase constitui um complexo enzimático formado por duas proteínas sintetizadas no retículo endoplasmático, a epóxido-redutase microssômica e um membro da família gênica da glutatona S-transferase (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003). A varfarina inibe a ação da vitamina K epóxido-redutase, reduzindo a quantidade de vitamina K na forma reduzida disponível, limitando o processo de carboxilação dos fatores II, VII, IX e X (KLACK & CARVALHO, 2006).

A inibição da vitamina K epóxido-redutase pela varfarina é competitiva, refletindo a semelhança estrutural entre a varfarina e a vitamina K sendo, dessa forma, denominada antagonista da vitamina K (AVK) (RANG et al., 2004).

As doses terapêuticas da varfarina diminuem a quantidade total de cada um dos fatores da coagulação dependentes de vitamina K e sintetizados pelo fígado em 30 a 50%. Além disso, as moléculas secretadas estão subcarboxiladas, resultando em redução da atividade biológica (10 a 40% do normal). A varfarina não exerce qualquer

efeito sobre a atividade dos fatores totalmente carboxilados presentes na circulação (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003).

O início da ação da varfarina depende da meia-vida dos fatores de coagulação. O FVII, que possui meia-vida de 6 horas, é o primeiro a ser afetado, seguido dos fatores IX, X e II, com meias-vidas de 24, 36 e 50 horas, respectivamente. Devido às meias-vidas longas de alguns dos fatores da coagulação, em particular do FII, o efeito antitrombótico total após a instituição da terapia com varfarina só é atingido depois de vários dias. No entanto, o tempo de protrombina (TP) usualmente mostra-se prolongado logo após a administração da varfarina, em virtude da redução rápida do FVII que possui meia-vida mais curta (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003).

#### **4.1.5 Efeitos adversos**

As complicações mais importantes e frequentes que podem ocorrer com o uso da varfarina são as hemorragias. Estudos prospectivos que avaliaram essas complicações mostraram frequência de sangramentos considerados maiores que variaram de 0,4 a 12% (SILVESTRE et al., 2009). A reversão do efeito da varfarina é obtida por diversas medidas, de acordo com a urgência da situação, desde a simples suspensão da droga, a administração de vitamina K ou a administração de plasma fresco congelado ou de complexo protrombínico (HAMBLETON, 2005).

A varfarina pode atravessar a placenta, causar teratogênese e distúrbio hemorrágico no feto, não devendo ser administrada durante a gestação (HAMBLETON, 2005).

Outra complicação importante do uso de varfarina, que ocorre com frequência de 0,01 a 0,1% dos casos, é a necrose de pele e tecido celular subcutâneo. As proteínas anticoagulantes naturais C e S e o FVII possuem meia-vida curta em relação aos demais fatores envolvidos na pró-coagulação. Como consequência, a redução não contrabalanceada dessas proteínas no início do tratamento induz a um estado pró-trombótico, no qual podem surgir as lesões necróticas entre o terceiro e sexto dia de uso do anticoagulante oral em 90% dos casos, tornando-se mais comum nos pacientes que apresentam deficiência parcial da proteína C ou da proteína S. Isto leva à recomendação do uso concomitante de heparina nos primeiros dias de tratamento com a varfarina (SILVESTRE et al., 2009).

Outras reações adversas incluem reações de hipersensibilidade, icterícia

colestática, hepatite, vasculites, náuseas e vômitos, diarreia, alopecia, etc. A ocorrência de uma nova trombose na vigência do tratamento, quando a dose da varfarina está subestimada, é da ordem de 3 a 15% nos casos de TEV (SANTOS et al., 2006).

#### **4.1.6 Potencialização e inibição da ação anticoagulante**

O efeito terapêutico da varfarina varia de indivíduo para indivíduo, dependendo de fatores genéticos e ambientais que influenciam sua absorção, farmacocinética e farmacodinâmica (SILVESTRE et al., 2009).

Os fatores genéticos incluem mutações no gene da enzima do citocromo P450 2C9, que podem reduzir as necessidades de varfarina em seus portadores e a mutação do gene do FIX, que pode aumentar o risco de sangramento durante o tratamento. Há, ainda, uma resistência à varfarina de origem genética, que pode aumentar a necessidade de sua dose em até 20 vezes para que se alcance o efeito anticoagulante desejado (SANTOS et al., 2006).

Muitas medicações interagem com a varfarina potencializando ou reduzindo seu efeito, interferindo substancialmente na eficácia e segurança da terapêutica. Estes efeitos são causados pela redução da ligação do anticoagulante com a albumina ou por inibição ou aceleração do seu *clearance* (VILLELA, 2007).

As drogas que prolongam ou intensificam o efeito anticoagulante da varfarina incluem a sulfimpirazona, aspirina, oxifenilbutazona, fenilbutazona, dissulfiram, clofibrato, dextrotiroxina, esteróides anabólicos e androgênicos, metronidazol, sulfametoxazol com trimetoprim, cimetidina, hidrato de cloral, cloranfenicol, glucagon, heparina, ácido mefenâmico, fenitoína, quinidina e intoxicação aguda pelo álcool (PEREIRA, 2006).

Dentre as drogas que diminuem a resposta da varfarina incluem os barbitúricos, glutetimida, rifampicina, colestiramina, carbamazepina, diuréticos, alopurinol, griseofulvina, contraceptivos orais, analgésicos opióides, antiácidos, laxativos, drogas anticolinérgicas e vitamina C em doses elevadas (PEREIRA, 2006).

O efeito anticoagulante também pode ser reduzido com o consumo excessivo de vitamina K na dieta alimentar. As principais fontes de vitamina K são os vegetais e óleos, sendo esses os responsáveis pelo aumento da absorção da filoquinona (K1), forma predominante da vitamina K. Os alimentos folhosos verde escuros, os preparados à base de óleo, oleaginosas e frutas como o kiwi, abacate, uva, ameixa e

figo contêm teores significantes de vitamina K, enquanto que os cereais, grãos, pães e laticínios possuem teores discretos. Todo paciente deve ser orientado a evitar a ingestão de grandes quantidades dos alimentos ricos em vitamina K, devendo-se levar em consideração que as gorduras não possuem o valor nutritivo dos vegetais, sendo o alvo principal a ser reduzido na dieta alimentar (KLACK & CARVALHO, 2006).

A deficiência de vitamina K proveniente de dieta inadequada, doenças do intestino delgado e uso prolongado de antibióticos, pode aumentar a resposta ao anticoagulante (PEREIRA, 2006). A ingestão diária de aproximadamente 1 µg por quilo de peso é considerada a mais segura para se obter a concentração estável da vitamina K, suficiente para proporcionar a eficácia no tratamento (KLACK & CARVALHO, 2006).

Certas situações clínicas podem aumentar ou reduzir a resposta à varfarina. As situações que inibem a eficácia do anticoagulante são edema, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipotireoidismo e síndrome nefrótica (VILLELA, 2007). Portadores de disfunção hepática são mais susceptíveis à varfarina por terem produção deficiente dos fatores da coagulação. Estados hipermetabólicos, como febre e hipertireoidismo, doenças consuptivas, insuficiência renal, diarréia prolongada, desidratação e aumento da ingestão de álcool exacerbam a ação da varfarina (KLACK & CARVALHO, 2006).

#### **4.1.7 Contraindicações**

As contraindicações para a anticoagulação incluem as discrasias sanguíneas associadas à hemorragia ou trombocitopenia, aneurismas cerebrais e dissecções, hemorragia cerebral comprovada ou suspeitada, hipertensão arterial não controlada, ulcerações e lesões ativas do trato gastrointestinal e urinário, cirurgias neurológicas, oftalmológicas e urológicas recentes, traumas recentes, alcoolismo crônico e insuficiência hepática (SILVESTRE et al., 2009).

A idade, por si só, não constitui contraindicação. No entanto, deve-se dar especial atenção à dose estipulada e ao controle terapêutico no idoso, uma vez que há um aumento da disponibilidade do anticoagulante, pela redução da concentração de albumina sérica, do metabolismo hepático e da excreção renal, sendo a dose prevista menor para uma anticoagulação eficaz. O risco de queda acidental, acidente vascular cerebral hemorrágico e outras complicações são também potencialmente maiores nesse grupo de pacientes, o que exige atenção especial durante o tratamento (SILVESTRE et al., 2009).

#### 4.1.8 Indicações clínicas

A varfarina é utilizada para prevenir a progressão ou recidiva da trombose venosa profunda aguda ou da embolia pulmonar. Usualmente o tratamento é iniciado após administração de heparina por um curto período. Além disso, é eficaz na prevenção da tromboembolia venosa em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica ou ginecológica, bem como na embolização sistêmica em pacientes com infarto agudo do miocárdio, próteses de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial crônica (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003).

O tempo ideal para a manutenção da terapêutica anticoagulante depende da avaliação do risco de sangramento, bem como de recorrência de trombose (VILLELA, 2007).

Pacientes com fator de risco transitório, com TVP de panturrilha ou desencadeada por doença clínica limitada, devem ser mantidos em terapêutica anticoagulante por seis semanas a três meses ou até que o fator desencadeante tenha sido solucionado. Pacientes que desenvolveram TVP na ausência de fator de risco óbvio (idiopática) e que apresentam alto risco para recorrência se o anticoagulante for retirado, devem ser tratados no mínimo por seis meses. Já os indivíduos jovens com tromboembolismo venoso devem ser tratados por dois anos (VILLELA, 2007).

A terapêutica de longa duração é indicada para pacientes com TVP recorrente, portadores de fator de risco como câncer metastático e trombofilias incluindo a deficiência de proteína C, proteína S e antitrombina, FV Leiden, presença de anticorpos antifosfolípidos, bem como todos os pacientes com válvulas cardíacas bioprostéticas ou mecânicas e pacientes com fibrilação atrial ou trombo atrial esquerdo desenvolvido durante uma cirurgia (VILLELA, 2007).

## 5 MONITORAÇÃO DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL

A varfarina constitui o anticoagulante oral mais comumente utilizado. Possui um intervalo terapêutico estreito e está associada a frequentes variações no nível de anticoagulação. Tais variações são causadas por fatores intrínsecos, como a carga genética relacionada ao metabolismo da droga, idade e capacidade de absorção da vitamina K e por fatores extrínsecos como a dieta, interação medicamentosa, estilo de vida, não adesão ao tratamento e presença de co-morbidades (KLACK & CARVALHO, 2006). Dessa forma, a resposta ao tratamento pode variar de indivíduo para indivíduo e em um mesmo indivíduo, tornando-se imprescindível um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso, em intervalos regulares e frequentes, buscando evitar flutuações nos níveis de anticoagulação e, conseqüentemente, reduzir as complicações hemorrágicas ou trombóticas (ESMERIO et al., 2009).

O objetivo da monitoração laboratorial dos pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais é garantir a manutenção do intervalo terapêutico da medicação e, conseqüentemente, um nível de hipocoagulabilidade eficaz (LAFFAN & MANNING, 2006). Além disso, a monitoração laboratorial permite a correção da dose do anticoagulante quando necessária, evitando a superdosagem, que aumentaria o risco de complicações hemorrágicas, bem como a subdosagem, que resultaria em proteção inadequada e recorrência do tromboembolismo (MAFFEI et al., 2004).

CAMPANILI & AYOUB (2008) identificaram alguns fatores associados à dificuldade de obtenção do intervalo terapêutico desejado. Dentre esses destacam-se fazer uso de anticoagulante oral há mais de um ano (84,2%), consumo de mais de um tipo de alimento verde por dia (97,4%), automedicação (21,1%), não ingestão da varfarina de acordo com prescrição médica (13,1%) e a dificuldade na compreensão da terapêutica (28,9%). De modo especial, os pacientes que possuem hábitos alimentares inadequados, fazem uso concomitante de antibióticos e antiarrítmicos e não aderem ao tratamento mostram as complicações mais graves.

A monitoração laboratorial dos anticoagulantes orais é realizada por meio da determinação do tempo de protrombina (TP), expresso em razão normatizada internacional (RNI) (LEIRIA et al., 2010).

## 5.1 TEMPO DE PROTROMBINA (TP)

O TP foi descrito por Quick, em 1935, e avalia a via extrínseca da coagulação, prolongando-se nas deficiências seletivas ou conjuntas dos fatores VII, V, X, II e I, (LORENZI, 2006).

O TP é determinado pelo tempo de formação do coágulo após a adição de tromboplastina cálcica ao plasma citratado. No entanto, o processo industrial para a obtenção da tromboplastina cálcica resulta em sensibilidades distintas desse reagente. Isto complica o monitoramento de pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais, uma vez que os resultados do TP, obtidos utilizando tromboplastina cálcica de diversas procedências não são comparáveis (VILLELA, 2007).

Para solucionar este problema, na década de 80 foi desenvolvido e instituído pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em colaboração com o Comitê Internacional de Trombose e Hemostasia (CITH) e a Comissão Internacional de Padronização em Hematologia (CIPH), o emprego da razão normatizada internacional (RNI), obtido a partir do índice de sensibilidade internacional (ISI) (CAMPANILI & AYOUB, 2008).

Os fabricantes dos kits para a determinação do TP foram orientados a comparar a sensibilidade da tromboplastina produzida com a tromboplastina de referência mundial da OMS. Esta comparação resulta no ISI para cada lote de reagente produzido (VILLELA, 2007). Quanto mais próximo de 1,0 o valor do ISI, mais próxima é a sensibilidade da tromboplastina comercial em relação àquela de referência. A RNI é então calculada a partir de uma relação (R) entre o TP do paciente e o TP do pool de plasmas normais (controle), elevada ao valor do ISI, ou seja,  $RNI = R^{ISI}$ , no qual  $R = TP_{paciente} / TP_{controle}$  (SILVA & HASHIMOTO, 2006).

O uso da RNI no controle da anticoagulação oral possibilita uma melhor padronização, maior reprodutibilidade e menor variação interlaboratorial do TP em relação aos resultados expressos em segundos ou em atividade protrombínica, pois leva em consideração a sensibilidade da tromboplastina utilizada no teste. Além disso, a RNI permite ao clínico controlar a anticoagulação baseado no intervalo terapêutico ideal indicado para a condição clínica do paciente. Dessa forma, é possível monitorar o uso de anticoagulantes orais de maneira eficaz, reduzindo os possíveis efeitos colaterais da super ou subdosagem, ajustando a dose sempre que necessário. Isto resulta na redução de custos, pela diminuição dos efeitos colaterais, bem como do



número de exames solicitados. Atualmente, a RNI é utilizada pelos laboratórios que monitoram a anticoagulação oral, proporcionando maior segurança ao clínico e melhor qualidade de vida ao paciente (VILLELA, 2007).

A monitoração da anticoagulação oral deve ser feita diariamente, até que a RNI tenha atingido o intervalo terapêutico ideal para a condição clínica e se mantenha estável por pelo menos 24 horas. Uma vez atingida a dose estável, que resulte em um nível de RNI terapêutico, o teste deve, preferencialmente, ser repetido a cada quatro semanas. A RNI também deve ser frequentemente monitorada quando houver ajuste de dosagem, mudanças na dieta ou o uso de outras drogas que reconhecidamente interagem com os anticoagulantes orais (HAAS et al., 2009).

A experiência clínica mostrou que no tratamento e profilaxia da TVP e EP, o intervalo terapêutico recomendado para a RNI é de 2,0 a 3,0. Para pacientes que possuem válvulas cardíacas artificiais, a faixa deve ser de 2,5 a 3,5 (VILLELA, 2007). A dosagem do anticoagulante deve ser individualizada de acordo com a sensibilidade do indivíduo à droga conforme indicada pela RNI (KLACK & CARVALHO, 2006).

A maioria dos protocolos do uso dos anticoagulantes orais estabelece que a medicação deve ser administrada em torno das 18:00 h, e o sangue para a realização do TP deve ser colhido até às 10:00 h da manhã seguinte. Esta conduta permite a completa absorção do medicamento, padroniza os horários de tomada e coleta do exame e afasta a possibilidade de variações nos resultados causados por esses dois fatores (VILLELA, 2007).

### 5.1.1 Princípio do teste

Embora seja reconhecido que *in vivo* a ativação da coagulação não ocorre por duas vias distintas, intrínseca e extrínseca, *in vitro* essas vias são aceitas e úteis na avaliação laboratorial da hemostasia (LOURENÇO, 2004).

Na via extrínseca, o fator tecidual (FT) ativa o FVII e forma um complexo FT/FVIIa, o qual ativa diretamente o FX. Na via intrínseca, a ativação do FXII é feita pelo kaolim e pela superfície carregada negativamente do tubo de vidro. Tal processo é denominado “ativação por contato” e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular. O FXIIa ativa o FXI, que ativa o FIX. O FIXa associado ao FVIIIa ativa o FX (LAFFAN & MANNING, 2006).

Após a ativação do FX, os caminhos passam a ser comuns *in vivo* e *in vitro*. O

FXa e o FVa integram o complexo da protrombinase. A protrombinase, em presença de fosfolípidos e cálcio, ativa a protrombina (FII) em trombina (FIIa), a qual converte o fibrinogênio em fibrina (TERRA, 2000).

A interpretação dos testes laboratoriais depende desta compreensão. O TP ativa a coagulação *in vitro* pela via extrínseca e permite a avaliação dessa via que inclui os fatores II, V, VII, X e I, três dos quais são dependentes de vitamina K (II, VII e X) (SILVA & HASHIMOTO, 2006). Isto explica o TP ser o teste de escolha para a monitoração da terapia com anticoagulantes orais, tendo em vista que o mecanismo de ação desses fármacos baseia-se na inibição da ação da vitamina K époxi redutase, limitando a carboxilação dos fatores dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X) (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003).

O TP mostra-se prolongado logo após a administração do anticoagulante, devido a redução rápida do FVII que possui a meia-vida mais curta (seis horas) em relação aos demais fatores dependentes de vitamina K (II, IX e X). Isto também justifica o TP ser o exame de escolha para monitorar a terapia anticoagulante. Outra razão para a escolha do TP é a expressão do resultado em RNI, que permite a padronização interlaboratorial do teste (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003).

O TP consiste na determinação do tempo de formação do coágulo de fibrina após a adição da tromboplastina, que corresponde ao fator tecidual. O cálcio é adicionado à tromboplastina no processo industrial de sua produção e é necessário para a indução da coagulação *in vitro*, uma vez que a amostra de sangue para este exame é coletada em citrato de sódio (anticoagulante), que promove a quelação deste íon. A tromboplastina cálcica em contato com o plasma *in vitro* promove a ativação do FVII e forma um complexo (FT/FVIIa) que ativa o FX que, por sua vez, ativa a protrombina em trombina. A trombina atua sobre o fibrinogênio formando o coágulo de fibrina (SILVA & HASHIMOTO, 2006).

Os níveis reduzidos de FIX (dependente de vitamina K) ou das proteínas C ou S não têm efeito sobre o TP (MAJERUS & TOLLEFSEN, 2003). A não detecção do FIX não invalida o método no controle da terapêutica anticoagulante porque esta inibição específica costuma obedecer a um padrão esperado. O mais provável é que, na fase estável do tratamento, a inibição do FIX seja proporcional à dos demais fatores dependentes de vitamina K, não sendo responsável por nenhuma variação especial. Por este motivo, costuma-se dispensar o pedido concomitante do TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada). Se, por alguma razão, a inibição do FIX passa a se

fazer de modo variável, deve-se incluir o TTPa no controle (TERRA, 2000).

### **5.1.2 Calibração**

O valor do ISI do kit próximo de 1,0 atesta a melhor qualidade da tromboplastina. Antes de iniciar o uso do kit, deve-se saber qual a atividade da tromboplastina do controle normal (em segundos). Sempre que possível, o valor do controle normal deve ser obtido a partir de um pool de plasma adquirido no comércio e de boa procedência (SILVA & HASHIMOTO, 2006). Na falta de padrões de referência, o laboratório pode preparar um pool com o maior número possível de doadores e atribuir-lhe o valor 100%. Sugere-se para o preparo do pool um mínimo de 20 amostras de plasmas de pessoas sem alterações hemostáticas, no qual não devem ser incluídos plasmas de gestantes ou de mulheres usando contraceptivos orais. A média logarítmica do TP “normal” é calculada e o resultado do TP do paciente pode, então, ser expresso em RNI. Para garantir a segurança e a uniformidade da anticoagulação, o resultado do TP deve ser sempre liberado em RNI (LAFFAN & MANNING, 2006).

### **5.1.3 Controle de qualidade**

O controle de qualidade no laboratório de coagulação destina-se a assegurar a confiabilidade dos resultados dos exames. O objetivo é a obtenção de resultados confiáveis quanto à acurácia (exatidão) e a reprodutibilidade (precisão) (LEWIS, 2006).

Um programa de controle de qualidade inclui o controle de qualidade interno, que consiste na análise diária de amostra controle com valores dos analitos conhecidos para avaliar a precisão dos ensaios. A inclusão de plasmas controles normais e anormais em cada lote de testes detectará falta de linearidade da curva padrão. A participação de um programa de controle externo é igualmente importante para harmonizar resultados interlaboratoriais. Esse programa inclui a padronização de todos os processos laboratoriais, visando assegurar o controle adequado dos estágios pré-analíticos, analíticos e pós-analíticos, desde a coleta da amostra até a entrega do resultado (LEWIS, 2006).

### 5.1.4 Variações pré-analíticas

No laboratório de coagulação, diversos fatores pré-analíticos principalmente relacionados à coleta da amostra e ao emprego do anticoagulante, podem provocar erros ou variações nos resultados dos exames. Dentre esses destacam-se:

#### a - Coleta do sangue

Coletas difíceis prejudicam a obtenção de resultados confiáveis, principalmente pela liberação de fator tissular durante a coleta e por favorecer o consumo precoce dos fatores, antes do sangue sofrer a ação do anticoagulante (TERRA, 2000).

A coleta de sangue deve ser a menos traumática possível, com o mínimo de estase venosa. A laceração de tecidos, punção de locais com hematomas prévios, excesso de vácuo na aspiração ou utilização de material ativador, como o vidro não-siliconizado, leva frequentemente a resultados errôneos (ROSENFELD, 2004). Plasma hemolisado é sinal de punção traumática e não deve ser utilizado para realização dos testes de coagulação (SILVA & HASHIMOTO, 2006).

A coleta de sangue demorada ou a não homogeneização imediata do sangue com o anticoagulante podem resultar em consumo de fatores da coagulação (TERRA, 2000).

As amostras de sangue venoso devem ser coletadas sem garroteamento em seringa com fluxo livre ou tubos a vácuo. O garroteamento causa hemoconcentração, aumenta a atividade fibrinolítica, a reação de liberação das plaquetas e a ativação de alguns fatores da coagulação. Se houver necessidade, usar o garrote mantendo-o o menor tempo possível, isto é, menos de um minuto (LAFFAN & MANNING, 2006).

Em crianças, o mais comum é a coleta de pequeno volume de sangue, utilizando tubos próprios. No entanto, um volume reduzido de amostra pode dificultar a realização de duplicatas (TERRA, 2000).

O local mais acessível à venopuntura no adulto é a fossa antecubital do braço. Deve ser usada uma agulha de calibre suficientemente largo, igual ou maior que 21 G (0,8 mm), para evitar espuma e que o sangue roce na parede sob pressão. Para minimizar os efeitos da ativação pelo contato, devem ser usadas seringas de plástico de boa qualidade ou de polipropileno (LAFFAN & MANNING, 2006).

REIS et al. (2005) avaliaram a interferência de duas diferentes técnicas de coleta

sanguínea na determinação do TP, uma realizada mediante sistema a vácuo e a outra mediante aspiração manual com seringa de plástico. Foram analisadas amostras de pacientes que apresentavam TP normais e anormais (oriundas de pacientes sob uso de anticoagulação oral). Os resultados não mostraram diferenças significativas nos valores de TP.

No entanto, ao coletar em tubos a vácuo, o tubo com citrato de sódio deve ser o segundo ou o terceiro na sequência da coleta (LAFFAN & MANNING, 2006).

A coleta deve ser feita por um profissional treinado e experiente. Os pacientes que vão submeter-se a venopuntura devem estar relaxados e em ambiente com temperatura agradável. O estresse e o exercício físico vigoroso causam alterações da coagulação (aumento de FVIII e fator de von Willebrand) e aumento da fibrinólise (LAFFAN & MANNING, 2006).

Recomenda-se que toda vez que for obtido um resultado de um teste da coagulação divergente do esperado, esse deve ser repetido após nova coleta de sangue, antes de qualquer interferência terapêutica ou conclusão diagnóstica definitiva (ROSENFELD, 2004).

#### b - Anticoagulante

O anticoagulante de escolha para o estudo dos fatores da coagulação é o citrato de sódio 0,105 M e a proporção entre o volume de anticoagulante e o volume de sangue total é padronizada, 9:1, ou seja, 4,5 mL de sangue total para 0,5 mL de citrato. Os testes coagulométricos são baseados no tempo que o plasma leva para coagular a partir do momento em que se adiciona o cloreto de cálcio, que vai repor esse íon que foi quelado pelo anticoagulante. A proporção 9:1 é válida para indivíduos com hematócrito próximo ao normal, isto é, por volta de 45%, com uma variação permitida entre 25% e 55% (LOURENÇO, 2004).

Valores de hematócrito abaixo ou acima desta variação devem ter a quantidade de anticoagulante corrigida. Quando o valor do hematócrito estiver acima de 55%, haverá um excesso de citrato no plasma, que irá inibir o cálcio utilizado na realização do TP. A inibição do cálcio resultará em resultado do TP superior ao valor real. Quando o hematócrito estiver abaixo de 25%, haverá um excesso de plasma para o citrato disponível, podendo ocorrer a formação de coágulos ou microcoágulos na amostra. Em consequência, há o consumo dos fatores da coagulação e o resultado do TP será

menor que o valor real. Na prática, observa-se que o hematócrito superior a 55% acarreta maior alteração no resultado do TP (SILVA & HASHIMOTO, 2006).

Dessa forma, deve-se sempre após a centrifugação da amostra avaliar a quantidade de plasma com relação aos eritrócitos sedimentados. Se há suspeita de alteração do hematócrito, deve-se realizá-lo e se houver necessidade de corrigir a quantidade de anticoagulante, deve ser feita uma nova coleta (SILVA & HASHIMOTO, 2006).

### **5.1.5 Variações analíticas**

Após a coleta, o sangue é centrifugado a 2.500 rpm durante 15 minutos e o plasma isento de hemácias, leucócitos e plaquetas (plasma pobre em plaquetas) é utilizado para o teste. A demora no processamento da amostra de sangue total, a centrifugação em velocidade baixa insuficiente para sedimentar as plaquetas e a demora na realização do teste comprometem a qualidade do exame (LOURENÇO, 2004). O tempo para realização do teste não deve ultrapassar quatro horas após a coleta do sangue (SILVA & HASHIMOTO, 2006).

Outras causas de alteração deste exame incluem o uso de pipetas inexatas, o mau funcionamento do coagulômetro e a temperatura incorreta do banho-maria. Essa temperatura deve ser  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  e sabe-se que variações mínimas afetam significativamente a velocidade das reações de coagulação (LAFFAN & MANNING, 2006).

O TP pode ser realizado manualmente ou por automação e o procedimento técnico deve ser sempre seguido com rigor. É interessante que todos os profissionais que realizam o TP manual, periodicamente, façam o teste de uma mesma amostra e comparem os resultados (SILVA & HASHIMOTO, 2006).

É disponível no comércio uma ampla variedade de equipamentos automáticos e semi-automáticos para testes de coagulação. É importante certificar-se de que o controle de temperatura e o mecanismo de identificação do ponto final (formação do coágulo) estejam funcionando apropriadamente nestes equipamentos, a fim de reduzir erros. Além disso, um controle de qualidade rigoroso deve ser aplicado durante todos os procedimentos para a garantia de reprodutibilidade e exatidão dos testes (LAFFAN & MANNING, 2006).

As diversas variáveis analíticas na realização do TP devem ser muito bem

controladas para assegurar que os resultados sejam precisos e exatos.

### 5.1.6 RNI *Point-of-care test*

Na última década, foram desenvolvidos os testes *point-of-care* ou “próximo ao paciente”, visando geração rápida de resultados de exames que possam propiciar melhora no atendimento ao paciente. Estes testes têm tido aceitação especialmente na área da hemostasia e a RNI *point-of-care test* (RNI POCT) constitui o principal exame desta nova proposta.

Recentemente, diversos coagulômetros portáteis semi-automatizados ou automatizados foram desenvolvidos para determinar a RNI em amostras obtidas por punção digital. Uma gota de sangue total é aplicada em um cartucho descartável contendo tromboplastina que, em seguida, é introduzido no coagulômetro que detecta a formação do coágulo (PIANO et al., 2007).

Os princípios para detecção da formação do coágulo nestes equipamentos diferem e podem ser pela monitoração da geração de trombina pela clivagem de um substrato; determinação da alteração da impedância eletromagnética do sangue; monitoração da capilaridade do fluxo de sangue e detecção do movimento de partículas de metal em um campo magnético e reflexão da luz (PERRY et al., 2010).

As vantagens da RNI POCT incluem a disponibilidade de obtenção da RNI durante a consulta clínica; a maior adesão do paciente ao tratamento com varfarina, uma vez que a avaliação da anticoagulação torna-se mais real para ele; o maior sucesso na prevenção de eventos hemorrágicos, pela maior flexibilidade na realização do teste; maior comodidade para o paciente, especialmente aqueles que vivem em locais afastados e têm que se deslocar para ir a um laboratório; menor custo do exame, bem como evitar as dificuldades de punção venosa, particularmente em crianças (PIANO et al., 2007).

No entanto, os problemas práticos para monitoração através da RNI POCT incluem a dificuldade de obtenção de volume de sangue suficiente na punção digital (os coagulômetros disponíveis exigem de 3 a 50  $\mu\text{L}$  de sangue); a dificuldade para coletar a gota de sangue e encaixar o cartucho no coagulômetro, especialmente para pacientes com artrite ou tremores e, principalmente, os valores da RNI superiores a 4,5. O *International Sensitivity Index Calibration System* apenas aprova resultados da RNI POCT quando os valores são inferiores a 4,5. Outros complicadores desta

metodologia incluem a presença de heparina na amostra, uma vez que não há um reagente para neutralizar a ação da heparina; presença de anticorpo antifosfolípides; extremos de hematócrito; hiperbilirrubinemia ( $>170 \mu\text{mol/L}$ ); hipertrigliceridemia ( $>5 \mu\text{mol/L}$ ); hemólise e aumento da viscosidade do sangue (PERRY et al., 2010).

A experiência mostra que o princípio do coagulômetro para detecção da formação do coágulo tem impacto no resultado da RNI obtida. Assim os equipamentos que empregam a capilaridade do fluxo de sangue tendem a fornecer valores mais baixos de RNI em amostras com viscosidade aumentada, como hematócrito  $>55\%$  (PERRY et al., 2010).

SAMAMA & OZIER (2003) ressaltaram a importância da RNI POCT para monitorar pacientes em cirurgia cardíaca e, dessa forma, limitar a indicação de plasma fresco congelado.

Uma recomendação para validar o resultado da RNI POCT é coletar sangue em citrato de sódio para fazer o TP em laboratório no mesmo momento que se realiza a RNI POCT. Variações de  $\pm 10\%$  entre os resultados obtidos pelos dois métodos são consideradas como aceitáveis para os propósitos clínicos em pacientes anticoagulados (PERRY et al., 2010). Outra forma de avaliar se a diferença entre os resultados obtidos pelos dois métodos é clinicamente importante é determinar se esses resultam na indicação de diferentes doses de anticoagulante. Assim valores de RNI iguais a 2,2 e 2,7, para pacientes cujo alvo é 2,0 a 3,0, são satisfatórios (SHERMOCK et al., 2002).

Seguramente a utilização da RNI POCT, bem como de outros testes hemostáticos *point-of-care* estão em expansão e é importante a familiarização de clínicos e pacientes com o método. O mais promissor desta proposta é que a facilidade de controle da RNI poderá resultar na redução dos efeitos adversos da anticoagulação oral, ou seja, a ocorrência de sangramento ou re-trombose.



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os anticoagulantes orais, principalmente a varfarina, são amplamente utilizados no tratamento e/ou prevenção de fenômenos tromboembólicos, como na trombose venosa profunda e suas complicações. No entanto, ocorre uma grande variação individual do efeito farmacológico desses fármacos, bem como uma variação periódica no mesmo indivíduo. Tais variações estão associadas a interações medicamentosas, dieta, situações clínicas e não adesão ao tratamento. Portanto, é indispensável a monitoração laboratorial do efeito anticoagulante da droga, em intervalos regulares, para ajuste da dose e, conseqüentemente, prevenir complicações hemorrágicas ou trombóticas, devido à super ou subdosagem, respectivamente.

A monitoração é realizada por meio da determinação do TP, expresso em RNI. A expressão do resultado em RNI foi proposta visando uniformizar os resultados obtidos independentemente da tromboplastina comercial utilizada no teste, tornando os resultados comparáveis. Dessa forma, tornou-se possível controlar o nível de anticoagulação, de maneira mais eficaz, baseado no intervalo terapêutico ideal da RNI indicado pela condição clínica do paciente.

O laboratório clínico deve assegurar um controle de qualidade em todos os processos envolvidos na realização do exame, desde a coleta da amostra até a liberação do laudo, visando a obtenção de resultados confiáveis quanto a exatidão e precisão e menor variabilidade interlaboratorial.

A segurança e o sucesso do tratamento anticoagulante oral dependem fundamentalmente da monitoração laboratorial frequente e cuidadosa do paciente. Somente dessa forma poderão ser evitadas as complicações trombóticas ou hemorrágicas, permitindo que o paciente se beneficie desta importante modalidade de tratamento.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAMPANILI, T.C.G.F.; AYOUB, A.C. Warfarina: fatores que influenciam no índice de normatização internacional. *Rev. Eletr. Enf.*, v. 10, n. 4, p. 1066-1071, 2008. Disponível em: <<http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n4/v10n4a19.htm>>. Acesso em: 25 fev. 2010.
- ESMERIO, F.G.; SOUZA, E.N.; LEIRIA, T.L.; LUNELLI, R.; MORAES, M.A. Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveis adequados. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 93, n. 5, p. 549-554, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 18 fev. 2010.
- FRANCO, R.F. Fisiologia da coagulação do sangue e da fibrinólise. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. (Ed.). *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 739-748.
- FRANCO, R.M.; SIMEZO, V.; BORTOLETI, R.R.; BRAGA, E.L.; ABRÃO, A.R.; LINARDI, F.; COSTA, J.A. Profilaxia para tromboembolismo venoso em um hospital de ensino. *J. Vasc. Bras.*, v. 5, n. 2, p. 131-138, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 22 fev. 2010.
- HAAS, S.; LIP, G.YH.; TURPIE, A.G.G.; KAKKAR, A.K. Entendendo a trombose, tratamentos atuais. Portal da Trombose, 2009. Disponível em: <<http://www.portaldatrombose.com.br>>. Acesso em: 10 maio 2010.
- HAMBLETON, J. Fármacos utilizados nos distúrbios da coagulação. In: KATZUNG, B.G. (Ed.). *Farmacologia: básica & clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 455-468.
- HOFFMAN, M.; MONROE, D.M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.*, v. 21, [s.n.], p. 1-11, 2007.
- KLACK, K.; CARVALHO, J.F. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. *Rev. Bras. Reumatol.*, v. 46, n. 6, p. 398-406, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 23 fev. 2010.
- KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C. *Dicionário terapêutico Guanabara*. 15. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 9.12.
- LAFFAN, M.A.; MANNING, R.A. Avaliação da hemostasia. In: LEWIS, S.M.; BAIN, B.J.; BATES, I. *Hematologia prática de Dacie e Lewis*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 312-325.

- LAVÍTOLO, P.L.; SPINA, G.S.; SAMPAIO, R.O.; TARASOUTCHI, F.; GRINBERG, M. Sangramento durante a anticoagulação oral: alerta sobre um mal maior. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 93, n. 2, p. 174-179, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 18 fev. 2010.
- LEIRIA, T.L.L.; PELLANDA, L.; MIGLIORANZA, M.H.; SANT'ANNA, R.T.; BECKER, L.S.; MAGALHÃES, E.; LIMA, G.G. Varfarina e femprocumona: experiência de um ambulatório de anticoagulação. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 94, n. 1, p. 41-45, 2010. Disponível em: <<http://www.arquivosonline.com.br>>. Acesso: 19 fev. 2010.
- LEWIS, S.M. Controle de qualidade. In: LEWIS, S.M.; BAIN, B.J.; BATES, I. *Hematologia prática de Dacie e Lewis*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 511.
- LORENZI, T.F. *Manual de hematologia: propedêutica e clínica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 145-503.
- LOURENÇO, D.M. Avaliação laboratorial da hemostasia. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. (Ed.). *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 749-755.
- LOURENÇO, D.M.; LOPES, L.H.C.; VIGNAL, C.V.; MORELLI, V.M. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 68, n. 5, p. 353-356, 1997. Disponível em: <<http://www.arquivosonline.com.br>>. Acesso em: 22 fev. 2010.
- MAFFEI, F.H.A.; ROLLO, H.A.; LASTÓRIA, S. Tromboses venosas. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. (Ed.). *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 855-878.
- MAJERUS, P.W.; TOLLEFSEN, D.M. Anticoagulantes, trombolíticos e fármacos antiplaquetários. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. (Ed.). *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 1141-1153.
- MANN, K.G.; ORFEO, T.; BUTENAS, S.; UNDAS, A.; ZIEDINS, K.B. Blood coagulation dynamics in haemostasis. *Hamostaseologie*, v. 29, [s.n.], p. 7-16, 2009.
- MEIS, E.; LEVY, R.A. Câncer e trombose: uma revisão da literatura. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 53, n. 2, p. 183-193, 2007.
- PEREIRA, C.A.; BRITO, S.S.; MARTINS, A.S.; ALMEIDA, C.M. Profilaxia da trombose venosa profunda: aplicação prática e conhecimento teórico em um hospital geral. *J. Vasc. Bras.*, v. 7, n. 1, p. 18-27, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 24 fev. 2010.

- PEREIRA, M.G. Anticoagulantes, antiagregantes plaquetários e trombolíticos. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 590-599.
- PERRY, D.J.; FITZMAURICE, D.A.; KITCHEN, S.; MACKIE, I.J.; MALLETT, S. Point-of-care in haemostasis. *Brit. J. Haematol.*, v. 150, n. 5, p. 501-514, 2010.
- PIANO, L.P.A.; STRUNZ, C.M.C.; MANSUR, A.P.; RACHED, R.A. Comparação entre os resultados do índice de normalização internacional medidos em dispositivo portátil (Hemochron Jr.) e por metodologia convencional. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 88, n. 1, p. 31-34, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 11 ago. 2010.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 359-375.
- REIS, C.V.; VIEIRA, L.M.; DUSSE, L.M.S.A.; COELHO, E.F.; FREITAS, M.L.; DINIZ, M.R.; COSTA, C.C.; CARVALHO, M.G. Avaliação de coagulação, fibrinólise e proteína C em pacientes de risco e com doenças coronarianas. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v. 39, n. 1, p. 7-13, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 23 fev. 2010.
- REIS, P.R.M.; MESQUITA, M.M.; PENNA, K.G.B.D.; CASTRO, F.S.; BALESTRA, F.A. Avaliação da determinação do tempo de protrombina em amostras de sangue colhidas por duas diferentes técnicas. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v. 41, n. 4, p. 251-255, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 22 fev. 2010.
- ROSENFELD, L.G.M. Anticoagulantes. Indicações e complicações. Controle da anticoagulação. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. (Ed.). *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 897-909.
- SAMAMA, C.M.; OZIER, Y. Near-patient testing of haemostasis in the operating theatre: an approach to appropriate use of blood in surgery. *Vox Sang.*, v. 84, n. 4, p. 251-255, 2003.
- SANTANA, A.P.B. *Avaliação de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais*. 2006. 62f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, 2006.
- SANTOS, F.C.; MAFFEI, F.H.A.; CARVALHO, L.R.; SANTOS, I.A.T.; GIANINI, M.; SOBREIRA, M.L.; ARBEX, P.E.; MÓRBIO, A.P. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. *J. Vasc. Bras.*, v. 5, n. 3, p. 194-202, 2006. Disponível em:

- <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 22 fev. 2010.
- SCHIFFMAN, F.J. *Fisiopatologia hematológica*. São Paulo: Santos, 2004. p. 218-219.
- SENA, M.A.B.; GENESTRA, M. Profilaxia da trombose venosa profunda em pós-operatório de cirurgias ortopédicas em um hospital de traumatologia-ortopedia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 30, n. 1, p. 29-35, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 24 fev. 2010.
- SHERMOCK, K.M.; BRAGG, L.; CONNOR, J.T.; FINK, J.; MAZZOLI, G.; KOTTKE-MARCHANT, K. Differences in warfarin dosing decisions based on international normalized ratio measurements with two point-of-care testing devices and a reference laboratory measurement. *Pharmacotherapy*, v. 22, n. 11, p. 1397-1404, 2002.
- SILVA, P.H.; HASHIMOTO, Y. *Coagulação: visão laboratorial da hemostasia primária e secundária*. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. p. 70-75.
- SILVESTRE, J.M.S.; THOMAZINHO, F.; SARDINHA, W.E.; PEROZIN, I.S.; FILHO, D.M. Necrose cutânea induzida por antagonistas da vitamina K. *J. Vasc. Bras.*, v. 8, n. 4, p. 343-348, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 22 fev. 2010.
- TANAKA, K.A.; KEY, N.S.; LEVY, J.H. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth. Analg.*, v. 108, n. 5, p. 1433-1446, 2009.
- TERRA, P. *Coagulação: interpretação clínica dos testes laboratoriais de rotina*. São Paulo: Atheneu, 2000. 117 p.
- VIEIRA, C.S.; OLIVEIRA, L.C.O.; SÁ, M.F.S. Hormônios femininos e hemostasia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 29, n. 10, p. 538-547, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 23 fev. 2010.
- VILLELA, M.S.H. Tempo de protrombina (TP), INR e monitorização laboratorial da anticoagulação oral. Fleury, 2007. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br>>. Acesso em: 24 mar. 2010.