

Aspectos clínicos relacionados à anticoagulação oral em pacientes atendidos ambulatorialmente

Clinical aspects related to oral anticoagulation therapy in the outpatient setting

Kleber Jordão de Souza¹, Cristoffer da Silva Santana², José Antonio Nascimento Bressa^{1,2}, Rebeca Carvalho Bressa^{1,2}, Rogerio Giuffrida², Ricardo Migliorini Mustafá^{1,2}, Margaret Assad Cavalcante^{1,2}

Recebido da Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Comparar parâmetros clínicos relacionados aos pacientes em uso de varfarina sódica. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, cujos dados foram buscados em prontuários e, em seguida, os pacientes foram categorizados em dois grupos: Grupo 1, composto por indivíduos que passaram por consultas nas quais apresentaram ao menos um episódio de valor de Coeficiente Internacional Normalizado (INR) abaixo do limite de normalidade, e Grupo 2, com ao menos uma dosagem de valor de INR acima do limite de normalidade. **RESULTADOS:** Foram incluídos 73 pacientes que totalizaram 363 consultas em uso de anticoagulante oral, sendo 42 pacientes homens. O intervalo médio entre as consultas foi de 36 dias. Quanto à etnia, a mais prevalente foi a branca, com 56,16%, e a escolaridade mais prevalente foi o primeiro grau completo (72,6%). As doses semanais de varfarina 5mg não diferiram entre as indicações de uso ($F=0,218$; $p=0,953$). **CONCLUSÃO:** Mais da metade das consultas estava fora da faixa terapêutica, demonstrando que a estratégia atual no atendimento clínico-ambulatorial tem suas limitações como o grande intervalo interconsultas e a dificuldade de comunicação com o paciente, seja pelo baixo grau de instrução ou pelo alto fluxo de pacientes. As interações medicamentosas e a interferência do sexo e de comorbidades nos valores de INR devem ser melhores avaliadas em estudos controlados.

Descritores: Vitamina K; Anticoagulantes; Varfarina; Coeficiente Internacional Normalizado; Monitorização ambulatorial

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare some clinical parameters related to patients taking warfarin sodium. **METHODS:** This is a retrospective study, the data of which was collected in medical records, with patients then being categorized into two groups: Group 1, consisting of individuals presenting for consultation who had at least one episode of an International Normalized Ratio (INR) value below the normal range, and Group 2, with at least one dose of INR values above the normal range. **RESULTS:** The study included 73 patients with a total of 363 visits, on oral anticoagulant therapy, with 42 patients being males. The average interval between visits was 36 days. As for ethnicity, the most prevalent was the white one with 56,16%, and the most prevalent educational level was primary school (72.6%). The weekly doses of warfarin 5mg did not differ within the indications of use ($F=0.218$, $p=0.953$). **CONCLUSION:** More than half of the visits were outside therapeutic range, demonstrating that the current strategy in clinical and ambulatory care has its limitations, such as the large interval between consultations, and the difficulty of communication with the patient, either because of the low educational level or the high flow of patients. Drug interactions, the interference of gender, and comorbidities in INR values should be better evaluated in controlled studies.

Keywords: Vitamin K; Anticoagulants; Warfarin; International Normalized Ratio; Monitoring, ambulatory

INTRODUÇÃO

Inicialmente descrita por Henrik Dam em 1929 sob a denominação de fator anti-hemorrágico, a vitamina K (VK) é um micronutriente lipossolúvel encontrado em alimentos animais e vegetais, com a maior concentração em folhas verde escura. Estudo norte-americano sugere que a ingestão diária adequada de VK varie de 90mcg/dia para mulheres e 120mcg/dia para homens.⁽¹⁾

A ação mais difundida da VK é a de ativadora das proteínas de coagulação como os fatores II, VII, IX e X e proteínas C e S,⁽²⁾ e, para que estes fatores se tornem ativos, é necessário que a VK reduzida (KH₂) atue como cofator essencial para o processo da gama carboxilação desses fatores, possibilitando a adesão dessas proteínas aos fosfolípidos de superfície, acelerando o processo de coagulação.⁽³⁾

As drogas antagonistas da VK (AVK), como a varfarina, inibem a ação de duas redutases,⁽⁴⁾ e estão indicadas em situações

1. Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil.
2. Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil.

Data de submissão: 15/06/2016 – Data de aceite: 16/06/2016

Conflito de interesse: não há.

Fonte de financiamento: Programa de Bolsa de Iniciação Científica da Universidade do Oeste Paulista.

Endereço para correspondência:

Margaret Assad Cavalcante
Hospital Regional de Presidente Prudente
Rua José Bongiovani, 1.297 – Cidade Universitária
CEP: 19050-680 – Presidente Prudente, SP, Brasil
Tel.: (18) 3229-1500 – E-mail: margaret_assad@hotmail.com

como fibrilação atrial, prótese valvar cardíaca,⁽⁵⁾ trombozes arteriais e venosas, embolia pulmonar, doenças cardiovasculares e síndrome antifosfolípide.⁽⁶⁾

Apesar disso, a terapia com anticoagulante oral (ACO) é altamente perigosa, pois a estabilidade farmacocinética e farmacodinâmica está relacionada com aderência, idade, comorbidades, polimorfismo genético, ingestão de VK e uso concomitante de outras drogas,⁽⁷⁾ considerando que a via de metabolismo dos ACO é via citocromo p450, que é a via mais comum utilizada pela maioria das drogas.⁽⁵⁾

A consequência da instabilidade relacionada ao tratamento falho durante a terapia com ACO, seja pelo medicamento em excesso ou insuficiente, resulta, respectivamente, em sangramento ou em eventos trombóticos. Deve-se, então, realizar controle regularmente da anticoagulação, a fim de assegurar a prevenção destes eventos,⁽⁸⁾ e a monitorização do efeito de AVK é realizada por meio do tempo de protrombina (TP), expresso em Coeficiente Internacional Normalizado (INR, sigla do inglês *International Normalized Ratio*).⁽⁹⁾

O objetivo deste trabalho foi analisar retrospectivamente alguns parâmetros clínicos relacionados ao atendimento ambulatorial, comparando-os à eficácia terapêutica de drogas AVK com base no INR.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista (protocolo 663/11), sendo analisados individualmente dados dos prontuários de pacientes atendidos ambulatorialmente para controle da anticoagulação oral no Hospital Regional de Presidente Prudente, na cidade de Presidente Prudente (SP), no período de janeiro a julho de 2011.

Os critérios de inclusão dos pacientes neste estudo foram: a terapêutica anticoagulante crônica com varfarina 5mg, que compareceram no ambulatório para reavaliação em pelo menos três consultas e que tiveram as variáveis pesquisadas neste estudo. Assim, dos 110 pacientes que passaram ao menos uma vez no ambulatório de anticoagulação no período estudado, foram excluídos 37.

Os resultados, expressos em INR, foram considerados dentro da faixa terapêutica para valores entre 2 e 3 para os pacientes com tromboembolismo venoso,⁽¹⁰⁾ fibrilação atrial,⁽¹¹⁾ troca de válvula cardíaca por biológica⁽¹²⁾ e tromboembolismo pulmonar,⁽¹³⁾ e entre 2,5 e 3,5 para pacientes com válvula cardíaca metálica.⁽¹²⁾

Na rotina do serviço de anticoagulação, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue venoso acondicionado em tubos com citrato de sódio, sendo que, para avaliação do TP foram utilizados kits comerciais (recombinante Dade® Innovin®, Índice de Sensibilidade Internacional - ISI de 1 e tempo padrão de protrombina - TPP de 12,5). Os TP foram analisados pelo método de Quick et al.,⁽¹⁴⁾ em Quick Timer – série 91 (Drake Eletrônica e Comércio Ltda., São José do Rio Preto, SP, Brasil) sendo, portanto o INR calculado conforme a equação 1.

$$\text{INR} = \text{R}^{\text{ISI}}, \text{ onde } \text{R} = \frac{\text{TP}_{\text{paciente}}}{\text{TP}_{\text{padrão}}} \quad \text{Equação 1}$$

As coletas de sangue para análise aconteceram às 8h da manhã e os resultados foram avaliados pelo médico responsável às 15h do mesmo dia.

Os dados referentes aos resultados de INR de cada paciente foram consultados no prontuário, sendo que, durante os atendimentos, foram anotados a indicação do uso do ACO, a data, a dose de medicamento para anticoagulação oral, o valor de INR e observações como presença de outros medicamentos e complicações, além de alterações na dose diária de AVK, seja pelo uso incorreto do medicamento pelo paciente, seja pela dose que se encontra insuficiente para estabilizar os exames laboratoriais e mudanças de hábitos alimentares, como aumento ou diminuição da ingestão de alimentos ricos em VK, tais como vegetais verdes escuros.

Os pacientes foram categorizados em dois grupos: Grupo 1, composto por indivíduos que passaram por consultas nas quais apresentaram ao menos um episódio de valores de INR abaixo do limite de normalidade, e Grupo 2, composto por indivíduos que passaram por consultas e apresentaram pelo menos uma dosagem de valores de INR acima do limite de normalidade. Para cada paciente, foi calculada a média de INR referente às consultas realizadas nas quais os valores se encontraram fora dos limites especificados.

Dentro de cada grupo, as médias de INR foram comparadas entre sexos, faixas etárias (menos de 60 anos; entre 60 e 69 anos; e acima de 70 anos), etnias (branco, pardo e negro), número de consultas (três ou quatro consultas; cinco ou seis consultas; sete ou mais consultas), grau de escolaridade (analfabeto, primeiro grau completo, segundo grau completo), tempo de acompanhamento (até 5 meses, entre 6 e 9 meses, 10 ou mais meses), presença de comorbidades (como hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabete, dislipidemia, hipertireoidismo, hipotireoidismo e psicopatia) e os medicamentos utilizados (inibidor da enzima conversora de angiotensina - IECA, espironolactona, furosemida, digoxina, sinvastatina, betabloqueador, losartana e hidroclorotiazida).

Para determinar se as doses médias de varfarina diferiram entre as indicações de uso, foi utilizada Análise de Variância (ANOVA *one-way*) com contrastes pelo método de Tukey. O mesmo procedimento foi empregado para avaliar se os valores de INR dentro dos Grupos 1 e 2 diferiram entre etnias, faixas etárias, número de consultas, graus de escolaridade e tempos de acompanhamento. As médias de INR para as variáveis com apenas duas categorias (sexo, presença de comorbidade e uso de medicamento) foram comparadas pelo teste t não pareado. Os pressupostos de normalidade dos dados e homogeneidade entre variâncias foram validados, respectivamente, pelo testes de Shapiro-Wilk e Levene. Todos os testes estatísticos foram realizados segundo os procedimentos descritos por Maroco⁽¹⁵⁾ com auxílio do *software Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 13.0. O valor de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Foram incluídos 73 pacientes, que totalizaram 363 consultas em uso de ACO, sendo 42 pacientes do sexo masculino, o tempo

médio de acompanhamento foi de 17,17±26,43 meses. O intervalo médio entre as consultas foi de 36 dias. Quanto à etnia, a mais prevalente foi a branca, com 56,16%, e a escolaridade mais prevalente foi o primeiro grau completo, com 72,6%. Os perfis dos pacientes estão na tabela 1.

As doses semanais de varfarina 5mg não diferiram entre as indicações de uso ($F=0,218$; $p=0,953$). As estimativas das médias de varfarina e respectivos desvios padrão estimados por ponto e intervalo com 95% de confiança estão sumarizados na tabela 2.

As médias de INR de indivíduos do Grupo 1 diferiram significativamente entre sexos ($t=-2,92$; $p=0,0049$), mas não diferiram entre faixas etárias, etnias, grau de escolaridade, número de consultas, tempo de acompanhamento e presença de comorbidades ($p>0,05$). Os resultados dessas análises estão descritos na tabela 3. Quando comparadas as médias de INR entre indivíduos que faziam uso de outros medicamentos, foram observadas diferenças significativas apenas entre os que faziam ou não uso de sinvastatina ($p=0,0045$) (Tabela 4). As médias de INR de indivíduos do Grupo 2 não diferiram entre os parâmetros individuais avaliados. Indivíduos que apresentaram diabetes ($p=0,0126$), hipotireoidismo ($p=0,0392$) e psicopatias ($p=0,0437$) apresentaram valores de INR estatisticamente diferentes dos que não apresentavam essas comorbidades. Os resultados destas análises estão descritos na tabela 3. Quando comparadas as médias de INR entre indivíduos que faziam uso de outros medicamentos, foram observadas dife-

renças significativas apenas entre os que faziam ou não uso de hidroclorotiazida ($p=0,0174$) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O uso de drogas AVK na prevenção, primária e secundária, de eventos cardioembólicos é bem conhecido, assim como sua indicação.⁽¹³⁾ Portanto, este trabalho compara alguns parâmetros clínicos dos pacientes em tratamento com varfarina sódica devido ao tromboembolismo venoso/pulmonar, valvuloplastia por prótese biológica e metálica, e fibrilação atrial.

A absorção da VK é um processo lento e influenciado por fatores como a fisiologia do indivíduo, doenças específicas, má absorção gastrointestinal, secreção biliar, estado nutricional, ingestão insuficiente das fontes dessa vitamina, uso de anticoagulantes cumarínicos, nutrição parenteral total e ingestão de megadoses de vitaminas A e E, que são AVK,⁽¹⁶⁾ e, por isso, estabelecer a dose adequada para cada paciente assim como a avaliação da ACO torna-se extremamente difícil.

Ansell et al.,⁽¹⁷⁾ sugerem que o paciente inicie o uso de AVK com doses entre 5 e 10mg para os primeiros dias e, após este período, faça o ajuste de acordo com o INR. Concordante, observamos que a dose média de AVK não diferiu entre as indicações de uso, e que a dose semanal utilizada ficou dentro deste intervalo.

A avaliação dos pacientes em uso de drogas AVK é realizada pela dosagem do TP expresso em INR, que, em nosso trabalho,

Tabela 1. Características dos pacientes atendidos no Ambulatório de Anticoagulação do Hospital Regional de Presidente Prudente (n=73)

Característica	n (%)
Idade*	60,68±13,16 anos
Sexo masculino	42 (57,5)
Etnia	
Caucasiano	41 (56,1)
Pardo	7 (9,6)
Negro	25 (34,3)
Escolaridade	
Analfabeto	12 (16,4)
Primeiro grau completo	53 (72,6)
Segundo grau completo	8 (11,0)
Tempo uso AVK*, meses	17,17±26,43
Média consulta por paciente*	4,97±1,40
Comorbidades	
Hipertensão arterial	70 (95,9)
Insuficiência cardíaca congestiva	4 (5,5)
Dislipidemia	17 (23,3)
Diabetes melito	12 (16,5)
Hipotireoidismo	8 (11)
Psicopatia	7 (9,6)

*Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão. AVK: antagonista de vitamina K.

Tabela 2. Indicações de uso, médias, desvios de confiança padrão (DP) e intervalos de 95% (IC95%) das doses médias semanais de varfarina (5mg) (n=73)

Indicações de anticoagulação	n (%)	Média±DP	IC95%
Fibrilação atrial	25 (34,25)	33,63±13,24	28,16-39,10
Flebotrombose/ embolia pulmonar	17 (23,29)	35,45±12,99	28,25-42,64
Prótese valvular mecânica (PVM)	15 (20,55)	35,98±11,97	29,83-42,14
Prótese valvular biológica (PVB)	7 (9,59)	32,95±18,92	-14,06-79,97
Fibrilação atrial + prótese valvular mecânica	5 (6,85)	30,54±19,44	6,40-54,69
Fibrilação atrial + flebotrombose/ embolia pulmonar	2 (2,73)	37,59±16,81	19,95-55,24
Fibrilação atrial + prótese valvular mecânica *	1 (1,37)	-	-
Fibrilação atrial + prótese valvular biológica + flebotrombose/ embolia pulmonar*	1 (1,37)	-	-
Total	73 (100)	-	-

*As indicações só têm um paciente, portanto não existe análise de média± desvio padrão e intervalo de confiança de 95% para elas.

Tabela 3. Médias e desvios padrão de Coeficiente Internacional Normalizado de pacientes com valores abaixo dos limites inferiores (Grupo 1; n=57) e acima dos limites superiores (Grupo 2; n=53), e valor de significância (p)

Parâmetro	Condição	Grupo 1	p	Grupo 2	p
Sexo*	Masculino	1,394±0,321	0,0049†	4,335±0,913	0,1345
	Feminino	1,668±0,382		4,872±1,528	
Faixa etária, anos‡	<60	1,597±0,384	0,3779	4,629±1,327	0,656
	60-69	1,434±0,423		4,747±1,533	
	>70	1,495±0,275		4,344±0,735	
Etnia‡	Caucasiano	1,583±0,349	0,2265	4,635±1,474	0,871
	Pardo	1,425±0,369		4,451±1,012	
	Negro	1,374±0,481		4,699±0,769	
Número de consultas‡	3 ou 4	1,394±0,452	0,0873	4,498±1,447	0,910
	5 ou 6	1,612±0,330		4,662±1,189	
	7 ou mais	1,398±0,258		4,547±1,124	
Grau de escolaridade‡	Analfabeto	1,564±0,299	0,1177	4,303±0,574	0,678
	Primeiro grau completo	1,467±0,383		4,609±1,284	
	Segundo grau completo	1,855±0,166		4,883±1,869	
Tempo de acompanhamento‡	Até 5 meses	1,330±0,326	0,0892	4,619±1,638	0,883
	Entre 6 e 9 meses	1,563±0,352		4,435±0,771	
	10 ou mais meses	1,582±0,388		4,649±1,246	

*Teste T não pareado; ‡ análise de variância em uma via; †P <0,05.

Tabela 4. Médias e desvios padrão de Coeficiente Internacional Normalizado de pacientes em uso ou não do medicamento para os Grupos 1 e 2 e valor de significância (p)

Parâmetros		Grupo 1	p	Grupo 2	p
IECA	Sim	1,446±0,352	0,1595	4,643±1,540	0,906
	Não	1,585±0,384		4,601±0,928	
Espironolactona	Sim	1,477±0,339	0,4928	4,741±1,243	0,562
	Não	1,545±0,406		4,522±1,367	
Furosemida	Sim	1,434±0,350	0,139	4,490±0,976	0,616
	Não	1,583±0,387		4,670±1,531	
Digoxina	Sim	1,511±0,329	0,9869	4,593±1,300	0,914
	Não	1,509±0,388		4,638±1,321	
Sinvastatina	Sim	1,246±0,322	0,0045*	4,761±2,008	0,800
	Não	1,580±0,353		4,590±1,086	
Betabloqueador	Sim	1,531±0,390	0,5557	4,555±1,165	0,641
	Não	1,470±0,338		4,735±1,519	
Losartan	Sim	1,553±0,360	0,5322	4,627±0,906	0,990
	Não	1,487±0,378		4,623±1,515	
Hidroclorotiazida	Sim	1,458±0,360	0,5963	3,870±0,760	0,0174*
	Não	1,523±0,376		4,772±1,340	

*p<0,05. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

demonstrou uma taxa de 63%, de um total de 363 consultas, consideradas fora da faixa terapêutica na prevalência média – dados estes que são superiores ao apresentado por Lourenço et al.⁽¹⁸⁾, que observaram 47% das consultas.

Considerando que o tempo de análise, que foi de 6 meses, e também a quantidade média de consultas por pacientes neste

período, observou-se que o intervalo médio interconsultas foi de 36 dias, fato esse que pode indicar a causa da proporção de INR inadequados, considerando que Rose et al.,⁽¹⁹⁾ sugerem que esse intervalo não ultrapasse 28 dias.

Barreira et al.⁽²⁰⁾ descrevem a importância de se avaliar o paciente em uso de AVK sob uma clínica especializada neste ser-

viço, demonstrando que a taxa de consultas cujo INR estava irregular é de 28,4% e 46,4% (para índices de INR de 2 a 3 e de 2,5 a 3,5, respectivamente) e, quando avaliados por um médico assistente, a taxa de INR irregular foi de 54,2% e 69,9%, demonstrando a semelhança do perfil de anticoagulação dos pacientes atendidos no nosso serviço em relação àqueles atendidos em clínicas não especializadas.

Concordante com esses dados, van Walraven et al.⁽²¹⁾ realizaram uma metanálise na qual observaram que a média global do período em que os pacientes estão devidamente tratados, sob uso de AVK, é de 63,5%. Demonstraram ainda que os menores períodos dentro da faixa terapêutica são daqueles pacientes provenientes de estudos baseados na comunidade, comparado àqueles provenientes de clínicas de anticoagulação ou estudos clínicos randomizados.

Outro fator que está altamente relacionado ao elevado índice de consultas irregulares é a não aderência ao tratamento, considerando que um em cada cinco tomadas do medicamento é feita incorretamente⁽²²⁾ e que há uma grande diferença entre o que é explicado pelo médico e o que é absorvido pelo paciente em relação às informações sobre a anticoagulação, sendo que 69,2% dos pacientes fora da faixa terapêutica apresentam dificuldade de aderência ao tratamento, devido a aspectos emocionais e psicológicos, e 38,6% dos pacientes, mesmo estando dentro da faixa terapêutica, a deficiência no seguimento foi devido ao nível de cognição.⁽²³⁾

Neste trabalho, não observamos diferença significativa para os Grupos 1 e 2, em relação ao nível de escolaridade, faixa etária, etnia ou tempo de acompanhamento, indicando que o nível de cognição e/ou o grau de escolaridade e/ou o grau de compreensão relacionado ao envelhecimento não diferem entre os grupos quando o INR está fora da faixa terapêutica, dados que corroboram o estudo de Kalra et al.,⁽²⁴⁾ com exceção do sexo, que, em nosso trabalho, mostrou diferença significativa no masculino para baixo no Grupo 1.

Sabe-se que o uso de AVK não é isento de riscos, e a possibilidade de um evento hemorrágico representa um fator a mais para o uso incorreto do medicamento, sendo que Esmério et al.⁽²³⁾ relatam que 68,6% dos pacientes têm a preocupação quanto à possibilidade de sangramento. De fato, a existência de eventos hemorrágicos e trombóticos são riscos reais, sendo que a taxa de eventos hemorrágicos pode variar de 1,4 a 6%^(17,24-26) e trombóticos de 0,7 a 6,3%.^(17,24)

Analisando os pacientes que tiveram alguma intercorrência no período analisado, um (1,4%) paciente, dentre os 73 acompanhados neste trabalho, teve um evento trombótico; outro paciente (1,4%) teve um evento hemorrágico na forma de grande hematoma. Em 13 (3,6%) das 363 consultas, o paciente chegou para avaliação clínica com o TP incoagulável, isto quer dizer que o paciente estava com o INR acima de 9,68, que é o limite máximo que a máquina consegue observar pelo método Quick,⁽¹⁴⁾ porém sem sinais clínicos de sangramento, sendo que estes pacientes foram encaminhados ao pronto-socorro para repetir o exame e receber as devidas orientações.

A resposta terapêutica esperada com o uso da varfarina está sujeita a diversas interações, como as relativas a comorbidades, medicamentos e alimentação.⁽²⁷⁾ Quanto às comorbidades, este

trabalho apresentou diferença significativa entre os grupos, quando o INR estava acima do limite superior de normalidade, para o *diabetes mellitus* e para a psicopatia, como fatores que limitavam o INR para mais próximo da normalidade, e o hipotireoidismo como fator que aumentava a distância entre o INR do paciente em relação ao limite superior.

Este trabalho apresenta uma elevada taxa de pacientes que possuem alguma comorbidade, e isso implica na utilização de um ou mais medicamentos concomitante ao uso da varfarina.⁽²⁸⁾ Na lista de medicamentos que os pacientes utilizaram, vários deles estão descritos na literatura como agentes que potencializam ou reduzem o efeito da anticoagulação como a amiodarona, bloqueadores de receptor beta-adrenérgicos, omeprazol, furosemida,⁽²⁹⁾ espironolactona, hipoglicemiantes orais e anti-inflamatórios não esteroidais,⁽³⁰⁾ porém apenas dois medicamentos apresentaram diferença significativa entre os grupos: o hidroclorotiazida e a sinvastatina.

O caderno de terapêutica do Marevan® (varfarina sódica)⁽²⁹⁾ descreve os diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) como um potencial redutor do efeito anticoagulante. Neste trabalho, pôde-se observar que pacientes que utilizaram este medicamento tiveram um INR mais próximo do limite superior de normalidade do que aqueles que não utilizavam, demonstrando a diminuição do efeito da AVK.

Quanto à sinvastatina, Holbrook et al.⁽³⁰⁾ descrevem este medicamento como um provável potencializador da varfarina, fato este que não observamos em nosso trabalho, considerando que pacientes que utilizaram este medicamento tiveram médias de INR inferiores aqueles que não fizeram uso.

Outro importante preditor de resposta terapêutica na anticoagulação oral à base de AVK é a alimentação,⁽²⁷⁾ mas, apesar disso, este trabalho não foi capaz de contemplar este aspecto, por se tratar de um trabalho retrospectivo, e não contar com informações consistentes nos prontuários.

CONCLUSÃO

Pacientes que receberam antagonistas da vitamina K acompanhados ambulatorialmente estiveram em mais da metade das consultas fora da faixa terapêutica, demonstrando que a estratégia atual no atendimento clínico-ambulatorial tem suas limitações, como o grande intervalo interconsultas e a dificuldade de comunicação com o paciente (seja pelo baixo grau de instrução ou pelo alto fluxo de pacientes, fato este que deve ser melhor investigado), assim como as interações medicamentosas e a interferência das comorbidades nos valores de INR devem ser melhores avaliadas em estudos controlados.

Observamos ainda a necessidade de implantar um sistema de acompanhamento clínico-ambulatorial capaz de avaliar melhor os pacientes em um menor período interconsultas, criar uma equipe multidisciplinar no acompanhamento deste paciente para que ele passe a tomar corretamente o medicamento, que o atendimento seja individualizado no sentido de que cada paciente esteja seguro em fazer a terapia com antagonistas da vitamina K, a ponto de que o paciente compreenda ainda que a aderência ao tratamento e a compreensão sobre o problema diminui ainda mais os riscos relacionados a essa terapia.

REFERÊNCIAS

1. Oldenburg J, Marinova M, Muller-Reible C, Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam Horm.* 2008;78:35-62.
2. Morelli VM, Lourenço DM. Fisiologia da hemostasia. In: Figueiredo MS, Kerbauy J, Lourenço DM, coordenadores. *Hematologia. Barueri: Manole; 2011. p. 239-48. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM.*
3. Blann AD, Landray MJ, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy; an overview of antithrombotic therapy: an overview of antithrombotic therapy. *BMJ.* 2002;325(7367):762-5. Erratum in: *BMJ.* 2002;325(7374):1231.
4. Tondato F. Interação de fármacos e alimentos com varfarina. *Rev Soc Cardiol.* 2004;5:770-8.
5. Tadros R, Shakib S. Warfarin: Indications, risks and drug interactions. *Aust Fam Physician.* 2010;39(7):476-9.
6. Melchior C. Nutrição e anticoagulantes orais – implicações clínicas. IMEN – Inst Metab Nutr [Internet]. 2006. [citado 2016 Jan 21]. Disponível em: <http://www.nutricaoclinica.com.br/nutricao-clinica/nutricao-e-anticoagulantes-orais-%E2%80%93-implicacoes-clinicas>
7. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood.* 2007;109(6):2419-22.
8. Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis.* 2000;9(3):283-92.
9. Loeliger EA, Poller S, Samama M, Thomson JM, Van den Besselaar AM, Vermynen J, et al. Questions and answers on prothrombin time standardization in oral anticoagulant control. *Thrombos Haemost.* 1985;54(2):515-7.
10. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454S-545S. Erratum in: *Chest.* 2008. 134(4):892.
11. Smith ED, Xuereb CB, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Trial of an educational intervention on patients' knowledge of Atrial fibrillation and anticoagulant therapy, INR control, and outcome of Treatment with warfarin (TREAT) *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:21.
12. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(2):230-68.
13. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation.* 1994;89(3):1469-80. Erratum in: *Circulation.* 1995;91(2):A55-A56.
14. Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci.* 1935;190:601-11.
15. Maroco J. *Análise Estatística - com utilização do SPSS.* 3a ed. Lisboa: Símbolo; 2007.
16. Mourão DM, Sales NS, Coelho SB, Pinheiro-Santana HM. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. *Rev Nutr.* 2005; 18:529-39.
17. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists - American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest.* 2008;133(6 Suppl):160S-98.
18. Lourenço DM, Lopes LH, Vignal CV, Morelli VM. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68(5):353-6.
19. Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR, Ash AS, Reisman JI, Hylek EM. Reexamining the recommended follow-up interval after obtaining an in-range international normalized ratio value: results from the veterans affairs study to improve anticoagulation. *Chest.* 2011;140(2):359-65.
20. Barreira R, Ribeiro J, Farinha M, Martins R, Rodrigues I, Mendes Z, et al. Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais: consulta de anticoagulação vs médico assistente. *Acta Med Port.* 2004;17:413-6.
21. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control - a systematic review and meta-regression. *Chest.* 2006;129(5):1155-66.
22. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Can we predict daily adherence to warfarin?: Results from the International Normalized Ratio adherence and genetics (IN-Range) study. *Chest.* 2010;137(4):883-9.
23. Esmério FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveis adequados. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):508-54.
24. Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ.* 2000; 320(7244):1236-9.
25. Person P, Boysen G, Gostfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thrombotic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet.* 1989; 1(8631):175-9.
26. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation.* 1991;84(2):527-39.
27. Assis MC, Rabelo ER, Ávila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2009;120(12): 1115-22.
28. Ávila CW, Aliti GB, Feijó MK, Rabelo ER. Pharmacological adherence to oral anticoagulant and factors that influence the International Normalized Ratio stability. *Rev Latinoam Enferm.* 2011;19(1):18-25.
29. Grinberg M. Anticoagulação oral: uma abordagem bioética. *Caderno de Terapêutica.* Rio de Janeiro: FQM; 2003.
30. Holbrook A, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095-106.