

## Warfarina: fatores que influenciam no índice de normatização internacional

### Warfarin: factors that influence the international normalized ratio

### Warfarina: factores pueden influenciar em los resultados the relación normalizada internacional

Ticiane C. G. F. Campanili<sup>I</sup>, Andrea Cotait Ayoub<sup>II</sup>

#### RESUMO

O tratamento com Warfarina reduz a capacidade de coagulação do sangue, sendo acompanhado laboratorialmente pelo tempo de protrombina expresso como no índice de normatização internacional (INR). Fatores socioeconômicos, culturais e a terapêutica podem influenciar os resultados. Objetivo: caracterizar pacientes em uso de Warfarina e identificar fatores que colaboraram para o INR permanecer fora da faixa terapêutica (INR <2,0 ou >3,0). Estudo descritivo exploratório utilizando instrumento de coleta de dados, com as variáveis: caracterização do paciente, uso da Warfarina e sua forma de utilização, hábitos alimentares, atividade física, controle do INR. Amostra foi de 38 pacientes que recebiam Warfarina há trinta dias com INR fora da faixa terapêutica. Os pacientes apresentavam hábitos alimentares inadequados, interação medicamentosa da Warfarina com antibióticos e antiarrítmicos e adesão prejudicada ao tratamento.

**Palavras chave:** Coagulação; INR; Vitamina K; Cuidados de enfermagem.

#### ABSTRACT

Treatment with Warfarin reduces the blood coagulation capacity, being followed up by the International Normalized Ratio (INR) blood tests. Socioeconomics and cultural factors and the therapeutics may influence the test results. Objective of the study was to characterize patients using Warfarin and to identify factors that contribute to the INR to stay out of the therapeutics range (2,0 to 3,0). Descriptive and exploratory method was applied by means of data acquisition, taking into consideration the following variables: patient profile, use of Warfarina and its administration form, food habits, physical activities and blood control (IRN). The sample, had 38 patients using Warfarin for 30 days and presenting blood test out of the therapeutic range. Patients under study showed inadequate food habits, drug interaction (Warfarin with antibiotics and

antiarrhythmics) and poor adhesion to the treatment.

**Key words:** Coagulation; INR; Vitamin k; Nursing care.

#### RESUMEN

El tratamiento con Warfarina reduce la capacidad de coagulación de la sangre, siendo acompañado por Índice de Normalización Internacional (RNI). Factores socioeconómicos, culturales e a terapéutica pueden influenciar en los resultados. Objetivo: caracterizar pacientes en uso de Warfarina e identificar factores que contribuyen para que el INR permanezca fuera del rango terapéutico (INR <2,0 o >3,0). Método descriptivo y exploratorio a través del instrumento de recolección de datos, con las variables: perfil del paciente, uso da Warfarina y forma de utilización, hábitos alimenticios, actividad física y control del INR. La muestra comprendió 38 pacientes que hacían uso de Warfarina desde hace 30 días con INR fuera del rango terapéutico. Los pacientes presentaban hábitos alimenticios inadecuados, interacción medicamentosa de la Warfarina con antibióticos, antiarrítmicos e mala adhesión al tratamiento.

**Palabras clave:** Coagulación; INR; Vitamina K; Atención de enfermería.

<sup>I</sup> Enfermeira, aprimorada em Enfermagem Cardiovascular, atuante em Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Coração do HCFMUSP, São Paulo, SP. E-mail: [ticifaustino@bol.com.br](mailto:ticifaustino@bol.com.br).

<sup>II</sup> Enfermeira Doutora em Ciências, Diretora do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP. E-mail: [acotait@ig.com.br](mailto:acotait@ig.com.br).

## INTRODUÇÃO

A Warfarina é um anticoagulante oral, também designado por antagonista da vitamina K, na medida em que impede a ação da vitamina K, substância indispensável para a síntese hepática de vários fatores de coagulação (II, VII, IX e X)<sup>(1-7)</sup>.

Esta droga é indicada no tratamento de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar, fibrilação auricular com embolia, cardiopatias embolígenas valvulares e embolismo associado à prótese valvular cardíaca, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral<sup>(8)</sup>.

Seu efeito antitrombogênico só ocorre quando as concentrações funcionais dos fatores II, IX e X estão suficientemente diminuídas, o que só acontece dois a sete dias após o início da terapêutica oral<sup>(8-12)</sup>.

A sua administração deve fazer-se acompanhada de um controle regular da coagulação, mediante o tempo de protrombina (TP) ou Internacional Normalized Ratio (INR). Na década de 80, visando diminuir os problemas causados pela variabilidade na sensibilidade dos reagentes e estabelecer padronização do TP no controle do uso de anticoagulante oral, foi desenvolvido e instituído pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o emprego do INR, que nada mais é que o TP "corrigido ou normatizado"<sup>(13)</sup>.

O INR é definido como um índice do tempo de protrombina, obtido pelo tempo de protrombina dividido pelo tempo de tromboplastina controle, corrigido pelo Índice de Sensibilidade Internacional (ISI), que é a relação da sensibilidade da tromboplastina usada, dividida pela sensibilidade da tromboplastina padrão<sup>(4,9,12-13)</sup>.

A periodicidade do controle depende da fase da terapêutica, dos níveis terapêuticos pretendidos, de eventuais intercorrências (acidentes, cirurgia) e da possibilidade de interações. A dose é dependente da grande variação individual e do grau de intensidade anticoagulante (valor de INR) que se pretende atingir. De modo geral, institui-se um controle diário nos primeiros três a cinco dias, depois duas vezes por semana, duas vezes por mês e, finalmente, uma vez por mês<sup>(1,4,9-12)</sup>.

Certas situações clínicas (como diarreia,

desidratação, febre ou déficit de vitamina K) potencializam o efeito anticoagulante da Warfarina, o que leva a uma rigorosa vigilância do estado clínico do doente. A administração de Warfarina está associada ao risco de complicações hemorrágicas. As hemorragias menores e os aumentos menores do tempo de protrombina respondem, em regra, a uma diminuição temporária da dose ou à supressão terapêutica por dois ou três dias. Em hemorragias graves, ou prolongamentos excessivos do tempo de protrombina, pode ser necessário recorrer a antagonistas dos anticoagulantes (vitamina K1 - fitomenadiona) ou o suporte transfusional com plasma ou sangue total<sup>(1,4,9-12)</sup>.

As hemorragias dependem da susceptibilidade individual, idade, intercorrências patológicas, interações medicamentosas, cirurgia e acidentes. Outros efeitos adversos ocasionais incluem a necrose e/ou gangrena de pele, a cor arroxeadada dos dedos dos pés, alopecia, náuseas, diarreia e reações de hipersensibilidade. O aparecimento destes efeitos implica a suspensão do fármaco e a sua substituição<sup>(5-6,9)</sup>.

Os principais fármacos que potencializam o efeito da Warfarina são: metronidazol, heparina, fibratos, indometacina, cimetidina, hormônios tireoideais e amiodarona. Diminuem o efeito da Warfarina a colestiramina (diminuição da absorção), barbitúricos, corticóides, benzodiazepinas e a rifampicina<sup>(5,6,13-15)</sup>.

Além dos fármacos, o desequilíbrio na ingestão de alimentos ricos em vitamina K pode interferir no tratamento. A sua forma predominante nos alimentos é a filoquinona<sup>(7)</sup>. A vitamina K é amplamente distribuída em alimentos de origem animal e vegetal, variando de 1 µg por 100 mL no leite a 400 µg por 100 g no espinafre e outras hortaliças<sup>(7)</sup>. Muitos peixes, cereais, e bebidas contêm pequenas, mas mensuráveis quantidades de filoquinona, enquanto folhas de chá e grãos de café contêm apreciáveis quantidades<sup>(7,13-16)</sup>.

Uma fonte importante de filoquinona é representada pelos óleos e pelas gorduras. As manteigas contêm aproximadamente 10 µg por 100 gramas<sup>(7,16-17)</sup>.

A vitamina K da dieta é absorvida no intestino delgado e transportada pelas vias

linfáticas; requer bile e suco pancreático para máximo aproveitamento. O fígado tem um papel exclusivo na transformação metabólica que leva à excreção da vitamina K do organismo. A fração da vitamina excretada não é dependente da dose administrada. Assim, independentemente da dose administrada, por exemplo, 1 mg ou 45 µg, aproximadamente 20% são excretados na urina dentro de 3 dias, enquanto 40-50% são excretados nas fezes, via sais biliares<sup>(3,7,16-17)</sup>.

Indivíduos com idade acima de 60 anos apresentam concentrações de filoquinona significativamente maiores em relação a adultos jovens (abaixo de 40 anos), independentemente da ingestão dietética<sup>(7,17)</sup>.

Apesar dos vários estudos sobre o uso de anticoagulante oral (Warfarina) surgidos ao longo dos anos, alguns pacientes ainda permanecem fora da faixa desejada necessitando orientações constantes pelo enfermeiro e de seguimentos ambulatoriais com maior periodicidade. Frente a essa problemática percebeu-se a necessidade desse estudo.

No Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, os pacientes em atendimento ambulatorial apresentavam-se freqüentemente com alterações de coagulação apesar de serem orientados individualmente e em aula expositiva sobre o uso diário de anticoagulante oral, fato que leva a enfermagem a busca de novos métodos de educação em saúde embasados na real necessidade do cliente, com base na sua formação e compreensão.

Assim, se propôs o presente estudo cujos objetivos foram objetivos: Caracterizar quanto a dados sócio-demográficos os pacientes, em seguimento ambulatorial no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que se encontram com INR fora da faixa terapêutica (INR < 2 ou > 3); Identificar os motivos pelos quais os pacientes em uso de Warfarina sódica permanecem fora da faixa terapêutica desejada (INR < 2 ou > 3).

## **METODOLOGIA**

Estudo exploratório e descritivo com avaliação de 38 pacientes em seguimento ambulatorial, atendidos em uma instituição hospitalar pública da cidade de São Paulo, de referência em doenças cardiovasculares, com

aproximadamente 265 leitos.

Para o desenvolvimento desse estudo, foram avaliados 150 pacientes em consulta no setor de anticoagulação no mês de abril de 2005. Foram incluídos na análise apenas os pacientes adultos, com INR fora da faixa terapêutica (<2,0 ou > 3,0) que participaram da aula ministrada pela enfermeira do setor de anticoagulação uma vez por semana, e que utilizavam a Warfarina há mais de 30 dias. Foi construído um instrumento de coleta de dados contendo as seguintes variáveis: aspectos relacionados ao perfil sócio-demográfico do paciente uso de anticoagulante oral (Warfarina), forma que foi administrada, dificuldades na administração e aquisição da droga, grau de escolaridade, profissão, atividade ocupacional, renda familiar, informações sobre alimentação e atividade física.

Grande parte dos pacientes eram atendidos nos setores de Eletrofisiologia, Válvula e Cirurgia Vascular e encaminhados ao setor de anticoagulação assim que definido o início da terapêutica anticoagulante.

O fornecimento da medicação anticoagulante era feito gratuitamente na farmácia do Instituto Dante Pazzanese, frente à apresentação da receita médica.

Para a análise dos dados, foi construído um banco de dados utilizando o programa estatístico Statistical Package Social Science - SPSS for Windows, versão 11.0. Realizou-se a análise da freqüência dos fatores numéricos e não numéricos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia com a numeração 3318 de 03/02/05. Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa foram orientados sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Em relação à amostra estudada, foi composta por trinta e oito (38) pacientes inscritos no ambulatório de anticoagulação sendo 60,5% mulheres e 39,5% homens com idade variando de 23 a 88 anos (idade média igual há 55,5 anos).

Quanto à escolaridade 63,2% dos pacientes tinham o ensino fundamental

incompleto, 10,5% não eram alfabetizados, 10,5% ensino fundamental completo, 2,6%, ensino médio incompleto, 5,3% ensino médio completo, 5,3% ensino superior completo 2,6% ensino superior incompleto.

Quanto à atividade profissional 31,6% eram aposentados, 15,8% donas de casa, 15,8% empregadas domésticas, 5,3% eram cabeleireiros entre outros.

Em relação à renda familiar, nossos achados demonstraram que 37% dos pacientes não quiseram relatar essa informação, 29% recebiam mais de R\$1000,00 ao mês; 18% recebiam até R\$1000,00 e 16% recebiam até R\$260,00 ao mês.

Quando perguntado sobre o local de residência, mais da metade dos participantes desse estudo, 68,4% referiram residir na cidade de São Paulo, 23,6% no interior do Estado e 8% em outros Estados brasileiros.

Em relação ao diagnóstico médico, foi encontrada a presença de fibrilação atrial (FA) em 39,4% dos pacientes, 36,8% realizaram trocas valvares isoladas, 15,7% possuíam diagnóstico de FA acrescidos de troca valvar, 2,7% obstrução arterial, 2,7% apresentavam flutter atrial e 2,7% trombose venosa profunda. O anticoagulante oral (Warfarina) já era utilizado há mais de um ano por 84,2% dos pacientes.

Um estudo realizado em uma universidade de Boston<sup>(18)</sup>, para identificar os fatores que dificultavam o tratamento com anticoagulante oral, também identificou a fibrilação atrial como o principal diagnóstico médico que leva os pacientes a iniciarem anticoagulação oral.

A relação de causa e efeito entre FA e acidente vascular cerebral (AVC) é estreita e representa um problema de saúde pública crescente. Atualmente, FA é a arritmia sustentada mais comum em adultos: mais de dois milhões de indivíduos nos EUA têm FA e 160.000 novos casos são diagnosticados a cada ano. Além de prevalente, FA não valvular e valvular elevam de cinco a quinze vezes o risco para o desenvolvimento de AVC, respectivamente. Apesar das evidências da eficácia da anticoagulação na prevenção de AVC em pacientes com FA, vários estudos comunitários têm evidenciado baixa absorção desta conduta e a FA persiste como principal

causa de AVC cardio-embólico<sup>(18)</sup>.

Uma vez caracterizado o perfil do paciente com INR fora da faixa terapêutica trataremos dos fatores que influenciaram a anticoagulação.

O estudo demonstrou que mais de 30% dos pacientes referiram dificuldade na adesão ao tratamento devido a problemas socioeconômicos (pouco dinheiro para o transporte), a perda de um dia de trabalho e a permanência prolongada na Instituição para recebimento do resultado do INR.

A aquisição gratuita do remédio a 94,7% dos pacientes retratou que quando comparado ao sistema ideal de saúde trazido pela literatura, o instituto obedeceu aos critérios de um bom atendimento, provendo a dispensação farmacêutica e orientação sobre ajustes posológicos<sup>(19)</sup>. Já quanto à forma de administração da droga, 92,1% relataram tomar a medicação todos os dias no mesmo horário, 84,2 % referiram seguir o tratamento de acordo com a dose prescrita para cada dia em horários alternados e 13,1% deles informaram o esquecimento na ingestão da droga regularmente.

Apesar de conhecida a importância do remédio e do seguimento do tratamento, quando perguntados sobre a ingestão de outras drogas sem conhecimento do médico responsável pela anticoagulação, 21,1% dos participantes da pesquisa informaram tomar outros medicamentos sem comunicar ao médico responsável pelo acompanhamento do tratamento anticoagulante.

Em relação aos hábitos esportivos, 63,1% dos participantes referiram a não realização de exercícios físicos regulares, não apresentando mudanças significativas no peso.

Outro fator avaliado foi em relação às dificuldades do tratamento, que apesar de exigir do paciente muita disciplina, mudanças de hábitos alimentares, comparecimento freqüente ao hospital para o seguimento do valor do INR até a sua estabilização, gastos de locomoção, perdas de dia de trabalho, entre outros fatores relatados, foi expresso satisfação 71,1% pacientes, que relataram o tratamento como um "tratamento fácil".

A dificuldade no entendimento do tratamento proposto também foi analisada, fato que levou 26,3% dos pacientes apresentarem

necessidade de um cuidador.

O desequilíbrio na ingestão de alimentos ricos em vitamina K foi referido por 97,4% dos pacientes em nosso estudo. Eles afirmaram ingerir a quantidade correta de verdura a cada refeição, porém desconsiderando os tipos dos alimentos, ou seja, ingeriram poucos, mas variados tipos de alimentos verdes por refeição, ignorando a orientação de consumir apenas um tipo de alimentação verde em uma única refeição ao dia.

Os estudos quantitativos para determinação dos requerimentos médios de vitamina K são poucos. Além disso, a interpretação dos achados é difícil, em decorrência de vários fatores que incluem o baixo requerimento total do nutriente, a dificuldade de dosar precisamente a vitamina nos alimentos e nos tecidos, a quantidade da vitamina em diversos alimentos, e a imprecisão do método habitualmente empregado para avaliar o estado de vitamina K<sup>(1,19-20)</sup>.

## CONCLUSÃO

As características da população estudada são idade média de 55,5 anos, predominância do sexo feminino (60,5%), aposentados (31,6%), nível socioeconômico e cultural diversificado (63,2% com ensino fundamental incompleto), e 39,4% apresentavam fibrilação atrial isolada.

Pudemos identificar por meio desse estudo que alguns fatores contribuíram para que os pacientes permanecessem fora da faixa terapêutica desejada (INR <2 ou > 3), como fazer uso de anticoagulante oral há mais de um ano (84,2%), consumir mais de um tipo de alimento verde por dia (97,4%), automedicação (21,1%), não ingerir a Warfarina de acordo com prescrição médica (13,1%) e apresentar dificuldades na compreensão da terapêutica (28,9%).

Mediante este estudo, acreditamos que haveria mais chances de êxito na adesão à terapêutica se algumas reestruturações no trabalho fossem realizadas, como:

- Aula objetiva na iniciação da terapêutica quanto à reeducação alimentar e terapêutica medicamentosa;
- Consulta de enfermagem sistematizada com seguimento dos doentes através de

fichas individuais;

- Consultas individuais e atividades em grupos para orientação bimestral, numa busca ativa de pacientes fora da faixa terapêutica;
- Levantamento estatístico mensal dos pacientes fora da faixa terapêutica possibilitando o melhor seguimento desses indivíduos.

Foi possível identificar no presente estudo, que existem dificuldades por parte dos pacientes em assimilar explicações, entender que há necessidade de mudança de hábitos alimentares, que há ausência de sintomas específicos de coagulação e que falta entendimento referente à terapêutica. Esses fatores levaram os pacientes a terem seus tratamentos prejudicados permanecendo com INR fora da faixa terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Lourenço DM, Morelli VM, Vignal CV. Tratamento da superdosagem de anticoagulantes orais. Arq. Bras. Cardiol. 1998;70(1):9-13.
2. Bomfim, FMTS. Adesão do paciente cardíaco à terapêutica com anticoagulante oral. [monograph]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2003.
3. Guyton & Hall. Tratado de fisiologia médica. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 421-30.
4. Lourenço, FC. Inibição na cascata de coagulação relacionada ao uso de Warfarina sódica: definição e indicadores. [monografia]. São Paul: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2003.
5. Batlouni R, Ramires JAF. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 377-93.
6. Couto AA. Farmacologia cardiovascular: aplicada à clínica. 2th ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1998.
7. Dores SMC, Paiva SAR, Campana AO. Vitamina K Metabolismo e Nutrição. Rev. Nutr. 2001;14(3):207-18.
8. Godoy JMP, Linares MA, Rodrigues TE, Mendes RN, Braille DM. Trombose venosa profunda: prevalência da deficiência da proteína S e a interferência da coagulação oral. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2003;25(4):219-22.

9. Miyamoto M, Moreira RCR, Toregeani JF, Erzinger FL, Lagos H. Necrose de mama relacionado ao uso de Warfarina. J. Vasc. Bras. 2004;3(1):52-4.
10. Maffei FHA. A evolução do tratamento anticoagulante do tromboembolismo venoso. J. Vasc. Bras. 2002;1(2):85-6.
11. Blann AD, Landray MJ, Lip GYH. Visão geral da terapia antitrombótica. Revista ABC da Terapia Antitrombótica; 2003. (Pt 1):1-5.
12. Turpie AGG, Chin BSP, Lip GYH. Tromboembolismo venosos: estratégias de tratamento. Revista ABC da Terapia Antitrombótica; 2003. (Pt 1):14-6.
13. Calistro C, Pova S, Carriço F, Abreu R, Câmara V, Chipenda A, Sousa JC. Comparação de valores de INR obtidos por método convencional e metodologia de Point of-care. Boletim da SPM. 2005;20(4):20-7.
14. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation. Guide to Warfarin Therapy; Circulation 2003. p. 1692-1711.
15. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH. Risco de sangramento com a terapia antitrombótica. Revista ABC da Terapia Antitrombótica. 2003;(Pt 1):6-9.
16. Serviço de Educação Continuada; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Manual para o paciente anticoagulado. São Paulo (Brasil): Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2002.
17. Melchior C, Stefanuto A, Kovacs C, Magnoni D. Revisão de artigos: realidade sobre a interação de alimentos com anticoagulantes orais. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. 2004;14(6 Suppl):1-9.
18. Cabral NL, Volpato D, Ogata TR, Ramirez T, Moro C, Gouveia S. Fibrilação atrial crônica, AVC e anticoagulação: sub-uso de warfarina? Arq. Neuro - Psiquiatr. 2004;62(4):1016-21
19. Grinberg M. Entendo & aceito & faço. Estratégia pró-adesão à anticoagulação oral. Arq. Bras. Cardiol. 2004;82(4):309-12
20. Brandão CMA, Pomerantzeff PMA, Souza LR, Tarasoutchi F, Grimberg M, Oliveira SA. Fatores de risco para mortalidade hospitalar nas reoperações valvares. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2002;17(3):236-41.

Artigo recebido em 04.10.07.

Aprovado para publicação em 31.12.08.