



ARTIGO ORIGINAL

## Monitorização de doentes sob anticoagulação oral numa unidade de cuidados de saúde primários



Pedro Agnelo\*, Denise Alexandra, Sara Matias

Unidade de Saúde Familiar Santiago, Leiria, Portugal

Recebido a 27 de junho de 2013; aceite a 26 de dezembro de 2013  
Disponível na Internet a 1 de agosto de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Anticoagulantes;  
Índice internacional  
normalizado;  
Cuidados de saúde  
primários

### Resumo

**Introdução e objetivos:** O aparecimento de novos anticoagulantes orais sem necessidade de controlo laboratorial, mas com custos elevados, relançou o debate sobre a importância da qualidade da anticoagulação oral e do controlo dos doentes. Pretendemos determinar o tempo em intervalo terapêutico dos doentes a fazer anticoagulação oral, seguidos na nossa unidade de cuidados primários, analisando se o controlo em cuidados de saúde primários pode ter qualidade comparável à dos centros hospitalares especializados, e verificar a existência de associação entre o método de ajuste de dose (protocolo do serviço *versus* programa informático) e o nível de controlo.

**Métodos:** Estudo analítico, com registo de todos os valores de INR determinados na nossa unidade no primeiro semestre de 2012. Programas: Excel 2007, SPSS v. 17.0. Testes: t de Student (n.s. 0,05).

**Resultados:** Obtivemos resultados de 320 testes referentes a 35 doentes, com uma média de idades de  $69,9 \pm 11,25$  anos, sendo 63% do sexo masculino. O ajuste da dose foi feito em 77%, de acordo com o protocolo do serviço. A fibrilhação auricular foi a indicação mais prevalente. A maioria dos testes (65,3%) encontrava-se dentro do intervalo terapêutico; 24,1% apresentaram valores infraterapêuticos e 10,6% supratherapêuticos. O ajuste informático obteve melhor controlo que o protocolo (72,5 *versus* 62,9%), sem significado estatístico.

**Conclusões:** A monitorização a nível de cuidados de saúde primários pode ter qualidade igual à das clínicas de anticoagulação, permitindo o controlo mais conveniente dos doentes, dispondo de facilidade de acesso e a diluição dos custos.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [pagnelo@gmail.com](mailto:pagnelo@gmail.com) (P. Agnelo).

**KEYWORDS**

Anticoagulants;  
International  
normalized ratio;  
Primary health care

**Primary care monitoring of patients under oral anticoagulation****Abstract**

**Introduction and Objectives:** With the advent of new oral anticoagulants that do not require regular laboratory control but are significantly more expensive, there has been renewed interest in the quality of the classic agents and the monitoring of patients taking them. We set out to analyze time in therapeutic range of patients under oral anticoagulation monitored in our health unit, to determine whether primary care monitoring is comparable to that in anticoagulation clinics. At the same time, we aimed to ascertain whether there was any association between the dosing method (unit protocol vs. computer-assisted) and the time in therapeutic range achieved. **Methods** We analyzed all INR values determined in our health unit during the first six months of 2012, using Excel 2007 and SPSS version 17.0, and applying the Student's t test for a level of significance of 0.05.

**Results:** All INR assessments during the first six months of 2012 were recorded, a total of 320 tests; mean patient age was  $69.9 \pm 11.25$  years, 63% male. Dose adjustments were made according to the unit protocol in 77% of cases. Atrial fibrillation was the most prevalent indication. Most values (65.3%) were within the target therapeutic range; 24.1% were subtherapeutic and 10.6% supratherapeutic. Computer-assisted dosing achieved better control than the protocol (72.5% vs. 62.9%), without statistical significance.

**Conclusions:** Primary care monitoring of oral anticoagulation appears to be comparable to that in anticoagulation clinics, while affording better access and cost reductions.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introdução**

Os anticoagulantes orais (ACO) são medicamentos usados no tratamento e prevenção do tromboembolismo, sendo os fármacos antivitaminas K, varfarina e o acenocumarol os usados em Portugal.

Estes fármacos possuem janelas terapêuticas estreitas, requerendo monitorização e ajuste regular da dose para garantir níveis seguros e eficazes de anticoagulação.

O aparecimento de novas moléculas sem necessidade de controlo laboratorial, mas com custos diretos mais elevados, suscitou renovado interesse na utilização dos fármacos clássicos e consequentemente na qualidade do controlo do INR, temendo alguns autores que os resultados clínicos obtidos com os principais estudos destas novas drogas possam estar distorcidos pela comparação com controlos cuja monitorização de INR esteja aquém do desejável<sup>1,2</sup>.

Apesar de estudos de avaliação fármaco-económica<sup>3</sup> mostrarem que os novos agentes podem reduzir custos, não é possível deixar de considerar o elevado custo direto que é neste momento imputado ao doente.

**Monitorização atual da terapêutica anticoagulante oral**

- Existem neste momento várias formas de monitorizar a anticoagulação oral: Monitorização a nível hospitalar em consulta especializada - clínicas de anticoagulação;
- Monitorização a nível de cuidados de saúde primários (CSP), geralmente pelo médico de família (MF) do doente e com possível recurso a programas de doseamento automático;
- Monitorização efetuada pelo próprio doente em aparelhos *point-of-care*, tanto em regime *self-monitoring* (o doente contacta o seu centro para ajuste da dose) como em

*self-management* (o doente faz o teste em casa e ajusta a dose com recurso a um programa próprio).

A modalidade mais frequente em Portugal é a monitorização a nível hospitalar<sup>4</sup>, com ou sem recurso a clínicas específicas, embora a monitorização a nível dos CSP tenha começado a ser implementada em algumas zonas do país com maior dispersão populacional e acesso limitado a hospitais, tal como recomendado pela Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. A monitorização efetuada pelo próprio doente tem vindo a crescer, conquanto seja ainda pouco significativa, sendo o preço dos aparelhos e das tiras teste, que não são comparticipados, o principal obstáculo. Contribuem ainda a idade avançada e/ou baixo nível educacional da maioria dos doentes.

**Funções de uma clínica de anticoagulação**

Segundo um trabalho recentemente publicado por Eugénia Cruz, são necessários três grandes pressupostos para que uma clínica de anticoagulação funcione eficazmente:

Capacidade logística para atender doentes;  
Capacidade técnica de execução das análises;  
Pessoal treinado e experiente na área da monitorização de ACO.

Interessa portanto saber se o controlo em CSP pode ter essa qualidade referida por comparação com os centros hospitalares especializados, vulgo clínicas de anticoagulação, uma vez que a diluição do número de doentes, pelas várias unidades de CSP, facilita não só o acesso a esses mesmos cuidados como pode conduzir a significativa poupança. A esse respeito, apresentamos a análise do nosso panorama.

Os doentes seguidos na unidade de saúde familiar (USF) Santiago fazem a determinação do INR *on site* com recurso

a um coagulómetro Siemens DCA Vantage® e são posteriormente encaminhados ao seu MF. Relativamente ao ajuste, há dois procedimentos distintos: a dosificação automática através da aplicação informática TAOnet® e o ajuste da dose de acordo com o protocolo da USF Santiago.

A qualidade da anticoagulação de um centro pode ser estimada calculando o «tempo em intervalo terapêutico» (TTR – do inglês *time in therapeutic range*) dos doentes aí seguidos. O TTR pode ser determinado de diversas formas, sendo as metodologias mais comuns o cálculo da fração de todos os valores de INR que estão dentro do intervalo terapêutico; o método da análise transversal dos ficheiros, que determina a percentagem de doentes com INR terapêutico num ponto no tempo e compara com o total de doentes com INR determinado nesse mesmo tempo; aplicar o método de interpolação linear de Rosendaal, que assume uma relação linear entre dois valores consecutivos de INR e atribui um valor específico de INR para cada dia entre os testes<sup>4</sup>.

## Objetivos do estudo

Determinar o TTR dos doentes a fazer ACO seguidos na USF Santiago.

Verificar a existência de uma associação entre o método de ajuste de dose e o nível de controlo do INR.

## Metodologia

Estudo analítico, transversal e observacional. Efetuou-se o registo de todos os valores de INR determinados na USF Santiago, a doentes sob ACO, entre 1 de janeiro e 30 de junho de 2012.

A dose de anticoagulante foi calculada de uma de duas formas: automática, recorrendo ao programa TAOnet® em que se regista o valor atual de INR e o programa calcula a dose e o período até ao próximo controlo, ou de acordo com o protocolo do serviço, que se apresenta na [Tabela 1](#).

Para caracterização da população estudada descreveram-se as seguintes variáveis: sexo; idade; tipo de ajuste de dose (protocolo *versus* automático); patologia que condiciona a anticoagulação oral (fibrilhação auricular, valvulopatia, trombose venosa profunda, tromboembolia pulmonar ou síndrome antifosfolípida); valores das medições dos INR; e TTR.

Para determinar o TTR calculámos, para cada doente, a percentagem de valores de INR dentro do intervalo

terapêutico (i.e., o número de determinações de INR dentro do intervalo terapêutico dividido pelo número total de testes).

Na USF Santiago consideram-se os seguintes intervalos de INR:

- Infra terapêutico: INR < 2,0;
- Terapêutico:  $2,0 \leq \text{INR} \leq 3,0$ ;
- Supra terapêutico: INR > 3,0.

O intervalo terapêutico foi definido de acordo com as *guidelines* nacionais e internacionais existentes<sup>5-7</sup>.

Foram excluídos doentes sob anticoagulação em intervalos terapêuticos diferentes do escolhido.

O registo e a análise descritiva dos dados foram efetuados no programa Excel 2007. Para a análise bivariada, os dados foram importados para o SPSS v. 17.0 e foi aplicado o teste t de Student, após verificação dos pressupostos de normalidade da distribuição dos dados (teste de Shapiro-Wilks) e homogeneidade das variâncias (teste de Levene). Foi assumido como nível de significância estatística 0,05.

## Resultados

Neste estudo procedeu-se à análise dos registos de INR durante o primeiro semestre de 2012, correspondendo a 320 testes, realizados a 35 indivíduos, com uma média de idades de  $69,9 \pm 11,25$  anos (mediana de 73 e amplitude interquartil de 17 anos), sendo 63% (22 indivíduos) do sexo masculino. No período considerado não houve *crossover* entre métodos, sendo os métodos de ajuste do INR definido pelo seu médico assistente.

Foi excluído um doente com prótese valvular mecânica com INR terapêutico 2,5-3,5.

A maioria (26, 74%) dos indivíduos encontrava-se sob ACO por fibrilhação auricular, quatro (11%) por TVP, dois (6%) por TEP, dois (6%) por valvulopatia e um indivíduo (3%) por síndrome antifosfolípida.

O ajuste da dose do ACO foi feito, na maioria (77%) dos casos, pelo protocolo do serviço, correspondendo a 240 testes. Em oito indivíduos (23%) foi feito com recurso a um programa de doseamento automático, correspondendo a 80 testes ([Tabela 2](#)).

Dos 320 testes realizados, os valores de INR variaram entre 1,1-5,0. Destes, 209 (65,3%) encontravam-se dentro do intervalo terapêutico. Setenta e sete testes (24,1%) apresentaram valores em intervalo infraterapêutico, dos quais 48,1% eram inferiores a 1,5. Em valor supraterapêutico encontravam-se 10,6%.

A [Figura 1](#) seguinte compara o TTR nos três intervalos considerados, na globalidade e consoante o método de ajuste de dose.

**Tabela 1** Protocolo de atuação de acordo com o valor medido do INR da USF Santiago

Valor de INR	Atuação
< 1,5	Aumento de dose 2,5 mg/semana
$\geq 1,5$ e < 1,9	Aumento da dose 1,25 mg/semana
1,9-3,1	Mantém dose
> 3,1-4,9	Omite a dose do dia e reduz 2,5 mg/semana
$\geq 5$	Suspende três dias e reduz 5 mg/semana. Controlo semanal até estabilizar

Os doentes com sangramento ativo ou INR superior a sete são referenciados ao serviço de urgência.

**Tabela 2** Distribuição dos doentes por método de ajuste e TTR do grupo

Ajuste da dose	N	TTR	
Ajuste protocolo	27	62,9	p = 0,356*
Ajuste automático	8	72,5	

\* Teste t de Student (n.s. < 0,05).

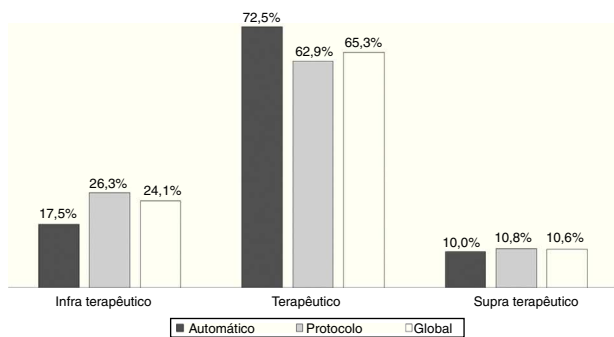


Figura 1 TTR de acordo com tipo de ajuste.

Verifica-se que o TTR foi superior no grupo de indivíduos com ajuste automático da dose, sendo este resultado desprovido de significância estatística.

Fazendo a análise por doente e dispendo-os num gráfico com representação dos valores médio, máximo e mínimo para cada um obtemos a Figura 2.

Ao ordenar os doentes por valor crescente de INR médio permite-nos observar uma maior tendência a maior TTR e menores variações de INR no grupo automático (círculos claros), bem como uma tendência para INR médio menor e com maior variação no grupo do protocolo.

### Discussão

O TTR dos doentes a fazer ACO, seguidos na USF Santiago, foi de 65,3%. Embora se tenha verificado um maior TTR e menor amplitude nos valores de INR nos doentes com ajuste automático de dose, não se verificou associação

estatisticamente significativa entre o método de ajuste de dose e o nível de controlo do INR.

Os resultados obtidos, em relação ao TTR, estão de acordo com os mais recentes artigos nacionais publicados na área, sendo semelhantes aos valores obtidos tanto em clínicas de anticoagulação como em outras unidades de CSP, sendo superior aos valores obtidos numa meta-análise<sup>8</sup> de 67 estudos que apresenta apenas 57% do tempo em INR terapêutico para CSP.

O uso de programa de doseamento automático permitiu maior TTR e variações menores em termos de INR, bem como de menor frequência de valores de INR extremos, particularmente dos valores infraterapêuticos, estando em concordância com a bibliografia.

O intervalo terapêutico foi definido entre INR 2,0-3,0, suportando-se nas *guidelines* internacionais anteriormente mencionados. Desta forma, os limites para ajuste de dose são valores iguais ou inferiores a 1,9 e iguais ou superiores a 3,1. No entanto, segundo Rose<sup>9</sup>, seria mais corretamente definido entre INR 1,7-3,3 com o benefício de uma dose mais estável e um maior TTR.

O presente estudo sofre de uma limitação evidente, decorrente do reduzido tamanho da amostra, o que terá contribuído para a ausência de significância estatística dos resultados encontrados.

Os autores pretendem, no futuro, implementar medidas corretivas, nomeadamente a implementação do controlo automático da dose como método preferencial de doseamento. Pretendem também alargar o estudo a outros centros, aumentando a base populacional do estudo e proceder posteriormente a uma reavaliação.

Parece-nos que a utilização de um programa de doseamento automático facilita a tarefa de ajuste da dose, reduzindo simultaneamente o risco para o doente<sup>10,11</sup>.

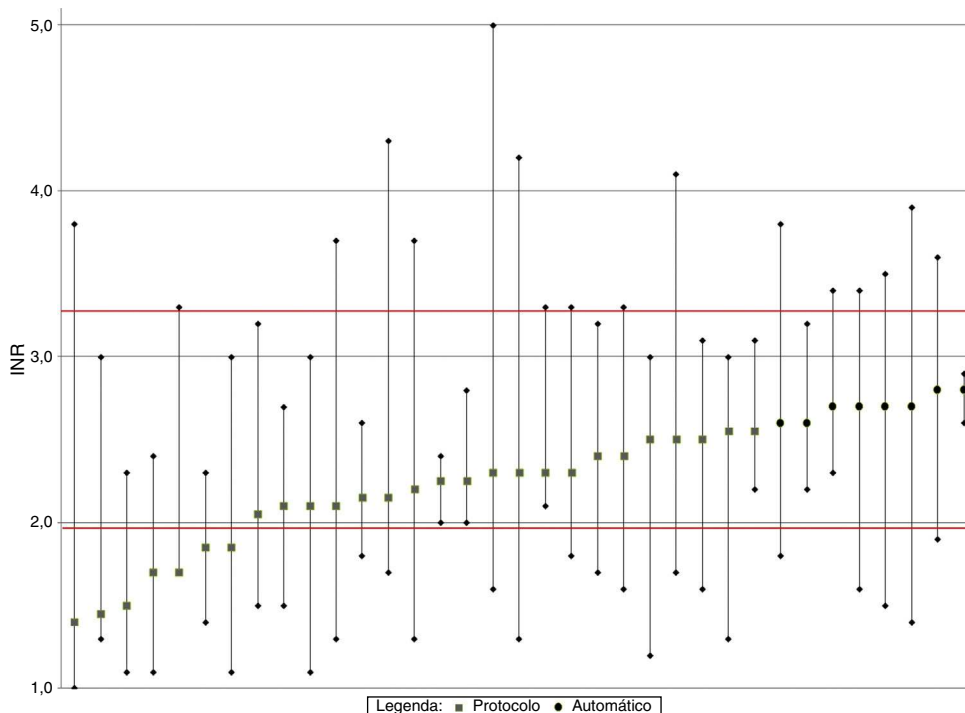


Figura 2 Intervalo de variação e valor médio de INR por doente.

O doseamento automático permite ainda o manuseamento por pessoal não médico, possibilitando o controlo no domicílio pelas equipas de enfermagem.

Alguns autores temem que os resultados clínicos obtidos com os principais estudos destas novas drogas possam estar distorcidos pela comparação com controlos cuja monitorização de INR esteja aquém do desejável. De acordo com os nossos resultados, parece-nos difícil obter níveis de TTR semelhantes aos dos referidos estudos, necessitando de centros altamente especializados e que levariam forçosamente a um aumento dos custos indiretos e concentração de serviços.

Apesar de a maioria dos estudos apontar maior eficácia e segurança aos novos ACO, o seu preço elevado pode configurar grande entrave à sua utilização generalizada, mais ainda quando se antevê um aumento do número de doentes sob anticoagulação. Faltam estudos fármaco-económicos robustos que dissipem dúvidas sobre a poupança real obtida com estes novos fármacos. Até lá, a utilização dos fármacos clássicos continuará a ser uma prática comum, pelo que a qualidade da anticoagulação está na ordem do dia.

## Conclusões

A monitorização a nível de CSP parece ter qualidade igual à das clínicas de anticoagulação, permitindo assim o controlo mais conveniente dos doentes, podendo admitir-se alguma poupança pela maior facilidade de acesso dos doentes e pela diluição dos custos com pessoal e materiais.

Não pretendendo os autores defender a utilização de fármacos clássicos ou novos, há que notar que as novas moléculas não têm necessidade de controlo laboratorial, mas têm custos diretos mais elevados, não sendo ainda comparticipados, exceção feita para o dabigatran 110 mg, dose que não mostrou ganhos face à varfarina.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os

pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–83.
2. Bussey HI. The Future Landscape of Anticoagulation Management. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1151–5.
3. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, et al. Análisis de coste-efectividad de dabigatran para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en Españã. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:901–10.
4. Cruz E, Campos M. Clínicas de anticoagulação, situação atual e perspectivas futuras. *Rev Port Cardiol*. 2012;31 Supl. 1:51–7.
5. Aguiar C. Prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular. *Rev Port Cardiol*. 2012;31 Supl. 1:13–22.
6. Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. Tera-pêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular. 2009.
7. Joint ESC Guidelines. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
8. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*. 2006;129:1155.
9. Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR, et al. Warfarin dose management affects INR control. *J Thromb Haemost*. 2009;7:94–101.
10. Dimberg I, Grzymala-Lubanski B, Hägerfelth A, et al. Computerised assistance for warfarin dosage - Effects on treatment quality. *Eur J Intern Med*. 2012;23:742–4.
11. Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. An International multicenter randomized study of Computer-Assisted Oral Anticoagulant Dosage versus Medical Staff Dosage. *J Thromb Haemost*. 2008;6:935–43.