

Sangramento Durante a Anticoagulação Oral: Alerta sobre um Mal Maior

Bleeding During Oral Anticoagulant Therapy: Warning Against a Greater Hazard

Paulo de Lara Lavítola, Guilherme Sobreira Spina, Roney Orismar Sampaio, Flávio Tarasoutchi, Max Grinberg

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Sangramento é uma das grandes preocupações em pacientes sob anticoagulação oral.

Objetivo: Investigar causas determinantes do sangramento em usuários de anticoagulante oral.

Métodos: Foram acompanhados prospectivamente, por $48 \pm 7,2$ meses, 360 pacientes com fibrilação atrial (FA), todos em uso de anticoagulante oral (ACo) com INR-alvo de 2,0-3,5, avaliados em média a cada 30 dias. Os pacientes foram investigados quanto à presença de patologia associada que levasse a sangramento.

Resultados: Participaram deste estudo 338 pacientes. Desses, 210 (62,13%) eram do sexo feminino. A estenose mitral estava presente em 218 pacientes (64,4%), a prótese biológica mitral em 64 (18,9%) e a insuficiência da valva mitral em 56 (16,5%). O sangramento ocorreu em 65 pacientes (19,2%) e de forma grave em 7 (10%). Em 38/65 pacientes (58,5%), identificou-se nova doença associada, facilitadora do sangramento. Em 100% dos pacientes com sangramento na faixa terapêutica, foi encontrada doença associada, contra 49,05% de diagnóstico de doenças associadas naqueles com $\text{INR} > 3,5$ ($p = 0,001$).

Conclusão: O diagnóstico de doença local associada ao sangramento foi frequente entre os medicados com anticoagulante oral (58,5%). Houve associação entre sangramento com INR na faixa terapêutica (INR 2,0-3,5) e diagnóstico de patologia predisponente a sangramento ($p < 0,001$). Em pacientes em uso de anticoagulante oral que apresentam sangramento, é mandatória a investigação da causa, sobretudo se a INR estiver na faixa terapêutica. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(2) : 174-179)

Palavras-chave: Hemorragia, anticoagulantes, estenose da valva mitral, fibrilação atrial.

Summary

Background: Bleeding is one of the main concerns in patients undergoing oral anticoagulation therapy.

Objective: To investigate the determinant causes of bleeding in patients undergoing oral anticoagulant therapy.

Methods: A total of 360 patients with atrial fibrillation (AF) undergoing oral anticoagulant (ACo) therapy, with a target INR of 2.0-3.5, were followed prospectively for a period of 48 ± 7.2 months. The patients were evaluated on average every 30 days and were investigated regarding the presence of associated pathology that could lead to bleeding.

Results: A total of 338 patients participated in the present study. Of these, 210 (62.13%) were females. Mitral stenosis was present in 218 patients (64.4%), a mitral biological prosthesis in 64 (18.9%) and mitral valve failure in 56 (16.5%) patients. Bleeding occurred in 65 patients (19.2%), being severe in 7 (10%) patients. In 38/65 patients, a new associated disease was identified, which facilitated bleeding. An associated disease was identified in 100% of the patients with bleeding within the therapeutic range, against 49.05% of associated disease diagnosis in those with an $\text{INR} > 3.5$ ($p=0.001$).

Conclusion: The diagnosis of a local disease associated to the bleeding was frequent among those patients undergoing oral anticoagulant therapy (58.5%). There was an association between bleeding with an INR within the therapeutic range ($\text{INR}=2.0-3.5$) and the diagnosis of a pathology predisposing to bleeding ($p<0.001$). It is mandatory to investigate the cause of bleeding in patients undergoing oral anticoagulant therapy, especially if the INR is within the therapeutic range. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(2) : 163-167)

Key Words: Hemorrhage; anticoagulants; mitral valve stenosis; atrial fibrillation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Paulo de Lara Lavítola •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: m.lavitola@yahoo.com.br

Artigo recebido 09/01/08; revisado recebido 19/3/08; aceito em 07/04/08.

Introdução

A possibilidade da ocorrência de evento tromboembólico em portadores de fibrilação atrial e doença valvar reumatisal é elevada¹.

Vários estudos, como *The Framingham study*², demonstram que a probabilidade de tromboembolismo nos pacientes com ritmo de fibrilação atrial (FA) é 17,5 vezes maior em relação à população em geral, sem arritmia. Torna-se mandatória para esse grupo especial de pacientes a prevenção antitrombótica. A varfarina é o anticoagulante oral mais utilizado mundialmente³. Um dos efeitos colaterais mais temidos durante o uso da varfarina é o sangramento⁴.

Nos pacientes com valva nativa ou bioprótese que mantêm ritmo de FA, a faixa terapêutica recomendada para a prevenção de trombogênese se encontra com a relação normatizada internacional (INR) entre 2 e 3. Nos portadores de prótese mecânica, independentemente do ritmo cardíaco, essa faixa eleva-se para 2,5 a 3,5. Valores de INR mais elevados que os programados expõem aos indesejáveis riscos de sangramento. Mas seria somente a ação do anticoagulante a única responsável pelo sangramento, ao reduzir a formação dos fatores pró-coagulantes de vitamina K dependentes, ou existem outras patologias ocultas desconhecidas pelo paciente favorecedoras da hemorragia?

Procuramos analisar possíveis causas clínicas associadas à anticoagulação oral que possam contribuir para o evento hemorrágico.

Métodos

Foram acompanhados de forma prospectiva, durante 48 ± 7,2 meses, 360 pacientes de ambos os sexos, em uso por mais de 60 dias de anticoagulante oral, portadores de doença valvar reumatisal com valva nativa ou prótese biológica associada à fibrilação atrial.

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 18 anos; residir na cidade de São Paulo, capital, não muito distante do hospital em que se realizou o estudo; possuir telefone e nível cognitivo para compreender o complexo tratamento com anticoagulação oral.

A inclusão dos pacientes ocorreu de forma sequencial, no momento em que se realizava no ambulatório de nossa instituição a análise dos valores do tempo de protrombina com enfoque na INR. Este foi o parâmetro laboratorial utilizado para avaliar a necessidade de ajuste do medicamento. Objetivou-se manter a INR entre os valores-alvo de 2,0 e 3,5, com média de 2,5. Para isso, orientaram-se retornos periódicos, em média a cada 30 dias. Qualquer sangramento deveria ser comunicado à equipe médica pesquisadora, por telefone ou pelo pronto-socorro, local a que deveriam se dirigir diante do evento hemorrágico. Para este estudo, computaram-se como sangramento apenas perdas sanguíneas que levassem o paciente a procurar atenção médica, seja com comunicação telefônica, seja procurando o pronto-socorro de nossa instituição. Dessa forma, excluíram-se sangramentos triviais como pequenos hematomas e gengivorragias.

Todos os pacientes que apresentaram sangramento tiveram sua INR calculada no momento desse evento clínico.

As investigações foram realizadas por meio de exames complementares de imagem indicados de acordo com a suspeita clínica ou com o tipo de sangramento e pelo método hematológico para, por meio do hemograma, quantificar as repercussões da perda sanguínea. Todos os pacientes com sangramento identificados como originados no trato gastrointestinal realizaram ao menos endoscopia digestiva alta e colonoscopia. As pacientes com hemorragias ginecológicas com INR em valores-alvo ou pouco acima destes (INR ≥ 3,5) foram encaminhadas para avaliação especializada. As pacientes em idade fértil com sangramento fora de período menstrual também foram encaminhadas para investigação.

Durante o sangramento, suspendeu-se o anticoagulante oral. As hemorragias foram quantificadas de leve a moderadas quando a conduta se restringia à observação clínica. Quando definido como sangramento grave, houve necessidade da reposição de sangue pela queda da hemoglobina de até 5 pontos com instabilidade hemodinâmica.

Resultados

Dos 360 pacientes escolhidos, 22 deles perderam o contato com a equipe controladora durante o acompanhamento. Na população que foi acompanhada, 338 pacientes, houve predominância do sexo feminino (62,13%) e da idade inferior a 65 anos (86,8%) (tab. 1).

Das disfunções valvares, a estenose mitral esteve presente em mais da metade da população estudada (64,4%), a insuficiência da prótese biológica mitral em 18,9% e da valva nativa mitral em 16,5% (tab. 1).

Apenas 50,1% dos exames de INR apresentaram resultados dentro dos valores recomendados (gráf. 1).

Houve 65 pacientes (19,2%, incidência de 4,8% por ano) com eventos hemorrágicos, dos quais 53 (81,54%) com INR ≥ 3,5 e em 12 com INR < 3,5. Dessa forma, valores elevados de INR associaram-se significativamente ($p = 0,0001$ OR = 7,17 (3,69 – 13,92)) com sangramento (tab. 2). A lesão oculta facilitadora do sangramento foi encontrada em 38 (58,46%) dos pacientes que vieram a sangrar.

Em todos os 12 pacientes (100%) que apresentaram sangramento com INR na faixa terapêutica (INR < 3,5), identificou-se patologia associada. Naqueles com sangramento com valores de INR ≥ 3,5, foram identificadas patologias associadas a sangramento em 26 (49%). Assim, o sangramento que aconteceu quando os valores de INR estavam na faixa terapêutica recomendada associou-se de maneira significativa ($p = 0,0001$, risco relativo 2,03 (1,45 – 2,3)) ao diagnóstico de doenças predisponentes ao sangramento. Dessa forma, o diagnóstico de patologia associada foi duas vezes mais frequente em pacientes com sangramento na faixa terapêutica (tab. 3).

Encontramos incidência duas vezes maior de sangramento entre aqueles com idade mais avançada (maiores de 65 anos), $p = 0,001$ (tab. 1). Observamos tendência não-significativa ($p = 0,058$) a diagnóstico mais frequente de doenças associadas em pacientes com idade menor que 65 anos (tab. 3).

O aparelho genital feminino foi o local mais frequente onde se identificou o sangramento associado à presença de patologia predisponente ao evento hemorrágico (76,6%),

Tabela 1 – Características da população estudada e do sangramento

Variável	Casuística			Sangramento				p	
	n	%	Idade	Presente	%	Ausente	%		
Sexo	Feminino	210	62,13	43 ± 6	47	22,38	163	77,6	0,06 ¹
	Masculino	128	37,7	55 ± 8	18	14,06	110	85,9	
	Total	338			65	19,23	273		
Idade	< 65 anos	293	86,8		45	15,35	248	84,65	0,001 ²
	≥ 65 anos	45	13,2		20	44,45	25	55,55	
	Total	338			65		273		
Valvopatia	Estenose mitral	218	64,4		39	17,88	179	82,11	
	Pr. biol. mitral	64	18,9		21	32,81	43	67,18	
	Insuf. mitral	56	16,5		5	8,92	51	91,07	
	Total	338			65		273		

¹ Teste exato de Fisher. ² Qui-quadrado.

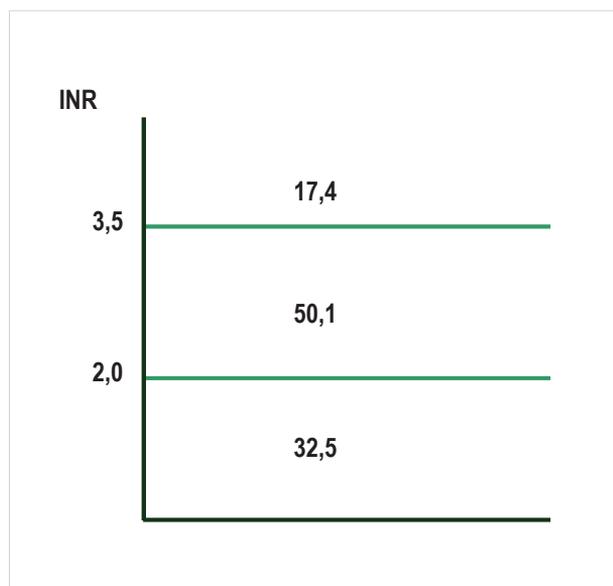


Gráfico 1 – Percentagem dos valores de INR.

seguido do trato gastrointestinal (50%) e urinário (55,5) (tab. 4). Alguns pacientes possuíam mais de uma patologia associada. Sangramento foi identificado com maior frequência no grupo feminino (47 pacientes) associado à patologia oculta presente em maior proporção (61,70%) ($p = 0,41$; tab. 3). Diante de sangramento ginecológico com INR-alvo, orientava-se para a avaliação especializada.

Os eventos hemorrágicos diagnosticados como graves foram observados em 7 pacientes (10% dos pacientes que apresentaram sangramento); em cinco deles, verificou-se a presença de patologia associada. Assim, a presença de sangramento grave não constituiu fator de risco para o diagnóstico de doença associada ($p = 0,69$) (tab. 2). Também não observamos associação entre valores de INR > 3,5 ($p = 0,604$ – Fisher – tab. 5).

Tabela 2 – Sangramentos e valores de INR

	Sangramento		Total	p
	Presente	Ausente		
INR	≥ 3,5	53	104	53
	< 3,5	12	169	12
	Total	65	273	65

¹ Teste qui-quadrado

Não foram encontrados óbitos decorrentes do sangramento tanto para os que apresentaram patologia oculta como em sua ausência.

Dos exames complementares de imagem, as escopias (colonoscopia e endoscopia digestiva alta) foram as mais úteis na identificação da doença conforme o local de sangramento.

Discussão

Está bem-aceita a idéia da utilização do anticoagulante oral em pacientes com doença valvar reumatisal associada à fibrilação atrial⁵. Há décadas, conclusões de estudos bem documentados demonstram que nessa população de doentes é elevada a probabilidade de eventos tromboembólicos, chegando a sete vezes mais quando comparada com a população em geral⁶. O fenômeno tromboembólico pode também modificar de forma expressiva a história natural da doença valvar reumatisal. Uma vez instalado, não existem meios eficientes para revertê-lo, ficando o paciente exposto às consequências. Entretanto, atualmente existem meios de prevenção que reduzem, embora não eliminem por completo, os fenômenos tromboembólicos⁷. A prevenção do tromboembolismo deve estar sempre presente durante o acompanhamento da evolução da patologia valvar, notadamente na presença da FA⁸.

Tabela 3 – Características dos pacientes que apresentaram sangramento

		Patologia		Total	p
		Presente	Ausente		
INR	≥ 3,6	26	27	53	< 0,001 ¹
	< 3,5	12	0	12	
	Total	38	27	65	
Leve / moderado		33	25	58	0,69 ¹
	Grave	5	2	7	
	Total	38	27	65	
Idade	> 65 a.	8	12	20	0,058 ¹
	≤ 65 a.	30	15	45	
Sexo	Masculino	9	9	18	0,414 ¹
	Feminino	29	18	47	
	Total	38	27	65	

¹ Teste exato de Fisher.

O anticoagulante oral de escolha é a varfarina que, apesar de ser utilizada na clínica médica há mais de cinquenta anos, é uma droga de manuseio difícil, com concentrações tóxicas muito próximas das doses eficazes. Inúmeras situações externas podem romper esses limites, o que justifica a dificuldade do tratamento e a complexidade de normas a serem obedecidas por aqueles que a ele se submetem⁹.

O controle laboratorial para acerto da dose eficaz da varfarina se baseou nos índices da relação normatizada internacional (INR), critério de padronização proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1982¹⁰. O esforço da equipe médica alertando a população estudada quanto a fatores que influenciam na intensidade dos efeitos da droga não foi suficiente para evitar que apenas aproximadamente 50% dos exames de INR estivessem dentro dos valores-alvo. Demonstrou-se a mesma dificuldade descrita na literatura na adequação nos resultados referentes à anticoagulação¹¹. Apesar dos ajustes frequentes da posologia, 17,4% dos exames de INR estavam com valores acima dos considerados seguros, espelho de doses excessivas do medicamento, expondo os pacientes a riscos de sangramento.

Hylek e cols.¹² demonstraram que o risco de sangramento está ligado aos valores de INR. A probabilidade de sangramento aumenta à medida que a INR se eleva¹², fato bem demonstrado no presente estudo, em que a probabilidade de sangramento entre os que atingiram valores de INR superiores a 3,5 foi sete vezes maior em relação ao grupo com INR-alvo (tab. 2)¹³.

Neste estudo, não podem ser atribuídos ao uso do anticoagulante oral os eventos hemorrágicos ocorridos quando os índices de INR se encontravam em faixa terapêutica, pois constatou-se a presença de doenças subclínicas que predispunham a sangramento em todos os pacientes com INR entre 2,0 e 3,5.

A complexidade no tratamento com os inibidores da vitamina K ficou documentada ao constatarmos que os pacientes, nos quais se identificou a presença de doença com potencial de sangramento, ficaram expostos à incidência duas vezes maior de apresentarem alguma perda de sangue, independentemente da adequação da dose da varfarina. Deduz-se que certas doenças presentes em usuários de anticoagulante oral tornam-se fatores isolados de risco para eventos hemorrágicos (tab. 2).

Todos os pacientes que compuseram o grupo do presente estudo desconheciam a presença de doença associada. Por essa razão, o diagnóstico da lesão oculta só foi possível após serem submetidos a exame clínico e de imagem, que foram complementados por exame hematológico.

Como as anomalias orgânicas associadas eram desconhecidas e não apresentavam manifestações clínicas, pode-se inferir que elas provavelmente não seriam identificadas de maneira precoce se não houvesse o sangramento. Em muitos pacientes, o sangramento levou ao diagnóstico precoce de neoplasias.

Com o intuito de estabelecer a correlação entre sangramento e valores de INR, os participantes deste estudo foram exaustivamente orientados a procurar o pronto-socorro da instituição e a comunicar-se por telefone com a equipe médica diante de qualquer sangramento, o que tornou possível conhecer o valor de INR no momento do evento.

Alguns autores chamam a atenção para a maior sensibilidade à varfarina apresentada por pacientes idosos, o que os colocaria em situação de maior risco para sangramento¹⁴. Nossos dados coincidem com os da literatura, ao encontrarmos incidência duas vezes maior de sangramento entre aqueles com idade mais avançada (maiores de 65 anos) (tab. 1). Observamos tendência não-significativa ($p = 0,058$) a diagnóstico mais frequente de doenças associadas em pacientes com idade menor que 65 anos. Tal achado pode ser explicado pelo elevado percentual

Tabela 4 – Patologia identificada de acordo com o local de sangramento

Patologia	n	%
Presente	5	55,5
- Pólipo bexiga	2 (22,2%)	
- Neoplasia		
- Bexiga	1 (11,1%)	
- Próstata	1 (11,1%)	
- Cálculo renal	1 (11,1%)	
Ausente	4	44,4
Total	9	100,0
Patologia	n	%
Epistaxe		
- Presente	6	
- Ausente	6	
Total	12	
Patologia	n	%
Sangramento ginecológico	23	76,67
- Neoplasia	2 (6,67%)	
- Menopausa	8 (26,6%)	
- Climatério	7 (23,33%)	
- Mioma uterino	6 (20,0%)	
Ausente	7	23,33
Total	30	100,0
Patologia	n	%
Presente	10	50,0
- Neoplasia		
- Hemorróida	4 (20,0%)	
- Divertículo	2 (10,0%)	
- Pólipo	1 (5,0%)	
- Úlcera gástrica	3 (15,0%)	
Ausente	10	50,0
Total	30	100,0

de pacientes de mulheres relativamente jovens em nossa amostra, levando, assim, a frequentes eventos hemorrágicos ginecológicos desencadeados por climatério e menopausa.

Constatou-se que a população feminina predominou em relação à masculina, justificativa para a prevalência da

Tabela 5 – Relação do sangramento e índices de INR

	≥ 3,6	< 3,5	Total	P
Leve/moderado	48	10	58	0,604 ¹
Grave	5	2	7	
Total	53	12	65	

¹Fisher.

estenose da valva mitral e sequela da febre reumática que, por sua vez, incide de forma preferencial no sexo feminino¹⁵. A média de idade da população feminina estudada foi de 52,44 anos. As 30 mulheres que apresentaram metrorragia foram encaminhadas para avaliação ginecológica. Constatou-se distúrbio hormonal por hipoestrogenismo em 15 delas, por falência ovariana. Por serem menopausadas, faziam uso de estrógeno, fato que as expunha à atuação menor do PAI-1 e ao aumento da fibrinólise. Daí a ocorrência de sangramento uterino favorecido pela presença da droga antivitamina K.

Todos os que apresentaram sangramento obedeceram às normas estabelecidas, procurando imediatamente o serviço de emergência. Essa atitude facilitou o sucesso da correção do motivo da hemorragia. Talvez a busca precoce pelo socorro médico tenha feito que apenas 7 dos 65 pacientes que sangraram necessitassem de reposição volêmica.

Relembrando o ditado popular, “Há males que vêm para o bem”, o temido sangramento, uma vez identificado e corrigida a causa de pronto, ajudou a identificar defeitos orgânicos antes que surgissem desastrosas consequências.

Conclusão

Todos os pacientes que apresentaram sangramento com índices de INR na faixa terapêutica (INR 2,0-3,5), em nosso estudo, tiveram diagnóstico de patologia predisponente a sangramento.

Os pacientes com sangramento em valores terapêuticos de INR apresentaram probabilidade duas vezes maior do achado de patologia predisponente a sangramento.

É frequente o achado de doença predisponente a sangramento em pacientes sob anticoagulação oral (58% em nosso estudo).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Coulshed N, Epstein EJ, Mckendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J.* 1970; 32: 26-34.
2. The Framingham study. *Neurology.* 1978; 28: 973.
3. Shetty HGM, Woods F, Routledge PA. The pharmacology of oral anticoagulants: implications for therapy. *J Heart Valve Dis.* 1993; 2: 53-62.
4. Levine MN, Rakob G, Beyth RJ, Kearan C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126 (3 Suppl): 287S-310S.
5. Bussey HI, Chiquette EE. Control of Warfarin treatment and problems with the International Normalized Ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1997; 3: S16-S23.
6. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J.* 1964; 1: 209-12.
7. Butchart EG. Thrombogenesis and anticoagulation in heart valve disease: towards a rational approach. [Editorial]. *J Heart Valve Dis.* 1993; 2: 1-6.
8. Levine HJ, Pauker SC, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest.* 1995; 108: 360S-370S.
9. Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for preventions of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res.* 2006; 117: 493-9.
10. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest.* 2001; 119: 225-385.
11. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Effect of warfarin versus aspirin on the incidence of new thromboembolic stroke in older persons with chronic atrial fibrillation and abnormal and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 1033-5.
12. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996; 335: 540-6.
13. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest.* 2001; 119: 108S-121S.
14. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients Warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 745-2.
15. Sampaio RO, Grinberg M. Cardiopatia valvar na mulher. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 1996; 6: 757-62.