

RNI Point-of-care test (POCT): esperança ou ilusão?

Point-of-care test (POCT) INR: hope or illusion?

Luci Maria Sant'Ana Dusse^{1,2}, Nataly Carvalho Oliveira¹, Danyelle Romana Alves Rios^{1,3}, Milena Soriano Marcolino^{2,4}

DOI: 10.5935/1678-9741.20120047

RBCCV 44205-1384

Resumo

Na última década, foram desenvolvidos os testes *point-of-care* visando à geração rápida de resultados de exames. Na área da hemostasia, a razão normatizada internacional, o RNI *point-of-care test* (RNI-POCT), constitui o principal exame dessa nova proposta. Esse teste tem grande potencial de benefício em situações em que o resultado rápido da RNI influencia a tomada de decisão clínica, como no acidente vascular cerebral isquêmico agudo, antes de procedimentos cirúrgicos e durante cirurgias cardíacas, além de permitir que o próprio paciente faça a monitoração da anticoagulação oral. Entretanto, a precisão e a acurácia da RNI-POCT ainda precisam ser aprimoradas para aumentar a eficácia e a eficiência do teste. A RDC/ANVISA N° 302 deixa claro que os testes POCT devem ser supervisionados pelo responsável técnico do Laboratório Clínico nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica. Na prática, o laboratório não participa da execução desses testes e liberação dos resultados, não sendo, portanto, o mais indicado para garantir a qualidade dos mesmos. Os clínicos, especialmente aqueles envolvidos com a anticoagulação oral de pacientes, têm grande expectativa na incorporação da RNI-POCT na prática diária, apesar das limitações desse método. Esses profissionais mostram-se dispostos a treinar o paciente para realizar o teste, mas legalmente não são os responsáveis pela qualidade do mesmo e não estão preparados para a manutenção dos equipamentos. A definição do responsável

pelo RNI-POCT precisa ser reavaliada pelos órgãos competentes, de forma a garantir que seja cumprida, e constitui etapa essencial para assegurar a qualidade do teste e, conseqüentemente, sua maior utilização.

Descritores: Trombose. Técnicas de laboratório clínico. Tempo de protrombina.

Abstract

In the last decade, point-of-care tests were developed to provide rapid generation of test results. These tests have increasingly broad applications. In the area of hemostasis, the international normalized ratio, INR point-of-care test (POCT INR), is the main test of this new proposal. This test has great potential benefit in situations where the quick INR results influences clinical decision making, as in acute ischemic stroke, before surgical procedures and during cardiac surgery. The INR POCT has the potential to be used for self-monitoring of oral anticoagulation in patients under anticoagulant therapy. However, the precision and accuracy of INR POCT still need to be enhanced to increase effectiveness and efficiency of the test. Additionally, the RDC / ANVISA Number 302 makes clear that the POCT testing must be supervised by the technical manager of the Clinical Laboratory in the pre-analytical, analytical and post-analytical. In practice, the Clinical Laboratory does

1. PhD; Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Especialista; Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
3. PhD; Universidade Federal de São João del Rei, São João del Rei, MG, Brasil.
4. PhD; Ambulatório de Anticoagulação do Hospital Odilon Behrens/ Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Trabalho realizado na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência: Luci Maria Sant'Ana Dusse
Av. Antônio Carlos, 6627 – Sala 4104 – B3 – Campus Pampulha
Belo Horizonte, MG, Brasil – CEP: 31270-901
E-mail: lucidusse@gmail.com

Artigo recebido em 14 de fevereiro de 2012
Artigo aprovado em 11 de junho de 2012

Abreviaturas, acrônimos & símbolos	
AVC	Acidente vascular cerebral
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
RNI	Razão de normatização internacional
RNI-POCT	RNI point-of-care test
RR	Risco relativo
TLR	Testes laboratoriais remotos
TP	Tempo de protrombina

INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais são usados na prevenção secundária de fenômenos tromboembólicos em pacientes que apresentaram trombose venosa ou arterial e naqueles com doenças cardíacas que possam predispor à formação de trombos. As indicações para uso prolongado de anticoagulantes orais vêm se ampliando à medida que são detectadas situações clínicas que dispõem a fenômenos tromboembólicos [1]. Silva et al. [2] observaram que o uso profilático da anticoagulação oral mostrou-se seguro e reduziu significativamente a incidência de obstruções venosas pós-implante de dispositivos cardíacos eletrônicos nos pacientes de alto risco (RR: 0,57; IC 95%: 0,33 a 0,98). Além de garantir a eficiência do tratamento, o controle regular da anticoagulação oral deve assegurar a prevenção de fenômenos hemorrágicos [3].

O exame do tempo de protrombina (TP) é sensível às reduções dos fatores de coagulação II, VII e X. O modelo de calibração RNI (razão de normatização internacional), adotado em 1982, é desde então utilizado para reportar de forma padronizada os resultados do TP, medidos com a tromboplastina de uso em cada laboratório [4]. Segundo Rosendaal [5], o controle de anticoagulação oral deve ser realizado por clínicas especializadas para minimizar os riscos e aperfeiçoar essa prática. Chiquette et al. [6] compararam o atendimento convencional para controle de anticoagulação, isto é, atendimento regular em consultório e acompanhamento em clínicas especializadas para o controle de anticoagulação. Nas clínicas especializadas foram encontradas taxas de ocorrência de eventos menores, tanto para acidentes tromboembólicos como para episódios hemorrágicos.

Campos et al. [7] propuseram que os objetivos de um ambulatório específico de acompanhamento para anticoagulação oral seriam alcançados, na medida em que os pacientes permanecessem a maior parte do tempo com o RNI dentro de intervalos desejáveis, ou que o percentual de exames com RNI desejável fosse cada vez maior.

not participate in the implementation of POCT testing or release of the results. Clinicians have high expectation with the incorporation of INR POCT in clinical practice, despite the limitations of this method. These professionals are willing to train the patient to perform the test, but are not legally responsible for the quality of it and are not prepared for the maintenance of equipment. The definition of who is in charge for the test must be one to ensure the quality control.

Descriptors: Thrombosis. Clinical laboratory techniques. Prothrombin time.

Na última década, foram desenvolvidos os testes *point of care*, conhecidos como testes realizados próximo ao paciente ou à beira do leito, visando à geração rápida de resultados de exames, para possibilitar a tomada de decisões efetivas clinicamente em um curto espaço de tempo. Esses testes têm aplicações cada vez mais abrangentes. Na área da hemostasia, o TP expresso em RNI, *RNI point of care test* (RNI-POCT), constitui o principal exame dessa nova proposta [8,9].

Recentemente, diversos coagulômetros portáteis automatizados ou semi-automatizados foram desenvolvidos para determinar a RNI em amostras obtidas por punção venosa ou digital. O procedimento consiste em aplicar uma gota de sangue total em um cartucho descartável contendo tromboplastina que, em seguida, é introduzido no coagulômetro que irá detectar a formação do coágulo.

PRINCÍPIOS DA DETERMINAÇÃO DA RNI-POCT

Princípios distintos têm sido utilizados para detectar a formação de coágulo nos coagulômetros portáteis e incluem:

1. Monitoração da geração de trombina pela clivagem de um substrato

Uma gota de sangue total é adicionada à câmara de reação do equipamento e o processo da coagulação é desencadeado pelo contato do fator VII da amostra com a tromboplastina cálcica. A ativação sequencial do fator X, na presença de fator V e íons cálcio, resulta na conversão de protrombina em trombina. A trombina formada age sobre a H-D-fenilalanil-pipecolil-arginina-p-amino-p-metoxidifenilamina (Fenilalanina - Ácido Pipecólico - Arginina - NH - C₆H₄ - NH - C₆H₄ - OCH₃) e cliva a ligação amida na região terminal carboxila do resíduo de arginina. Essa região é estruturalmente semelhante àquela presente na molécula do fibrinogênio, que é clivada pela trombina, gerando os monômeros de fibrina. A reação trombina-substrato gera o tripeptídeo eletroquimicamente inerte

(Fenilalanina - Pipecolina – Arginina) e o composto eletroativo (NH_3^+ - C_6H_4 - NH - C_6H_4 - OCH_3), que é detectado por amperagem. Esse tempo corresponde, portanto, ao tempo de geração de trombina [10].

2. Monitoração da capilaridade do fluxo de sangue

Uma gota de sangue total é adicionada a um cartucho de uso único que é inserido no coagulômetro portátil. Por capilaridade, o sangue segue para a câmara de reação, que contém tromboplastina, obtida de cérebro de coelho. Ocorre ativação do fator VII presente na amostra de sangue, desencadeando a cascata da coagulação. Quando o fibrinogênio é quebrado em monômeros de fibrina, há diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo, que é opticamente monitorado por um laser e exibida em segundos. Esse valor em segundos é, posteriormente, convertido em RNI [11].

3. Detecção do movimento de partículas de metal em um campo magnético e reflexão da luz

A tira teste contém tromboplastina e partículas de óxido de ferro. A gota de sangue aplicada no coagulômetro dirige, por capilaridade, para a área de reação, a 37°C . O processo de coagulação é desencadeado pelo contato do fator VII da amostra com a tromboplastina cálcica. Esse equipamento possui dois ímãs situados abaixo da tira teste: um ímã permanente, que promove o alinhamento horizontal das partículas de ferro, e um eletroímã, que promove o alinhamento vertical dessas, dando origem a um campo magnético de pulsação regular. Um fotodetector acima da tira teste registra a alteração causada por esse padrão de pulsação na luz refletida. Assim que inicia a formação do coágulo de fibrina, o movimento das partículas de ferro diminui e, conseqüentemente, diminui a reflexão da luz. O coagulômetro detecta com precisão o início da redução da reflexão da luz, que coincide com o início da formação da fibrina. Um algoritmo programado no chip do equipamento converte o início da redução da reflexão da luz em RNI [5].

O princípio do coagulômetro para detecção da formação do coágulo tem impacto no resultado da RNI obtida, de modo que os equipamentos que empregam a capilaridade do fluxo de sangue tendem a fornecer valores mais baixos de RNI em amostras com viscosidade aumentada, especialmente quando o hematócrito é superior a 55% [5].

VANTAGENS DA RNI-POCT

A principal vantagem da RNI-POCT é a determinação do resultado rápido, o que pode ter grande impacto na conduta médica. Um exemplo é a determinação da RNI-POCT previamente à administração de trombolítico em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo. A eficácia da trombólise no AVC agudo depende fortemente do intervalo entre o início dos sintomas e a administração do trombolítico [12]. Rizos et al. [13]

observaram redução significativa e clinicamente relevante do tempo para início do trombolítico de 28 ± 12 minutos com o uso do RNI-POCT.

O uso da RNI-POCT também permite a redução de problemas relacionados à punção venosa, particularmente em indivíduos com veias de difícil acesso e em crianças, em que a dificuldade de punção pode gerar erros em resultados de exames de coagulação [14]. Além disso, representa maior comodidade para o paciente, especialmente aqueles que vivem em locais afastados e teriam que se deslocar até ao laboratório para medir a RNI [7,8].

Outra grande vantagem da RNI-POCT é a limitação da indicação de plasma fresco congelado em cirurgias cardíacas, pois a monitoração da RNI ao longo da cirurgia forneceria à equipe clínica a informação correta relacionada à necessidade de reposição de fatores da coagulação [9,15,16].

Uma revisão sistemática da Cochrane Database, que incluiu 18 estudos envolvendo pacientes que monitoravam a anticoagulação oral pela RNI-POCT, revelou melhora no controle da terapia anticoagulante, além de redução de eventos tromboembólicos e da mortalidade. Esse estudo incluiu também a avaliação do ajuste da dose de varfarina feito pelo próprio paciente (de acordo com o resultado da RNI-POCT) e do ajuste da dose de varfarina feito pelo clínico (após conhecimento do valor da RNI-POCT). Não houve diferença na ocorrência de novos eventos tromboembólicos e sangramentos, o que demonstrou que os pacientes foram capazes de ajustar corretamente a dose do anticoagulante. No entanto, os autores alertam que nem todos os pacientes têm condição de fazer a monitoração da anticoagulação [10].

DIFICULDADES ASSOCIADAS À RNI-POCT

O principal problema relacionado à RNI-POCT é a acurácia em relação ao método de referência, o tempo de protrombina convencional. Ao validar um dispositivo POCT, os critérios comumente usados para avaliar a concordância entre os dois métodos são valores de RNI-POCT e do método de referência na mesma categoria clínica (ou seja, ambos os valores dentro, acima ou abaixo da faixa terapêutica), ou uma diferença de 0,4 RNI entre os métodos ou, ainda, 85% dos resultados pareados na faixa terapêutica deve ter uma diferença de $\pm 0,5$ RNI entre os métodos. De acordo com critérios da *International Standards Organization*, quando a RNI é inferior a 2,0, o desejável é que mais de 90% dos resultados tenham diferença de $\pm 0,5$ RNI; quando o RNI é maior que 2,0, os resultados pareados devem diferir em, no máximo, 30% [17]. Tais critérios podem não ser adequados em pacientes em uso de inibidor da vitamina K, uma vez que resultados com diferença de $\pm 0,2$ RNI da faixa terapêutica requerem alteração de dose da

medicação. Dessa forma, mesmo que um determinado teste RNI-POCT tenha acurácia adequada, de acordo com os critérios definidos, essa acurácia pode não ser suficiente em pacientes em uso de inibidor da vitamina K, uma vez que diferenças consideradas pequenas entre os métodos podem resultar em alterações inadequadas de doses e risco de eventos adversos como tromboembolismo ou sangramentos [18-21].

Além disso, mesmo para testes que seguem tal padronização, os resultados variam entre os diferentes fabricantes. As diretrizes mais usadas para o manejo de pacientes em uso de inibidor da vitamina K, da *American College of Chest Physicians*, sugerem que o profissional de saúde que optar por usar a RNI-POCT em seus pacientes deve ter o cuidado de avaliar esse teste periodicamente, comparando os resultados com o método de referência, uma a duas vezes ao ano para cada paciente, a fim de avaliar a discrepância em relação ao método de referência [22].

Sabe-se que a acurácia da RNI-POCT é menor para valores de RNI acima de 3,5 e diminui ainda mais para valores acima de 4,5. O *International Sensitivity Index Calibration System* aprova resultados de RNI-POCT apenas quando os valores são inferiores a 4,5 [10]. Dessa forma, esse teste não é adequado para pacientes com válvula metálica, para os quais a faixa terapêutica da RNI é entre 2,5 e 3,5 [23].

Outras dificuldades associadas à utilização da RNI-POCT são o custo do exame (ainda é bem maior que o método de referência) e a obtenção de volume de sangue suficiente na punção digital (os coagulômetros disponíveis no mercado exigem de 3 a 50 mL de sangue). Os testes que exigem maior volume de sangue podem induzir a compressão do local da punção para aumentar o sangramento, o que não é desejável, uma vez que altera o resultado do exame [10]. Além dessas limitações, alguns pacientes têm dificuldade para coletar a gota de sangue e encaixar o cartucho no coagulômetro, especialmente os portadores de artrite ou tremores [8]. Dessa forma, torna-se necessária a repetição do teste, o que aumenta ainda mais o custo do exame.

Outro fator limitante para o uso de RNI-POCT é a presença de anticorpos antifosfolípidos na amostra. Esses anticorpos neutralizam os fosfolípidos incluídos no teste para iniciar a ativação em cascata dos fatores da coagulação, retardando o tempo para formação da trombina e, dessa forma, interferem nos resultados fornecidos pelos equipamentos que monitoram a geração de trombina e posterior clivagem de um substrato [24]. Outros fatores que podem interferir são a presença de hiperbilirrubinemia (>170 mmol/L) e hipertrigliceridemia (>5 mmol/L), que interferem na viscosidade do sangue e, por conseguinte, nos resultados fornecidos por equipamentos que determinam tanto a alteração da impedância eletromagnética

do sangue, como naqueles que monitoram a capilaridade do fluxo de sangue ou detectam o movimento de partículas de metal em um campo magnético e refletem a luz [10,15].

A presença de heparina na amostra constitui outro problema, uma vez que não há reagente para neutralizar sua ação. A heparina pode alargar o tempo necessário para a formação da trombina, interferindo nos resultados fornecidos pelos equipamentos que monitoram a geração de trombina e posterior clivagem de um substrato [10].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, vários fatores têm contribuído para o desenvolvimento de equipamentos para POCT. A evolução da tecnologia tem permitido a produção de miniaturas de componentes destes equipamentos como sensores, transdutores e detectores. Isto tem viabilizado a produção de coagulômetros portáteis por várias empresas que, de modo geral, não apresentam dificuldades para seu manuseio. O desenvolvimento de *software* que gerencia as informações, tais como curvas de calibração, parâmetros de controle de qualidade, resultados do paciente e dados demográficos, também tem contribuído para a eficiência dos coagulômetros portáteis. Alguns sistemas permitem a avaliação de desempenho do operador em conformidade com vários requisitos regulamentares e a validação dos dados analíticos. Sistemas mais recentes estão associados a um *software* que permite a transferência dos resultados do paciente e do controle de qualidade para um banco de dados. O reconhecimento dos benefícios de um banco de dados integrado ao diagnóstico laboratorial tem impulsionando o desenvolvimento de *hardware* e *software* que permitam a transferência eletrônica do resultado do POCT para um sistema de informação, de modo que o médico tenha acesso rápido a estes, o que permite instituir prontamente as interferências terapêuticas necessárias.

Apesar dos aspectos promissores relativos ao desenvolvimento de POCT, uma questão ainda sem resposta é a definição do responsável pela execução e garantia da qualidade desses testes. A Resolução – RDC/ANVISA Nº. 302 [19], transcrita a seguir deixa claro que os testes POCT, denominados testes laboratoriais remotos (TLR), devem ser supervisionados pelo responsável técnico do Laboratório Clínico nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica. Na prática, o laboratório não participa da execução dos testes POCT e liberação dos resultados, não sendo, portanto, o mais indicado para garantir a qualidade dos mesmos. Os clínicos, especialmente aqueles envolvidos com a anticoagulação oral de pacientes, têm grande expectativa da incorporação da RNI-POCT na prática diária, apesar das limitações desse método. Esses profissionais demonstram-se dispostos a treinar o paciente para realizar o teste, mas legalmente não são os responsáveis pela

qualidade do mesmo e não estão preparados para a manutenção dos equipamentos.

Resolução – RDC/ANVISA Nº. 302, de 13 de outubro de 2005 ⁽¹⁹⁾

6.2.13 A execução dos Testes Laboratoriais Remotos - TLR (Point-of-care) e de testes rápidos, deve estar vinculada a um laboratório clínico, posto de coleta ou serviço de saúde pública ambulatorial ou hospitalar.

6.2.14 O Responsável Técnico pelo laboratório clínico é responsável por todos os TLR realizados dentro da instituição, ou em qualquer local, incluindo, entre outros, atendimentos em hospital-dia, domicílios e coleta laboratorial em unidade móvel.

6.2.15 A relação dos TLR que o laboratório clínico executa deve estar disponível para a autoridade sanitária local.

6.2.15.1 O laboratório clínico deve disponibilizar nos locais de realização de TLR procedimentos documentados orientando com relação às suas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, incluindo:

a) sistemática de registro e liberação de resultados provisórios;

b) procedimento para resultados potencialmente críticos;

c) sistemática de revisão de resultados e liberação de laudos por profissional habilitado.

6.2.15.2 A realização de TRL e dos testes rápidos está condicionada à emissão de laudos que determinem suas limitações diagnósticas e demais indicações estabelecidas no item 6.3.

6.2.15.3 O laboratório clínico deve manter registros dos controles da qualidade, bem como procedimentos para a realização dos mesmos.

6.2.15.4 O laboratório clínico deve promover e manter registros de seu processo de educação permanente para os usuários dos equipamentos de TLR.

CONCLUSÃO

O uso da RNI-POCT tem grande potencial de benefício em situações em que o resultado rápido da RNI influencia a tomada de decisão clínica, como no acidente vascular cerebral isquêmico agudo, antes de procedimentos cirúrgicos e durante cirurgias cardíacas. Além disso, tem potencial para ser usado pelo próprio paciente para monitorar a anticoagulação oral, o que poderá contribuir para aumentar a adesão do paciente ao tratamento, uma vez que facilita a compreensão da importância do controle da RNI e os riscos associados a essa terapia. No entanto, a precisão e a acurácia da RNI-POCT ainda precisam ser aprimoradas para aumentar a eficácia e a eficiência do teste. A definição do responsável pela garantia da qualidade da RNI-POCT, nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica,

precisa ser reavaliada pelos órgãos competentes, de forma a garantir que seja cumprida. Indubitavelmente, isso constitui etapa essencial para assegurar a qualidade desse teste e, conseqüentemente, sua maior utilização.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. Stults BM, Dere WH, Caine TH. Long-term anticoagulation. Indications and management. *West J Med.* 1989;151(4):414-29.
2. Silva KR, Costa R, Abi Rached R, Martinelli Filho M, Caldas JG, Carnevale FC, et al. Warfarin prevents venous obstruction after cardiac devices implantation in high-risk patients: partial analysis. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23(4):542-9.
3. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin-K metabolism and vitamin-K1 status in human liver samples: a search for inter-individual differences in warfarin sensitivity. *Br J Haematol.* 1993;84(4):681-5.
4. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation.* 2003;107(12):1692-711.
5. Rosendaal FR. The Scylla and Charybdis of oral anticoagulant treatment. *New Eng J Med.* 1996;335(8):587-9.
6. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med.* 1998;158(15):1641-7.
7. Campos NL, Andrade RR, Silva MA. Oral anticoagulation in carriers of mechanical heart valve prostheses: experience of ten years. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(4):457-65.
8. Briggs C, Guthrie D, Hyde K, Mackie I, Parker N, Popek M; British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force, et al. Guidelines for point-of-care testing: haematology. *Br J Haematol.* 2008;142(6):904-15.
9. Murray ET, Fitzmaurice DA, McCahon D. Point of care testing for INR monitoring: where are we now? *Br J Haematol.* 2004;127(4):373-8.

10. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol.* 2010;150(5):501-14.
11. Gosselin R, Owings JT, White RH, Hutchinson R, Branch J, Mahackian K, et al. A comparison of point-of-care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):698-703.
12. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363(9411):768-74.
13. Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringleb PA, Hacke W, et al. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke.* 2009;40(11):3547-51.
14. Moon JR, Jeong SI, Huh J, Lee HJ, Park PW, Kang IS. Accuracy of CoaguChek XS for point-of-care antithrombotic monitoring in children with heart disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40(3):247-51.
15. Samama CM, Ozier Y. Near-patient testing of haemostasis in the operating theatre: an approach to appropriate use of blood in surgery. *Vox Sang.* 2003;84(4):251-5.
16. Solvik UO, Stavelin A, Christensen NG, Sandberg S. External quality assessment of prothrombin time: the split-sample model compared with external quality assessment with commercial control material. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(4):337-49.
17. Van Cott EM. Point-of-care testing in coagulation. *Clin Lab Med.* 2009;29(3):543-53.
18. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Murray ET, Holder R, Rose PE, Roper JL. Is the international normalized ratio (INR) reliable? A trial of comparative measurements in hospital laboratory and primary care settings. *J Clin Pathol.* 1999;52(7):494-7.
19. Shermock KM, Bragg L, Connor JT, Fink J, Mazzoli G, Kottke-Marchant K. Differences in warfarin dosing decisions based on international normalized ratio measurements with two point-of-care testing devices and a reference laboratory measurement. *Pharmacotherapy.* 2002;22(11):1397-404.
20. McBane RD 2nd, Felty CL, Hartgers ML, Chaudhry R, Beyer LK, Santrach PJ. Importance of device evaluation for point-of-care prothrombin time international normalized ratio testing programs. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(2):181-6.
21. Ryan F, O'Shea S, Byrne S. The reliability of point-of-care prothrombin time testing. A comparison of CoaguChek S and XS INR measurements with hospital laboratory monitoring. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(1 Pt 1):e26-33.
22. 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-198S.
23. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG; American College of Chest Physicians. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):593S-629S.
24. Perry SL, Samsa GP, Ortel TL. Point-of-care testing of the international normalized ratio in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1196-202.