

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

LAISE MARTINS DE ANDRADE

**IMPORTÂNCIA DA RELAÇÃO NORMALIZADA
INTERNACIONAL(RNI) NO MONITORAMENTO DA
TERAPIA COM ANTICOAGULANTESANTI-VITAMINA
K**

**PATOS DE MINAS
2016**

LAISE MARTINS DE ANDRADE

**IMPORTÂNCIA DA RELAÇÃO NORMALIZADA
INTERNACIONAL (RNI) NO MONITORAMENTO DA
TERAPIA COM ANTICOAGULANTES ANTI-VITAMINA
K**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Bruno Tolentino
Caixeta

**PATOS DE MINAS
2016**

LAISE MARTINS DE ANDRADE

IMPORTÂNCIA DA RELAÇÃO NORMALIZADA
INTERNACIONAL (RNI) NO MONITORAMENTO DA TERAPIA
COM ANTICOAGULANTES ANTI-VITAMINA K

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 03 de novembro de 2016, pela
comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____
Prof.º Esp. Bruno Tolentino Caixeta
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Profª Adrielle Laurinda
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof.º Me. Taciano dos Reis Cardoso
Faculdade Patos de Minas

IMPORTÂNCIA DA RELAÇÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL (RNI) NO MONITORAMENTO DA TERAPIA COM ANTICOAGULANTES ANTI-VITAMINA K

Laise Martins de Andrade*

Bruno Tolentino Caixeta**

RESUMO

O exame Relação Normalizada Internacional(RNI) é utilizado para controle de pacientes que fazem uso de anticoagulantes por via oral. Os anticoagulantes são utilizados na terapia de pacientes que possuem uma coagulopatia de caráter trombótico, sendo ele hereditário ou adquirido que necessitam de inibidores medicamentosos da vitamina K. O exame de RNI é capaz de avaliar os fatores da coagulação que são vitamina K dependentes. Esta pesquisa teve como propósito enfatizar a importância do uso correto do anticoagulante, destacando as alterações na cascata de coagulação, que são refletidos no exame de RNI e a importância deste exame laboratorial para o controle clínico e laboratorial do paciente. Para o desenvolvimento do trabalho foram acessados artigos científicos, dissertações, livros e manual do Ministério da Saúde. Conclui-se que o exame de RNI é indispensável no controle de pacientes que fazem terapia com anticoagulantes oral, para que possa evitar possíveis efeitos colaterais, sendo eles trombóticos ou hemorrágicos. O Biomédico, como profissional da saúde tem a função de orientar os pacientes e ressaltar a importância do exame de RNI, no monitoramento das amostras e no acompanhamento dos resultados. Este procedimento expressa a importância do profissional, com intuito de trazer acurácia e exatidão aos resultados.

Palavras-chave: RNI. Anticoagulantes orais. Cascata de coagulação. Vitamina K.

*Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas (FPM) formando no ano de 2016. laisem.andrade@hotmail.com

**Prof.Esp.do curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas (FPM), Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. brcaixeta@yahoo.com.br

ABSTRACT

The blood analyses of RNI is used to control the patients who used oral anticoagulants medicine. Anticoagulants are using to therapy the patients whom having coagulopathy thrombotic disease, it has two types: it cans be inherited or acquired medicine inhibitors that need vitamin K. The RNI blood analyses is able to evaluate the coagulation factors are vitamin K dependent. The written work aimed to emphasize the importance of correct use of anticoagulants, highlighting the changes in the coagulation cascade, which are reflected in the examination of RNI and the importance of laboratory testing for clinical and laboratory control of the patient. The RNI used to emphasize the importance rule of correcting way of using the anticoagulants treatment and highlight the changes about the coagulation cascade , that important test which reflecting and giving a picture about the clinical and laboratory controlling of the patient status .For the development in ourwork, we had accessed scientific articles,dissertations, books and hereditary coagulopathies treatment as well.It concluded, that the RNI blood test is indispensable in the management of patients who are treating with oral anticoagulants, for that you can avoid the possible side effects which including for example the thrombotic or hemorrhagic.The Biomedical, as in the health professional has a duty to guide patients and highlight the importance rule of RNItest, monitoring of samples and the results.This procedure expresses the importance of the Professional, in ordering to bring accuracy and precision in the results.

Keywords: RNI. Oral anticoagulants. Coagulation cascade. Vitamin K.

INTRODUÇÃO

Para que ocorra uma coagulação fisiologicamente normal, fatores da coagulação (proteínas plasmáticas) são ativados sucessivamente em forma de cascata, que se inicia com a ativação do tampão plaquetário e se finaliza com a formação de fibrina. Na maioria das vezes estes fatores da coagulação passam a sofrer distúrbios inerentes as suas funções. Tais distúrbios são conhecidos como coagulopatias, observando que elas são divididas em coagulopatias adquiridas ou hereditárias, podendo entre elas, serem de caráter trombótico ou até mesmo hemorrágico. ⁽¹⁾

Em indivíduos que fazem uso de anticoagulantes por via oral devido a uma coagulopatia de base que necessita da inibição da vitamina K, a Relação Normalizada Internacional (RNI) é solicitada recorrentemente, tornando-se então inevitável o controle periódico de anticoagulantes através do exame de RNI. ⁽²⁾

Comumente o controle do RNI, se torna um suporte essencial para o profissional (médico), que por sua vez consegue ajustar a dosagem adequada de anticoagulante, evitando possíveis interferências que eventuais alterações podem causar sendo elas, de caráter hemorrágico ou trombolíticas, uma vez que caso não seja observada e tratada, normalmente se desenvolve para uma fase crônica, podendo levar o paciente a serias complicações ou até mesmo ao óbito. ^(1,3)

O biomédico como profissional da saúde e por obter conhecimentos específicos e amplos sobre a importância do controle de RNI possui a função de orientar e encaminhar os pacientes para o profissional (médico) especializado na patologia, enfatizando as possíveis complicações, caso o controle não seja feito adequadamente e também o que deve ser observado, antes que a patologia esteja em um estágio avançado.

Neste artigo foi desenvolvida uma revisão bibliográfica por meio de pesquisas em publicações de monografias, artigos científicos, revistas eletrônicas, entre outros. Como principal objetivo, mostrar a importância do exame de RNI para indivíduos dependentes de anticoagulante por via oral. Enfatizando especificamente, a importância do uso adequado do anticoagulante, destacando as alterações que podem ser observadas em consequência ao seu uso e por fim, situar a importância clínica e a laboratorial, para um controle adequado.

Para o desenvolvimento do trabalho foram acessados 23 artigos científicos, publicados nas bases de dados da Scielo e Bireme do período de 1997 a 2015 e ainda duas dissertações da Universidade Federal de Santa Maria e Universidade Federal do Rio Grande do Sul do ano de 2006 e 2002 respectivamente. Para complementação foram utilizados cinco livros para pesquisa e um manual de tratamento de coagulopatias hereditárias do Ministério da Saúde.

COAGULAÇÃO SANGUÍNEA E COAGULOPATIAS

Em geral a hematologia é o estudo dos componentes do sangue, por sua vez, ele desempenha várias funções, destacando o transporte de gases e nutrientes, mecanismos de defesa e mecanismos da coagulação, entre outras que são capazes de caracterizar sua importância na fisiologia normal do sangue. ⁽¹⁾

A composição do sangue vem de diversas células diferenciadas sendo elas, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Ainda no sangue é encontrado o plasma que possui diferentes substâncias, incluindo os fatores da coagulação. Na fisiologia normal, o sangue não está exposto a estes fatores capazes de iniciar a coagulação sanguínea, porém, quando ocorre a ruptura do endotélio possibilita a exposição do mesmo em ambiente extravascular, inicia-se a ativação do sistema de coagulação. ^(1,2,3,4)

A primeira resposta de um indivíduo saudável, é resultante da hemostasia primária caracterizada pela constituição do tampão plaquetário que no primeiro instante é capaz de cessar o sangramento. Este processo depende de uma eficiente aderência plaquetária e de uma rápida vasoconstrição. Mesmo levando em consideração a eficiência das plaquetas na hemostasia primária, elas não são capazes de finalizar o processo de coagulação, necessitando então dos fatores da coagulação que fazem parte da hemostasia secundária, onde será responsável pela coagulação até o momento que ocorre a formação de fibrina. ^(1,4)

No equilíbrio hemostático os mecanismos que trabalham na anticoagulação, que por sua vez são capazes de regular as proteases da coagulação são considerados, anticoagulantes naturais ou proteínas inibidoras do coágulo sendo elas: proteína S (PS), proteína C (PC), TFPI ("*tissue factor pathway inhibitor*") e antitrombina (AT). ^(5,6,7)

A fundamentação da coagulação é baseada na ativação de diferentes proteínas plasmáticas zimógenos, que se organizam sequencialmente, ou seja, um mecanismo proteolítico é essencial para ativação do outro. Tal processo se inicia com o tampão plaquetário e se finaliza com a formação de fibrina. Para que este processo fosse ilustrado didaticamente Macfarlane e Davi & Ratoff, em 1964 propuseram que a explicação da fisiologia da coagulação deveria ser em forma de cascata. ^(2,5)

O cascata de coagulação proposta por Macfarlane e Davi & Ratoff, foi de extrema importância para o desenvolvimento dos estudos relacionados a coagulação. No decorrer dos anos esta cascata necessitou de diversas adaptações. Atualmente o sistema é dividido em via extrínseca e via intrínseca que se convergem em via comum.^(5,28)

Na via extrínseca o fator VII é ativado e juntamente com o fator tecidual, conseguem ativar o fator X. Assim como falado anteriormente, todos os fatores inerentes a cascata da coagulação estão em forma desativada, passando então para uma forma ativada através de uma ativação sequencial em forma de cascata.⁽²⁸⁾

Quando o sangue entra em contato com cargas elétricas negativas na superfície, ocorre a ativação do fator XII na via intrínseca. Tal processo necessita também de componentes do plasma como a pré-caliceína e cininogenio. O fator XII ativa o fator XI que sequencialmente ativa IX. Na presença do fator da coagulação VIII que foi ativado pelos traços de trombina e mais os íons de cálcio o fator IX ativado é capaz de ativar o fator X, acarretando a ativação de protrombina em trombina e por fim a formação de fibrina.⁽²⁸⁾

Nem sempre os mecanismos da coagulação funcionam adequadamente seguindo a fisiologia normal do organismo, ou seja, podem-se encontrar distúrbios inerentes a cascata de coagulação. As patologias relacionadas a este defeito são conhecidas como coagulopatias, sendo que elas podem ser de origem congênita ou adquirida.^(3,8)

Nas coagulopatias congênitas ou hereditárias, são observadas deficiências em uma ou mais proteínas plasmáticas, caracterizadas principalmente pela redução da trombina, uma vez que ela é essencial na coagulação sanguínea e sua redução pode ocasionar hemorragias. São consideradas as coagulopatias congênitas mais comuns as hemofilias (diferenciadas entre hemofilia A e hemofilia B) e a doença de von Willebrand, uma vez que é indispensável diferenciar por meio da história clínica e exames laboratoriais todas as coagulopatias.⁽⁹⁾

As coagulopatias adquiridas são consideravelmente mais comuns que as coagulopatias hereditárias, não sendo observadas semelhanças relevantes entre elas, porém, possuem uma diferença, que é a de afetar indivíduos que na maioria das vezes, são aparentemente normais, não possuindo histórico de sangramentos, mas manifestam uma doença de base primária.^(8,10)

As coagulopatias adquiridas se manifestam principalmente quando existe uma deficiência na síntese de um ou mais fatores da coagulação, podendo considerar esta deficiência na perda anormal do fator ou também pelo consumo excessivo do mesmo, deve-se levar em consideração também, a possível presença de um inibidor da coagulação adquirido ou aumento de um anticoagulante fisiológico. Consideram-se as coagulopatias adquiridas mais comuns: as por defeito na síntese dos fatores, por inibidores adquiridos da coagulação, doenças do fígado, coagulação intravascular disseminada. ⁽¹⁰⁾

As coagulopatias adquiridas e hereditárias possuem uma grande importância clínica, no entanto a maioria das coagulopatias citadas anteriormente neste trabalho, são de caráter hemorrágico, sendo assim, elas não são tratadas com anticoagulantes por via oral, por isso elas não devem ser abordadas neste trabalho.

Coagulopatias relacionadas à vitamina K

As vitaminas K são vitaminas lipossolúveis e são encontradas na natureza sob duas formas, as vitaminas K1 (filoquinona) e vitamina K2 (menadiona). Ambas são necessárias para ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, da proteína C e da proteína S que são inibidoras da coagulação. ⁽¹⁴⁾

As coagulopatias referentes às deficiências de vitamina K são ligadas aos defeitos nas funções fisiológicas da vitamina em questão. Mas inicialmente, vale lembrar que ela é fundamental no processo da coagulação sanguínea, se tornando essencial na formação da protrombina e de outros fatores. Quando ocorre alguma disfunção na vitamina K, os fatores da coagulação vitamina K dependentes conseqüentemente também sofrem distúrbios, prejudicando então o seu funcionamento fisiologicamente normal. Tal distúrbio inerente aos fatores da coagulação são observados pelo fato de a grande presença de vitamina K, ativa rapidamente os fatores da coagulação de forma descontrolada, podendo acarretar trombos e já a sua ausência prejudica a ativação dos fatores da coagulação, causando hemorragias. ^(10,11)

A Vitamina K é produzida tanto pela síntese bacteriana no intestino, como também fornecida na dieta, sendo encontrada principalmente em vegetais verdes folhosos. Porém, as dietas ricas em vitamina K podem influenciar a estabilidade

normal da anticoagulação, por este motivo, as orientações dietéticas para pacientes coagulopáticos crônicos se tornam mais criteriosas, até mesmo chegando ao ponto de restringir vitamina K da dieta, mesmo ela sendo encontrada em alimentos consideravelmente saudáveis e importantes. ⁽¹¹⁾

Diversos fatores podem interferir na absorção da vitamina K como, mega doses de vitaminas A e E, sendo elas consideradas antagonistas da vitamina K. Outros interferentes importantes são: má absorção gastrointestinal, deficiências na secreção biliar, uso de anticoagulantes cumarínicos, ingestão insuficientes dessa vitamina, entre outros. ⁽¹²⁾

Para que todo o processo fisiológico da vitamina K aconteça, ele se inicia no fígado onde se encontra um co-fator específico que por sua vez consegue carboxilar resíduos de ácido glutâmico, sendo ele capaz de sintetizar o ácido gama carboxiglutâmico, considerando o último indispensável nas funções dos fatores II, VII, IX e X (fatores vitamina K dependentes), ou seja, quando existe deficiência da vitamina K, forma-se precursores desses fatores inativos, não conseguindo se ligar ao cálcio, os fatores de coagulação que são vitamina K dependentes terão seu processo fisiológico incompleto e por fim, não conseguira finalizar a cascata de coagulação, neste momento que se inicia sangramentos recorrentes e até mesmo, processos hemorrágicos. ^(8,10,11,12)

A deficiência de vitamina K pode se manifestar logo ao nascimento ou em outras circunstâncias no decorrer da vida. A maior parte da vitamina K é eliminada pela bile, enquanto a outra é depositada no fígado. Os recém-nascidos não possuem reservas suficientes de vitamina K1 para manter o organismo, conseqüentemente a flora bacteriana capaz de produzir a vitamina K2 ainda esta escassa. ⁽¹⁴⁾

Pelo fato de existir um baixo teor de vitamina K no leite materno e ainda como associação a falta da síntese intestinal, devido a pouca colonização de bactérias, o recém-nascido pode desenvolver a coagulopatia conhecida como doença hemorrágica do recém-nascido que por sua vez pode se manifestar na primeira semana de vida, com quadros de sangramentos. ⁽⁸⁾

O agente de quase todas as sínteses dos fatores de coagulação é o fígado, não podendo deixar de situar que a deficiência de fatores da coagulação pode se encontrar em vários graus, sendo relativo ao comprometimento das células hepáticas. Quando a hepatopatia chega a um estado mais avançado, acometendo

lesões da célula hepática e também diminuição do clearance dos fatores ativados acarreta a diminuição de todos os fatores de coagulação, inclusive do fator VIII. ⁽¹³⁾

Como citado anteriormente, as coagulopatias adquiridas podem ser consequências de uma doença de base não sendo diferente com as doenças hepáticas. Elas são comumente conhecidas como deficiência adquirida de fatores da coagulação, principalmente da antitrombina III. Nas situações em que existe a hipertensão portal, a ativação da coagulação pode agravar a deficiência da antitrombina III. Nesta situação a coagulopatia será de caráter trombótico, pelo fato dela estar deficiente, liberando então a ativação acelerada de fatores da coagulação. ⁽¹⁵⁾

Quando é falado sobre doença do fígado, lembra-se que ela abrange diferentes patologias, conseqüentemente, como cascata, uma patologia pode acarretar outra, sendo o caso em questão da Coagulação intravascular disseminada (CIVD), mesmo ela sendo muito estudada nas últimas décadas, o seu diagnóstico e tratamento ainda são motivos de debates. ^(8,16)

O processo normal da hemostasia inicia-se no local da lesão, com a formação de coágulo e por fim o reparo tecidual. Na CIVD este processo foge da fisiologia normal, acarretando uma coagulação disseminada, caracterizando pela difusa ativação dos fatores da coagulação ocasionando uma deposição de fibrina na microvasculatura. O fator que inicia este processo está relacionado com a exposição de um fator da coagulação denominando-o como fato tissular ou fator tecidual normalmente o sangue não esta exposto a este fator. ^(16,17)

A CIVD também pode ser chamada de coagulopatia de consumo, pelo fato de acarretar uma coagulação disseminada e conseqüentemente ele passa a consumir excessivamente os fatores de coagulação, sendo assim tornando-os extintos, aumentando os riscos de hemorragias. Tecnicamente o fator tecidual é capaz de levar a uma produção intravascular de trombina, ocasionando uma coagulação disseminada em variáveis casos. ^(16,18)

No geral o sistema fibrinolítico se encontra inativo no pico maior da coagulação, ocorrendo então, a deposição da fibrina. Em algumas situações os quadros de sangramento podem se tornar mais graves, pelo fato da fibrinólise estar acelerada. Quando ocorre a oclusão dos vasos (pela deposição de fibrina) o comprometimento na irrigação de órgãos é inevitável, conseqüentemente pode contribuir para uma falência múltipla de órgãos. ^(17,18)

Nas coagulopatias adquiridas, em muitas circunstâncias são necessárias induções anti-vitamina K, que por sua vez são realizadas pelo uso de anticoagulantes por via oral. Quando o paciente possui alguma coagulopatia de caráter trombótico, o uso destes anticoagulantes é inevitável entretanto, o controle inadequado se torna perigoso, pelo fato de suas altas dosagens provocarem a inibição de boa parte da vitamina K existente no corpo, sendo assim, o sistema de coagulação se torna ineficiente e conseqüentemente as hemorragias são frequentes.⁽¹⁰⁾

TROMBOFILIAS

O sistema da coagulação assim como é capaz de evitar possíveis saídas de sangue do vaso sanguíneo, ele também predispõe a função de manter o sangue circulando em sua forma líquida. Caso ocorra um distúrbio na cascata de coagulação, pode-se acarretar uma formação de coágulo, ou seja, o sangue passa de sua forma líquida para uma forma de gel. Este coágulo ou trombo, pode se deslocar no sistema circulatório e chegar a uma vaso de menor calibre, onde pode ocasionar um fenômeno tromboembólico, estes fenômenos são recorrentes à patologias, podendo elas ser de caráter hereditário ou adquirido que possibilitam o individuo a se submeter a uma trombose. A trombose é a causa de maior mortalidade em relações as coagulopatias de caráter hemorrágico.⁽⁸⁾

As plaquetas, assim como no sistema de coagulação de uma lesão externa, também possui um papel essencial para a formação de trombos. Quando ocorre uma lesão na parede do vaso ela é o primeiro elemento que adere ao colágeno exposto, onde se inicia a formação do trombo que é conhecido como trombo branco. Assim como ocorre normalmente em diversas lesões as plaquetas não são capazes de terminar o sistema de coagulação, sendo então ativado os fatores da cascata de coagulação, sendo eles responsáveis até a formando de fibrina e enfim o trombo conhecido como trombo vermelho. Por algum mecanismo, este trombo pode se soltar na corrente sanguínea (êmbolos) e por fim podem chegar aos vasos de menor calibre, acarretando um tromboembolismo.⁽¹⁹⁾

As trombofilias são divididas conforme o seu mecanismo fisiopatológico, sendo então de caráter hereditário ou adquiridas. As de caráter hereditário são

normalmente recorrentes a deficiências de antitrombina III, proteína C ou proteína S, além de disfibrinogenemias, homocistinúria e dispasminogenemias. Já as de caráter adquirido são recorrentes a traumatismos (acidentais, puerperio ou cirúrgicos), neoplasias (câncer), doenças hematológicas malignas (policitemia vera, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielóide crônica e mielofibrose), nefropatias, anticoagulante lúpico, hemoglobinúria paroxística noturna e por fim drogas terapêuticas (estrógenos e complexos protrombínico concentrados).⁽⁸⁾

São vários os fatores que influenciam para a formação dos trombos, sendo eles, hiperviscosidade do sangue, hipertensão, obesidade, diabetes e além do mais, distúrbios dos fatores plaquetários e da coagulação e podem se formar em vasos arteriais ou até mesmo nos venosos. Os trombos arteriais são os mais graves e assim que formados, podem afetar a nutrição dos tecidos, principalmente se as artérias terminais forem prejudicadas. A oclusão destas artérias, quando chegam a afetar o miocárdio, baço, pulmão e também tecidos nervosos, causam enfartos agudos e até mesmo necrose de tecidos, sendo o último pelo fato de não conseguir receber nutrientes sanguíneos suficientes, como o oxigênio. Já os trombos venosos são ocasionados pela estase venosa e em consequência diminui a velocidade da circulação sanguínea, sendo assim, possibilitando que fatores encontrados no sangue interagem na parede venosa antes abalada.^(8,19)

Indivíduos com coagulaopatias de caráter trombótico necessitam de um tratamento minucioso com anticoagulantes orais ou antiagregantes plaquetários, pois são capazes de inativar fatores da coagulação que são responsáveis pelo tromboembolismo. Porém se torna indispensável ao tratamento o controle de RNI, para que seja adequada a dosagem correta, evitando possíveis efeitos colaterais.⁽⁸⁾

Trombose Arterial

A trombose é causada pela falha dos mecanismos da coagulação e da anticoagulação. A trombose que compromete as artérias é considerada a trombose de maior risco e mortalidade, pois prejudica o fluxo sanguíneo, sendo assim afeta a oxigenação e transporte de nutrientes para os órgãos principais causando diversas patologias. Na maioria das vezes a trombose arterial é ocasionada pela aterosclerose que danifica as artérias.

Quando o fluxo sanguíneo é obstruído afetando o coração os indivíduos podem sofrer ataque cardíaco e infarto agudo do miocárdio, outras vezes este trombo chega a afetar o cérebro, sendo neste caso, causando o desenvolvimento de acidente vascular cerebral. Já a doença arterial periférica é conhecida quando o sangue não consegue oxigenar as pernas.

Para que a aterosclerose não se forme e conseqüentemente não desenvolver uma trombose arterial, medidas como, diminuir a ingestão de dieta rica em gordura, não fumar, não praticar exercícios físicos, entre outros, são de extrema importância.

Em questão de tratamento, em alguns casos, os usos de anticoagulantes já resolvem, ou seja, dependendo do coágulo, esse tipo de medicamento consegue restaurar o fluxo sanguíneo dissolvendo-os porém, o uso deve ser rápido e muitas das vezes é por aplicação venosa. Em outros, apenas o uso de anticoagulantes não resolvem, por esse motivo, são necessárias cirurgias nas artérias afetadas. Quando a artéria afetada irriga sangue para o coração, são realizados procedimentos como: colocação de stent coronário, revascularização (ponte safena), entre outras. Mesmo com a cirurgia para reparação, o uso de anticoagulantes para evitar novos trombos é indispensável.

Trombose Venosa

A trombose venosa clinicamente se manifesta diferentemente da arterial, pois as veias e artérias possuem distintas funções no organismo. O trombo venoso causa obstrução da veia que escoar o sangue, fazendo com que o sangue que deveria voltar para o coração para tornar-se oxigenado novamente fique represado nas regiões afetadas. Esta patologia fica atrás somente do infarto agudo do miocárdio e do AVC (acidente vascular cerebral), sendo então, a terceira maior causa de mortes cardiovasculares no mundo.^(4,29)

A trombose venosa profunda é a mais prevalente, podendo ser ocasionadas nas pernas, região pélvica e coxas. A área mais afetada são os membros inferiores, acometendo as veias mais profundas e calibrosas, sendo a veia safena a mais prejudicada. Nestes casos, o sangue consegue chegar e oxigenar os membros normalmente, porém o seu retorno não acontece fisiologicamente normal, pois a veia possui um trombo que prejudica este fluxo, sendo assim o sangue passa a

escoar por veias de menor calibre, sendo elas incapazes de exercer esta função adequadamente. ⁽⁴⁾

Para explicar o que ocorre com veias afetadas com trombos existe a teoria conhecida como tríade de Virchow, onde são divididas em três tópicos: estase venosa, hipercoagulabilidade e por fim, lesão endotelial. Teoricamente, na estase venosa, o sangue passa a circular com fluxo mais lento, causando um desequilíbrio nos fatores da coagulação. Na lesão epitelial, assim como todo sistema hemostático ocasiona uma ativação dos fatores da coagulação porém, quando a lesão for reparada, os fatores agem aceleradamente ocasionado uma hipercoagulabilidade aumentando os rios de trombo. ^(29,30)

Para que isso ocorra o indivíduo pode ser prejudicado por uma doença de base sendo elas: deficiência da proteína S, deficiência da proteína C, deficiência de antitrombina, mutação do Fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina. Mesmo as doenças de bases sendo um forte fator de risco, ainda existem outros de caráter adquirido considerando os mais comuns, cirurgias, traumas, prolongados períodos sentado, câncer, insuficiência cardíaca, gravidez, entre outros. ⁽³⁰⁾

Os sintomas inerentes as trombozes venosas variam de acordo com o grau de obstrução, sendo que estes sintomas muitas vezes aparecem quando a patologia se encontra em uma fase avançada. Porém quando é observado algum sintoma, o membro acometido sofre inchaços, dores, vermelhidão e aumento da temperatura. Mesmo com os sintomas o diagnóstico deve ser confirmado, normalmente ele é feito pela ultrassonografia com Doppler. E já o tratamento é feito por anticoagulantes por via oral, normalmente pelo custo benefício, os mais indicados são os anti-vitamina K, porém esses tipos de anticoagulantes necessitam de um minucioso controle, devido aos efeitos colaterais que podem ser severos, tal controle é feito pelo exame de RNI e as dosagens do medicamento são adaptadas a cada resultado. ⁽²⁹⁾

RELAÇÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL (RNI)

O coagulograma completo é capaz de avaliar diversas provas do sistema de coagulação sanguínea, através de diferentes testes, sendo eles, tempo de sangramento (TS), tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TAP) e o tempo parcial da tromboplastina ativada (TTPA). O coagulograma é mais utilizado

para as avaliações pré-operatórias, porém ele é de grande importância clínica para pacientes com patologias relacionadas à coagulação, pelo fato de conseguir avaliar de forma minuciosa a hemostasia, tanto primária, quanto secundária. ^(4, 19)

Para que seja feito um controle desejado da coagulação e sucessivamente um tratamento relativamente adequado em pacientes com fenômenos tromboembólicos, e que conseqüentemente necessitam da terapia com anticoagulantes orais, se torna indispensável à realização do exame laboratorial TAP que para uma normalização mundial, é convertido e expresso em RNI (relação normalizada internacional). ^(4,20)

O TAP é considerado o método mais utilizado para que seja possível a monitorização das terapias com base em anticoagulantes. Ele se trata do tempo gasto para que seja formado o coágulo de fibrina após a adição do fator tecidual e cálcio. Este processo inicia-se a partir do momento em que se ocorre a adição, antes citada que posteriormente resulta em uma ativação do fator VII, seguindo a ativação do fator X e por fim a da protrombina (fator II), todos estes processos se unem para a formação de fibrina. Mas para que possa acontecer todo este processo deve-se adicionar uma mistura de cálcio e tromboplastina ao plasma citratado. ^(4,11)

Torna-se indispensável o uso de Citrato para os estudos da coagulação, pois ele é capaz de preservar os fatores da coagulação V e VIII . Para que seja feito um exame de RNI dentro dos conceitos que evitam os erros pré-analíticos, o uso do citrato deve ser padronizado para que não exceda a quantidade necessária. Para isso, é utilizado para cada 3 ml de sangue 1 gota de citrato, mas atualmente os tubos a vácuo já estão dispostos com a quantidade necessária de citrato, para o quanto o tubo suportar. ⁽⁴⁾

Para que seja feita uma padronização de nível mundial e assim diminuir as variabilidades analíticas referentes aos reagentes na realização do TAP a Organização Mundial da Saúde (OMS) em parceria com o Comitê Internacional de Trombose e Hemostasia (ICTH) passou a converter o TAP em RNI. Para colocar em prática a OMS necessitava primeiramente de um estabelecimento referente a um modelo de calibração da tromboplastina. Para que isso ocorresse a OMS instituiu um lote de tromboplastina como primeira referencia internacional de sensibilidade 1,0. A partir deste, novos lotes de referências deveriam ser desenvolvidos, através de um plasma padrão, medindo o prolongamento do TP para cada tromboplastina. O resultado dava-se em valor numérico de Índice de Sensibilidade Internacional (IST)

onde o nível de sensibilidade do *Kit* necessitava do resultado final da IST e este resultado necessita constar no *kit* desenvolvido. ⁽¹¹⁾

Todo este processo tinha um objetivo final, que era converter o valor do TAP em RNI, tornando-o então, de padronização mundial, mas foi necessário recorrer à seguinte equação: TAP do paciente (valor real), dividido pelo TAP controle do laboratório, elevado pelo índice de sensibilidade internacional (ISI), lembrando que ele é expresso em segundos. ^(4,11)

$$RNI = (TP \text{ paciente} / TP \text{ normal})^{ISI}$$

O RNI é responsável por avaliar os fatores de coagulação da via extrínseca e comum, sendo responsável então, pela avaliação funcional dos fatores II, VII e X, que são vitamina K dependente e também dos fatores V e fibrinogênio. Por conseguir avaliar a via extrínseca do sistema de coagulação, o RNI pode se elevar na isolada deficiência do fator VII ou até mesmo no comprometimento dos fatores X, V, II e I que são encontrados na via comum da coagulação. Pelo fato do exame de RNI possuir ligação com os fatores vitamina K dependentes, a dieta dos pacientes com patologias tromboembolísticas devem ser criteriosamente supervisionadas, pelo motivo, que a dieta rica em vitamina K, pode inibir o efeito do anticoagulante e além do mais, mesmo em indivíduos que não fazem uso de anticoagulantes, os valores do RNI podem sofrer elevações pela deficiência da vitamina K. ^(4,21)

Os valores normais dos RNI em indivíduos que não fazem uso de anticoagulantes é 1,0, já em pacientes que fazem uso desta droga o valor de RNI normal pode variar de 2,0 a 3,0, devendo salientar que os valores normais podem alternar para cada tipo de patologia. Lembrando que, o exame de RNI em pacientes que fazem uso de drogas anticoagulantes se torna difícil, mantê-lo dentro dos padrões normais, sendo então indispensável o controle laboratorial e consequentemente o controle clínico para a adequação da dose correta. ^(4, 11)

O exame de RNI possui variáveis características positivas, pelo fato de permitir que o clínico consiga controlar de forma eficaz as terapias com base em anticoagulantes, para que sejam evitados possíveis efeitos colaterais da subdosagem de anticoagulante e assim possibilitando o ajuste que o cada paciente necessita. Por este motivo não existe uma padronização de resultado para pacientes com uso de anticoagulantes, pois eles variam de acordo com a patologia de cada paciente. ⁽²¹⁾

ANTICOAGULANTE ANTI-VITAMINA K

Os medicamentos anti-vitamina K (AVK), mais conhecidos como anticoagulantes por via oral, são usados de forma recorrente na terapia de pacientes com fenômenos tromboembólicos, sendo eles, trombose arterial ou venosa e até mesmo, em pacientes que possuem cardiopatias que são propícias para formação de trombos. As indicações referentes aos anticoagulantes se amplificam cada vez mais à medida que situações que predispõem tromboembolismo são detectadas, sendo também amplificado cada vez mais as exigências ao controle seguro e adequado. Os anticoagulantes também são importantes em pacientes que possuem uma predisposição para desenvolver trombose.⁽²⁵⁾

Na visão farmacodinâmica as drogas AVK atuam opostamente em relação à função da vitamina K na cascata de coagulação, ou seja, teoricamente, a função primordial dos anticoagulantes é o impedimento da carboxilação dos fatores VII, IX, X e II da coagulação, que no caso, são vitamina K dependentes, possibilitando a síntese dos fatores inativos.^(24,25)

Levando em consideração a farmacocinética do AVK, normalmente ele é absorvido no trato gastrointestinal, logo após a administração. Assim que absorvido, ele é capaz de se ligar as proteínas plasmáticas em sua forma circulante, conseqüentemente se distribui por todos os tecidos e por fim se acumula no fígado, inicialmente nos microsomas. A maioria das substâncias se encontra ligadas a albumina plasmática. Ele é degradado lentamente, apresentando um efeito acumulativo, tal efeito disponibiliza níveis desejados na atividade de protombina, porém eventuais variações devem ser levadas em consideração.^(24,25)

A síntese dos fatores da coagulação que são vitamina K dependentes são inibidas pelos dicumarol e outros semelhantes, que são os femprocumona e acenumarol e até mesmo o varfarina. Por este motivo eles são usados comumente como anticoagulantes nos tratamentos para a prevenção de patologias que oferecem risco trombótico. Tudo ocorre quando os inibidores antes citados passam a inibir a carboxilação dos progenitores que são vitamina K dependentes, impedindo que a síntese se completa.⁽¹¹⁾

Muitos fatores são capazes de influenciar na qualidade dos efeitos dos anticoagulantes, sendo um deles o aumento da ingestão de vitamina K, que é suficiente para causar redução dos níveis de RNI. Hipertireoidismo, febres e outros

fatores hipercatabólicos também são motivos de preocupação na qualidade da terapia com anticoagulantes orais. ⁽²³⁾

Os anticoagulantes ministrados por via oral são derivações de cumarínicos, lembrando que as cumarinas antagonizam a vitamina K interferindo então, na coagulação fisiológica. Quando ocorre a síntese dos fatores da coagulação que são vitamina K dependentes os progenitores polipeptídicos dos fatores são sintetizados pelos hepatócitos, sendo assim, inicia a redução da vitamina K para hidroquinona no fígado, agindo como um co-fator para uma carboxilase específica microssômica. É inserido um segundo grupo pela carboxilase de carboxila nas cadeias polipeptídicas no carbono de resíduos, ácido glutâmico. O objetivo final destes resíduos é servir como pontos que vão unir os íons de cálcio que são necessários para transformar os fatores vitamina K dependentes em estados enzimáticos ativos. ⁽¹¹⁾

Os medicamentos anti-vitamina K foram por muitos anos os únicos medicamentos para tratamento de coagulopatias de caráter trombótico. Porém os medicamentos desta classe possuem diversas limitações referentes aos pontos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, por este motivo começaram outras pesquisas relacionadas com novas moléculas anticoagulantes. Mas para que isso se concretizasse a eficiência do medicamento deveria ser igual ou até mesmo melhor, referente aos medicamentos antagonista da vitamina K. As pesquisas tiveram uma relevância positiva, pois atualmente existem medicamentos com estas funções, sendo administrados por via oral, com uma ampla janela terapêutica, com um rápido mecanismo de ação e ainda não precisa de controles periódicos para monitorização do exame de RNI. Mas devido ao alto custo, muitas pessoas não possuem acesso a este tipo de medicamento, sendo assim, o uso de medicamentos anti-vitamina K ainda é encontrado. ⁽²⁷⁾

Os fatores de coagulação II, VII, IX e X requerem uma γ -carboxilação para a sua atividade biológica. As cumarinas produzem esse efeito anticoagulante inibindo a conversão do ciclo da vitamina K, causando assim uma produção hepática parcial de proteínas carboxiladas e descarboxiladas com atividade procoagulante reduzida. Além do efeito anticoagulante, os antagonistas da vitamina K inibem a carboxilação dos anticoagulantes reguladores-proteína C e proteína S - e então tem potencial para exercer o efeito procoagulante. ⁽⁴⁾

Apesar de todas as características dos anticoagulantes na prevenção de trombos, o seu uso deve ser monitorado para que sejam evitadas possíveis

superdosagens que podem ocasionar hemorragias, ou subdosagens, que possibilitam a formação de trombos, e qualquer evidencia de sangramento o uso do anticoagulante deve ser suspenso. Para que seja feita esta monitoração os clínicos solicitam de forma periódica o TAP que é expresso em RNI, sendo o RNI, capaz de refletir o efeito do anticoagulante ministrado, onde por este controle consegue monitorar a dosagem correta para cada individuo, ou seja, a relação da dose para cada paciente difere em variados casos, principalmente pelo fato de como ele vai reagir com a terapia baseada em anticoagulantes, ou até mesmo pelas patologias que os pacientes apresentam. ^(22,23)

RNI NO MONITORAMENTO A TERAPIA COM ANICOAGULANTES ANTI-VITAMINA K

As instabilidades da coagulação em relação ao uso de anticoagulantes são diversas, incluído a interação com outras drogas que afetam na coagulação sanguínea e até mesmo as inconstâncias e alterações dietéticas. Outro interferente persistente é a coleta do sangue para o exame, pois coletas difíceis prejudicam na obtenção dos resultados, pelo fato de consumir precocemente os fatores da coagulação, antes de ser homogeneizado no tubo de citrato. ^(11,19)

As drogas anticoagulantes atuam diretamente na via extrínseca do sistema de coagulação, por este motivo, se torna inevitável o uso do exame de RNI para controle de dosagem para os pacientes que necessitam desta terapia, pois o exame de RNI é capaz de monitorar a funcionalidade desta via. Ainda sobre a farmacodinâmica dos anticoagulantes, o intervalo para que os anticoagulantes influenciem nos resultados de RNI é de 48 a 72 horas, embora o efeito máximo é atingido após 3 a 5 dias. ^(4,23)

Devido às alterações recorrentes da anticoagulação, o controle laboratorial deve ser feito a cada um ou até dois dias no máximo até que o clínico consiga atingir o RNI terapêutico ideal. Assim que o RNI se torna estável o controle passa a ser semanal e por fim, mensal. ⁽¹⁹⁾

Quando se fala na prevenção de trombos devido a uma coagulopatia de base, deve ser lembrado que o exame de RNI torna uma ferramenta essencial para o uso seguro dos anticoagulantes. Tal controle é fundamental pelo fato de até mesmo o

tempo prolongado de drogas AVK podem causar hemorragias ou acarretar a existência de outras patologias, como o AVC, insuficiência renal e até mesmo sangramentos gastrointestinais, sendo que o AVC é a complicação hemorrágica que causa maior preocupação clínica. Lembrando que as subdosagens de anticoagulantes ou até mesmo a alimentação rica em vitamina K, pode causar um efeito reverso referente à função primordial do anticoagulante e conseqüentemente a formação de trombos é inevitável. ^(24,25)

Pelos vários efeitos colaterais referentes ao uso dos anticoagulantes, como citado anteriormente, o exame de RNI torna-se cada vez mais importante para o controle adequado e seguro para pacientes dependentes desta droga, pelo fato de que reverter uma situação referente aos efeitos colaterais nestes pacientes podem ser considerados de alto risco, pois, devido aos trabalhos realizados em um paciente com RNI alterado pode ocasionar uma reversão severa além do tratamento ser capaz de ocasionar efeitos por períodos prolongados. ⁽²⁵⁾

Além de todos os problemas recorrentes ao uso inadequado do anticoagulante, o exame de RNI é essencial pelo fato de que a administração destas drogas variam em cada indivíduo, ou seja, cada paciente pode reagir de uma forma diferente a cada dosagem, sendo assim, a cada exame de RNI realizado, esta dosagem varia para melhor adequabilidade da coagulação sanguínea. ⁽²⁶⁾

O controle adequado com o exame de RNI em pacientes que fazem uso de drogas anticoagulantes apresentam inúmeras vantagens, primeiramente que a padronização do TAP para a conversão do RNI permite a menor variação entre os laboratórios permitindo uma grande reprodutibilidade, além do mais, permite que o clínico possa controlar a anticoagulação, viabilizando a comparação entre resultado laboratorial e o uso da droga para que possa reduzir ao máximo os efeitos colaterais de superdosagem ou subdosagem e por fim ajustando a droga sempre que necessário. ⁽²²⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os estudos realizados referentes as Coagulopatias de caráter trombótico, destaca-se que os anticoagulantes são de extrema importância para prevenção de trombos ocasionados por esta patologia. Assim o seu controle através

do exame de RNI se torna indispensável, pelo fato deste exame prevenir possíveis trombos ocasionados pelas subdosagens ou até mesmo hemorragias consequentes das mesmas.

A qualidade de vida dos pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais, na maioria das vezes se torna prejudicada, pelos efeitos colaterais ocasionados por eles. Através do exame de RNI o médico é capaz de avaliar adequadamente, como o sistema da coagulação está funcionando naquele momento e conseqüentemente ele consegue ajustar a dosagem necessária e correta de anticoagulante. O efeito do exame de RNI, nos pacientes com estas condições terapêuticas, impacta principalmente na qualidade de vida destes indivíduos, pelo fato que o tratamento se torna imprescindível para manutenção da saúde.

Através dos conhecimentos adquiridos, o profissional Biomédico é capaz de avaliar adequadamente o exame de RNI e suas implicações. Além disso, o Biomédico como profissional de saúde se insere nesse contexto através da realização da coleta de material, no monitoramento das amostras e no acompanhamento dos resultados. Este procedimento expressa a importância do profissional, com intuito de trazer acurácia e exatidão aos resultados.

REFERÊNCIAS

- 1 Kaliniczenko A, Galvão LML, Rocha AS, et al. Hematologia Clínica e banco de sangue. Rev UNIP. 2015;1(1):1-100
- 2 RapaportSI. Hematologia: Introdução. 2. Ed. São Paulo: Roca;1990.
- 3 Oliveira HP. Hematologia clínica: Princípios de fisiopatologia, estudo clínico, diagnóstico e orientação terapêutica das enfermidades do sangue. São Paulo: Atheneu;1978.
- 4 Santana APB. Avaliação de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais. [Dissertação] [internet]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria-UFMS; 2006. [acesso em 2016 mar 22]. Disponível em: http://cascavel.ufsm.br/tede/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=182.
- 5 Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. Rev de Medicina de Ribeirão Preto. 2001;34:229-37.

6 Guyton AC. Fisiologia humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2008.

7 Silva MAML, Teixeira LBC, Junior CAG, etal. Coagulação intravascular disseminada: Revisão a literatura e relato de dois casos. BolMed Vet. 2007;3(3):3-16.

8 Verrastro T, Lorenzi TF, Neto SW. Hematologia e hemoterapia: Fundamentos de morfologia, fisiologia, Patologia e clinica. São Paulo: Atheneu;2005.

9Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção especializada. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. Brasília: Ministério da Saúde;2005.

10 Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em hematologia. Porto Alegre: Artmed;2013.

11 Franco VMF. Efeito da vitamina K da dieta na anticoagulação oral crônica: evidencias prospectivas observacionais e randomizadas [Dissertação] [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2002. [acesso em 2016 mar 22]. Disponível em:
<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/1613/000353295.pdf>

12 Klack K, Carvalho JL. Vitamina K: metabolismo, fontes e interações com o anticoagulante varfarina. Rev bras reumatol. 2006;46(6):398-406.

13 Vince FAH, Brandão MJN. Uso de fator VII recombinante ativado para tratamento e profilaxia de grandes sangramentos. Arq bras cir dig. 2009;22(3):171-8.

14 Figueiredo RCP, Norton RC, Lamounier JA, Leão E. Doença hemorrágica do recém nascido na forma tardia: descrição de caso. J Pediatr. 1998;74(1):67-70

15 Ribeiro AF, Lourenço, DM, Toledo CF, Noguti MAE, Borges DR. Uso de concentrado de antitrombina III em cirróticos com distúrbios de coagulação. Rev Ass Med Brasil. 1997; 43(3):189-94

16 Pintão MC, Franco RF. Coagulação intravascular disseminada. Medicina, Ribeirão Preto. 2001;34:282-91

17 Machado FR, Silva E, Cavalho WB. Distúrbios da coagulação. RBTI.2004;1:170-4

18 Martins DLP, Pereira HCP, Koukidis NM, etal. Coagulação intravascular disseminada devido a um hematoma intratorácico de grandes proporções – um relato de caso. Vitale. 2008;20(1):51-8.

19 Guimarães J, Zago A J. Anticoagulação ambulatorial. Rev HCPA. 2007;27(1):31-8.

20 Souza SAM, Silva DA. Valores de RNI em pacientes submetidos ao tratamento com anticoagulantes. ACTA BiomedicaBrasiliensia. 2014;5(1):71-9.

21 Kitahara ST, Silva EA, Fagundes DJ, Costa LMA, Ferraz RJ, Costa JAA. Avaliação da variação de razão normalizada internacional em pacientes anticoagulados através da metodologia diferenciada. RevBrasCariol. 2014;27(5):342-8.

22 SH, Faro ACM, Bianchi ERS. Adesão a terapia com anticoagulantes orais: Revisão integrativa. Revenferm UFPE online. 2014;8(8):2854-63.

23 Clé DV, Garcia AA, Brunetta DM, etal. Anticoagulação em pacientes hospitalizados. Medicina Ribeirão Preto. 2010;43(2):107-17.

24 Lourenço DM, Morelli VM, Vignal CV. Tratamento da superdosagem de anticoagulantes orais. Arq Bras Cardiol. 1998;70(1):9-13.

25 Lorenço DM, Lopes LHC, Vignal CV, etal. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. Arq Bras Cardiol. 1997;68(5):353-6.

26 Lavitola PL, Spina GS, Sampaio RO, etal. Sangramento durante a anticoagulação oral: Alerta sobre um mal maior. Arq Bras Cardiol. 2009;93(2):174-9

27 Marques MA. Os novos anticoagulantes orais no Brasil. J Vasc Bras. 2013;12(3):185-6.

28 Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LMS, etal. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(5):416-21.

29 Fernandes CJCS, Junior JLA, Gavilantes F, etal. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. J Bras Pneumol. 2016;42(2);146-154.

30 Godoy JMP. Fatores de risco e eventos trombóticos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(3);122.

31 Junior RF, Amatuzzi MM, Leão PP, etal. Trombose arterial relacionada à artroplastia total de joelho: revisão de literatura. Acta ortop Brás.2005;13(4);209-12.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me conceder saúde e força para superar as dificuldades e por permitir que todo isso se concretizasse iluminando meu caminho durante esta caminhada.

À instituição, pela oportunidade de fazer o curso e a todo o corpo docente e funcionários envolvidos nesta conquista.

Ao professor especialista, Bruno Tolentino Caixeta, pela orientação, apoio e empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

A toda minha família, pelas orações constantes, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

A todos que de uma forma direta ou indireta fizeram parte da minha formação e que agora comemoramos juntos esta conquista. Muito obrigada!