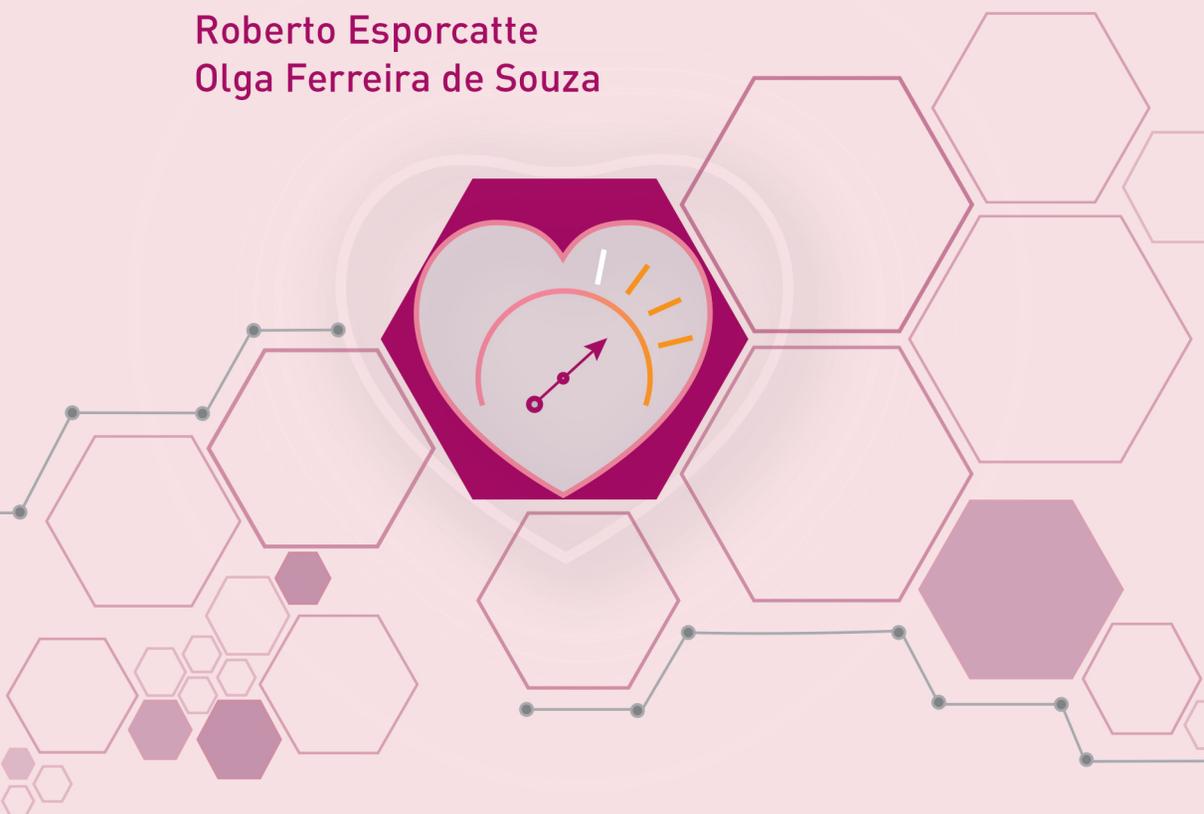


Manual de Anticoagulação e Antiagregação Plaquetária

Editores

Roberto Esporcatte

Olga Ferreira de Souza



Manual de Anticoagulação e Antiagregação Plaquetária

Editores

Roberto Esporcatte

Olga Ferreira de Souza



Rio de Janeiro, RJ

SOCERJ

2020

© 2020 Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Todos os direitos reservados.

Elaboração e informações

Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ)
Praia de Botafogo, 228 / 708, Ala B – Botafogo - Rio de Janeiro, RJ
Cep: 22250-040
Tel.: (21) 2552-1868 / www.socerj.org.br

Assessoria pedagógica

Maria Lucia Brandão

Projeto gráfico e diagramação

MMM Design & Editoração

Editores

Roberto Esporcatte e Olga Ferreira de Souza

Equipe de elaboração

André Volschan, Clara Weksler, Gustavo Vignoli dos Santos, Isabela Volschan, João Roquette Fleury da Rocha, Marcos José Pereira Renni, Olga Ferreira de Souza, Pedro Paulo Nogueres Sampaio, Ricardo Mourilhe Rocha, Roberto Esporcatte, Sergio Emanuel Kaiser, Silvia Helena Cardoso Boghossian, Wolney de Andrade Martins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Manual de conduta na anticoagulação e antiagregação plaquetária [livro eletrônico] / editores Roberto Esporcatte, Olga Ferreira de Souza. -- Rio de Janeiro : Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2020. PDF

Vários autores.
ISBN 978-65-88118-00-9

1. Anticoagulantes (Medicina) 2. Doenças - Prevenção 3. Plaquetas sanguíneas I. Esporcatte, Roberto. II. Souza, Olga Ferreira de.

20-39508

CDD-616.135

Índices para catálogo sistemático:

1. Manual de anticoagulação e antiagregação plaquetária : Ciências médicas 616.135
Cibele Maria Dias - Bibliotecária - CRB-8/9427

DIRETORIA SOCERJ - BIÊNIO 2020/2021



Presidente

Wolney de Andrade Martins

Diretor Vice-Presidente

Ronaldo de Souza Leão Lima

Diretor Administrativo

Pedro Pimenta de Mello Spinetti

Diretor Financeiro

Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior

Diretor Científico

Sérgio Emanuel Kaiser

Diretor de Integração Regional

Eduardo Nani Silva

Diretor de Comunicação

Bruno Santana Bandeira

Diretor de Qualidade Assistencial

Marcelo Imbroinise Bittencourt

Diretor SOCERJ/FUNCOR

Marcelo Heitor Vieira Assad

Coordenadora de Residência e Pós-Graduação em Cardiologia da SOCERJ

Iara Atié Malan

Coordenador do Projeto Embaixadores da SOCERJ

Cláudio Vieira Catharina





PREFÁCIO

A Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ) completou 65 anos em 2020 e, desde sua fundação, tem entre seus objetivos a divulgação do conhecimento científico na área das ciências cardiovasculares. A SOCERJ promoveu muitos eventos recorrentes como os 37 congressos na capital, 17 congressos no interior, o programa de educação médica continuada e os *workshops* temáticos. Na área das publicações, lançou a Revista da SOCERJ em 1988, que se tornou Revista Brasileira de Cardiologia e, mais recentemente, International Journal of Cardiovascular Sciences, publicada em inglês pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Portanto tem tradição na publicação científica.

As doenças cardiovasculares (DCV) ainda figuram entre as primeiras causas de mortalidade e morbidade no Brasil, com destaque para a insuficiência cardíaca, a doença coronariana e cerebrovascular, a doença aórtica e a fibrilação atrial. O aumento da prevalência dessas doenças acompanha o envelhecimento da população e a epidemia de obesidade. A maioria das entidades nosológicas citadas são prováveis indicações para o uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, prescritos em todos os níveis da atenção à saúde. Portanto, o manuseio clínico desses fármacos, outrora restrito aos especialistas, necessita ser disseminado ao profissional da atenção básica, ao não especialista e àquele lotado nos serviços de urgência e emergência.

Houve modificações significativas na disponibilidade e no uso dos antiagregantes plaquetários e anticoagulantes nos últimos anos, com maior diversidade de fármacos, complexidade de situações clínicas, interações farmacológicas, reações adversas, que fundamentam a necessidade de projetos de educação continuada sobre o tema.

Este Manual vem em sequência às experiências muito bem-sucedidas das capacitações sobre síndromes coronarianas agudas (2015), prevenção cardiovascular (2017), hipertensão arterial (2018) e insuficiência cardíaca (2019), todas em parceria com a Secretaria Estadual de Saúde do RJ e Secretarias Municipais de Saúde. O projeto consiste em educação continuada que inclui capacitação presencial ou virtual de médicos da rede pública por ocasião do Congresso de Cardiologia da SOCERJ e a replicação desse material através de manual impresso e arquivo digital. Tal projeto se tornou possível com o fomento de apoiadores da SOCERJ.

Sergio Emanuel Kaiser
Diretor Científico da SOCERJ

Wolney de Andrade Martins
Presidente da SOCERJ

APRESENTAÇÃO



A Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ), em consonância com sua missão maior de aprimoramento científico e educação médica continuada, traz mais um produto de relevância para a prática médica diária: o Manual de Anticoagulação e Antiagregação Plaquetária.

Iniciada em 2015, a publicação dos Manuais da SOCERJ solidifica-se ao apresentar, de forma prática e objetiva, atualizações em grandes áreas temáticas. A estruturação didática do Manual permite tanto consulta rápida para conduta imediata quanto revisão concisa e abrangente. Na esteira das abordagens das Síndromes Coronarianas Agudas, da Prevenção das Doenças Cardiovasculares, da Hipertensão Arterial e da Insuficiência Cardíaca, o Manual de Anticoagulação e Antiagregação Plaquetária traz foco para diversos aspectos relevantes ao uso da moderna terapia antitrombótica.

O advento de novos fármacos com propriedades anticoagulantes e antiagregantes plaquetárias trouxe novas perspectivas para a abordagem terapêutica cardiovascular. Fármacos mais potentes estão disponíveis e o seu emprego judicioso faz-se mister, buscando-se o melhor equilíbrio para o binômio composto pelos riscos isquêmico e hemorrágico.

Em oito capítulos, destinados ao não especialista, são analisadas as melhores opções terapêuticas nas síndromes coronarianas agudas, na doença arterial periférica, na fibrilação atrial, na doença orovalvar e na doença tromboembólica venosa.

Capítulos especiais foram destinados aos pacientes portadores de câncer, a análise das importantes interações medicamentosas e estratégias de acompanhamento clínico, o manuseio frente a necessidade de intervenções cirúrgicas, bem como a abordagem das complicações hemorrágicas.

Agradecemos ao corpo de autores, especialistas de profundo saber e renomada proficiência, pelo trabalho incansável de aprimoramento deste texto.

Esperamos que o Manual de Anticoagulação e Antiagregação Plaquetária seja útil a todos os profissionais envolvidos na melhor prática de medicina baseada em evidências e em prol dos nossos pacientes.

Os Editores

Roberto Esporcatte

Professor Associado da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UERJ

Coordenador Médico da Unidade Córdio-Intensiva do Hospital Pró-Cardíaco

Olga Ferreira de Souza

Diretora Nacional da Cardiologia e Arritmia da Rede D'Or São Luiz



SUMÁRIO

Capítulo 1 - Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários na Doença Aterosclerótica Cardiovascular	7
<i>Roberto Esporcatte</i>	
Capítulo 2 - Uso de Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários na Fibrilação Atrial	19
<i>Olga Ferreira de Souza</i>	
Capítulo 3 - Uso de Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários na Doença Valvar	31
<i>Clara Weksler</i>	
Capítulo 4 - Uso de Anticoagulantes na Trombose Venosa e no Tromboembolismo Pulmonar	41
<i>Sergio Emanuel Kaiser e André Volschan</i>	
Capítulo 5 - Uso de Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários no Paciente com Câncer	57
<i>Wolney de Andrade Martins e Marcos José Pereira Renní</i>	
Capítulo 6 - Antiplaquetários e Anticoagulantes: Limitações, Interações Medicamentosas e Contraindicações	69
<i>Isabela Volschan</i>	
Capítulo 7 - Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários em Procedimentos Cirúrgicos, Transição e Vacinação	87
<i>Ricardo Mourilhe Rocha, Silvia Helena Cardoso Boghossian e Gustavo Vignoli dos Santos</i>	
Capítulo 8 - Conduta no Sangramento em Pacientes sob Uso de Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários	101
<i>Pedro Paulo Nogueres Sampaio e João Roquette Fleury da Rocha</i>	

Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários na Doença Aterosclerótica Cardiovascular



Roberto Esporcatte

Doutorado em Ciências Médicas pela UERJ

Professor Associado da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UERJ

Coordenador Médico da Unidade Cárdio-Intensiva do Hospital Pró-Cardíaco

Pacientes com doença cardiovascular (DCV) apresentam alto risco de eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio (IM), acidente vascular encefálico (AVE) e morte. Esse risco também pode ser observado em pacientes sem DCV manifesta mas com múltiplos fatores de risco, síndrome metabólica, diabetes ou doença renal crônica.

As plaquetas desempenham papel importante nas doenças cardiovasculares, seja na patogenia da aterosclerose seja no desenvolvimento e recorrência de eventos trombóticos. O benefício do uso de fármacos antiplaquetários em diversos cenários das DCV, crônicas ou agudas, tem sido claramente demonstrado em inúmeros ensaios clínicos.

Em situações de maior risco trombótico e consequentes complicações isquêmicas, a terapia antitrombótica com dupla-terapia antiplaquetária (DTAP) ou mesmo a anticoagulação podem ser necessárias.

Este capítulo discutirá o melhor momento, seleção de fármacos e tempo de duração da terapia antitrombótica nas principais DCV.

Agentes antiplaquetários

Uso na prevenção primária

O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) reduz de forma significativa a mortalidade e a morbidade em várias apresentações das doenças cardiovasculares, como forma de prevenção secundária.

Na prevenção primária, estudos recentes como ARRIVE, ASCEND e ASPREE e meta-análises sugerem que possa haver benefício apenas modesto na redução de desfechos compostos, sem redução de mortalidade e com aumento significativo de complicações hemorrágicas, como sangramento intracraniano e gastrointestinal.

Diretrizes recentes contraindicam o uso rotineiro de AAS para prevenção primária, especialmente em indivíduos acima de 70 anos, podendo ser seu emprego considerado em adultos entre 40-70 anos de alto risco para DCV.

Uso na doença arterial coronariana (DAC) crônica

O uso de AAS é recomendado por prazo indeterminado para todos os pacientes com DCV aterosclerótica, na dose de 75 mg a 325 mg por dia, sendo as doses abaixo de 162 mg por dia preferidas por muitas diretrizes.

Em pacientes muito intolerantes ou com alergia conhecida ao AAS, o bloqueador do receptor (BR) P2Y12 clopidogrel, na dose de 75 mg por dia, é uma alternativa razoável.

A DTAP com AAS e um BR P2Y12 não é recomendada de rotina na DAC crônica. Ensaios recentes como THEMIS e subgrupo THEMIS-PCI, envolvendo pacientes com DAC crônica e diabetes *mellitus* tipo 2, sugerem que DTAP com AAS e ticagrelor possa ser superior à monoterapia com AAS em pacientes com alto risco isquêmico e baixo risco hemorrágico.

Uso na DAC instável ou /aguda

SCA com elevação do segmento ST

AAS deve ser administrado o mais rápido possível após o diagnóstico, na dose inicial de 162 mg a 325 mg.

A administração do segundo antiplaquetário, normalmente um BR P2Y12 dependerá da estratégia de reperfusão programada (intervenção coronariana percutânea, fibrinólise ou sem reperfusão). O uso de opiáceos pode retardar o esvaziamento gástrico e a absorção dos antiplaquetários, retardando seu pico de ação, sendo recomendado que sejam administrados mastigados ou macerados.

– Reperusão farmacológica: Quando a reperusão empregar agentes fibrinolíticos, além da administração do AAS recomenda-se a administração imediata de clopidogrel. A utilização de outros BR P2Y12 mais potentes aumenta o risco hemorrágico inerente à trombólise, tendo sido menos estudada. O estudo TREAT comparou clopidogrel vs. ticagrelor em pacientes submetido à trombólise. Não houve diferença na taxa de desfecho primário de segurança (sangramento maior TIMI). Com relação à eficácia, o desfecho composto morte por causas vasculares, IM ou AVE também foi semelhante.

Uma dose de ataque de clopidogrel de 300 mg deve ser administrada para pacientes com idade ≤ 75 anos e a dose de manutenção de 75 mg/dia deve ser mantida por 12 meses. Pacientes >75 anos não recebem dose de ataque.

– Reperusão mecânica (angioplastia primária): Todos os pacientes submetidos a angioplastia primária devem receber AAS imediatamente, na dose de 162 mg a 325 mg, associado a um BR P2Y12. A seleção entre clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, o momento de administração e o tempo de utilização devem considerar os riscos isquêmico e hemorrágico, os desenhos e resultados observados nos ensaios clínicos, o custo e a disponibilidade dos medicamentos.

O prasugrel (estudo TRITON-TIMI 38) e o ticagrelor (estudo PLATO) foram comparados com clopidogrel em diversas apresentações de SCA, incluindo pacientes submetidos a angioplastia primária, e demonstraram redução significativa do desfecho primário composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico. Em ambos os estudos, não houve aumento da taxa de sangramento maior (TIMI) não relacionada à cirurgia de revascularização miocárdica nesse subgrupo de pacientes com elevação de ST, diferente do aumento observado nos resultados globais.

Mais recentemente, o estudo ISAR-REACT 5 randomizou 4018 pacientes com SCA (41% com elevação de ST) para o uso de ticagrelor ou prasugrel, com programação de angioplastia primária e com doses de ataque, respectivamente, de 180 mg e 60 mg.

O desfecho primário composto por óbito, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico em um ano ocorreu mais frequentemente em pacientes que receberam ticagrelor (10,1% vs. 7,9%; HR=1,31; IC95% 0,94-1,81). As taxas de sangramento maior (BARC 3, 4 ou 5) foram semelhantes nos dois grupos.

Algumas limitações apontadas no ISAR-REACT 5 incluem o desenho do estudo com rótulo aberto, acompanhamento por telefone em mais de 90% dos pacientes e taxas elevadas de descontinuação de ambos os fármacos, tanto na alta hospitalar (cerca de 20%) como ao final de 1 ano (cerca de 13%). Também é possível que o número menor de pacientes incluídos no ISAR-REACT 5 em comparação aos estudos TRITON-TIMI 38 e PLATO ou mesmo o número reduzido de eventos adversos possam ter influenciado os resultados observados.

Prasugrel (dose de ataque de 60 mg e manutenção 10 mg por dia) ou ticagrelor (dose de ataque de 180 mg e manutenção 90 mg a cada 12 horas) devem ser utilizados em preferência ao clopidogrel em pacientes de alto risco isquêmico e baixo risco hemorrágico. Pacientes com passado de ataque isquêmico transitório ou AVE não devem receber prasugrel, assim como idosos (≥ 75 anos) ou baixo peso (< 60 kg) apresentam maior risco hemorrágico e devem receber apenas 5 mg como manutenção.

– Sem reperfusão coronariana: Administração imediata de dose de ataque por via oral de 162 mg a 325 mg, mastigados ou macerados. Como BR P2Y12, pode-se utilizar o clopidogrel ou ticagrelor, nas doses de ataque e manutenção de 300 mg / 75 mg e 180 mg / 90 mg a cada 12 horas, respectivamente. Prasugrel não está aprovado para essa indicação.

SCA sem elevação de segmento ST (SCASEST)

AAS deve ser administrado o mais rápido possível após o diagnóstico, na dose inicial de 162 mg a 325 mg, mastigado ou macerado.

A recomendação para o uso precoce de terapia BR P2Y12, antecedendo a coronariografia, vem da análise de subgrupos dos estudos iniciais que confirmaram o benefício da terapia com AAS e clopidogrel, como CURE (CURE-PCI e CREDO).

Com a demonstração de benefícios observada com a intervenção coronariana percutânea nesses pacientes e com o advento de agentes mais potentes, como prasugrel e ticagrelor, o fármaco selecionado e o momento de administração dependerão da estratégia que será empregada, se invasiva com coronariografia ou guiada por testes provocativos de isquemia.

– Estratégia invasiva: Para os pacientes com SCASEST que serão encaminhados à coronariografia, a utilização de prasugrel ou ticagrelor mostrou ser superior ao uso de clopidogrel. Se a coronariografia estiver programada para um tempo curto (<3 horas), a administração desses agentes é feita imediatamente após o diagnóstico clínico (ataque de ticagrelor 180 mg) ou prasugrel (60 mg) após o diagnóstico angiográfico. Se o retardo para a coronariografia for maior que 3 horas, a recomendação é para o uso de ticagrelor.

Ticagrelor e prasugrel foram comparados diretamente no estudo aberto ISAR-REACT 5, com 58,9% da população composta por SCASEST (46,2% com IAM sem elevação de ST e 12,7% com angina instável). O desfecho primário composto por óbito, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico em um ano ocorreu mais frequentemente em pacientes que receberam ticagrelor, tanto no IAM sem elevação de ST como na angina instável. As possíveis limitações a esse estudo e suas conclusões foram previamente expostas.

– Estratégia guiada por isquemia: Esta estratégia pode ser considerada em pacientes com SCA e estratificados como de baixo risco para eventos adversos, mas por vezes outros fatores como a presença de comorbidades, história prévia relacionada à doença coronariana e intervenções de revascularização miocárdica e risco hemorrágico são considerados na tomada de decisão individualizada.

Para pacientes conduzidos clinicamente, as opções são para o uso imediato de clopidogrel ou ticagrelor. O prasugrel não é recomendado.

Esses dados corroboram o conceito de que pacientes com alto risco isquêmico frequentemente apresentam também alto risco hemorrágico. Uma das propostas para minimizar esses riscos é a estratificação criteriosa

e mais precoce dos pacientes para definir as estratégias, permitindo redução do tempo de terapia antitrombótica, sejam antiplaquetários ou anticoagulantes, e a definição quanto à necessidade de revascularização miocárdica, percutânea ou cirúrgica.

Uso após procedimentos

Angioplastia coronariana em DAC estável

Em pacientes com DAC estável, a utilização de *stents* farmacológicos é cada vez maior, o que reduz as taxas de reestenose e trombose de *stent*. A dupla-terapia antiplaquetária de longo prazo com AAS e um bloqueador P2Y12 reduz significativamente o risco de trombose de *stent*. Em pacientes com alto risco de sangramento, os benefícios e riscos do DTAP precisam ser cuidadosamente avaliados.

Para a avaliação do risco hemorrágico, índices prognósticos como o PRECISE-DAPT aplicado no momento da angioplastia podem ser úteis para a seleção do tempo de DTAP, se curto (3 a 6 meses) ou padrão/prolongado (12 a 24 meses). Nesse escore são considerados: idade, nível de hemoglobina, leucometria, taxa de depuração de creatinina e presença de hemorragia prévia. Para aplicativo de cálculo, consultar www.precisedaptscore.com.

A decisão sobre a manutenção de DTAP por tempo prolongado deve considerar o julgamento clínico, assim como podem ser úteis ferramentas como o escore DAPT. Neste, são considerados: idade, tabagismo, diabetes *mellitus*, infarto do miocárdio no evento índice, infarto do miocárdio ou intervenção coronariana percutânea prévia, uso de *stent* eluído em paclitaxel, diâmetro de *stent* <3 mm, insuficiência cardíaca congestiva ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo >30% e *stent* em enxerto venoso.

Para a maioria dos pacientes, recomenda-se AAS 75 mg a 100 mg por dia associado ao clopidogrel 75 mg por dia por pelo menos 6-12 meses. Em pacientes com alto risco hemorrágico, recomenda-se um tempo de DTAP menor que 6-12 meses, preferencialmente por 3-6 meses, podendo chegar a apenas 30 dias em situações especiais.

Como recomendação geral, todos os esforços devem ser realizados para que o tempo de DTAP ininterrupta seja de no mínimo 30 dias, idealmente 3 meses. A manutenção da DTAP por mais de 12 meses, chegando a 18-24 meses, pode ser considerada nos pacientes livres de eventos hemorrágicos moderados ou graves, no período e que permaneçam com baixo risco hemorrágico e alto risco isquêmico.

Angioplastia coronariana em SCA: O racional para a correta utilização de antiplaquetários após o implante de *stent* nesse contexto está contido na abordagem prévia das SCA.

Cirurgia de revascularização miocárdica (CRM)

– Ácido acetilsalicílico: O início de AAS para pacientes sem uso prévio de AAS em programação para CRM deve considerar o tempo até a intervenção e consequente risco de eventos isquêmicos e de sangramento. Se o retardo para a intervenção for maior que 5 dias ou se esse tempo for menor que 5 dias e o risco de sangramentos for baixo, o AAS deve ser iniciado.

Após a cirurgia de revascularização, o AAS aumenta as taxas de patência dos enxertos vasculares e reduz os principais eventos adversos, principalmente se iniciado antes de 48 horas. Recomenda-se que o AAS seja reiniciado dentro de 6 horas, na dose de 81 mg a 325 mg, e mantido por tempo indeterminado. Quando utilizado como terapia antiplaquetária única pós-CRM, é razoável empregar-se a dose de 325 mg. Clopidogrel é uma alternativa razoável para os pacientes intolerantes ou alérgicos ao AAS.

– Bloqueador de receptor P2Y12: Em pacientes com DAC estável e submetidos à CRM, não há evidências de que a DTAP reduza mortalidade ou complicações tromboembólicas. Dados limitados sugerem que DTAP possa atenuar o risco de oclusão dos enxertos venosos, mas não de enxertos arteriais.

Para pacientes em uso de DTAP por implante prévio de *stents* ou por SCA, o BR P2Y12 deve ser interrompido quando possível e reiniciado no pós-operatório imediato. Se a cirurgia puder ser adiada, é razoável suspender o ticagrelor por 3 dias, clopidogrel por 5 dias e prasugrel

por 7 dias. O momento do reinício da DTAP não está claro, ocorrendo habitualmente após a retirada dos dispositivos invasivos. A duração da DTAP será de acordo com a indicação prévia, considerando-se o tempo recomendado após implante do *stent* ou SCA. Para esta, recomenda-se pelo menos 12 meses de DTAP.

Uso no acidente vascular encefálico (AVE)

O tratamento de pacientes com AVE isquêmico agudo envolve várias fases, incluindo preservação da estabilidade clínica, identificação de elegibilidade para terapia trombolítica e/ou trombectomia mecânica, identificação dos mecanismos fisiopatológicos e a eleição da terapia antitrombótica, tanto na fase aguda como crônica.

A restauração do fluxo sanguíneo usando terapia trombolítica é a manobra mais eficaz e pode ser administrada até 4 horas e 30 minutos após o início dos sintomas. A trombectomia mecânica pode ser realizada até 24 horas após o início dos sintomas.

O uso de antiplaquetários e/ou anticoagulantes obedecerá à forma clínica de apresentação e os fatores de risco para eventos adversos.

– Ataque isquêmico transitório (AIT): Para apresentações de AIT com baixo risco avaliado pelo escore ABCD², recomenda-se AAS na dose de 162 mg a 325 mg por dia. Para AIT com risco elevado, recomenda-se DTAP, composta por AAS (dose de ataque de 162 mg a 325 mg e manutenção de 50 mg a 100 mg por dia) e clopidogrel (dose de ataque de 300 mg a 600 mg e manutenção de 75 mg por dia) nos primeiros 21 dias. Para pacientes já em terapia antiplaquetária no momento do AIT, recomenda-se DTAP. Anticoagulação deve ser mantida (quando já em uso) ou considerada em pacientes com indicações para tal terapia. Deve-se rever a adequação da anticoagulação em curso, podendo ser necessária ponte com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, uso de anticoagulantes diretos ou mesmo a revisão dos mecanismos fisiopatológicos.

– AVE isquêmico (AVEi) agudo: A administração de AAS é recomendada em pacientes com AVEi dentro de 24-48 horas após o início. Para aqueles tratados com alteplase IV, a administração de AAS é geralmente

postergada por até 24 horas, mas pode ser considerada na presença de condições concomitantes para as quais esse tratamento possa ser indicado independente da trombólise.

Em pacientes com AVEi não cardioembólico menor (escore NIHSS ≤ 3) que não receberam alteplase IV, o tratamento com DTAP (AAS e clopidogrel), iniciado dentro de 24 horas após o início dos sintomas e mantido por 21 dias, é eficaz na redução do AVE isquêmico recorrente por um período de até 90 dias. Não se recomenda anticoagulação oral.

Para pacientes em monoterapia com aspirina ou clopidogrel no momento do início do AVE, a DTAP pode ser iniciada em casos de AVEi isquêmico menor (definido por uma pontuação do NIHSS ≤ 3) ou pode ser continuado o regime antiplaquetário prévio para AVE mais grave. Não se recomenda transição para anticoagulação.

Em pacientes com AVEi ou AIT com estenose aterosclerótica potencialmente sintomática das artérias intracraniana ou extracraniana ipsilateral, o ticagrelor associado à aspirina reduziu a recorrência de AVE em comparação à aspirina isoladamente.

A anticoagulação pode ser iniciada ou retomada imediatamente em pacientes com AIT e iniciada ou retomada em ≥ 3 dias para AVEi menor e déficit neurológico persistente leve. Para pacientes com AVE isquêmico e déficit neurológico moderado, a anticoagulação pode ser iniciada ou retomada em 6-8 dias, e para aqueles com déficit neurológico grave entre 12-14 dias. Em ambos os casos, deve-se obter imagens cerebrais repetidas para excluir transformação hemorrágica significativa dentro de 24 horas antes de iniciar ou retomar a anticoagulação.

Uso na doença carotídea, da aorta e na doença arterial periférica

– Doença carotídea assintomática: Todos pacientes devem ser submetidos a terapia medicamentosa intensiva, com uso de antiplaquetários (AAS 81 mg a 325 mg por dia), estatinas, controle de pressão arterial e modificação do estilo de vida (tabagismo, etilismo, sedentarismo, obesidade, dieta, etc.). Em assintomáticos, a indicação de endarterectomia ou angioplastia deve considerar a expectativa de vida, grau de estenose ou progressão da lesão, risco pré-operatório e experiência do centro.

Em pacientes com AVEi menor, a revascularização carotídea quando indicada deve ser realizada entre 48 horas e 7 dias. Para todos pacientes com indicação à endarterectomia carotídea, recomenda-se AAS (81 mg a 325 mg por dia) iniciado antes da cirurgia e continuado indefinidamente. Quando houver implante de *stent* carotídeo, a DTAP com AAS e clopidogrel está indicada, sendo o tempo de dupla-terapia influenciado pelos riscos hemorrágico e isquêmico.

– Doenças da aorta: A terapia antitrombótica nesse espectro amplo de doenças deve considerar o momento de apresentação (agudo ou crônico), localização (torácica ou abdominal) e comorbidades. Para apresentações agudas, com a presença de aneurisma dissecante, AAS está indicado após intervenção cirúrgica ou percutânea, mantido por tempo indefinido. Para aneurismas tratados de forma conservadora, não está claro se a terapia antiplaquetária pode tanto retardar a progressão da doença como aumentar as complicações associadas à eventual ruptura.

– Doença arterial periférica: A abordagem clínica inicial não difere das outras formas de DCV, sendo a monoterapia com AAS a estratégia antitrombótica mais utilizada e a DTAP (AAS + clopidogrel) reservada para pacientes submetidos a angioplastia. Anticoagulação com antagonistas da vitamina K não demonstrou superioridade em relação ao AAS. Estudo recente com pacientes portadores de DAC ou arteriopatía periférica sugere que rivaroxabana em baixas doses associada ao AAS seja superior à monoterapia com AAS ou rivaroxabana.

Agentes anticoagulantes

– Anticoagulação parenteral: Em paralelo à terapia antiplaquetária, a anticoagulação faz parte da abordagem inicial das SCA.

Nas SCA sem elevação ST com proposta de estratégia invasiva, recomenda-se enoxaparina, heparina não fracionada (HNF) ou bivalirudina (não disponível no Brasil). Essa terapia anticoagulante é interrompida ao final do procedimento em casos não complicados. Na estratégia conservadora recomenda-se enoxaparina, fondaparinux ou HNF.

Na SCA com elevação ST abordada com fibrinólise, recomenda-se anticoagulação para todos os pacientes, sendo a enoxaparina preferida à heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux. A terapia é recomendada por um período mínimo de 48 horas. Para pacientes submetidos à ICP, a terapia anticoagulante está recomendada em todos os pacientes, podendo ser empregada HNF ou enoxaparina, seguindo a prática local.

Para pacientes não submetidos à reperfusão, não há recomendação específica, com possível superioridade do fondaparinux.

– Anticoagulação oral: Após a fase inicial de SCA, permanece um risco elevado de recorrência de eventos isquêmicos, o que embasa a procura de regimes alternativos de terapia antitrombótica, conjugando anticoagulação e antiplaquetários por tempo prolongado.

Entre os anticoagulantes orais diretos, apenas a rivaroxabana (2,5 mg cada 12 horas) demonstrou reduzir o risco de eventos isquêmicos recorrentes, incluindo mortalidade, quando adicionado à dupla-terapia antiplaquetária em pacientes com SCA que não foram submetidos a intervenção coronariana percutânea com *stent*. No entanto, há um aumento importante no maior risco de sangramento.

As recomendações de anticoagulação oral associada à terapia antiplaquetária em pacientes com fibrilação atrial submetidos a angioplastia ou com SCA são discutidas no Capítulo 2.

Bibliografia consultada

Capodanno D, Ingala S, Calderone D, Angiolillo DJ. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease: latest evidence. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(9):633-43.

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.

Kulik A, Ruel M, Jneid H, Ferguson TB, Hiratzka LF, Ikonomidis JS, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(10):927-64.

Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation.* 2016;134(10):e123-55. Erratum in: *Circulation.* 2016;134(10):e192-4.

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JF, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.

Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke.* 2019;50(12):3331-2.

Uso de Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários na Fibrilação Atrial



Olga Ferreira de Souza

Doutorado em Cardiologia pela UFRJ

Diretora Nacional da Cardiologia e Arritmia da Rede D'Or São Luiz

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica e nas salas de emergência. Sua prevalência aumenta significativamente com a idade, chegando a atingir 25% da população entre a sétima e a oitava décadas de vida.

As complicações tromboembólicas, principalmente o acidente vascular encefálico (AVE), quando associadas à FA trazem graves consequências, aumentando a morbidade e a mortalidade. Pacientes com FA têm um risco cinco vezes maior de ocorrência de AVE, na ausência de anticoagulação. O risco de AVE na vigência de FA dobra a cada década de vida após os 55 anos de idade, sendo a sua incidência 25% maior em pacientes >80 anos. A FA é responsável por quase 1/3 de todos os AVE, sendo a principal causa de AVE cardioembólico.

O risco de AVE independe da forma de apresentação da FA, sendo ainda maior do que é estimado pelos estudos epidemiológicos, pois cerca de 30% dos pacientes podem cursar de forma assintomática, sendo o AVE a primeira manifestação da doença.

O uso de anticoagulantes orais tem se mostrado um tratamento eficaz na redução de risco desses eventos, entretanto torna-se necessária a estratificação de risco nesses pacientes para a seleção dos grupos de maior risco que devem receber a terapia anticoagulante.

Estratificação de risco

A *European Society of Cardiology* (ESC), desde 2012, recomenda a utilização do escore CHA2DS2-VASc para estimar o risco de fenômenos tromboembólicos no paciente com FA. Alguns fatores que compõem o escore são bem conhecidos e oriundos do escore CHADS2.

No escore CHA2DS2-VASc foram incluídos o fator de risco idade <65 anos, a doença vascular aterosclerótica periférica ou coronariana e o sexo feminino (Quadro 2.1).

Quadro 2.1 – Escore CHA2DS2-VASc

CHA2DS2-VASc	Escore
Insuficiência cardíaca congestiva / Disfunção ventricular	1
Hipertensão arterial	1
Idade ≥75 anos	2
Diabetes <i>mellitus</i>	1
AVE/ AIT / Embolia sistêmica	2
Doença vascular (IAM, DAP, placas em aorta)	1
Idade 65-74 anos	1
Sexo feminino	1

AVE – acidente vascular encefálico; AIT – ataque isquêmico transitório; IAM – infarto agudo do miocárdio; DAP – doença arterial periférica.

Fonte: Souza e Scanavacca, 2016.

As diretrizes recentes recomendam a utilização do escore CHA2DS2-VASc para estratificação de risco do paciente com FA não valvar como classe I e nível de evidência B. O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) está contraindicado para prevenção do AVE e eventos tromboembólicos.

Um escore igual a zero confere baixo risco de eventos tromboembólicos não sendo necessário tratamento com anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários. A terapia anticoagulante está indicada para pacientes masculinos com CHA2DS2-VASc ≥2 e no sexo feminino com

CHA2DS2-VASc ≥ 3 . No paciente com CHA2DS2-VASc ≥ 1 é recomendado o uso da terapia anticoagulante com nível de evidência classe IIA. A exceção é apenas se a pontuação for pelo sexo feminino, não sendo nesses casos recomendada a terapia anticoagulante.

Terapia anticoagulante

Os antagonistas da vitamina K são eficazes na prevenção de eventos tromboembólicos, mas apresentam uma série de limitações na prática clínica diária, como janela terapêutica estreita (INR entre 2,0 e 3,0), farmacocinética e farmacodinâmicas variáveis, grande variedade de interações medicamentosas e alimentares, necessidade de monitoramento regular e de ajustes, além do risco de hemorragia intracerebral.

Os anticoagulantes de ação direta (DOAC), como os inibidores diretos da trombina (dabigatrana) e os inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana), são mais recentes na prática clínica. Comparados com a varfarina em vários estudos de não inferioridade, evidenciaram segurança e eficácia no tratamento do paciente com FA não valvar.

No Quadro 2.2 estão apresentadas as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos DOAC.

Quadro 2.2 – Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos DOAC

	Edoxabana	Rivaroxabana	Dabigatrana	Apixabana
Posologia	1x / dia	1x / dia	2x / dia	2x / dia
Metabolismo por CYP450	<4%	32%	Nulo	15%
Meia-vida (horas)	10-14	5-13	12-17	12
Clearance renal (%)	50	33	80	27
Horas até Cmax	1-2	2-4	1-3	3-4

DOAC – anticoagulantes de ação direta; Cmax – concentração máxima.

Fonte: adaptado de Steffel et al., 2018.

Esses fármacos apresentam início de ação rápida entre 2-4 horas e meia-vida curta de 12-18 horas. Recomenda-se usar a rivaroxabana e a edoxabana uma vez ao dia, enquanto a dabigatrana e apixabana duas vezes ao dia.

Não há necessidade de acompanhamento com exames laboratoriais para a avaliação do nível de anticoagulação com varfarina, porém por terem parte do seu metabolismo feito por via renal, é necessária a avaliação da função renal, em especial o *clearance* de creatinina (CICr), através da fórmula de Cockcroft-Gault), no início do tratamento e pelo menos a cada quatro a seis meses, e sempre que ocorrer alguma intercorrência clínica que possa alterar a função renal.

Os DOAC não são isentos de interação medicamentosa e a sua prescrição está contraindicada nos pacientes que fazem uso de cetoconazol, ritonavir e outros antimicóticos. O capítulo 6 deste Manual aborda em detalhes as limitações, interações medicamentosas e as contraindicações ao uso de anticoagulantes.

Conforme recomendação das diretrizes mais recentes das sociedades europeia e americana de cardiologia, os DOAC são os fármacos de eleição para o tratamento do paciente com FA não valvar.

Por outro lado, os DOAC não devem ser utilizados nos pacientes com FA valvar por estenose mitral moderada e grave e portadores de próteses metálicas. Nesses pacientes a terapia recomendada continua sendo a varfarina.

A escolha e a dose do DOAC devem ser baseadas na análise de fatores clínicos, laboratoriais e do binômio risco de sangramento e risco de AVE ou fenômenos tromboembólicos.

A dabigatrana é recomendada na dose de 150 mg duas vezes ao dia; a dose de 110 mg duas vezes ao dia está reservada para paciente com *clearance* de creatinina entre 30-49 mL/min e >80 anos de idade.

Dentre os inibidores do fator Xa, a rivaroxabana e a edoxabana não devem ser prescritas em pacientes com *clearance* de creatinina <30 mL/min, porém existe recomendação de bula da utilização com cautela até o *clearance* de creatinina 15 mL/min. A posologia da rivaroxabana é 20 mg uma vez ao dia e de 15 mg nos pacientes com CICr entre 30-49 mL/min. A utilização deve ser após a refeição para garantir a máxima absorção do medicamento.

Para a edoxabana a dose recomendada é de 60 mg uma vez ao dia ou de 30 mg na presença de CICr entre 30-50 mL/min ou peso corpóreo

≤60kg ou uso concomitante de inibidor potente da P-gP (ciclosporina, eritromicina, cetoconazol).

Em relação a apixabana, também inibidor do fator Xa, a dose a ser utilizada é 5mg duas vezes ao dia. Na presença de pelo menos dois fatores como idade ≥80 anos, peso <60kg e nível sérico de creatinina ≥1,5 mg/dL, a dose deve ser reduzida para 2,5mg duas vezes ao dia.

No Quadro 2.3 estão listados as doses e os fatores para ajuste de dose dos DOAC no paciente com FA não valvar.

Quadro 2.3 – Anticoagulantes na prática clínica

Medicação	Dose	Posologia	Ajuste
Apixabana	5 mg	12/12 horas	Se dois entre os três critérios abaixo, reduzir para 2,5mg: <ul style="list-style-type: none"> • Idade ≥80 anos • Creatinina ≥1,5 mg/dL • Peso ≤60kg
Edoxabana	60 mg	1x / dia	Se um entre os três critérios abaixo, reduzir para 30mg 1x / dia: <ul style="list-style-type: none"> • ClCr entre 15-50mL/min • Peso ≤60kg • Inibidor potente da P-gP
Rivaroxabana	20mg	1x / dia	Reduzir para 15mg 1x / dia se ClCr entre 15-50mL/min
Dabigatrana	150mg	12/12 horas	Considerar a redução de dose para 110mg se paciente ≥80 anos ou ClCr entre 15-50mL/min
Dabigatrana	110mg	12/12 horas	Se paciente ≥80 anos ou ClCr entre 15-50mL/min
Varfarina	2,5-10mg	1x / dia	Manter INR entre 2,0 e 3,0
Enoxaparina	1mg/kg	12/12 horas	Se ≥75 anos, ajustar para 0,75 mg/kg 12/12 horas; Se ClCr <50mL/min ajustar para 1x / dia

ClCr – *clearance* de creatinina.

Fonte: A autora, 2020.

Acompanhamento do paciente em uso de DOAC

Vários fatores devem ser considerados no momento de iniciar a terapia com anticoagulante, em especial o risco de sangramento. Um guia prático de utilização dos DOAC no paciente com FA, publicado em 2018, reforça a recomendação quanto ao controle dos fatores de risco modificáveis que aumentam o risco de sangramento como uso concomitante de AAS ou qualquer outro agente plaquetário ou anti-inflamatórios não hormonais, consumo elevado de álcool e níveis pressóricos não controlados.

O risco de sangramento também pode ser avaliado através do escore HAS-BLED (*Hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly >65 years, drug/alcohol concomitantly*) (Quadro 2.4).

Quadro 2.4 – Escore de sangramento HAS-BLED

Sigla	Fator de risco	Pontuação
H	Hipertensão arterial (PAS>160 mmHg)	1
A	Disfunção renal = Clearance creatinina \leq 50 mL/min ou Creatinina \geq 2,26 mg/dL ou hemodiálise ou transplante renal	1
	Disfunção hepática = [Bilirrubina \geq 2 VN + (TGO ou TGP ou FA \geq 3x VN)] ou cirrose hepática	1
S	AVE prévio	1
B	Sangramento prévio ou predisposição a sangramentos	1
L	INR lábil ou <60% do tempo na faixa terapêutica	1
E	Idade >65 anos	1
D	Drogas (AINE/ AINH, antiplaquetários)	1
	Abuso de álcool (>20U por semana)	1

PAS – pressão arterial sistólica; AVE – acidente vascular encefálico; VN – valor normal; TGO – transaminase glutâmico oxalacética; TGP – transaminase glutâmico pirúvica; FA – fosfatase alcalina; AINE – anti-inflamatórios não esteroides; AINH – anti-inflamatórios não hormonais.

Fonte: adaptado de Steffel et al., 2018.

Escore de risco ≥ 3 indica alto risco de sangramento e, portanto, mais cuidado com o paciente. As variáveis utilizadas para o cálculo de risco para eventos tromboembólicos e sangramento são semelhantes, assim o HAS-BLED auxilia na identificação daqueles com maior potencial de sangramento. Esse escore não deve ser utilizado como contraindicação à terapia anticoagulante, mas sim como alerta para melhor controle dos fatores que levam ao sangramento.

Como os DOAC apresentam meia-vida curta, é de suma importância a orientação em relação à aderência que deve ser minuciosamente discutida com o paciente e familiares no momento de iniciar a terapia anticoagulante e a cada consulta subsequente. A monitorização da função renal deve ser criteriosamente avaliada nesse momento e realizada periodicamente em pacientes com função renal reduzida. O guia prático sugere uma fórmula baseada no *clearance* de creatinina, ou seja, quanto menor o *clearance* mais frequente deve ser essa avaliação.

Apesar de os DOAC terem menor interação medicamentosa, recomenda-se também a avaliação do potencial de interação com os fármacos que utilizam a via do citocromo P450 e CYP3A4.

Outro dado importante na escolha do DOAC é a avaliação do perfil clínico do paciente. Fatores como idade, risco de queda, grau de fragilidade e função renal devem ser considerados no momento da escolha do fármaco anticoagulante e a cada reavaliação clínica, a fim de minimizar o risco de sangramento.

No Quadro 2.5 estão listadas as recomendações para acompanhamento do paciente em uso de DOAC.

Quadro 2.5 – Recomendações para acompanhamento do paciente em uso de DOAC

	Intervalo	Comentário
1. Aderência	Toda visita	Educação médica Considerar preferência 1x ou 2x dia
2. Tromboembolismo	Toda visita	Avaliação clínica e de imagem quando necessário

Continua

Continuação Quadro 2.5 – Recomendações para acompanhamento do paciente em uso de DOAC

	Intervalo	Comentário
3. Sangramento	Toda visita	
4. Eventos adversos	Toda visita	Avaliar criteriosamente a relação com DOAC: troca da medicação, interrupção temporária
5. Medicamentos concomitantes	Toda visita	Interações medicamentosas. Considerar também as de uso temporário
6. Laboratório	X-meses 6 meses Anual Necessário	Se $\text{ClCr} < 60$: $X = \text{ClCr} / 10$ >75 anos ou queda Se nenhuma das condições acima Condições que impactam função renal ou hepática
7. Fatores modificáveis de sangramento	Toda visita	Hipertensão não controlada (>160 mmHg), uso de aspirina e anti-inflamatórios não hormonais; consumo de álcool excessivo
8. DOAC e perfil do paciente	Toda visita	DOAC de acordo com perfil do paciente Dose apropriada para condição clínica

DOAC – anticoagulantes de ação direta; ClCr – *clearance* de creatinina.

Fonte: adaptado de Steffel et al., 2018.

DOAC em situações especiais

Cardioversão elétrica

Nos pacientes com FA com duração maior que 48 horas, em que se faz necessária a anticoagulação plena antes da cardioversão elétrica, pode ser utilizada a estratégia recentemente aprovada com os DOAC. Nesse cenário, realiza-se um ecocardiograma transesofágico (ETE) antes da cardioversão,

de 3-12 horas após a administração do DOAC. Na ausência de trombo no átrio esquerdo pelo ETE, o paciente pode ser submetido imediatamente à cardioversão elétrica. As doses de DOAC para essa estratégia são: apixabana (5 mg ou 10 mg), rivaroxabana (20 mg), edoxabana (60 mg), podendo ser reduzidas conforme critérios pertinentes de ajuste de dose de cada medicação. Nesse cenário a anticoagulação deve ser mantida por 30 dias ou por toda a vida no paciente com escore de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 .

Sangramento

Os DOAC têm excelente perfil de segurança quando comparados à varfarina. Em avaliação por meta-análise foram demonstradas menores taxas de sangramento intracerebral, de sangramento de ameaça à vida e de sangramentos graves com os DOAC. A dabigatrana na dose de 150 mg duas vezes ao dia e a rivaroxabana apresentaram um maior número de sangramentos digestivos sem, no entanto, serem graves.

Na vigência de qualquer tipo de sangramento com a utilização dos DOAC, deve-se suspender o seu uso e avaliar se a posologia está correta. A meia-vida curta dos DOAC favorece o controle do sangramento apenas com a suspensão do fármaco. A investigação da causa e do sítio do sangramento deve ser investigada pois, em alguns casos, significa a exteriorização de uma doença subjacente.

De modo prático, o sangramento é classificado como leve, moderado e grave e as estratégias para seu controle estão descritas no Capítulo 8 deste Manual.

Doença arterial coronariana

A associação de FA e doença arterial coronariana (DAC) é um cenário clínico comum, observado em cerca de 20% a 30% dos pacientes. O manuseio da terapia com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários é complexo e está associado a alta morbimortalidade. A prescrição de AAS ou um inibidor de receptor P2Y₁₂ em conjunto com anticoagulante oral é conhecida como dupla-terapia antitrombótica (DTA), enquanto a associação de AAS, um inibidor de P2Y₁₂ e um anticoagulante

denomina-se terapia tripla antitrombótica (TTA). A associação de agentes antitrombóticos aumenta o risco de sangramento de forma significativa, exigindo a seleção adequada de pacientes que realmente dela necessitam e abreviar sempre que possível a duração dessa estratégia.

Sabe-se que a DTA é necessária para evitar trombose do *stent*, mas não é suficiente para a prevenção de AVE; e que a terapia anticoagulante é fundamental para a prevenção de AVE, mas não adequada para evitar novos eventos coronarianos.

A recomendação atual se baseia na análise do risco de sangramento e risco isquêmico avaliados pelos escores validados e também pelo cenário clínico, ou seja, síndrome coronariana aguda (SCA) ou doença coronariana crônica (DCC) submetidos ou não à intervenção coronariana percutânea (ICP). A presença de comorbidades, o tipo de lesão coronariana, as características do procedimento, o tipo de *stent* são outros fatores a serem considerados no momento da decisão da estratégia terapêutica.

Meta-análise publicada recentemente avaliou a segurança e eficácia da DTA vs. TTA em pacientes com FA e SCA, com ou sem ICP. Foram incluídos os quatro últimos estudos clínicos que avaliaram o cenário clínico de FA e DAC (PIONEER AF-PCI, PCI DUAL, AUGUSTUS, e PCI ENTRUST-AF). As comparações de DTA vs. TTA demonstram que a dupla-terapia reduz significativamente o risco de sangramento sem que haja aumento de trombose de *stent* e de infarto agudo do miocárdio.

O conceito recente de que é seguro utilizar a DTA no paciente com SCA é uma mudança de paradigma, tendo sido objeto de inúmeros estudos e publicações. Algumas considerações bem estabelecidas pelas recentes diretrizes embasam a atual prática clínica:

- DOAC são os agentes de preferência para a maioria dos pacientes com FA não valvar e DAC;
- As doses dos DOAC a serem utilizadas são as recomendadas para prevenção do AVE na FA;
- Se o anticoagulante for a varfarina, o INR deve ser mantido entre 2,0 e 2,5;
- Classificar o risco isquêmico e risco hemorrágico (alto ou baixo);
- Estabelecer cinco cenários de tratamento (fase aguda, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano e após 1 ano);

- O clopidogrel é o antiagregante plaquetário recomendado para associação com DOAC independente de ser DTA ou TTA;
- A utilização do ticagrelor ou prasugrel pode ser considerada estratégia alternativa nos pacientes com alto risco de eventos isquêmicos e baixo risco de sangramento;
- A TTA deve ser utilizada pelo menor tempo possível, restringindo-se ao período de internação, podendo ser estendida para 30 dias ou 90 dias se o risco isquêmico for elevado;
- A DTA está indicada até 12 meses após a ICP ou abreviada para 6 meses se o risco hemorrágico for elevado;
- Após 12 meses do evento isquêmico ou da ICP, pode ser retirado o antiagregante plaquetário e mantido apenas o DOAC;
- A estratégia de extensão da DTA além de 12 meses vai depender da avaliação criteriosa do risco isquêmico e hemorrágico (consultar Capítulo 1 deste Manual).

A diretriz europeia de DCC sugere a utilização da dose reduzida da rivaroxabana de 15 mg uma vez ao dia ou de dabigatrana 110mg duas vezes ao dia em pacientes com alto risco de sangramento.

As evidências científicas dos estudos com DOAC no cenário do paciente com FA e DAC e as recomendações das recentes diretrizes abrem diversas possibilidades no desafio de tratar o paciente com FA. Essa decisão deve ser compartilhada com o paciente e discutida com colegas médicos no âmbito hospitalar.

Bibliografia consultada

Capodanno D, Huber K, Mehran R, Lip GYH, Faxon DP, Granger CB, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):83-99.

Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-55.

Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, Nguyen SV, Spahr J, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2959-71.

Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995-2003.

January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.

Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-24.

Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 supl. 2):1-22.

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383 (9921):955-62.

Serrano CV Jr, Soeiro AM, Leal TCAT, Godoy LC, Biselli B, Hata LA, et al. Statement on antiplatelet agents and anticoagulants in cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):111-34.

Souza OF, Scanavacca MI (eds). Arritmias cardíacas: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Rubio; 2016.

Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.

Uso de Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários na Doença Valvar



Clara Weksler

*Mestrado em Cardiologia pela UFRJ
Chefe do Departamento de Doenças Valvares do INC*

Estenose mitral

Apesar da redução da incidência da doença cardíaca reumática, a estenose mitral (EM) permanece como doença prevalente nos países industrializados, sendo frequente e subdiagnosticada nos países em desenvolvimento.

A fibrilação atrial (FA) é uma complicação frequente da EM e está amplamente relacionada ao aumento do átrio esquerdo apesar de a sua frequência não ter relação direta com a gravidade da EM. Na população em geral, a frequência da FA é dependente também da idade do paciente. A FA determina piora considerável das consequências da EM, pela perda da contração atrial e redução do enchimento diastólico, podendo ocasionar quadros de edema agudo de pulmão.

O risco anual de eventos tromboembólicos em pacientes sem terapia anticoagulante foi estimado em 3,6% para EM moderada e 5,7% para EM grave. Nesses pacientes em ritmo sinusal, o risco anual é de 0,25% e 0,85%, respectivamente. Os eventos embólicos têm origem principalmente em trombos no apêndice atrial esquerdo. Eventos embólicos cerebrais são os de localização mais frequente, apresentando incidência de 60% a 70% dos casos, ocasionando sequelas motoras e cerebrais em 30-45% desses pacientes, com grande possibilidade de recorrência.

O uso da varfarina em pacientes portadores de estenose mitral e fibrilação atrial para a prevenção de eventos tromboembólicos é definitivamente o fármaco de escolha. Não existem estudos randomizados

envolvendo inibidores diretos da trombina ou agentes anti-Xa (DOAC) nos pacientes portadores de FA e estenose mitral, assim como nos pacientes portadores de prótese metálica em posição mitral ou aórtica.

Recomendações para anticoagulação na estenose mitral (Nishimura et al., 2017)

Classe I NE B

- Varfarina ou heparina é indicado para pacientes com EM e FA paroxística, persistente ou permanente.
- Varfarina ou heparina é indicado para pacientes com EM e evento embólico prévio.
- Varfarina ou heparina é indicado para pacientes com trombo em átrio esquerdo ao ecocardiograma transesofágico. Meta do INR: 2,0-3,0.
- Inibidores diretos da trombina (dabigatrana) e agentes anti-Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana) não são recomendados para pacientes portadores de EM e FA.

Insuficiência mitral

Pode-se dividir classicamente a etiologia da insuficiência mitral (IM) em primária e secundária. Na etiologia primária, quando a doença incide na válvula mitral, a etiologia é reumática, sendo o prolapso de válvula mitral (PVM) e a endocardite infecciosa os mais frequentes. Na etiologia secundária, quando a doença incide no músculo cardíaco, tem-se a doença arterial coronariana, a hipertensão arterial e as miocardiopatias dilatadas de variadas etiologias.

Em países subdesenvolvidos, a etiologia reumática permanece como a mais frequente da IM primária, enquanto nos países desenvolvidos, o prolapso de válvula é a causa mais frequente. Nesses países e nos indivíduos idosos, a etiologia predominantemente secundária é a funcional, por disfunção ventricular esquerda.

Pacientes portadores de doença valvar e FA não foram incluídos nos estudos que avaliam risco de acidente vascular encefálico (AVE) ou

risco de isquemia (escore CHA2DS2-VASc). Por outro lado na análise de subgrupos randomizados, comparando DOAC vs. varfarina que incluíam pacientes valvares (sem estenose mitral e prótese metálica) e pacientes portadores de próteses biológicas, o uso de anticoagulação em pacientes portadores de doença valvar e FA seria baseado no escore CHA2DS2-VASc se ≥ 2 (Quadro 3.1).

Quadro 3.1 – Escore CHA2DS2-VASc para avaliação de taxa de AVE

Critérios		Score
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão arterial	1
A2	Idade ≥ 75 anos	2
D	Diabetes	1
S2	AVE isquêmico ou AIT	2
V	Doença vascular	1

Fonte: adaptado de January et al., 2014.

Recomendações para anticoagulação na IM primária ou secundária (Nishimura et al., 2017)

Classe I, NE C (dados limitados)

- Varfarina é indicado em pacientes com IM e FA e escore CHA2DS2-VASc ≥ 2 . Meta do INR 2,0-3,0.

Classe IIa, NE C (dados limitados)

- Pode-se considerar como uma alternativa à varfarina, os anticoagulantes diretos da trombina ou os agentes anti-Xa nos pacientes com IM e FA e escore CHA2DS2-VASc ≥ 2 .

Terapia antitrombótica para o prolapso de válvula mitral (PVM) (JACC, 2008)

Classe I, NE C

- Aspirina – 75 mg a 325 mg /dia para pacientes com PVM e sintomas de isquemia cerebral transitória.
- Varfarina – para pacientes com PVM e FA, idade >65 anos, portadores de hipertensão arterial, sopro de IM ou história de insuficiência cardíaca congestiva. Meta do INR 2,0-3,0.
- Aspirina – 75 mg a 325 mg/dia para pacientes com PVM e FA, com idade <65 anos, sem sopro de IM, sem hipertensão arterial ou história de insuficiência cardíaca congestiva.
- Varfarina – para pacientes com PVM / FA /IM e história de acidente vascular encefálico (AVE). Meta do INR 2,0-3,0.

Classe IIa, NE C

- Varfarina – para pacientes com PVM e história de AVE, sem FA, sem IM, sem trombo em átrio esquerdo, apresentando à ecocardiografia espessamento ≥ 5 mm e/ou redundância dos folhetos valvares. Meta do INR 2,0-3,0.
- Aspirina – 75 mg a 325 mg /dia para pacientes com PVM e história de AVE sem IM, sem FA, sem trombo em átrio esquerdo, sem espessamento de folhetos valvares ou redundantes.
- Varfarina – para pacientes com PVM e isquemia cerebral transitória a despeito do uso da aspirina. Meta do INR 2,0-3,0.

Classe IIa, NE B

- Aspirina – 75 mg a 325 mg/dia para pacientes com PVM e história de AVE que apresentam contra-indicação ao uso de varfarina.

Classe IIb, NE C

- Aspirina – 75 mg a 325 mg/dia para pacientes em ritmo sinusal com evidência ecocardiográfica de PVM de alto risco.

Estenose aórtica / Insuficiência aórtica / Lesões da tricúspide

A estenose aórtica (EAo) apresenta como principal etiologia, nos países em desenvolvimento, a doença reumática. Nos países desenvolvidos as etiologias degenerativa e congênita são as mais prevalentes. A alta prevalência de EAo associada ao envelhecimento da população implica condutas específicas relacionadas a essa faixa etária.

A insuficiência aórtica (IAo) apresenta inúmeras etiologias, podendo ser congênita ou adquirida. A doença reumática é a etiologia mais frequente entre as adquiridas no Brasil. Dentre as etiologias congênicas, pode-se citar a válvula aórtica bicúspide.

As lesões tricuspídeas (LT) apresentam etiologia primária ou secundária. O grande exemplo da etiologia primária, em países em desenvolvimento, é a doença reumática; enquanto a etiologia secundária é por dilatação do anel valvar tricúspide consequente à lesão primária das válvulas mitral e aórtica.

Terapia antitrombótica na EAo / IAo / LT com FA (Nishimura et al., 2017)

Classe I, NE C (dados limitados)

- Varfarina é indicado em pacientes com EAo / IAo / LT e FA paroxística, persistente ou permanente e escore CHA2DS2-VASc ≥ 2 . Meta do INR 2,0-3,0.

Classe IIa, NE C (dados limitados)

- Pode-se considerar como uma alternativa à varfarina, nos pacientes portadores de EAo / IAo / LT, FA paroxística, persistente ou permanente e escore CHA2DS2-VASc ≥ 2 os anticoagulantes diretos da trombina ou os agentes anti-Xa (DOAC).

Próteses cardíacas: metálica e biológica

A necessidade de cirurgia para troca valvar marca o início de uma nova fase para o paciente. Em função da não existência de uma prótese ideal, fatores importantes devem ser considerados e informados ao

paciente/família. Os critérios na escolha da prótese envolvem informações ao paciente/família das vantagens e desvantagens de cada uma delas, ou seja, durabilidade, necessidade do uso de anticoagulação, risco de sangramento e eventos tromboembólicos.

Pacientes do sexo feminino, com perspectiva de gravidez, devem ser orientadas de forma bastante criteriosa no momento dessa escolha pelos efeitos teratogênicos da varfarina, no feto.

Sabe-se que a prótese biológica não envolve anticoagulação permanente, ao contrário da metálica. A presença de fibrilação atrial no paciente portador de prótese metálica ou biológica define que este deverá fazer uso da anticoagulação de forma permanente independentemente da prótese escolhida.

O efeito anticoagulante da varfarina e a sua absorção estão na dependência da presença de alimentos, álcool, disfunção hepática e outras medicações associadas. O ideal é o seu uso distante das principais refeições, ou seja, estabelecer o horário das 18 horas como rotina. A avaliação mensal do INR é a forma de controle no uso da varfarina, salvo intercorrências como, por exemplo, eventos hemorrágicos ou tromboembólicos.

Terapia antitrombótica para pacientes portadores de prótese biológica, reparo aórtico e reparo mitral

Classe IIa, NE B

- Posição aórtica ou mitral – aspirina 75 mg a 100 mg.

Classe IIa, NE B (não randomizado)

- Posição mitral – varfarina por 3 a 6 meses*. Meta do INR: 2,5.
- Posição aórtica – varfarina por 3 a 6 meses*. Meta do INR: 2,5.
(*) menor taxa de AVE e mortalidade em pacientes que mantêm a varfarina por até 6 meses, após o implante de prótese biológica (pacientes com baixo risco de sangramento).
- Reparo mitral – varfarina por 3 meses. INR 2,5.
- Posição tricúspide – varfarina por 3 meses. INR 2,5.
- Reparo aórtico – aspirina 75 mg a 100 mg por 3 meses.

Terapia antitrombótica para pacientes portadores de prótese biológica, reparo aórtico e mitral associado à fibrilação atrial

Classe I, NE B

- Varfarina por tempo indeterminado. Meta do INR 2,0-2,5.

Classe IIa, NE C

- A opção por DOAC, após o terceiro mês do implante da prótese em substituição à varfarina, é aceitável.

Terapia antitrombótica para pacientes portadores de prótese biológica e *stent* coronariano

Classe IIa, NE B (não randomizado)

- Aspirina 100 mg e clopidogrel 75 mg por até 1 ano.
- Manter aspirina por tempo indeterminado.
- Varfarina deve ser mantida caso o implante da prótese biológica tenha até 3 meses.

Terapia antitrombótica para pacientes portadores de prótese biológica e *stent* coronariano associado à fibrilação atrial

Classe IIa, NE B

- Varfarina ou DOAC devem ser mantidos junto com a dupla-terapia antiplaquetária, por 1 mês.
- Após 1 mês, manter clopidogrel e anticoagulante.
- Após 1 ano, manter somente o anticoagulante.

Terapia antitrombótica para pacientes portadores de prótese metálica

Classe I, NE B

- Posição mitral – varfarina indefinidamente. INR 2,5-3,5.
- Posição aórtica – varfarina indefinidamente. INR 2,0-3,0.

Classe IIa, NE C

- Associar aspirina (75 mg a 100 mg) em casos de fenômenos tromboembólicos e/ou doença aterosclerótica associada.

Classe III, NE B

- A utilização de DOAC está contraindicada em pacientes portadores de prótese metálica.

Terapia antitrombótica para pacientes portadores de prótese metálica e fibrilação atrial

Classe I, NE A

- Varfarina. INR 2,5-3,5.

Classe III, NE B

- A utilização de DOAC é contraindicada.

Terapia antitrombótica para pacientes portadores de prótese metálica associada a *stent* coronariano

Classe IIa B

- Varfarina + aspirina (75 mg a 100 mg) + clopidogrel 75 mg por 30 dias.
- Clopidogrel por 12 meses, associado à varfarina.
- Descontinuar o antiplaquetário após 12 meses. Manter a varfarina.
- Caso haja manutenção do antiplaquetário, reduzir alvo INR para o limite inferior.

Implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI) e MitraClip

O implante percutâneo de válvula aórtica é uma opção estabelecida para pacientes portadores de estenose aórtica sintomática e que apresentam

um risco cirúrgico alto/proibitivo, intermediário e mais recentemente pacientes com baixo risco cirúrgico. A idade desses pacientes situa-se em torno de 73 anos. O procedimento não é inferior à cirurgia cardíaca convencional em termos de mortalidade a curto e médio prazo, sendo superior se a via transfemoral for utilizada.

Em relação ao reparo percutâneo relacionado à válvula mitral, utiliza-se o MitraClip em pacientes portadores de insuficiência mitral primária e naqueles pacientes portadores de insuficiência mitral secundária refratários à terapêutica clínica convencional.

Terapia antitrombótica para pacientes portadores de implante percutâneo de prótese aórtica e MitraClip

Classe IIa, NE C

- Aspirina 75 mg a 100 mg associado à clopidogrel 75 mg por 6 meses. Manter aspirina de forma permanente após esse período.

Classe IIb, NE C

- Aspirina 75 mg a 100 mg ou clopidogrel 75 mg/dia em paciente com alto risco de sangramento.

Terapia antitrombótica para pacientes portadores de implante percutâneo de prótese aórtica e MitraClip associado à fibrilação atrial

Classe I, NE C

- Varfarina indefinidamente em pacientes submetidos à TAVI com FA paroxística, persistente ou permanente associado à aspirina 75 mg a 100 mg ou clopidogrel 75 mg. Meta do INR 2,0-2,5.

Bibliografia consultada

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing Committee to revise the 1998 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(13):e1-142.

January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2305-7.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-88. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2489.

Uso de Anticoagulantes na Trombose Venosa e no Tromboembolismo Pulmonar



Sergio Emanuel Kaiser¹ e André Volschan²

¹ *Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental pela UERJ
Professor Adjunto de Medicina Interna do HUPE/UERJ*

² *Doutorado em Ciências Médicas pela UERJ
Hospital Pró-Cardíaco – Rio de Janeiro*

Trombose venosa

A trombose venosa profunda (TVP) é uma das maiores causas de óbito intra-hospitalar no mundo e, paradoxalmente, uma das mais evitáveis. Em cerca de 25-30% dos casos diagnosticados, a TVP culmina em tromboembolismo pulmonar (TEP). Essas cifras podem estar até subestimadas pois, não infreqüentemente, o impacto de pequenos coágulos na circulação pulmonar cursa com poucos ou mesmo com nenhum sintoma.

Coube a Rudolf Virchow, em 1844, a descrição até hoje aceita de uma tríade implicada na gênese e no desenvolvimento do trombo, na qual se encaixam vários fatores predisponentes, mesmo aqueles à época desconhecidos, conforme apresentado na Figura 4.1.

A correlação com risco de TEP é mais consistente para a trombose que envolve as veias suprapatelares, sem que isto incorra em falsa sensação de segurança, pois coágulos originados em veias abaixo do joelho podem se estender para territórios proximais e expor os pacientes a chances equivalentes de TEP, particularmente quando relacionados a imobilização, malignidade ou trombofilias.

A chance de formular um diagnóstico clínico, não necessariamente óbvio, melhora com a aplicação do escore de Wells, baseado na atribuição de pontos a uma série de fatores predisponentes (Quadro 4.1). Pontuação >2 implica o recurso a um teste para confirmação ou exclusão da possibilidade de TVP. A utilização desse escore é atualmente facilitada graças à inserção em aplicativos para *smartphones*.

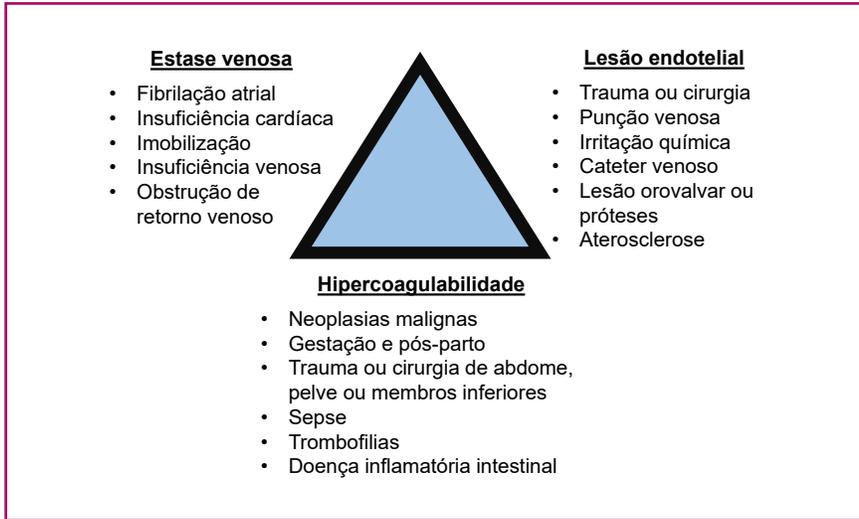


Figura 4.1 – A tríade de Virchow e respectivos componentes

Fonte: adaptado de Pereira Alves et al., 2015.

Quadro 4.1 – Escore de Wells para diagnóstico clínico de trombose venosa profunda

Parâmetro	Pontuação
Câncer em tratamento ou tratado nos seis meses antecedentes	1
Paralisia, paresia ou imobilização ortopédica de membros inferiores	1
Restrição do leito por mais de três dias ou grande cirurgia nas semanas antecedentes	1
Dolorimento, hipersensibilidade em território correspondente ao sistema venoso profundo	1
Edema de todo um membro inferior	1
Mais de 3 cm de edema na panturrilha em comparação com o membro não afetado	1
Edema com cacifo	1
Circulação venosa colateral superficial	1
Diagnóstico alternativo igualmente provável ou mais provável que uma TVP	-2

TVP – trombose venosa profunda.

Nota: Pontuação: 0: TVP improvável; 1 ou 2: probabilidade intermediária; ≥3: alta probabilidade.

Fonte: Os autores, 2020.

A dosagem laboratorial do D-dímero, quando negativa, é útil para a exclusão, mas não para a confirmação do diagnóstico de TVP ou TEP, pois níveis elevados desse produto de degradação da fibrina podem ter etiologias distintas. Sua melhor aplicação destina-se a pacientes com menor probabilidade clínica de doença tromboembólica, podendo, nesses casos, preceder hierarquicamente o recurso à ultrassonografia com Doppler. A Figura 4.2 apresenta um fluxograma recomendado para diagnóstico de TVP. Notar que o recurso à monitorização seriada por ecocardiografia com Doppler, nos casos de trombose infrapatelar para detectar extensão do trombo, não é facilmente disponível em muitas unidades públicas de saúde. Diante desse obstáculo, uma criteriosa avaliação clínica entre risco de extensão do trombo e risco de hemorragia poderá fazer a balança pender para o uso de anticoagulantes mesmo nesses casos.

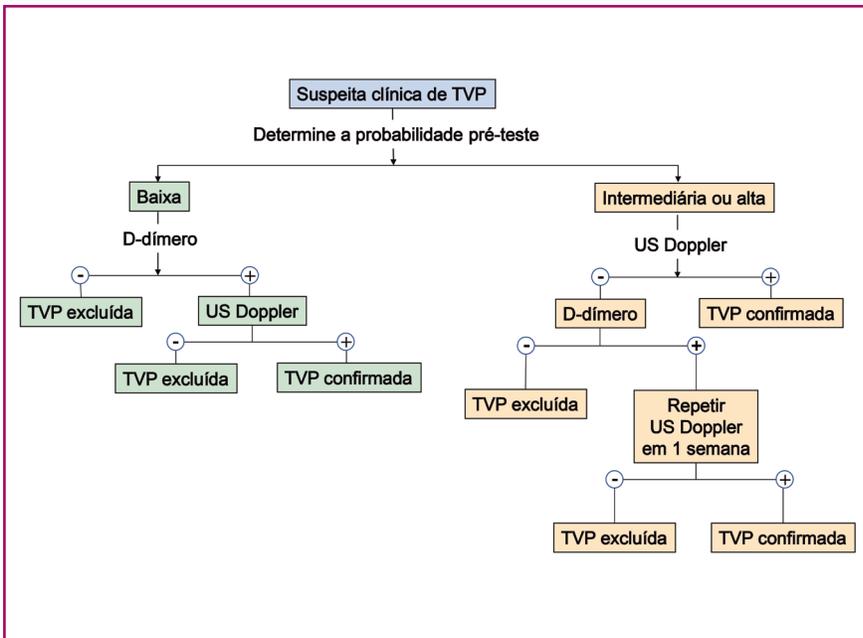


Figura 4.2 – Algoritmo diagnóstico de trombose venosa profunda

TVP – trombose venosa profunda.

Fonte: Os autores, 2020.

Padrão-ouro para diagnóstico de TVP, a ultrassonografia com Doppler a cores tem sensibilidade e especificidade bem próximas a 100% para identificação de trombose suprapatelar em pacientes sintomáticos. A taxa de sucesso para diagnóstico de trombos abaixo do joelho é algo menor e bastante dependente da experiência do operador.

A base do tratamento da TVP é a anticoagulação sistêmica imediata que, frente à impossibilidade de confirmação por meio de exames complementares, deve ser iniciada em até 4 horas após a suspeita clínica em casos de alta probabilidade diagnóstica, salvo a existência de contraindicações.

Uso de anticoagulantes na trombose venosa profunda

O tratamento da TVP contempla três objetivos: prevenir a irrupção de tromboembolismo pulmonar, prevenir a recorrência de TVP e a instalação de síndrome pós-trombótica. Quanto a este último objetivo, vale desde já ressaltar a inutilidade do uso de meias elásticas para prevenção desse desfecho doloroso e incapacitante. Meias elásticas servem para diminuir o edema e o desconforto eventualmente percebido pelos pacientes, tanto nas fases aguda como na mais tardia.

A partir da introdução dos anticoagulantes diretos, com eficácia comprovada por estudos prospectivos e registros observacionais, concretizou-se a possibilidade de tratar o evento agudo ambulatorialmente a partir do seu diagnóstico, desde que assegurada a estabilidade hemodinâmica dos pacientes. Entretanto, sob as limitações orçamentárias impostas ao atendimento na rede pública de saúde, essa possibilidade é mais restrita pois, na maioria dos casos, o tratamento da fase aguda depende da administração venosa de heparina não fracionada (ou, com sorte, a heparina de baixo peso molecular em dose plena) tornando inevitável a admissão hospitalar.

O tratamento da TVP com anticoagulantes contempla três fases distintas, caracterizadas temporalmente de modo arbitrário, pois representam de fato um *continuum* evolutivo. Para efeitos práticos, existe uma fase aguda; uma fase de “longo prazo”, com duração de três a seis meses a depender da etiologia e de fatores predisponentes à recorrência; e uma fase estendida, de duração indeterminada, nos casos de trombose recorrente ou não provocada.

A distinção entre TVP provocada e não provocada baseia-se na identificação de um potencial fator desencadeador, como por exemplo, imobilização do membro inferior por fratura, cirurgia pélvica ou restrição ao leito por três dias ou mais, sem cobertura com heparina profilática. Na TVP provocada, a duração da anticoagulação oral limita-se a um período obrigatório de três até seis meses. O prolongamento ou abreviação desse período dependerá da natureza do fator precipitante e de seu desaparecimento, bem como de atributos individuais como: presença de obesidade, sedentarismo, sexo masculino, uso de hormônios, risco de sangramento, entre outras.

A TVP não provocada tem alta taxa de recorrência: um acompanhamento longitudinal de mais de 10 anos em cerca de 28 mil pacientes sem câncer, acometidos por um primeiro episódio de TVP, demonstrou uma recorrência de 28,4% durante esse período. Em pacientes com TVP não provocada torna-se mais difícil determinar com segurança o momento de suspender a anticoagulação oral. Estudos que avaliaram anticoagulantes diretos em baixas doses limitaram o período estendido a 18 meses.

O benefício dos anticoagulantes diretos (não vitamina K) na prevenção de recorrências supera o risco de sangramento em boa parcela dos casos, o que eventualmente facilita a decisão pelo uso prolongado ou indefinido em TVP não provocada com menor risco de sangramento. Algumas ferramentas foram desenvolvidas no intuito de prever risco de recorrência após três a seis meses de anticoagulação, tais como o escore DASH, HERDOO2 (este, validado em sete países) e o escore de Viena. Todos se baseiam em informações clínicas de fácil obtenção e na dosagem de D-dímero após a suspensão dos anticoagulantes orais por pelo menos um mês. Os dois primeiros podem ser respectivamente encontrados nos endereços <<https://www.mdcalc.com/dash-prediction-score-recurrent-vte>> e <<https://www.mdcalc.com/herdoo2-rule-discontinuing-anticoagulation-unprovoked-vte>>. Em todos os escores disponíveis, percebe-se um risco maior de recorrência e, portanto, um maior peso, atribuído ao sexo masculino.

Na fase aguda, a necessidade de neutralizar a alta carga trombótica em franca atividade condiciona a necessidade de anticoagulação mais enérgica. Essa fase dura em média 5-10 dias e o Quadro 4.2 sumariza os protocolos de anticoagulação na fase aguda para os fármacos disponíveis no mercado brasileiro. Importante notar que as opções por edoxabana ou dabigatrana só podem ser exercidas após 5-10 dias de tratamento com enoxiparina em dose plena, pois as doses desses dois fármacos, testadas respectivamente nos estudos ENGAGE e RELY para prevenção de tromboembolismo em fibrilação atrial e reproduzidas nos estudos de tratamento de TVP, não bastam para neutralizar a alta carga trombótica nos primeiros dias de instalação da doença. Em contraste, apixabana e rivaroxabana foram testadas em doses orais mais altas desde o diagnóstico, com bons resultados de eficácia e segurança.

O Quadro 4.3 resume os esquemas terapêuticos por via oral para a fase “de longo prazo” e para a fase “estendida”.

O Quadro 4.4 resume o protocolo de Raschke, usado para cálculo da dose de ataque e titulação da dose de heparina não fracionada.

Os protocolos de anticoagulação oral na TVP derivaram de estudos de desfecho, cuja descrição pode ser obtida em diretrizes atualizadas, referidas na bibliografia consultada.

Embolia pulmonar

A embolia pulmonar ou tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma doença que requer tratamento emergencial por seu potencial risco de morbimortalidade. Considerada a terceira causa de morte cardiovascular, sua prevalência tem aumentado principalmente com a evolução e maior acesso aos métodos de imagem. A introdução da angiotomografia computadorizada, no final da década de 1980, como um exame de elevada acurácia, possibilitou a confirmação do diagnóstico de TEP em maior número de pacientes.

A primeira importante decisão no tratamento da TEP é estimar o alto risco de morte, pela presença de instabilidade hemodinâmica. Para pacientes instáveis hemodinamicamente, classificados como pacientes de alto risco, a estratégia inicial de tratamento deve ser o uso de trombolítico venoso ou, no caso de contra-indicação, a reperfusão mecânica.

Quadro 4.2 – Anticoagulação na fase aguda da trombose venosa profunda

Medicamento	Forma de administração	Dose	Monitorização	Precauções	Necessidade de internação	Recomendações específicas
Heparina não fracionada	Endovenosa	Protocolo de Raschke (Quadro 4.4)	Ajuste por PTTa Plaquetometria duas vezes por semana	Manter PTTa uma e meia a duas vezes o normal. Atenção a plaquetopenia Reduzir dose em insuficiência renal	Sim	Iniciar varfarina no primeiro ou segundo dia a fim de atingir INR entre 2 e 3 em no máximo 5 dias
Enoxíparina	Subcutânea	1 mg/kg de peso a cada 12 horas	Em casos especiais, fator Xa ⁴	Atenção a plaquetopenia, reduzir dose a 1 mg/kg/dia se CICr<30	Em geral sim, mas a internação não necessariamente leva 5 dias ¹	-
Dalteparina	Subcutânea	200 UI uma vez ao dia	Em casos especiais, fator Xa ⁴	Atenção à plaquetopenia	Em geral sim, mas a internação não necessariamente leva 5 dias ¹	Em insuficiência renal, a dose deve ser ajustada segundo níveis de fator anti-Xa
Apixabana	Oral	10 mg 12/12 horas por 7 dias	Não	-	Não, se estiver hemodinamicamente estável ou sem fatores agravantes ³	-

Continua

Continuação Quadro 4.2 – Anticoagulação na fase aguda da trombose venosa profunda

Medicamento	Forma de administração	Dose	Monitorização	Precauções	Necessidade de internação	Recomendações específicas
Rivaroxabana	Oral	15 mg 12/12 horas por 21 dias	Não	-	Não, se estiver hemodinamicamente estável ou sem fatores agravantes ³	-
Dabigatrana	Oral	150 mg 12/12 horas	Não	-	Em geral sim, mas a internação não necessariamente leva 5 dias ¹	Precedido obrigatoriamente por enoxiparina subcutânea 1 mg/kg de peso a cada 12 horas por 5 -10 dias
Edoxabana	Oral	60 mg/dia por 5-10 dias	Não	Redução de dose a 30 mg/dia se um de três critérios ²	Em geral sim, mas a internação não necessariamente leva 5 dias ¹	Precedido obrigatoriamente por enoxiparina subcutânea 1 mg/kg de peso a cada 12 horas por 5 -10 dias

TVP – trombose venosa profunda; DOAC – anticoagulante oral direto.

Notas:

¹ Em havendo suporte familiar e condições para aquisição do produto, a administração da heparina subcutânea pode ser domiciliar. Não há estudos de DOAC em TVP com transição de dalteparina para DOAC.

² Se depuração de creatinina (Cockcroft-Gault) estiver entre 30-50 mL/min ou uso de inibidores da glicoproteína P ou peso corporal <60 kg.

³ Trauma, pós-operatório, especialmente de cirurgia abdominal ou ortopédica.

⁴ Obesidade, insuficiência renal grave, gestação, baixo peso corporal.

Fonte: Os autores, 2020.

Quadro 4.3 – Anticoagulação nas fases de longo prazo e estendida da trombose venosa profunda

Medicamento	Dose		Recomendações específicas
	Fase de longo prazo (3 a 6 meses)	Fase estendida	
Apixabana	5 mg 12/12 horas	2,5 mg 12/12 horas	–
Rivaroxabana	20 mg 24/24 horas	10 mg ou 20 mg 24/24 horas	–
Dabigatrana	150 mg 12/12 horas		–
Edoxabana	60 mg 24/24 horas		30 mg 24/24 horas se um de dois critérios*
Varfarina	Dose variável		Manter RNI entre 2 e 3

* Se depuração de creatinina (Cokroft-Gault) estiver entre 30 e 50 mg/min ou uso de inibidores da glicoproteína P.

Fonte: Os autores, 2020.

Quadro 4.4 – Protocolo para uso de heparina não fracionada na fase aguda da trombose venosa profunda

Dose de ataque	80 U/kg de peso em <i>bolus</i>
Dose inicial de infusão contínua	18 U/kg de peso/hora
Ajuste da infusão conforme TTPa	
< 1,2 vezes o controle	80 U/kg em <i>bolus</i> e aumentar infusão em 4 U/kg a cada hora
1,2 a 1,5 vezes o controle	40 U/kg em <i>bolus</i> e aumentar infusão em 2 U/kg a cada hora
1,6 a 2,3 vezes o controle	Não modificar
2,4 a 3 vezes o controle	Diminuir a infusão a 2 U/kg a cada hora
> 3 vezes o controle	Parar a infusão por 1 hora e diminuir a infusão a 3 U/kg a cada hora

TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativado.

Fonte: Os autores, 2020.

Pacientes estáveis hemodinamicamente devem ser submetidos a testes para a confirmação do diagnóstico e estratégias de estratificação do prognóstico, utilizando ferramentas de avaliação clínica e exames complementares. Essa análise visa a auxiliar a decisão do melhor tratamento, para determinados subgrupos de pacientes estáveis.

Em virtude da existência de diferentes níveis de gravidade, a avaliação de pacientes com TEP deve ser individualizada, para permitir a escolha da melhor estratégia terapêutica. Mediante a avaliação da probabilidade clínica, é possível reconhecer pacientes de moderada ou alta probabilidade de TEP, aos quais se impõe tratamento imediato, independentemente do resultado de exames, ao passo que os de baixa probabilidade podem aguardar a confirmação do diagnóstico.

Assim, a estimativa da probabilidade clínica é fundamental para definição do momento do início do tratamento e essa avaliação pode ser realizada por critérios subjetivos ou através de regras de predição para o diagnóstico. Os critérios de Wells (Quadro 4.5) e Geneve com suas variantes simplificadas são os mais utilizados e separam os pacientes em baixa, moderada ou alta probabilidade de TEP. Em pacientes com moderado ou alto risco de sangramento, a opção por anticoagulação empírica deverá ser individualizada, sem deixar de considerar possíveis diagnósticos diferenciais que representem contraindicações à terapia anticoagulante, como dissecação aórtica aguda e tamponamento pericárdico.

Quadro 4.5 – Escore de Wells para diagnóstico clínico de embolia pulmonar

Parâmetro	Pontuação
Suspeita de tromboembolismo venoso	3
Diagnóstico alternativo a embolia pulmonar menos provável	3
Frequência cardíaca maior que 100bpm	1,5
Imobilização ou cirurgia nas quatro semanas antecedentes	1,5
História prévia de embolia pulmonar ou trombose venosa profunda	1,5
Hemoptise	1
Malignidade	1

TEP – tromboembolismo pulmonar.

Nota: Pontuação: 0 a 1: TEP improvável; 2 a 6: probabilidade intermediária; >6: alta probabilidade.

Fonte: Os autores, 2020.

Uma vez confirmado o diagnóstico de TEP, pacientes hemodinamicamente estáveis devem ser estratificados para risco de morte. Dentre as várias regras de predição prognóstica sugeridas, as mais utilizadas são conhecidas como PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) e sPESI (S=simplificado) foram incorporadas às diretrizes europeias publicadas em 2019 (Quadros 4.6 e 4.7).

Quadro 4.6 – Escores PESI e sPESI de risco de mortalidade em embolia pulmonar

Parâmetro	PESI	sPESI
Idade	Idade em anos	1 ponto se >80 anos
Sexo masculino	+10 pontos	-
Câncer	+ 30 pontos	1 ponto
Insuficiência cardíaca	+ 10 pontos	1 ponto
Doença pulmonar obstrutiva crônica	+ 10 pontos	1 ponto
Frequência cardíaca >110 bpm	+ 20 pontos	1 ponto
Pressão arterial sistólica <110 mmHg	+ 30 pontos	1 ponto
Temperatura <36 graus Celsius	+ 20 pontos	-
Frequência respiratória >30 irpm	+ 20 pontos	-
Saturação de O2 <90%	+20 pontos	1 ponto
Alteração do estado mental	+60 pontos	-

PESI – *pulmonary embolism severity index*; sPESI – PESI simplificado.

Fonte: Os autores, 2020.

Quadro 4.7 – Pontuação dos escores PESI e sPESI e mortalidade em 30 dias por embolia pulmonar

Escore PESI original	sPESI (PESI simplificado)
Classe I: <65 pontos: Mortalidade em 30 dias 0 a 1,6%	0 pontos Mortalidade em 30 dias = 1%
Classe II: 66 a 85 pontos: Mortalidade em 30 dias 1,7 a 3,5%	
Classe III: 86 a 105 pontos: Mortalidade em 30 dias 3,2 a 7,1%	≥1 ponto Mortalidade em 30 dias = 10,9%
Classe IV: 106 a 125 pontos: Mortalidade em 30 dias 4 a 11,4%	
Classe V: >125 pontos: Mortalidade em 30 dias 10 – 24,5%	

PESI – *pulmonary embolism severity index*; sPESI – PESI simplificado.

Nota: Classes I e II: risco baixo; Classe III: risco moderado; Classes IV e V: alto risco.

Fonte: Os autores, 2020.

A estratificação clínica pelo PESI (I ou II) ou sPESI (= 0) auxilia, juntamente com a análise do ecocardiograma, o reconhecimento dos pacientes de baixo risco, passíveis de tratamento ambulatorial desde que haja recursos financeiros e suporte familiar para início de terapia com anticoagulantes orais diretos. Conforme demonstrado na Figura 4.3, pacientes com avaliação pelo PESI \geq III ou pelo sPESI \geq 1 deverão ser hospitalizados e a estratégia de tratamento contempla obrigatoriamente a avaliação de existência de disfunção do ventrículo direito (VD) e níveis séricos de troponina. A forma de apresentação clínica, presença de comorbidades e indicadores de disfunção do VD são marcadores de risco para mortalidade e devem ser considerados para a decisão sobre a forma de abordagem terapêutica.

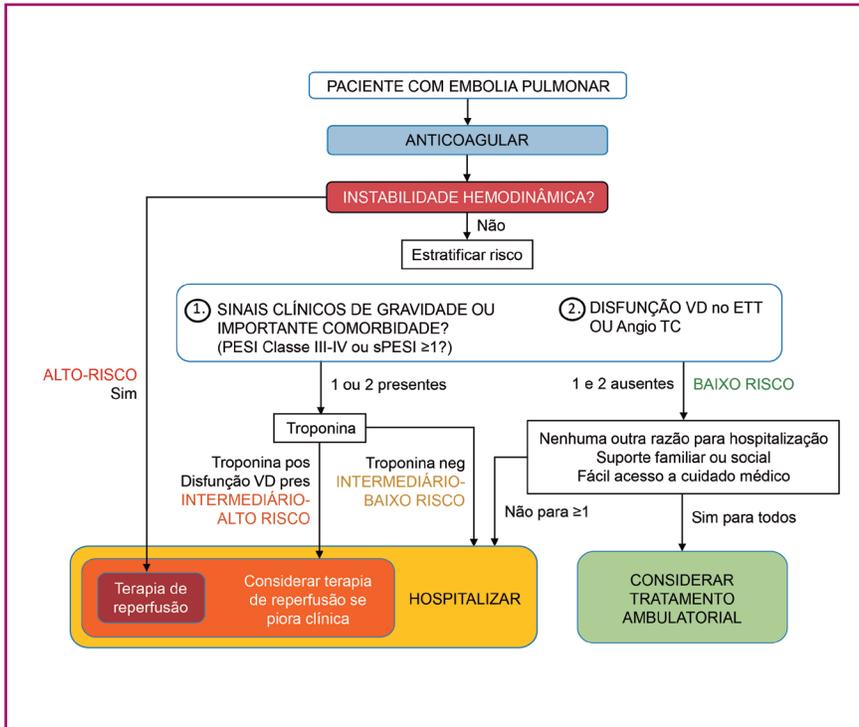


Figura 4.3 – Algoritmo de tratamento da embolia pulmonar

ETT – ecocardiograma transtorácico; AngioTC – angiotomografia; Pres – presente; Neg – negativo; VD – ventrículo direito; PESI – *pulmonary embolism severity index*; sPESI – PESI simplificado.

Fonte: adaptado de Konstantinides et al., 2019.

Anticoagulação na embolia pulmonar

A anticoagulação na embolia pulmonar teve suas primeiras publicações na década 1940, mas a partir do trabalho apresentado por Barritt, em 1960, tornou-se o tratamento padrão da embolia pulmonar.

As opções para a anticoagulação na fase aguda da embolia pulmonar incluem a heparina de baixo peso molecular (HBPM), fondaparinux, heparina não fracionada (HNF) por via venosa ou subcutânea e, mais recentemente, os anticoagulantes orais diretos, não antagonistas da vitamina K. A HBPM ou fondaparinux são preferidos à HNF para o tratamento da fase aguda da embolia pulmonar em pacientes estáveis hemodinamicamente. A escolha entre a HBPM ou fondaparinux dependerá da disponibilidade e custo, uma vez que são equivalentes em riscos e benefícios.

A HNF deve ser a opção preferencial em pacientes com depuração de creatinina ≤ 30 mL/min/1,73 m². A alteração da farmacocinética dos anticoagulantes exige monitoração laboratorial pelo controle do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa).

Nos pacientes com risco aumentado de sangramento, a individualização do tratamento deverá considerar o contexto clínico, valores e preferências do paciente. São considerados fatores de risco para sangramento: idade >65 anos, história de sangramento, trombocitopenia, uso de antiagregantes plaquetários, dificuldade de controle da anticoagulação, cirurgia recente, risco de queda, redução da capacidade cognitiva, acidente vascular encefálico prévio, diabetes, anemia, câncer, disfunção renal, disfunção hepática e abuso de álcool.

Heparina de baixo peso molecular

Existem diferentes formulações de HBPM não havendo evidência de superioridade entre elas. No Brasil, a enoxaparina e a dalteparina são aprovadas para uso clínico.

A enoxaparina é administrada por via subcutânea (SC) na dose de 1 mg/kg a cada 12 horas, com opção para o uso de 1,5 mg/kg uma vez ao dia. O esquema de 1 mg/kg a cada 12 horas é preferencial para pacientes com câncer, embolias extensas e índice de massa corporal entre 30-40 kg/m².

A dalteparina é administrada por via SC na dose de 200 UI/kg, até a dose máxima de 18000 UI. Para pacientes com peso superior a 90 kg a opção preferencial recai sobre enoxaparina.

A monitorização dos níveis de anti-Xa não é necessária para a maioria dos pacientes em uso de HBPM. Em situações especiais como obesidade, baixo peso, disfunção renal grave ou gravidez pode ser necessário o controle laboratorial. A avaliação deverá ser realizada 4 horas após a administração e as faixas terapêuticas dependem da formulação e posologia. A enoxaparina administrada a cada 12 horas deve objetivar uma faixa entre 0,6-1,0 U/mL. Para a administração única diária, as faixas de anticoagulação são para enoxaparina >1,0 U/mL, e para dalteparina 1,05 U/mL. O uso de HBPM na insuficiência renal é limitado pela falta de estudos de segurança dirigidos a essa população.

Fondaparinux

O fondaparinux é um pentassacarídeo com atividade anti-Xa e está indicado para pacientes com embolia pulmonar e estáveis hemodinamicamente. É administrado uma vez ao dia por via SC e a dose depende do peso do paciente. Para pacientes com peso <50 kg, a dose é de 5 mg; para peso entre 50-100 kg administram-se 7,5 mg; para pacientes com peso >100 kg, a dose é de 10 mg. O fármaco é contraindicado quando a depuração de creatinina é inferior a 30 mL/min (Cokroft-Gault), e a dose deve ser reduzida em 50% nos pacientes com depuração entre 30-50 mL/min. A monitorização do nível anti-Xa não é necessária para a maioria dos pacientes em uso de fondaparinux, limitando-se aos casos especiais já mencionados.

Heparina não fracionada (HNF)

A HNF por via intravenosa (IV) foi durante muito tempo utilizada como o tratamento de escolha para a embolia pulmonar. Estudos na última década mostraram que tanto as HBPM como o fondaparinux são pelo menos tão eficazes quanto a HNF com maior facilidade de administração e menos efeitos colaterais, principalmente trombocitopenia. Em situações específicas, HNF permanece a estratégia de escolha para o tratamento de TEP, sendo as mais frequentes: risco aumentado de sangramento, consideração pela necessidade de trombólise, absorção subcutânea potencialmente comprometida como na obesidade ou anasarca e nos pacientes com disfunção renal grave.

Diversos protocolos de anticoagulação têm sido sugeridos para atingir e manter a anticoagulação na faixa adequada. Um dos mais utilizados recomenda uma dose inicial de 80 U/kg em *bolus* por IV, seguida de uma dose de manutenção de 18 U/kg/h. O tempo de uso da heparina é em média de 5-7 dias, incluindo o período de uso combinado com o anticoagulante oral. A estratégia de 5000 UI de HNF em *bolus* seguida de 1000 UI/h é menos efetiva para se alcançar um TTPa quando comparada à definição de dose de acordo com o peso do paciente. O controle da anticoagulação deve ser realizado a cada 6 horas através da dosagem do tempo de tromboplastina parcial ativado. A faixa adequada é de 1,5 a 2,5 vezes o valor do TTPa basal. A anticoagulação parenteral deve ser mantida por um período médio de 5 dias, a partir de quando, então, já se espera um efeito anticoagulante eficaz com fármacos de administração oral.

Anticoagulação oral

Os anticoagulantes orais para o tratamento da embolia pulmonar são classificados como antagonistas ou não antagonistas da vitamina K (NOAC). Se, para pacientes com baixo ou moderado risco optar-se por administração de anticoagulantes orais, a preferência é por NOAC (apixabana, dabigatrana, edoxabana e riavaroxabana). Os NOAC não devem ser utilizados na gravidez, lactação ou em casos de síndrome de anticorpo antifosfolípido. A opção por dabigatrana ou edoxabana implica necessariamente o uso de heparina de baixo peso molecular ou não fracionada por pelo menos cinco dias antes de iniciar o NOAC. No caso da opção por antagonista de vitamina K (varfarina) a anticoagulação parenteral deverá ser iniciada e mantida até que o nível do RNI esteja entre 2,0 e 2,5.

– Duração da anticoagulação: A duração da anticoagulação deverá considerar o risco de recorrência do tromboembolismo venoso (TEV). Pacientes com embolia pulmonar devem permanecer anticoagulados por pelo menos três meses, quando então é possível considerar a interrupção do tratamento se o fator desencadeante já não estiver mais presente. Recomenda-se anticoagulação para além de três meses nos casos de recorrência de TEV ou em pacientes nos quais um fator removível não tenha sido identificado (TEV/TEP não provocadas).

Bibliografia consultada

Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S. Erratum in: *Chest*. 2012;141(5):1369; *Chest*. 2013;144(2):721.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-96S. Erratum in: *Chest*. 2012;142(6):1698-704.

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. Erratum in: *Chest*. 2016.

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3).pii:1901647.

Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost*. 2014;112(2):255-63.

Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4208-18.

Pereira Alves C, Costa Almeida C, Pratas Balhau A (eds). *Tromboembolismo venoso: diagnóstico e tratamento*. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Cirurgia; 2015.

Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018;320(15):1583-94. Erratum in: *JAMA*. 2018.

Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician*. 2012;86(10):913-9.

Uso de Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários no Paciente com Câncer



**Wolney de Andrade Martins¹ e
Marcos José Pereira Renni²**

¹ *Doutorado em Ciências pela USP
Professor Associado da Faculdade de Medicina da UFF*

² *Doutorado em Medicina pela UFRJ
Médico do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva*

Introdução

A relação entre doença tromboembólica (DTE) e câncer (CA) é tão prevalente e clinicamente importante que mesmo na ausência de arsenal diagnóstico, o médico francês Armand Trousseau, já no século XIX, relatou que a trombose arterial ou venosa extensa e recorrente relacionava-se com CA oculto ou recém-diagnosticado.

Essa situação clínica, posteriormente, recebeu a denominação de CAT, alusiva a “*cancer-associated thromboembolism*”. Atualmente se sabe que múltiplos mecanismos concorrem para o estado trombogênico no paciente com CA, tais como a hiperatividade das plaquetas e dos fatores de coagulação, a lesão endotelial, a presença de cateteres, infecção e alterações vasculares causadas pela quimioterapia.

Há tumores com maior potencial trombogênico que outros, com destaque para os cânceres de cérebro, pâncreas, rins, ovário, estômago, pulmão, mieloma e linfoma. Soma-se o fato que muitos quimioterápicos são sabidamente trombogênicos. Uma lista dos principais quimioterápicos com potencial trombogênico, estratificados pela frequência desse efeito adverso, está apresentada no Quadro 5.1.

Quadro 5.1 – Principais quimioterápicos trombogênicos de acordo com a incidência de fenômenos tromboembólicos

Incidência (entre 1% e 5%)	Incidência (≥5%)
Pomalidomida	Cisplatina
Everolimus	Talidomida
Axitinibe	Lenalidomida
Sunitinibe	Vorinostate
	Bevacizumabe
	Dabrafenibe
	Erlotinibe
	Nilotinibe
	Pozapanibe
	Ponatinibe
	Trametinibe
	Ziv-Aflibercept

Fonte: adaptado de Yeh, 2019.

Importância epidemiológica e clínica da DTE no paciente com CA

Evidências epidemiológicas e clínicas atestam a íntima e frequente relação entre CA e doença tromboembólica. Os pacientes oncológicos apresentam uma prevalência elevada de tromboembolismo venoso (TEV) associada a grande morbidade. Os episódios de DTE atrasam cirurgias e quimioterapia, geram ou prolongam internações, lesam órgãos-alvo. A trombose é a segunda causa de mortalidade nos pacientes com CA. O risco estimado de desenvolver TEV é de aproximadamente quatro a sete vezes maior em pacientes com CA em comparação aos pacientes não oncológicos. Portanto, a ocorrência de DTE no curso do tratamento oncológico é considerada um marcador preditivo negativo de sobrevida.

Se por um lado a DTE tem impacto sobre a morbimortalidade nos pacientes com CA, a anticoagulação também não é isenta de riscos. Nessa população os riscos durante a terapia anticoagulante são elevados e estão relacionados à maior propensão de eventos hemorrágicos de leves a graves. Esses pacientes devem ser avaliados individualmente considerando a sua história patológica pregressa, suas características tumorais, o momento do tratamento em que se encontra e outros fatores associados à sua condição clínica atual. Tal avaliação é necessária para a prevenção primária da DTE, redução da recorrência de trombose e do sangramento secundário à anticoagulação.

Avaliação de risco de fenômenos tromboembólicos nos pacientes com CA

Eventos tromboembólicos podem ocorrer ao longo de todo o curso clínico do paciente com CA: precedendo o diagnóstico do CA, na fase hospitalar perioperatória, no período de quimioterapia (QT) ou radioterapia (RT) ambulatorial ou na fase tardia, em recorrência do tumor ou presença de metástases não diagnosticadas. Como regra, o risco de DTE aumenta com a presença de doença metastática e diminui com a remissão do tumor.

Alguns fatores de risco são conhecidos como: idade avançada, etnia africana, obesidade, *status performance*, infecções, doença renal ou pulmonar e, também, o histórico de doença trombótica venosa ou arterial. A trombocitose (plaquetas $>350\,000/\text{mm}^3$), a leucocitose (leucócitos $>11\,000/\text{mm}^3$) e a anemia (hemoglobina $<10\text{ g/dL}$) são preditores de DTE.

O risco do desenvolvimento de DTE no paciente com CA pode ser estimado pelo escore proposto por Khorana et al. em risco baixo, intermediário ou elevado nos próximos 2,5 meses. Os critérios desse escore encontram-se dispostos no Quadro 5.2.

Quadro 5.2 – Escore de risco para doença tromboembólica no paciente com câncer proposto por Khorana et al.

Fator	Escore
Local do câncer	
Estômago e pâncreas (risco muito elevado)	2
Pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga e testículo (risco elevado)	1
Plaquetometria pré-quimioterapia $\geq 350\,000/\text{mm}^3$	1
Leucometria pré-quimioterapia $> 11\,000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $< 10\text{ g/dL}$ ou uso de fatores de crescimento eritrocitário	1
Índice de massa corporal $\geq 35\text{ kg/m}^2$	1

Nota: Alto risco = ≥ 3 ; Risco intermediário = 1-2; Baixo risco = 0.

Fonte: adaptado de Khorana et al., 2009.

Prevenção com antiagregantes plaquetários (AAP)

Via de regra os antiagregantes plaquetários (AAP) são pouco eficazes na prevenção primária, e menos ainda na prevenção secundária da DTE. Há algumas situações nas quais se preconiza o uso do ácido acetilsalicílico para prevenção de DTE, como nos pacientes com mieloma múltiplo, sob tratamento com talidomida ou lenalidomida, com ou sem uso de dexametasona associada, desde que em baixo risco para DTE. Os pacientes em risco intermediário ou alto deverão usar esquemas mais eficazes com heparina de baixo peso molecular (HBPM).

Pacientes que se encontram sob uso contínuo de AAP por indicações, como doença coronariana aterosclerótica, após intervenção ou não, ou doença cerebrovascular, devem manter sua prescrição a despeito do diagnóstico de CA concomitante. Excetua-se as situações de alto risco para sangramento.

Profilaxia perioperatória

Todos os pacientes com CA submetidos à cirurgia de grande porte deverão receber profilaxia para DTE. A indicação clássica é com HBPM, pela eficácia, menor risco de sangramento e facilidade no manejo intra-

hospitalar. A prevenção mecânica pode ser adicionada, mas não substitui a estratégia farmacológica. A associação da prevenção farmacológica com a mecânica melhora a eficácia nos pacientes de mais alto risco para DTE.

Há elevada incidência de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgias oncológicas, sobretudo nas grandes ressecções pulmonares. Deve-se ficar atento à pesquisa e à persistência do ritmo fibrilatório em tais pacientes. Caso ocorra fibrilação atrial, tratar conforme os protocolos usuais aplicados aos pacientes sem CA.

Diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV)

O diagnóstico de tromboembolismo venoso nem sempre é fácil, entretanto no paciente oncológico deve-se incluí-lo como hipótese diagnóstica. Com o intuito de facilitar o atendimento e diagnóstico nas unidades de emergência e consultórios, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) desenvolveu um algoritmo para diagnóstico e conduta terapêutica, conforme disposto de forma adaptada na Figura 5.1.

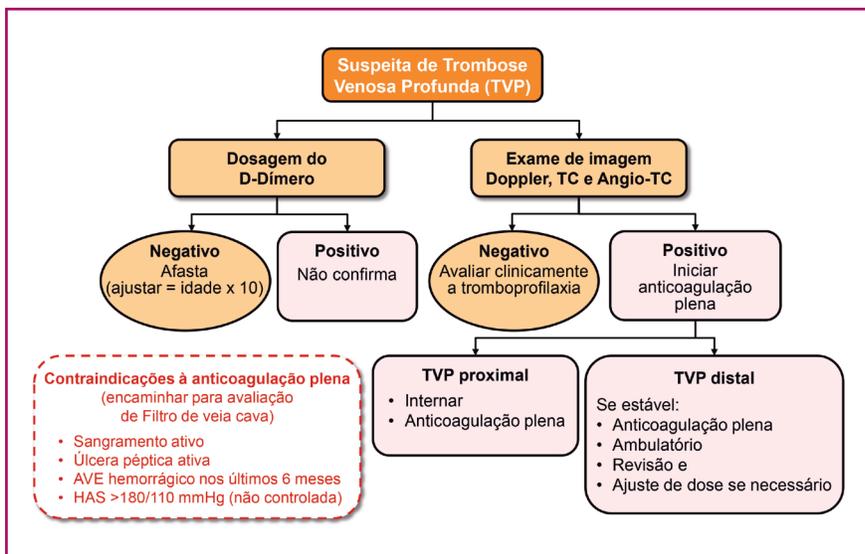


Figura 5.1 – Algoritmo para o diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda no paciente com câncer

TVP – trombose venosa profunda; TC – tomografia computadorizada; Angio-TC – angiotomografia; AVE – acidente vascular encefálico; HAS – hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: adaptado de Renní et al., 2019.

Após a avaliação clínica do paciente, o resultado negativo da dosagem do D-dímero exclui a possibilidade de TEV, principalmente em pacientes oncológicos cujo biomarcador costuma estar elevado. Entretanto um resultado positivo não confirma o diagnóstico, devendo-se então proceder à etapa seguinte que é a confirmação por exame de imagem.

Com o diagnóstico confirmado, o próximo passo é avaliar a extensão da TEV e os riscos para o paciente. Devem ser considerados quatro eixos principais: (1) os fatores relacionados à história pregressa do paciente; (2) os fatores relacionados ao tumor propriamente dito; (3) o momento da evolução clínica em que o paciente se encontra no curso de seu tratamento; e (4) as alterações laboratoriais apresentadas pelo paciente no momento da avaliação.

Tratamento ambulatorial de TEV

Conforme recomendações consensuais, o padrão-ouro para o tratamento da TEV é a heparina de baixo peso molecular (HBPM). Utiliza-se de rotina a enoxaparina 1 mg/kg, duas vezes ao dia, com a ressalva de se ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal. Pacientes com *clearance* de creatinina <30 mL/min deverão ter dose ajustada para 20 mg/dia de enoxaparina. Entretanto, são considerados como opção terapêutica os anticoagulantes orais diretos (DOAC), mais recentes na prática clínica, mas com vários estudos que evidenciam segurança e eficácia no tratamento de câncer associado à trombose. Eles devem ser prescritos de acordo com as orientações em bula, e deve-se estar alerta para as interações medicamentosas com quimioterápicos e outros fármacos usualmente utilizados em pacientes com CA.

De modo prático, sugere-se a utilização da HBPM em pacientes com câncer ativo e alto risco de sangramento. DOAC específicos como a rivaroxabana e a edoxabana são aceitos como alternativas, desde que não exista risco de interação entre os fármacos com as terapias em curso. A escolha do tratamento deverá ser compartilhada com o paciente, considerando-se os riscos hemorrágicos e de recorrência da trombose. O foco está na redução do risco de sangramentos maiores e no menor risco de recorrência de TEV.

Novos estudos estão em andamento e as recomendações serão atualizadas à medida que houver novos resultados. Os DOAC, em especial a rivaroxabana e a edoxabana, podem ser uma opção de primeira linha para o tratamento de câncer associado à trombose. Os cânceres gastrointestinais e urológicos apresentam maior risco de sangramento com DOAC, portanto deve-se evitar essa classe de anticoagulantes nos referidos tumores.

Há interações medicamentosas dos DOAC com quimioterápicos, especialmente os inibidores da tirosinaquinase e a doxorrubicina, através da ação no sistema da P-glicoproteína (CYP-3A4). Atenção para os pacientes sob uso concomitante de amiodarona, quinidina, verapamil, doxorrubicina, vimblastina, tacrolimus, fenitoína, carbamazepina, tamoxifeno, ciclosporina, dexametasona, eritromicina, rifampicina, antifúngicos imidazólicos, entre outros.

O Quadro 5.3 apresenta um resumo das indicações preferenciais e limitações das diferentes classes de anticoagulantes disponíveis no Brasil.

Quadro 5.3 – Considerações clínicas na escolha da terapia anticoagulante para pacientes com câncer

Classe	Indicação preferencial	Evitar uso
AVK	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de monitorar a anticoagulação • Extremos de peso (<50 kg ou >150 kg) • Insuficiência renal crônica 	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa adesão ao controle da anticoagulação
HBPM	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas e vômitos frequentes • Alterações na absorção intestinal • Risco elevado de sangramento • Recorrência do CA associado à TEV • Interações com AVK ou DOAC 	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa adesão à terapia parenteral • Insuficiência renal • Flutuação da função renal • Peso corporal <50 kg ou >150 kg
DOAC	<ul style="list-style-type: none"> • CA que não os gastrointestinais ou urológicos • Pacientes com baixo risco de sangramento • Sob tratamento ambulatorial • Uso de fármacos com baixa interação medicamentosa 	<ul style="list-style-type: none"> • CA gastrointestinal ou urológico • Histórico de sangramento • Peso corporal <50 kg ou >150 kg

AVK – antagonista da vitamina K; HBPM – heparina de baixo peso molecular; DOAC – anticoagulante oral direto; CA – câncer; TEV – tromboembolia venosa.

Fonte: adaptado de Renni et al., 2019.

Tratamento farmacológico do tromboembolismo venoso

Ao diagnóstico:

- Enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia (dose ajustada na insuficiência renal);
OU
- Enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia (dose ajustada na insuficiência renal) por cinco dias e a seguir: Edoxabana 60 mg/dia. Não fazer em hipótese de interação medicamentosa e em pacientes sob uso de doxorrubicina;
OU
- Rivaroxabana 15 mg duas vezes ao dia por 21 dias e a seguir 20 mg/dia imediatamente após a refeição.

Atenção:

No uso da edoxabana e na presença de função renal comprometida, a dose pode ser reduzida para 30 mg/dia; ou se o peso corporal for ≤ 60 kg, a dose recomendada é 30 mg/dia; e se em uso de medicamentos conhecidos por inibidores da P-glicoproteína citados anteriormente, a dose recomendada é de 30 mg/dia.

No uso da rivaroxabana, reduzir a dose para 15 mg/dia em caso de insuficiência renal e, atenção especial ao uso concomitante de fármacos com o metabolismo no CYP3A4, citados anteriormente.

No seguimento:

- A dose de edoxabana deverá ser corrigida para 30 mg/dia em caso de redução do *clearance* de creatinina para 15-49 mL/min. Pacientes com *clearance* inferior a 15 mL/min, manter enoxaparina em dose reduzida ou varfarina. Avaliar caso a caso.
- Caso o paciente apresente uma trombose menor e mais distal, é facultativo usar a enoxaparina 1,5 mg/kg uma vez ao dia ou a enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia, por cinco dias e, a seguir, edoxabana 60 mg uma vez ao dia ou 30 mg nos casos especiais descritos anteriormente. O paciente deverá ser encaminhado para posterior avaliação no ambulatório.

Casos especiais:

- Pacientes em quimioterapia poderão utilizar a edoxabana, exceto aqueles em uso de doxorrubicina. Naqueles casos em que ocorrem interações entre fármacos deve-se utilizar enoxaparina de acordo com a avaliação e o momento do tratamento da TEV.
- A rivaroxabana poderá ser utilizada desde que avaliada a interação entre os fármacos com as quimioterapias em curso.
- Nos pacientes com ciclos curtos com interações com a edoxabana, deverá ser mantido enoxaparina durante todo o tratamento quimioterápico.
- Os pacientes sob tratamento oral com tamoxifeno poderão utilizar edoxabana na dose de 30 mg/dia. Para demais interações, sugere-se pesquisar as interações.
- Náuseas e vômitos são sintomas comuns em pacientes com câncer. Esses eventos devem ser considerados no momento da anticoagulação. A opção pela enoxaparina deve ser cogitada até que os sintomas cessem.

Conduta em tumores do tubo gastrointestinal e geniturinário

A *Internacional Society of Haemostasis and Thrombosis* sugere a utilização de HBPM em pacientes com CA ativo e alto risco de sangramento. Nesse caso se incluem os pacientes com tumores gastrointestinais luminiais, bem como os tumores do trato geniturinário. Também se recomenda cautela ao prescrever para os pacientes com doenças da mucosa gastrointestinal em atividade, como úlceras duodenais, gastrite, esofagite ou colite.

A avaliação dos pacientes com CA associado à trombose é dinâmica, e assim sendo, tão logo os pacientes reduzam o seu risco hemorrágico, poderão migrar para a terapia oral com DOAC, especificamente rivaroxabana ou edoxabana.

Terapia anticoagulante em pacientes com neoplasias hematológicas e transplantados de medula óssea

A anticoagulação se torna indicada para aqueles pacientes com tumores hematológicos que desenvolvem TEV no curso de seu tratamento.

Entretanto a escolha do anticoagulante mais adequado, bem como o tempo e terapia anticoagulante não estão claros.

Sabe-se que o risco de recorrência da trombose e de hemorragia é elevado. Acredita-se que o paciente possa se beneficiar da terapia anticoagulante prolongada. Indica-se a terapia com aspirina nas trombozes arteriais enquanto nas trombozes venosas há uma tendência ao uso de heparinas de baixo peso molecular. Há pouca experiência na utilização de DOAC nesse perfil de pacientes.

Cabe ressaltar ainda os efeitos das drogas quimioterápicas bem como especial cuidado ao prescrever a terapia anticoagulante observando criteriosamente os índices hematimétricos dos pacientes.

Manejo da anticoagulação parenteral em pacientes com CAT e trombocitopenia

Define-se trombocitopenia como plaquetas $<100\,000\text{ k}/\mu\text{l}$. Deve-se ressaltar que apesar do aumento do risco hemorrágico com a anticoagulação nesses pacientes, o risco de CAT não é reduzido, ou seja, a plaquetopenia não implica redução de eventos tromboembólicos. A presença de trombocitopenia por mais de 30 dias em doentes com CAT está associada a um aumento superior a quatro vezes do risco de tromboembolismo venoso recorrente.

Na prática clínica, as evidências da literatura suportam as seguintes condutas:

- Plaquetas $>50\,000\text{ k}/\mu\text{l}$, a anticoagulação de dose completa é segura.
- Plaquetas $<50\,000\text{ k}/\mu\text{l}$, há duas estratégias propostas:
 - (1) anticoagulação plena e suporte de transfusão, se necessário; ou
 - (2) anticoagulação com dose reduzida em 50%.
- Em pacientes de baixo risco de TEV pode ser utilizado HBPM em dose profilática.
- Plaquetas $<25\,000\text{ k}/\mu\text{l}$, suspender a anticoagulação.

Contraindicações à anticoagulação no paciente com câncer

No Quadro 5.4 estão dispostas as principais contraindicações absolutas e relativas à anticoagulação no paciente com câncer.

Quadro 5.4 – Contraindicações absolutas e relativas à anticoagulação no paciente com câncer

Absolutas	Relativas
Sangramento ativo de vulto, grave, não passível de tratamento clínico ou cirúrgico	Úlcera GI com alto risco de sangramento
Hipertensão maligna	Sangramento ativo, mas sem risco de morte
Coagulopatia grave, descompensada	Trombocitopenia persistente (<50 000 k/μl)
Disfunção plaquetária grave	Cirurgia de grande porte ou sangramento em duas semanas
Trombocitopenia grave (<20 000 k/μl)	Sangramento no sistema nervoso central dentro de quatro semanas
Cirurgia ou procedimento invasivo incluindo punção lombar, raquianestesia, colocação de cateter epidural	Lesão intracraniana ou medular com alto risco de sangramento

GI – gastrointestinal.

Fonte: adaptado de Lyman et al., 2015.

Em síntese:

- No paciente com câncer, o risco de TEV e de sangramentos é elevado.
- Avaliar sempre as condições clínicas dos pacientes no momento específico do curso da doença.
- Individualizar conduta.
- Atenção aos pacientes com lesão no trato gastrointestinal e geniturinário.
- Compartilhar a decisão com a equipe e o paciente.

Bibliografia consultada

Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Munoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607.

Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9(Suppl 1):316-24.

Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):219-30.

Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22.

Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res.* 2010;125(Suppl 2):S1-7.

Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2515-9.

Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839-47.

Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1891-4.

Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):654-6.

Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open.* 2020;5(1):e000610.

Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24.

Renni MJP, Cerqueira MH, Trugilho IA, Araujo MLC Jr, Marques MA, Koch HA. Mechanisms of venous thromboembolism in cancer: a literature review. *J Vasc Bras.* 2017;16(4):308-13.

Renni MJP, Marinho TAS, Souza MC. Tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer: atualização quanto ao papel dos anticoagulantes orais diretos nesse cenário. *Rev Bras Cancerol.* 2019;65(3):e-04387.

Riess H, Ay C, Bauersachs R, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Cajfinger F, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with cancer: practical considerations for the management of patients with nausea or vomiting. *Oncologist.* 2018;23(7):822-39.

Yeh ETH (ed). MD Anderson practices in onco-cardiology. Houston: University of Texas; 2016. [cited 2020 Feb 02]. Available from: <<http://scc.org.co/wp-content/uploads/2019/02/MD-ANDERSON-PRACTICE-IN-CARDIO-ONCOLOGY.pdf>>

Antiplaquetários e Anticoagulantes: Limitações, Interações Medicamentosas e Contraindicações



Isabela Volschan

Doutorado em Medicina pela UFRJ

Serviço de Cardiologia / Coordenadora do Programa de Anticoagulação do HUCFF/UFRJ

Situações especiais

Anticoagulação no idoso

O risco de acidente vascular encefálico (AVE) e de complicações hemorrágicas aumentam com o progredir da idade. Entretanto a idade, por si só, não deve ser uma contraindicação ao uso de anticoagulantes nos pacientes idosos. A decisão clínica deve obrigatoriamente considerar que o risco trombótico é superior ao risco de complicações hemorrágicas. Portanto, é fundamental avaliar não só a indicação para a anticoagulação como a presença de comorbidades e a fragilidade do idoso.

A anticoagulação no idoso requer mais vigilância, com monitorização frequente da função renal (pelo menos trimestral), do hemograma (hemoglobina e hematócrito, objetivando o diagnóstico precoce de anemia por perdas ocultas de sangue) e educação do paciente e de seus cuidadores.

Os anticoagulantes diretos, por apresentarem um melhor perfil de segurança, principalmente em relação ao sangramento intracraniano, representam uma boa opção para a anticoagulação nesse subgrupo de pacientes. Quando a varfarina for o fármaco de escolha para anticoagulação, a monitorização do TAP/INR deve ser realizada com maior frequência, minimizando o risco de alargamentos excessivos do INR.

O Quadro 6.1 apresenta as recomendações de anticoagulação oral para idosos.

Quadro 6.1 – Anticoagulação oral para idosos

1ª escolha	<ul style="list-style-type: none"> • Em pacientes >75 anos: Apixabana 5 mg, 2x / dia • Dose de 2,5 mg, 2x / dia, caso tenham ≥2 fatores: idade ≥80 anos, peso ≤60 kg ou creatinina ≥1,5 mg/dL
2ª escolha	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrana 110 mg, 2x / dia OU • Rivaroxabana 20 mg, 1x / dia OU • Edoxabana 60 mg, 1x / dia
3ª escolha	<ul style="list-style-type: none"> • Varfarina

Fonte: A autora, 2020.

Doença renal crônica

A doença renal crônica é importante fator de risco para complicações hemorrágicas nos pacientes em uso de anticoagulantes. Assim, mais uma vez esse risco aumentando deve ser minimizado com maior vigilância desses pacientes, com monitorizações frequentes do TAP/INR quando a varfarina for o fármaco empregado, e do *clearance* renal quando os anticoagulantes diretos forem utilizados.

Os anticoagulantes diretos têm diferentes taxas de eliminação renal: dabigatrana 80%, edoxabana 50%, rivaroxabana 33% e apixabana 27%; necessitam então de ajuste da dose de acordo com a função renal do paciente (Quadro 6.2).

Quadro 6.2 – Doses reduzidas de acordo com a função renal do paciente

Fármacos	Crítérios para ajuste	Doses reduzidas
Dabigatrana	<i>Clearance</i> creatinina <50 mL/min	110 mg, 2x / dia
Rivaroxabana	<i>Clearance</i> creatinina <50 mL/min	15 mg, 1x / dia
Apixabana	≥2 fatores: idade ≥80 anos, peso ≤60 kg ou creatinina ≥1,5 mg/dL	2,5 mg, 2x / dia
Edoxabana	<i>Clearance</i> creatinina ≤50 mL/min	30 mg, 1x / dia

Fonte: A autora, 2020.

Os anticoagulantes diretos não foram avaliados em pacientes com *clearance* renal <30 mL/min. Nessa situação clínica, assim como nos pacientes em hemodiálise, o fármaco de escolha deve ser a varfarina.

Recomendações para escolha do anticoagulante em pacientes com disfunção renal crônica (DRC) e fibrilação atrial (FA) (Quadro 6.3).

Quadro 6.3 – Anticoagulantes em pacientes com DRC e FA

DRC estágio III (<i>clearance</i> 30-49 mL/min)	
1ª escolha	<ul style="list-style-type: none"> • Apixabana 5 mg, 2x / dia • Dose de 2,5 mg, 2x / dia, caso tenham ≥2 fatores: idade ≥80 anos, peso ≤60 kg ou creatinina ≥1,5 mg / dL • Rivaroxabana 15 mg, 1x / dia; Edoxabana 30 mg, 1x / dia
2ª escolha	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrana 110 mg, 2x / dia
DRC estágio IV (<i>clearance</i> 15-30 mL/min)	
1ª escolha	<ul style="list-style-type: none"> • Varfarina
2ª escolha	<ul style="list-style-type: none"> • Apixabana 2,5 mg, 2x / dia • Rivaroxabana 15 mg, 1x / dia • Edoxabana 30 mg, 1x / dia
Pacientes em hemodiálise	
1ª escolha	<ul style="list-style-type: none"> • Varfarina

DRC – disfunção renal crônica; FA – fibrilação atrial.

Fonte: A autora, 2020.

Gestantes

A anticoagulação durante a gestação apresenta peculiaridades. Os anticoagulantes diretos não devem ser utilizados nem durante a gestação nem no período de amamentação.

A varfarina atravessa a barreira placentária e, quando utilizada no primeiro trimestre da gravidez, está associada a embriopatia (hipoplasia nasal e defeitos nos membros). Esses efeitos adversos são dose-dependentes e parecem ser infrequentes no uso de baixas doses (<5 mg/dia). Além da

embriopatia, há ainda o risco de fetopatias (hemorragia intracraniana, anormalidades do sistema nervoso central e oculares) quando utilizada no segundo e terceiro trimestres da gravidez. A varfarina pode ser utilizada, porém, com segurança durante o período de amamentação.

As mulheres em uso de varfarina que desejam engravidar devem realizar testes de gravidez com frequência, a fim de possibilitar o diagnóstico precoce da mesma, e evitar o risco de embriopatia no primeiro trimestre.

Recomendações para manuseio da anticoagulação durante a gestação:

- a) Suspensão da varfarina entre a 6^a e 12^a semana de gestação. Nesse período, é sugerido o uso da heparina de baixo peso molecular, duas vezes ao dia (ajustando a dose de acordo com atividade anti-Xa, o objetivo é mantê-la entre 0,8-1,2 U/mL). A segunda opção é a heparina não fracionada.
- b) Após a 12^a semana, a varfarina pode ser reiniciada e utilizada até a 36^a semana, quando novamente deve ser suspensa e substituída pela heparina de baixo peso molecular até o parto.
- c) Durante o período de amamentação, a varfarina e as heparinas (não fracionada e de baixo peso molecular) podem ser utilizadas com segurança.
- d) Os anticoagulantes diretos não devem ser usados na gravidez e na amamentação.

Trombofilias

As trombofilias são doenças que predisõem a trombozes venosas e/ou arteriais. Elas podem ser doenças hereditárias ou adquiridas.

As trombofilias hereditárias incluem a deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, fator V de Leiden, deficiência de antitrombina e mutação do gene da protrombina 20210A. São doenças raras, geralmente associadas a trombozes em pacientes jovens, trombozes recorrentes e em sítios inusitados.

Dentre as trombofilias adquiridas, a síndrome de anticorpo antifosfolipídeo é caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolipídeos e pelo menos uma das três manifestações clínicas: trombose venosa ou arterial e perda fetal. A síndrome pode ser primária (isolada) ou associada a doença do colágeno, mais comumente ao lúpus eritematoso sistêmico. Os eventos trombóticos venosos ou arteriais associados às trombofilias são uma indicação para anticoagulação e, em muitas vezes, para anticoagulação permanente.

Por serem doenças raras, existem poucos estudos testando os anticoagulantes diretos nas trombofilias. Entretanto, excetuando a síndrome de anticorpo antifosfolipídeo, esses fármacos podem ser utilizados no tratamento dos eventos trombóticos nesses pacientes. A escolha entre a varfarina e os anticoagulantes diretos deve envolver avaliação da gravidade do evento trombótico (ex: embolia pulmonar x trombose venosa), a recorrência dos eventos trombóticos, o leito vascular envolvido (ex: arterial x venoso), o perfil do paciente e a adesão ao tratamento.

Na presença da síndrome do anticorpo antifosfolipídeo, a única opção terapêutica para anticoagulação oral é a varfarina, uma vez que os escassos estudos testando os anticoagulantes diretos mostraram ineficácia desses fármacos.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas devem ser avaliadas de forma criteriosa, uma vez que podem potencializar o risco de complicações hemorrágicas no paciente em uso de anticoagulantes.

A varfarina é um fármaco que apresenta múltiplas interações medicamentosas descritas, muitas delas a partir de estudos de relato de casos, o que torna bastante imprecisa a identificação do mecanismo de interação. Há vários mecanismos envolvidos: fármacos que diminuem a ação anticoagulante por diminuir a absorção da varfarina

(ex: colestiramina) ou por aumentarem o *clearance* do fármaco (ex: carbamazepina, fenobarbital); fármacos que potencializam o efeito anticoagulante por inibirem a depuração da varfarina (ex: amiodarona, metronidazol). A ingestão de álcool a longo prazo promove aumento na depuração da varfarina, diminuindo sua ação.

Portanto durante a terapêutica com anticoagulante oral, modificações na prescrição médica, como início de novo medicamento, suspensão do fármaco ou ajuste na dose de medicamentos já utilizados, podem causar substancial interferência na eficácia e segurança da terapêutica anticoagulante.

É fundamental que o paciente seja informado de que não deve usar medicamentos sem prévia autorização do médico responsável pela sua anticoagulação. Essa recomendação deve ser estendida a fármacos conhecidos como botânicos ou fitoterápicos (ex: ginkobiloba, ginseng, cápsulas de alho, etc.).

Sempre que houver qualquer modificação na prescrição médica, o paciente deve receber as seguintes orientações:

- a) comunicar a modificação ao médico responsável pela sua anticoagulação;
- b) realizar um novo exame TAP/INR dentro de 5-7 dias após o início da modificação.

Os Quadros 6.4 e 6.5 apresentam as principais interações medicamentosas da varfarina.

Os anticoagulantes diretos apresentam menor interação medicamentosa quando comparados à varfarina, mas presente com fármacos de uso frequente na prática clínica. Como esses anticoagulantes são fármacos novos, provavelmente os relatos de caso e estudos de vigilância pós-comercialização ainda sejam escassos; portanto considerações quanto à interação devem ser feitas na prescrição desses fármacos. As principais interações e recomendações de ajustes de fármacos são apresentadas no Quadro 6.6.

Quadro 6.4 – Interações medicamentosas da varfarina (1)

Nível de interação	Anti-infecciosos	Cardiovascular	Analgésicos/ Anti-inflamatórios	Fármacos SNC
Alta probabilidade	Ciprofloxacina↑ Eritromicina↑ Fluconazol↑ Metronidazol↑ Cotrimoxazol↑ Miconazol vaginal↑ Rifampicina↓ Griseofulvin↓ Ribavirin↓	Amiodarona↑ Clofibrato↑ Fenofibrato↑ Diltiazem↑ Propafenona↑ Propranolol↑ Colestiramina↓	Fenilbutazona↑ Piroxicam↑ Azatioprina↓ Mesalamina↓	Álcool↑ Citalopram↑ Escitalopram↑ Sertralina↑ Barbitúricos↓ Carbamazepina↓
Provável	Amoxicilina/ clavulanato↑ Azitromicina↑ Claritromicina↑ Cefazolina↑ Cefamandol Gatifloxacina↑ Itraconazol↑ Levofloxacina↑ Moxifloxacina↑ Ritonavir↑ Tetraciclina↑ Ritonavir↓ Dicloxacilina↓	Aspirina↑ Quinidina↑ Fluvastatina↑ Sinvastatina↑ Bosentan↓	Acetaminofen↑ Aspirina↑ Celecoxib↑ Tramadol↑ Interferon↑	Clordiazepoxide↑ Disulfiram↑ Fenitoína↑
Possível	Amoxicilina↑ Cloranfenicol↑ Norfloxacina↑ Terbinafina↓ Ofloxacina↑	Gemfibrozil↑ Disopiramide↑ Telmisartan↓	Indometacina↑ Salicilatos tópicos↑ Sulindac↑ Sulfasalazina↓	

↑aumenta a ação; ↓diminui a ação; SNC – sistema nervoso central

Fonte: A autora, 2020.

Quadro 6.5 – Interações medicamentosas da varfarina (2)

Nível de interação	Fármacos do TGI/Alimentos/ Suplementos	Outros fármacos
Alta probabilidade	Cimetidina↑ Omeprazol↑ Óleo de peixe↑ Leite de soja↓ Alimentos com alto teor de vitamina K↓ Avocado↓ Sulcafrate↓	Anabolizantes↑ Zileutron↑
Provável	Grapefruit↑ Ginseng↓	Tamoxifeno↑ Paclitaxel↑ Gemcitabine↑ Fluorouracil↑
Possível	Orlistate↑	Acarbose↑ Daptomicina↑ Ciclofosfamida↑ Danazol↑ Transtuzumab Mercaptopurine↓ Ciclosporine↓ Raloxifeno↓ Vacina influenza↓

↑aumenta a ação; ↓diminui a ação; TGI – trato gastrointestinal

Fonte: A autora, 2020.

Quadro 6.6 – Interações medicamentosas e ajuste de doses dos anticoagulantes diretos

Medicamentos	Dabigatrana	Apixabana	Edoxabana	Rivaroxabana
Cardiovasculares				
Amiodarona	↑12-60%	Não	↑40%	Efeito menor (cuidado com <i>clearance</i> creatinina <50 mL/min)
Diltiazem	Não	↑40%	Sem informação	Efeito menor (cuidado com <i>clearance</i> creatinina <50 mL/min)
Quinidina	↑53%	Sem informação	↑77%	A extensão do aumento do efeito é desconhecida
Verapamil	↑12-80% (reduzir dose do anticoagulante e tomar simultaneamente)	Sem informação	↑53%	Efeito menor
Dronedarona	↑70-100% (redução da dose 75 mg, 2x / dia)	Não	↑85% (reduzir dose anticoagulante em 50%)	Efeito moderado, cuidado e tentar evitar o uso
Atorvastatina	↑18%	Sem informação	Não	Não
Antibióticos				
Claritromicina/ Eritromicina	↑15-20%	Sem informação	↑90% (reduzir dose anticoagulante em 50%)	↑30-54%
Rifampicina	↓66%	↓54%	evitar	↓>50%

Continua

Continuação Quadro 6.6 – Interações medicamentosas e ajuste de doses dos anticoagulantes diretos

Medicamentos	Dabigatrana	Apixabana	Edoxabana	Rivaroxabana
Antivirais				
Inibidores da protease	Sem informação	Aumento significativo	Sem informação	↑>153%
Antifúngicos				
Fluconazol	Sem informação	Sem informação	Sem informação	↑42%
Cetoconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	↑140-150% (redução da dose, 75 mg, 2x / dia)	↑100%	↑ 87-95% (reduzir dose anticoagulante em 50%)	↑160%
Imunossupressores				
Ciclosporina/ Tacrolimus	Não recomendado	Sem informação	↑73%	A extensão do aumento do efeito é desconhecida
Anti-inflamatórios				
Naproxeno	Sem informação	↑55%	Não	Sem informação
Antiácidos				
Bloqueadores H2, inibidores de próton, hidróxido de mg	↓12-30%	Não	Não	Não
Outras				
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	↓66%	↓54%	↓35%	↓> 50%

↑aumenta a ação; ↓diminui a ação

Notas: **Em amarelo:** considerar redução da dose quando fatores estiverem presentes (função renal reduzida, idade >75 anos, peso <60 kg);

Em laranja: reduzir dose (Dabigatrana para 110 mg, 2x / dia; Apixabana para 2,5 mg, 2x / dia; Edoxabana para 30 mg, 1x / dia; Rivaroxabana para 15 mg, 1x / dia);

Em vermelho: contraindicado o uso.

Fonte: A autora, 2020.

Principais contraindicações à anticoagulação

A avaliação das contraindicações para terapêutica anticoagulante envolve o princípio básico da medicina – o julgamento clínico do risco-benefício – ou seja, o benefício do tratamento não deve ultrapassar o risco de complicações hemorrágicas. Esse princípio do risco-benefício deve ser continuamente reavaliado no paciente anticoagulado ou no candidato à anticoagulação, uma vez que o surgimento de novas comorbidades podem modificar esse risco ao longo da sua evolução clínica. Na maioria das situações clínicas, as contraindicações são relativas e devem ser avaliadas de forma individualizada (Quadro 6.7).

Quadro 6.7 – Contraindicações ao uso de anticoagulantes

Contraindicações possíveis	Fatores a serem considerados
Sangramento ativo, clinicamente significativo	Sítio e gravidade do sangramento (sangramento nasal e menstruação não são contraindicação; hemorragia cerebral ativa é sempre contraindicação) Avaliar o intervalo de tempo desde que o último sangramento cessou
Discrasia hemorrágica grave	Etiologia, gravidade e reversibilidade da discrasia
Trombocitopenia grave (<50 000 k/ μ l)	Contagem absoluta de plaquetas, função plaquetária (alguns casos contagens entre 30 000 - 50 000 k/ μ l podem tolerar a anticoagulação)
Trauma grave	Sítio e extensão do trauma, intervalo de tempo desde o evento (em pacientes com próteses cardíacas metálicas considerar o retorno mais precoce da anticoagulação)
Tumores intracranianos ou da medula	Sítio e tipo do tumor
Hemorragia intracraniana prévia	Intervalo de tempo do evento hemorrágico e a etiologia do sangramento (trauma, hipertensão arterial não controlada)
Hipertensão arterial grave, não controlada	Otimização da terapêutica, adesão ao tratamento
Anestesia neuraxial	Intervalo de tempo entre a anestesia ou remoção do cateter. Procedimentos traumáticos apresentam maior risco
Aneurisma de aorta abdominal grande associados a hipertensão grave	Otimizar controle da hipertensão

Fonte: A autora, 2020.

Ambulatório de anticoagulação

Há mais de 50 anos a varfarina é utilizada na prática clínica, e apesar da sua inquestionável eficácia na prevenção e no tratamento das doenças tromboembólicas, há uma grande preocupação em relação ao risco de complicações hemorrágicas. O aumento da sobrevivência da população alavancou a utilização dos anticoagulantes e, nos Estados Unidos da América (EUA), em 2004, a varfarina estava presente em mais de 31 milhões de prescrições médicas ambulatoriais. Além disso, ela está entre os dez fármacos mais frequentemente associados a eventos ameaçadores da vida, que levam os pacientes a atendimentos nos serviços de emergência.

No final dos anos 1980, surge o conceito das Clínicas de Anticoagulação, inicialmente na Itália e rapidamente toda a Europa e EUA aderiram a esse modelo de atendimento ambulatorial. Uma vez reconhecida as dificuldades no manuseio da varfarina e risco constante de complicações hemorrágicas, esses serviços atuam em componentes fundamentais para melhorar a qualidade assistencial do paciente anticoagulado, da seguinte forma:

- a) Atendimento multiprofissional (médico, enfermeira, farmacêutico), com expertise no manuseio do fármaco.
- b) Sistematização do atendimento ambulatorial, definição do tempo de seguimento, da frequência de realização do TAP/INR, rápido acesso ao resultado do exame (no mesmo dia da coleta da amostra, após cerca de 1 hora) e ajuste imediato da dose da varfarina de acordo com o resultado do exame.
- c) Educação do paciente, peça-chave no processo da anticoagulação. É mandatório que o paciente entenda por que o anticoagulante é prescrito (definição clara e objetiva da indicação), quais são os benefícios que terá com o uso do medicamento, a importância da adesão ao tratamento (reforçando a importância do uso correto da dose), os cuidados com o uso de outros remédios (grande interação medicamentosa), o que é um resultado dentro da faixa de tratamento e como proceder diante das complicações hemorrágicas. Essas informações devem ser repassadas periodicamente, uma vez que estudos sobre adesão a tratamentos mostram que apenas 50%

dessas informações são absorvidas pelo paciente no primeiro contato. Além disso, esse conteúdo deve ser fornecido com uma linguagem apropriada, muitas vezes de forma lúdica, facilitando o entendimento, pois mesmo que o paciente e/ou seus cuidadores tenham um baixo nível de escolaridade é possível torná-lo(s) informado(s).

- d) Definição do médico responsável pela anticoagulação. Esse profissional deve ser sempre notificado das complicações trombóticas e hemorrágicas, das modificações terapêuticas dos outros medicamentos que o paciente utiliza, assim como do surgimento de comorbidades ou modificações das mesmas pré-existentes.
- e) Orientações para interrupção temporária da anticoagulação, por exemplo, para realizações de procedimentos diagnósticos invasivos e cirurgias.
- f) Fornecimento de material didático: manual com informações, cartão de usuário de anticoagulante (deve ser guardado junto com os documentos na carteira), cartão com datas dos exames/consultas, cartilha com as anotações da dose do anticoagulante e resultado do TAP/INR.

Atualmente, dispõem-se de anticoagulantes diretos, fármacos que não necessitam de monitorização laboratorial dos testes de coagulação; apresentam pouca interação alimentar e com outros medicamentos, tornando mais fácil o manuseio da anticoagulação oral. Entretanto esses fármacos, assim como a varfarina, estão associados a risco de complicações hemorrágicas.

Os registros americanos do Centro de Controle de Doenças analisaram as características dos atendimentos nos serviços de emergências decorrentes de efeitos adversos de drogas entre 2005-2006 (pré-liberação dos anticoagulantes diretos) e 2013-2014 (pós-liberação dos anticoagulantes diretos). Os anticoagulantes representavam 7,3% dos atendimentos no período de 2005-2006 e essa taxa dobrou após três anos da liberação dos anticoagulantes diretos.

O crescimento dessa taxa de atendimentos ultrapassa o esperado pelo maior uso dos novos anticoagulantes na prática clínica. Cerca de 80% desses atendimentos são complicações hemorrágicas, e as complicações trombóticas relacionadas a não adesão ou falha terapêutica são subnotificadas nesses registros. Portanto, atualmente muito se tem

discutido sobre o novo modelo de atendimento ambulatorial do paciente anticoagulado, mas as evidências mostram a necessidade de acompanhamento especializado, pautado nos aspectos fundamentais para uma anticoagulação eficaz e segura.

É importante ressaltar que os anticoagulantes diretos têm uma meia-vida mais curta e, portanto, o esquecimento de uma dose apresenta risco maior para eventos trombóticos. Mais uma vez o elemento central é a educação do paciente. Os Quadros 6.8 e 6.9 apresentam os cuidados recomendados para o acompanhamento ambulatorial dos pacientes em uso de anticoagulantes

Quadro 6.8 – Recomendações básicas para o início da anticoagulação

- Verificar indicação para anticoagulação.
- Escolha do anticoagulante direto mais adequado para o perfil do paciente.
- Avaliação da necessidade do uso de bloqueador de bomba de próton.
- Avaliação da hemoglobina, função renal e função hepática basais.
- Educação do paciente.
- Fornecimento de material didático.
- Organização do seguimento ambulatorial: definição do médico responsável pela anticoagulação, intervalo de tempo entre as consultas, notificação das complicações hemorrágicas e trombóticas.

Fonte: A autora, 2020.

Quadro 6.9 – Seguimento ambulatorial

Verificar:

- Adesão ao tratamento.
- Eventos tromboembólicos.
- Eventos hemorrágicos.
- Efeitos adversos.
- Comedicações.
- Realização de exames laboratoriais para avaliar hemoglobina, função renal.

Nota: visitas mensais, trimestrais, semestrais.

Fonte: A autora, 2020.

Ajuste de doses

A varfarina é ajustada de acordo com o resultado do TAP/INR, objetivando-se manter o resultado dentro do INR-alvo.

Os anticoagulantes diretos devem ter suas doses reajustadas de acordo com a presença de doença renal crônica, de doença hepática e com a indicação para anticoagulação (ex: fibrilação atrial ou tromboembolismo venoso). A seguir uma apresentação por fármaco anticoagulante direto (Quadros 6.10 a 6.13).

Quadro 6.10 – Dabigatana

Doença renal crônica	Tratamento embolia pulmonar ou trombose venosa profunda
<i>Clearance</i> >30 mL/min	Não fazer ajuste
<i>Clearance</i> <30 mL/min	Não fazer ajuste, porém esses pacientes foram excluídos dos estudos de TEP/TVP
Doença renal crônica	Profilaxia tromboembolismo venoso
<i>Clearance</i> >30 mL/min	Não fazer ajuste
<i>Clearance</i> <30 mL/min	Não fazer ajuste, porém esses pacientes foram excluídos dos estudos de TEP/TVP
Doença renal crônica	Fibrilação atrial
<i>Clearance</i> >50 mL/min	Não fazer ajuste
<i>Clearance</i> 30-50 mL/min	110 mg, 2x /dia Considerar 75 mg, 2x /dia, uso concomitante de cetoconazol, dronedarona
<i>Clearance</i> 15-30 mL/min	75 mg, 2x /dia Pacientes com <i>clearance</i> <30 mL/m foram excluídos dos estudos
Doença hepática	Não há recomendação para ajuste em casos de comprometimento moderado

Fonte: A autora, 2020.

Quadro 6.11 – Rivaroxabana

Doença renal crônica	Tratamento embolia pulmonar ou trombose venosa profunda
<i>Clearance</i> ≥ 30 mL/min	Não fazer ajuste
<i>Clearance</i> < 30 mL/min	EVITAR O USO
Doença renal crônica	Profilaxia tromboembolismo venoso
<i>Clearance</i> > 50 mL/min	Não fazer ajuste
<i>Clearance</i> 30-50 mL/min	Não fazer ajuste
<i>Clearance</i> < 30 mL/min	EVITAR O USO
Doença renal crônica	Fibrilação atrial
<i>Clearance</i> > 50 mL/min	Não fazer ajuste
<i>Clearance</i> 15-50 mL/min	15 mg, 1x / dia
<i>Clearance</i> < 15 mL/min	EVITAR O USO
Doença hepática	
Child-Pugh A (comprometimento leve)	Não fazer ajuste
Child-Pugh B (comprometimento moderado)	Utilizar com cautela, considerar não usar
Child-Pugh C	EVITAR O USO

Fonte: A autora, 2020.

Quadro 6.12 – Apixabana

Doença renal crônica	Tratamento embolia pulmonar ou trombose venosa profunda
	Não fazer ajuste <i>Clearance</i> <25 mL/min foram excluídos dos estudos
Doença renal crônica	Profilaxia tromboembolismo venoso
	Não fazer ajuste Paciente com <i>clearance</i> <30 mL/min foram excluídos dos estudos
Doença renal crônica	Fibrilação atrial
Caso tenham ≥2 fatores: idade ≥80 anos, peso ≤60 kg ou creatinina ≥1,5 mg/dL	Dose de 2,5 mg, 2x / dia
Doença hepática	
Child-Pugh A (comprometimento leve)	Não fazer ajuste
Child-Pugh B (comprometimento moderado)	Utilizar com cautela, considerar não usar
Child-Pugh C	EVITAR O USO

Fonte: A autora, 2020.

Quadro 6.13 - Edoxabana

Doença renal crônica	Tratamento embolia pulmonar ou trombose venosa profunda
<i>Clearance</i> ≥50 mL/min	Não fazer ajuste
<i>Clearance</i> >95 mL/min	EVITAR O USO
<i>Clearance</i> 15-50 mL/min	30 mg, 1x / dia
<i>Clearance</i> <15 mL/min	EVITAR O USO
Doença renal crônica	Fibrilação atrial
<i>Clearance</i> >95 mL/min	EVITAR O USO
<i>Clearance</i> ≥50 mL/min	Não fazer ajuste
<i>Clearance</i> 15-50 mL/min	30 mg, 1x / dia Paciente com <i>clearance</i> <30 mL/min foram excluídos dos estudos
<i>Clearance</i> < 15 mL/min	EVITAR O USO

Fonte: A autora, 2020.

Bibliografia consultada

Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.

Clark NP. Role of the anticoagulant monitoring service in 2018: beyond warfarin. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):348-52.

Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2017;38(12):852-9.

Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;38(12):860-8.

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.

Kearon C, Akl EA, Ornella J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. Erratum in: *Chest*. 2016;150(4):988.

Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201.

Musiak J. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Thromb Res*. 2012;129(3):345-7.

Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselinck JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241.

Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários em Procedimentos Cirúrgicos, Transição e Vacinação



Ricardo Mourilhe Rocha,¹ Silvia Helena Cardoso Boghossian⁴ e Gustavo Vignoli dos Santos³

¹ *Doutorado em Ciências Médicas pela UERJ
Coordenador da Clínica de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do HUPE/UERJ*

² *Doutorado em Ciências Médicas pela UERJ
Médica do Serviço de Arritmia do HUPE/UERJ*

³ *Residência médica em Clínica Médica pela UFRJ
Residência médica em Cardiologia pelo Hospital Pró-Cardíaco*

O tromboembolismo venoso (TEV) e as complicações tromboembólicas da fibrilação atrial (FA) são importantes causas de morbidade e mortalidade no mundo. Durante décadas, médicos e pacientes tinham apenas duas alternativas medicamentosas para prevenção desses fenômenos: a heparina não fracionada (HNF) venosa e a varfarina oral. No final dos anos 1990, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi disponibilizada para uso, simplificando o uso da terapia de anticoagulação. Mais recentemente, os anticoagulantes diretos orais, com diferentes mecanismos de ação, incluindo os inibidores diretos da trombina e do fator Xa, passaram a ser uma alternativa terapêutica e profilática para TEV e para prevenir as complicações tromboembólicas da FA.

O objetivo deste capítulo é orientar o profissional de saúde no manuseio adequado dos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários em intervenções cirúrgicas e outros procedimentos, considerando preservar a proteção contra eventos tromboembólicos e a segurança em minimizar o risco de eventos hemorrágicos relacionados às intervenções, de acordo com as diretrizes e dados atuais disponíveis.

Manejo perioperatório da terapia anticoagulante e antiplaquetária

Anticoagulantes

Duas variáveis devem ser consideradas na avaliação para decisão da continuidade da terapia de anticoagulação, da suspensão temporária ou da transição com agente de curta ação. São elas:

- Risco tromboembólico do paciente: as principais indicações de anticoagulação são tromboembolismo venoso, fibrilação atrial, valva cardíaca mecânica, insuficiência cardíaca em ritmo, acidente vascular encefálico (AVE) ou ataque isquêmico transitório (AIT) embólico recentes. O Quadro 7.1 resume as indicações de anticoagulação de acordo com o risco.
- Risco hemorrágico do paciente: é principalmente dependente do tipo de procedimento a ser realizado e a história de eventos de sangramento do paciente. O Quadro 7.2 resume o risco hemorrágico de acordo com o tipo de cirurgia e características do paciente.

O termo transição ou ponte se refere à substituição do anticoagulante por um agente de ação curta, HNF ou HBPM, antes e após a cirurgia eletiva, para garantir a continuidade da anticoagulação e reduzir os riscos tromboembólicos.

Varfarina

Quando a varfarina ou outro antagonista da vitamina K é utilizado, os seguintes planos podem ser implementados:

– Intervenções cirúrgicas eletivas (Quadro 7.3)

- Plano 1 – Ponte (risco trombótico alto e intermediário com alto risco de sangramento).
- Plano 2 – Ponte (risco trombótico alto e intermediário com risco de sangramento intermediário).
- Plano 3 – Ponte (risco trombótico alto e intermediário com risco de sangramento baixo).
- Plano 4 – Sem ponte (baixo risco trombótico com risco de sangramento alto ou intermediário).

Quadro 7.1 – Estratificação do risco baseado nas indicações de anticoagulação

Risco	TEV	FA	Válvula	IC em ritmo sinusal
Alto risco	<ul style="list-style-type: none"> • TVP/TEP recente <3 meses • Coágulo prévio com interrupção da anticoagulação • TEV durante a anticoagulação em nível terapêutico • Câncer ativo Trombofilia congênita grave (deficiência de proteína S ou C) • Síndrome antifosfolípideo 	<ul style="list-style-type: none"> • Escore CHA2DS2-VASc >6 • Escore CHADS2 entre 4-6 • AVE prévio <3 meses • AVE prévio com ≥3 fatores: IC, HAS, >75 anos, DM 	<ul style="list-style-type: none"> • Válvula mitral mecânica • Prótese tricúspide • Válvula aórtica em idosos • Válvula bicúspide e risco adicional • Doença valvar reumática 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombo mural atual ou <3 meses • AVE ou AIT <3 meses
Risco intermediário	<ul style="list-style-type: none"> • TEV prévia 3-12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Escore CHA2DS2-VASc: 5-6 • AVE prévio AIT > 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Válvula aórtica bicúspide com FA • Válvula aórtica bioprotética com FA 	<ul style="list-style-type: none"> • História de AVE/ AIT / História de trombo mural
Baixo risco	<ul style="list-style-type: none"> • TEV prévia >12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Escore CHA2DS2-VASc: 1-4 • Escore CHADS2: 0-3 • FA crônica 	<ul style="list-style-type: none"> • Válvula aórtica bicúspide sem FA ou outros fatores de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem histórico de trombo mural

TEV – tromboembolismo venoso; FA – fibrilação atrial; IC – insuficiência cardíaca; TEP – tromboembolismo pulmonar; TVP – trombose venosa profunda; AVE – acidente vascular encefálico; AIT – ataque isquêmico transitório; HAS – hipertensão arterial; DM – diabetes *mellitus*.
 Fonte: adaptado de El-Dabh et al., 2020.

Quadro 7.2 – Estratificação do risco de sangramento

Risco	Risco / Procedimento	Fatores do paciente
Alto risco	<ul style="list-style-type: none"> • Anestesia neuroaxial • Neurocirurgia • Cirurgia cardíaca (coronariana / válvula) • Cirurgia vascular • Cirurgia ortopédica importante • Cirurgia pulmonar maior • Cirurgia de câncer grave • Principais cirurgias intra-abdominais ou ginecológicas e anastomose intestinal • Biopsias invasivas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento maior <3 meses • Hemorragia intracraniana <3 meses
Risco intermediário	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos laparoscópicos • Outras cirurgias invasivas, incluindo mama • Cirurgia nos olhos, exceto catarata • Gastroscoopia / colonoscopia com biopsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades plaquetárias e uso de agentes antiplaquetários • INR acima da faixa terapêutica • Sangramento prévio
Baixo risco	<ul style="list-style-type: none"> • Angiografia coronariana • Procedimentos cardiológicos: implante de marca-passo e CDI • Biopsias de medula óssea e de linfonodos, toracocentese, paracentese e artrocentese • Extrações dentárias múltiplas • Procedimentos otorrinolaringológicos, odontológicos, de catarata e outros menores • Endoscopias sem remoção do pólip 	
Muito baixo risco	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento dentário de canal e cirurgia periodontal • Biopsias de pele • Catarata 	

CDI – cardiodesfibrilador implantável.

Fonte: adaptado de El-Dabh et al., 2020.

Quadro 7.3 – Planos terapêuticos em cirurgias eletivas

Planos terapêuticos	Dias para cirurgia	Dia da cirurgia	Dias após a cirurgia
Plano 1	<ul style="list-style-type: none"> • 5 dias – suspender antagonista da vitamina K • 3 dias – iniciar HNF ou HBPM subcutânea • 1 dia – INR >1,5: administrar 1-2 mg VO de vitamina K 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender HNF 4 horas antes • Suspender HBPM na manhã da cirurgia (omitir a dose noturna) ou reduzir dose diária em 50% uma vez ao dia 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 3 dias – avaliar a hemostasia e iniciar dose baixa de HBPM ou retornar antagonista da vitamina K • 5 a 6 dias – suspender a HNF ou HBPM quando atingir INR terapêutico
Plano 2	<ul style="list-style-type: none"> • 5 dias – suspender antagonista da vitamina K • 3 dias – iniciar HNF ou HBPM subcutânea • 1 dia – INR >1,5: administrar 1-2 mg VO de vitamina K 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender HNF 4 horas antes • Suspender HBPM na manhã da cirurgia (omitir a dose noturna) ou reduzir dose diária em 50% uma vez ao dia 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 2 dias – avaliar a hemostasia e iniciar dose baixa de HBPM ou retornar antagonista da vitamina K • 5 a 6 dias – suspender a HNF ou HBPM quando atingir INR terapêutico
Plano 3	<ul style="list-style-type: none"> • 5 dias – suspender antagonista da vitamina K • 3 dias – iniciar HNF ou HBPM subcutânea • 1 dia – INR >1,5: administrar 1-2 mg VO de vitamina K 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender HNF 4 horas antes • Suspender HBPM na manhã da cirurgia (omitir a dose noturna) ou reduzir dose diária em 50% uma vez ao dia • Retornar a HNF / HBPM 12 horas após a cirurgia 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dia – iniciar antagonista da vitamina K • 5 a 6 dias – suspender a HNF ou HBPM quando atingir INR terapêutico
Plano 4	<ul style="list-style-type: none"> • 5 dias – suspender antagonista da vitamina K • 1 dia – INR >1,5: administrar 1-2 mg VO de vitamina K 	<ul style="list-style-type: none"> • Retornar o antagonista da vitamina K à noite se a alimentação oral for permitida 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 5 dias – iniciar antagonista da vitamina K e garantir que o INR seja terapêutico

VO – via oral; HNF – heparina não fracionada; HBPM – heparina de baixo peso molecular.
 Fonte: Os autores, 2020.

– Intervenções cirúrgicas de emergência e urgentes (Quadro 7.4)

Quadro 7.4 - Plano terapêutico em cirurgias de emergência e urgentes

	Dias para cirurgia	Dia da cirurgia	Dias após a cirurgia
Plano terapêutico	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dia ou dia da cirurgia – administrar vitamina K na dose 2,5-5 mg IV. Se necessário, complexo de protrombínico de quatro fatores concentrado na dose de 25-50 UI/kg (média de 30 UI/kg) e verificar o INR. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender HNF 4 horas antes • Interromper HBPM na manhã da cirurgia (omitir a dose noturna) ou reduzir a dose diária em 50% uma vez ao dia • Retornar HNF / HBPM 12 horas no pós-operatório após garantir que a hemostasia seja alcançada 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 5 dias – HNF ou HBPM e retornar antagonista da vitamina K conforme estratificação de risco trombótico / sangramento

IV – intravenoso; HNF – heparina não fracionada; HBPM – heparina de baixo peso molecular.
 Fonte: Os autores, 2020.

Dabigatrana

A ponte com HBPM foi feita apenas em uma minoria de casos em ensaios clínicos.

O tempo de protrombina (TAP) e o tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa) normais não excluem concentração significativa da dabigatrana na circulação. Um tempo normal de trombina, no entanto, exclui a presença de dabigatrana.

Se o efeito anticoagulante não puder ser descartado completamente, a anestesia com bloqueio neuraxial deve ser evitada.

– Cirurgia de emergência: A dabigatrana é minimamente ligada a proteínas e pode ser removida por diálise se um procedimento puder ser atrasado o suficiente para que isso ocorra. É provável que o ácido tranexâmico reduza o sangramento em pacientes que tenham um efeito anticoagulante residual e possa ser usado. O idarucizumabe (Praxbind), um anticorpo monoclonal específico para dabigatrana, administrado por

via intravenosa na dose de 5 gramas, pode ser usado para restaurar a hemostasia de forma imediata.

– Conversão para varfarina: Ao converter dabigatrana para varfarina, ajustar o horário de início da varfarina com base na depuração da creatinina da seguinte maneira:

- CrCl \geq 50 mL / min, iniciar varfarina 3 dias antes de interromper a dabigatrana;
- CrCl 30–50 mL / min, iniciar varfarina 2 dias antes de interromper a dabigatrana;
- CrCl 15–30 mL / min, iniciar varfarina 1 dia antes de interromper a dabigatrana;
- CrCl <15 mL / min, nenhuma recomendação pode ser feita.

– Convertendo de ou para anticoagulantes parenterais: Para pacientes que atualmente recebem um anticoagulante parenteral, iniciar a dabigatrana de 0 a 2 horas antes da próxima dose programada do medicamento parenteral ou no momento da descontinuação do medicamento parenteral administrado continuamente.

Para pacientes atualmente em uso de dabigatrana, aguardar 12 horas (CrCl \geq 30 mL/min) ou 24 horas (CrCl <30 mL/min) após a última dose antes de iniciar o tratamento com um anticoagulante parenteral.

Anti-Xa

– Rivaroxabana

A recomendação do fabricante é interromper por mais de 24 horas se risco de sangramento baixo, e 48 horas se risco de sangramento alto. Em pacientes com alto risco de trombose, deve-se considerar doses profiláticas de anticoagulação com HBPM antes de reintroduzir a dose terapêutica completa de anticoagulantes orais diretos (DOAC).

Não existe protocolo fixo para descontinuação pré-procedimento.

TAP e o TTPa normais não excluem concentração significativa de rivaroxabana na circulação. Se o efeito anticoagulante não puder ser descartado completamente, a anestesia com bloqueio neuraxial deve ser evitada.

- Mudança de anticoagulante parenteral para rivaroxabana: A rivaroxabana pode ser iniciada quando a infusão de heparina intravenosa em dose plena é interrompida, ou de 0 a 2 horas antes da próxima injeção programada de HBPM subcutânea em dose plena ou fondaparinux. Em pacientes que recebem heparina profilática, HBPM ou fondaparinux, pode ser iniciado 6 ou mais horas após a última dose profilática.
- Mudança de rivaroxaban para anticoagulante parenteral: Interromper a rivaroxabana e administrar a primeira dose de anticoagulante parenteral quando a próxima dose de rivaroxaban for agendada.
- Mudança de antagonistas da vitamina K para rivaroxabana: Suspender o antagonista da vitamina K e determinar o INR: se INR for $\leq 2,5$, iniciar a rivaroxabana na dose habitual; se INR for $> 2,5$, adiar o início até que o INR seja $\leq 2,5$.
- Mudança de rivaroxabana para antagonistas da vitamina K: A rivaroxabana deve ser continuada concomitantemente com o antagonista da vitamina K até que o INR seja $\geq 2,0$. Nos primeiros 2 dias do período de conversão, o antagonista da vitamina K pode ser administrado nas doses iniciais habituais sem teste de INR. Posteriormente, durante a terapia concomitante, o INR deve ser testado imediatamente antes da próxima dose de rivaroxaban, conforme apropriado. Uma vez descontinuado, o teste de INR pode ser realizado pelo menos 24 horas após a última dose, refletindo o efeito anticoagulante do antagonista da vitamina K.

– Apixabana

Dados de grandes ensaios clínicos apontam para descontinuação da apixabana por 2 a 5 dias antes de cirurgia ou procedimento invasivo.

A recomendação do fabricante é interromper por mais de 24 horas e 48 horas para riscos de sangramento baixo e alto, respectivamente. Porém não existe um protocolo definido de descontinuação pré-operatória.

Em pacientes com alto risco de trombose, deve-se considerar doses profiláticas de anticoagulação com HBPM antes de reintroduzir a dose terapêutica completa de DOAC.

TAP e o TTPa normais não excluem concentração significativa de rivaroxabana na circulação.

- Mudança de ou para anticoagulantes parenterais: Em geral, a mudança de tratamento de anticoagulantes parenterais para apixabana (ou vice-versa) pode ser feita na próxima dose programada.
- Mudança de antagonista da vitamina K para apixabana: Iniciar o apixabana quando o INR estiver $<2,0$.
- Mudança de apixabana para antagonista da vitamina K: Com qualquer anticoagulante de ação curta existe o potencial de anticoagulação inadequada ao fazer a transição da apixabana para antagonista da vitamina K. É importante manter um nível adequado de anticoagulação ao fazer a transição de pacientes de um anticoagulante para outro.

Apixabana deve ser continuado concomitantemente com o antagonista da vitamina K até que o INR seja $\geq 2,0$. Nos 2 primeiros dias do período de conversão, o antagonista da vitamina K pode ser administrado normalmente em doses iniciais sem teste de INR. Posteriormente, enquanto estiver em terapia concomitante, o INR deve ser testado imediatamente antes da próxima dose de apixabana, conforme apropriado. Uma vez descontinuado, o teste de INR pode ser realizado pelo menos 24 horas após a última dose, refletindo o efeito anticoagulante do antagonista da vitamina K.

– Edoxabana

A recomendação do fabricante é interromper o medicamento por pelo menos 24 horas antes do procedimento, porém não existe um protocolo fixo para descontinuação pré-procedimento. Em pacientes com alto risco de trombose, é apropriado considerar doses profiláticas de anticoagulação com HBPM antes de reintroduzir a dose terapêutica completa de DOAC. TAP e TTPa normais não excluem uma concentração significativa da edoxabana na circulação.

- Mudança de heparina não fracionada: Parar a infusão e iniciar a edoxabana 4 horas depois.
- Mudança de varfarina para edoxabana: Interromper a varfarina e iniciar a edoxabana quando o INR $\leq 2,5$.

- Mudança do anticoagulante não varfarina (por ex: HBPM, rivaroxabana, dabigatrana, apixabana) para edoxabana: Iniciar a edoxabana no horário programado para a próxima dose do anticoagulante não varfarina.
- Mudança de edoxabana para varfarina: Iniciar a varfarina e administrar edoxabana na metade da dose prescrita (30 mg ou 15 mg para aqueles em dose reduzida por um ou mais dos seguintes itens: CrCl 15–50 mL/min; <60 kg; uso concomitante a inibidor de P-glicoproteína exceto amiodarona ou verapamil). Quando o INR for ≥ 2 , interromper a edoxabana. Edoxabana pode afetar o INR; portanto, ao iniciar a varfarina, o INR pode não ser confiável. Se possível, a verificação do INR imediatamente antes da próxima dose de edoxabana pode refletir melhor o efeito anticoagulante da varfarina.
- Mudança de edoxabana para anticoagulantes não varfarina (por ex: HBPM, apixabana, rivaroxabana, dabigatrana): Interromper a edoxabana e administrar a primeira dose do anticoagulante não varfarina no horário da próxima dose de edoxabana.

– Para todos os Anti-Xa

- Cirurgia de emergência: poucos dados apontam para o uso do complexo protrombínico concentrado no gerenciamento da cirurgia de emergência e não devem ser usados rotineiramente.
- É provável que o ácido tranexâmico reduza o sangramento em pacientes que tenham um efeito anticoagulante residual e possa ser usado.
- Andexanet alfa: Não há dados em pacientes submetidos à cirurgia. Quando disponível, deve ser usado para reversão antes de procedimentos invasivos de emergência, quando os riscos de sangramento são considerados significativos.

Agentes antiplaquetários

Ácido acetilsalicílico (aspirina)

A aspirina inibe irreversivelmente a COX-1 e, inibindo as plaquetas por 7-10 dias, as doses necessárias para efeitos antiplaquetários são

75-100 mg/dia. A aspirina tem uma meia-vida de 15-20 minutos. Deve ser suspensa pelo menos 3 dias no pré-operatório e reiniciada após 8-10 dias no pós-operatório de cirurgias não cardíacas de grande porte (Quadro 7.5).

Quadro 7.5 – Manejo perioperatório da aspirina

Cirurgia	Tempo de descontinuação
Endarterectomia carotídea	Continuar no perioperatório
Cirurgia não cardíaca eletiva com <i>stents</i> coronariano prévios	Continuar no perioperatório
Cirurgia não cardíaca eletiva sem <i>stents</i> coronarianos prévios	3 dias
Síndrome coronariana aguda que requer cirurgia de revascularização miocárdica	Continuar no perioperatório
Reinício	Tempo
Cirurgia não cardíaca de grande porte	8-10 dias

Fonte: adaptado de El-Dabh et al., 2020.

Em pacientes com *stent* coronariano recente (1 mês para *stent* convencional e 3 meses para *stents* farmacológicos), as cirurgias eletivas devem ser adiadas, pois a interrupção da dupla-terapia antiplaquetária nesse cenário apresenta alto risco de trombose do *stent*. A aspirina deve ser continuada em pacientes após intervenção coronariana percutânea submetidos a cirurgia não cardíaca, enquanto a terapia com P2Y12 é interrompida.

Para pacientes submetidos a endarterectomia carotídea, cirurgia de revascularização miocárdica na síndrome coronariana aguda e cirurgia não cardíaca em portadores de *stent* coronariano, a aspirina não deve ser descontinuada.

Em cirurgias de emergência, a transfusão de plaquetas pode ser administrada para neutralizar o efeito da aspirina, embora a literatura mais recente sugira que isso não reverta os efeitos de outros agentes antiplaquetários devido à meia-vida mais longa. As plaquetas devem ser transfundidas por pelo menos 2 horas após a última dose de aspirina. As indicações para restaurar a função plaquetária no cenário

de sangramento são controversas e o benefício líquido é incerto. As transfusões de plaquetas podem colocar o paciente em risco de trombose do *stent*, e uma análise de risco-benefício deve ser realizada antes de tomar essa decisão.

A desmopressina intravenosa restaura a atividade plaquetária na disfunção plaquetária induzida por aspirina, mas poucos dados clínicos estão disponíveis.

Clopidogrel

O clopidogrel inibe específica e irreversivelmente o subtipo P2Y₁₂ do receptor ADP, levando à inibição irreversível das plaquetas. É tipicamente usado em adição à aspirina após intervenção coronariana percutânea, mas pode ser visto como monoterapia no cenário de doença cerebrovascular.

Em cirurgias de emergência, a transfusão de plaquetas pode ser administrada para neutralizar o efeito do clopidogrel, embora a literatura mais recente sugira que isso não reverta os efeitos dos agentes antiagregantes plaquetários não aspirina devido à meia-vida mais longa. As plaquetas devem ser transfundidas pelo menos 12-24 horas após a última dose de ticagrelor. As indicações para restaurar a função plaquetária no cenário de sangramento são controversas. As transfusões de plaquetas podem colocar o paciente em risco de trombose do *stent*, e uma análise de risco-benefício deve ser realizada antes de tomar essa decisão.

A ponte com HNF ou HBPM tem efeitos relativamente menores nas plaquetas e não é recomendada. A ponte com inibidores de glicoproteína IIb / IIIa de ação curta pode ser considerada no período de abstinência de antagonistas do receptor ADP, mas não mencionada nas últimas diretrizes da *Canadian Cardiovascular Society*.

Ticagrelor

Diferente do clopidogrel e do prasugrel, o ticagrelor é um antagonista não competitivo reversível do subtipo P2Y₁₂ do receptor ADP, levando à inibição reversível das plaquetas. Sua meia-vida é de 7-9 horas.

Prasugrel

Prasugrel inibe específica e irreversivelmente o subtipo P2Y₁₂ do receptor ADP, levando à inibição irreversível das plaquetas. Tem meia-vida de 7 horas.

O manejo do clopidogrel, ticagrelor e prasugrel no perioperatório encontra-se no Quadro 7.6.

Quadro 7.6 – Manejo do clopidogrel, ticagrelor e prasugrel no perioperatório

Cirurgia	Tempo de descontinuação	
	Clopidogrel e Ticagrelor	Prasugrel
Cirurgia não cardíaca eletiva com <i>stent</i> coronariano há menos de 1 mês	Postergar a cirurgia	
Cirurgia não cardíaca eletiva com <i>stent</i> coronariano farmacológico há menos de 3 meses	Postergar a cirurgia	
Cirurgia não cardíaca semiurgente com <i>stent</i> coronariano há menos de 1 mês	Postergar a cirurgia	
Cirurgia não cardíaca eletiva com <i>stent</i> coronariano há mais de 1 mês	5-7 dias	7-10 dias
Cirurgia não cardíaca eletiva com <i>stent</i> coronariano há mais de 3 meses	5-7 dias	7-10 dias
Cirurgia não cardíaca semiurgente com <i>stent</i> coronariano farmacológico há mais de 1 mês	5-7 dias	7-10 dias
SCA que exige RM semiurgente	Mínimo de 48-72 horas	5 dias
Síndrome coronariana aguda que requer revascularização miocárdica eletiva	5 dias	7 dias
Procedimentos menores com baixo risco de sangramento	Continuar no perioperatório	
Reinício	Tempo	
Cirurgia não cardíaca	Reinicie a dose de manutenção após a cirurgia, assim que for considerada segura pelo cirurgião	

SCA – síndrome coronariana aguda; RM – revascularização miocárdica.

Fonte: Os autores, 2020.

Vacinação

Nenhuma medida específica é indicada para o manejo dos agentes anticoagulantes e antiplaquetários em relação à vacinação.

Bibliografia consultada

Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):871-98.

Douketis JD. The 2016 American College of Chest Physicians treatment guidelines for venous thromboembolism: a review and critical appraisal. *Intern Emerg Med.* 2016;11(8):1031-5.

Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):17-32. Erratum in: *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1735.

El-Dabh C, Nero J, Goubran H. Perioperative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. In: Goubran Messiha H, Ragab G, Hassouna S (eds). *Precision anticoagulation medicine: a practical guide.* Springer Nature Switzerland AG; 2020.

Keeling D, Tait RC, Watson H, British Committee for Standards in Haematology. Perioperative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol.* 2016;175(4):602-13.

Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation.* 2016;134(10):e123-55. Erratum in: *Circulation.* 2016;134(10):e192-4.

Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging anticoagulation: primum non nocere. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(12):1392-403.

Conduta no Sangramento em Pacientes sob Uso de Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários



**Pedro Paulo Nogueres Sampaio¹ e
João Roquette Fleury da Rocha²**

¹ Mestrado em Cardiologia pela UFRJ
Coordenador do Serviço de Cardiologia do Hospital Samaritano

² Médico cardiologista do Hospital Samaritano

Introdução

Na doença aterosclerótica, como no caso da doença arterial coronariana (DAC) aguda ou crônica, da doença cerebrovascular (DCV), da doença carotídea e da doença arterial periférica (DAP), a terapia antitrombótica, associada ou não a terapias de revascularização, tem grande importância terapêutica.

Fármacos antiplaquetários e anticoagulantes de alta potência permitem a redução de desfechos isquêmicos e embólicos, além de proporcionar melhores resultados e menores complicações da terapia de reperfusão. Entretanto conferem maior risco hemorrágico a esses pacientes, principalmente em idosos e portadores de insuficiência renal.

Ensaio clínicos randomizados têm evidenciado uma incidência de sangramentos maiores em torno de 1-8% em 30 dias nos pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) e dupla-terapia antiplaquetária (DTAP); e em torno de 2-5% anualmente em pacientes portadores de fibrilação atrial (FA) em tratamento com anticoagulantes orais (ACO). Tal complicação consiste em fator de risco independente para morbimortalidade a curto e a longo prazo nesses pacientes.

Sangramentos relacionados aos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários representam na prática clínica diária um importante e difícil problema, como exemplo, o fato de que cerca de 5% dos pacientes que procuram um pronto-socorro por quadros traumáticos estão em uso de ACO.

Classificação do sangramento

Um grande desafio no contexto dos sangramentos associados aos fármacos antiagregantes e anticoagulantes consiste na classificação e adequada estratificação de risco desses eventos. Diferentemente de desfechos isquêmicos, as complicações hemorrágicas apresentam diversas classificações, o que dificulta a comparação entre os resultados observados nos ensaios clínicos dos diferentes medicamentos.

Dentre as inúmeras classificações, a *Bleeding Academic Research Consortium* - BARC (Quadro 8.1) tem sido frequentemente empregada por apresentar correlação com mortalidade em 1 ano. Além dessa, as clássicas definições oriundas dos estudos TIMI e GUSTO (Quadro 8.2) foram utilizadas em diversos ensaios clínicos dos fármacos em questão.

Independente da classificação utilizada, alguns aspectos são essenciais para definição de gravidade diante de um quadro de sangramento associado ao uso de antiplaquetários e/ou anticoagulantes. A instabilidade hemodinâmica definida pela presença de níveis de pressão arterial sistólica (PAS) inferiores a 90 mmHg, uma queda na PAS superior a 40 mmHg em relação a valores basais ou a presença de hipotensão postural (queda na PAS ≥ 20 mmHg e/ou na PAD ≥ 10 mmHg) são sinais clínicos de maior gravidade com potencial risco de morte. O aumento da frequência cardíaca, que costuma ser a alteração mais precocemente observada, e a redução do volume urinário (abaixo de 0,5 mL/kg/h) também podem ser utilizados na caracterização da instabilidade hemodinâmica.

De modo geral, costuma-se dividir os sangramentos em leves (como equimoses, epistaxes, sangramentos de mucosas, hematúria, hemoptise, metrorragia), moderados (sangramento de trato gastrointestinal, genitourinário ou respiratório com perda sanguínea < 2 g/dL de Hb ou necessitando hemotransfusão) e graves (quando cursam com perda ≥ 2 g/dL ou transfusão de ≥ 2 concentrado de hemácias), os quais podem ser potencialmente fatais (instabilidade hemodinâmica ou hemorragia intracraniana ou intramedular).

Quadro 8.1 – Classificação de sangramento BARC

Tipo 0	Ausência de sangramento
Tipo 1	Sangramento menor, sem necessidade de cuidados médicos ou internação
Tipo 2	Sangramento que necessite de avaliação médica de urgência, intervenção não cirúrgica ou internação, e que não preencha critérios para tipo 3, 4 ou 5
Tipo 3	
3a	Sangramento associado à queda de Hb entre 3-5 g/dL ou necessidade de hemotransfusão
3b	Sangramento associado à queda de Hb ≥ 5 g/dL, tamponamento cardíaco, necessidade de intervenção cirúrgica para controle do sangramento (exceto se dental, nasal, cutânea ou hemorroidária) ou necessidade de medicamento vasoativo
3c	Hemorragia intracraniana (HIC) (exceto transformação hemorrágica de evento isquêmico ou microsangramentos), hemorragia intramedular ou hemorragia intraocular com comprometimento visual
Tipo 4	Sangramento associado a CRVM: hemorragia intracraniana e/ou transfusão de ≥ 5 concentrados de hemácias nas primeiras 48 horas de PO, necessidade de reabordagem cirúrgica para controle de sangramento, sangramento pelos drenos ≥ 2 L em 24 horas
Tipo 5	Sangramento fatal
5a	Provável: suspeita clínica não confirmada por imagem ou autopsia
5b	Definido: sangramento ativo ou documentado por imagem ou autopsia

CRVM – cirurgia de revascularização miocárdica; BARC – *Bleeding Academic Research Consortium*; PO – pós-operatório; Hb – hemoglobina.

Fonte: adaptado de Mehran et al, 2011.

Quadro 8.2 – Classificações de sangramento TIMI e GUSTO

TIMI	Maior	HIC ou \downarrow Hb \geq 5 g/dL ou Hto \geq 15%
	Menor	Sangramento com \downarrow Hb \geq 3 g/dL e/ ou Hto \geq 10% Sem sangramento detectado + \downarrow Hb \geq 4 g/dL e/ ou Hto \geq 12%
	Mínimo	Qualquer sangramento com \downarrow Hb $<$ 3 g/dL e/ ou Hto $<$ 9%
GUSTO	Grave	HIC ou comprometimento hemodinâmico e necessidade de intervenção
	Moderado	Sangramento com hemotransfusão sem instabilidade hemodinâmica
	Leve	Sem critérios para grave ou moderado

HIC – hemorragia intracraniana; Hb – hemoglobina; Hto – hematócrito.

Fonte: adaptado de Mehran et al., 2011.

Localização do sítio hemorrágico

Os sinais e sintomas sugestivos da localização do sangramento devem ser pesquisados de forma rápida e sistemática na avaliação do paciente com sangramento maior devido ao risco de complicações graves e óbito.

A hemorragia intracraniana e os sangramentos em outras localizações do sistema nervoso central (intramedular, intraocular), assim como os sangramentos de localização torácica, abdominal, retroperitoneal, articular e musculares extensos são considerados sítios de alto risco, uma vez que podem cursar com complicações graves e necessitar de abordagem cirúrgica.

Os sangramentos podem se apresentar com as seguintes manifestações clínicas:

- HIC: cefaleia intensa com mudança de padrão ou de início recente, vômitos, rebaixamento do nível de consciência, alterações visuais, fraqueza motora, afasia, ataxia, vertigem, convulsões.
- Hemorragia intraocular: dor monocular, alteração visual, cegueira, podendo levar à perda visual permanente.

- Hemorragia intramedular: dorsalgia, parestesia/parestesia de extremidades bilateral, incontinência urinária ou fecal, insuficiência respiratória, com possível evolução para paraplegia ou tetraplegia permanente.
- Tamponamento cardíaco: dispneia, taquipneia, taquicardia, turgência jugular, hipofonese de bulhas cardíacas, atrito pericárdico, com progressão para choque cardiogênico.
- Hemorragia torácica ou em via aérea: hemoptise, dispneia, hipoxemia, epistaxe, com risco de evolução para insuficiência respiratória.
- Hemorragia abdominal: dor abdominal, distensão abdominal. Nos casos de sangramentos gastrointestinal pode-se observar hematêmese ou melena.
- Hemorragia retroperitoneal: dor lombar ou abdominal e neuropatia femoral.
- Hemorragia muscular: dor, edema, palidez, parestesia, fraqueza, redução de pulsos, podendo acarretar síndrome compartimental, paralisia e necessidade de intervenção cirúrgica e até mesmo amputação.
- Hemorragia articular: artralgia, edema articular, redução de arco de movimento, chegando a cursar com dano articular irreversível.

Avaliação laboratorial

Nos pacientes em uso de antiagregantes e/ou anticoagulantes que apresentam sangramentos clinicamente relevantes, a realização de alguns exames laboratoriais é essencial para a avaliação complementar. Além do hemograma e das provas de coagulação, a avaliação da função renal e hepática são importantes para programação propedêutica e terapêutica associadas.

É importante ressaltar que valores de exames laboratoriais como hemoglobina e/ou hematócrito não devem prevalecer sobre a avaliação clínica, uma vez que, frequentemente, resultados iniciais podem estar falsamente elevados devido à hemoconcentração, sendo necessárias dosagens seriadas. A quantificação do número de plaquetas e a avaliação do grau de anticoagulação pelo tempo de atividade de protrombina (TAP

com INR), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de trombina (TT) e do fibrinogênio são fundamentais na tomada de decisão.

Na indisponibilidade de recursos avançados, como a dosagem do fator anti-Xa (utilizado na avaliação de pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos (DOAC), especificamente, aqueles que interferem na atividade do fator X ativado, como apixabana, rivaroxabana e edoxabana) e a tromboelastometria, a ação dos DOAC pode ser avaliada pelo TTPa e pelo TAP, ainda que de forma imprecisa.

O TT é altamente sensível a dabigatrana (mesmo em concentrações muito baixas), sendo assim um TT normal afasta níveis séricos clinicamente relevantes do fármaco. No entanto um TT alargado não é útil para essa discriminação. O TTPa aumentado sugere níveis séricos, no mínimo, terapêuticos, mas um TTPa normal não é capaz de descartar essa condição.

No caso dos DOAC que atuam por meio do fator anti-Xa, na indisponibilidade da dosagem deste, um resultado de TAP/INR alargado sugere níveis séricos clinicamente relevantes dessas medicações (com maior imprecisão no caso da apixabana), no entanto valores normais de TAP e/ou PTTa não excluem níveis terapêuticos dos fármacos.

Sangramentos associados à terapia antiagregante plaquetária

As evidências mais recentes sugerem que o risco hemorrágico relacionado à terapia antiplaquetária é proporcional à sua duração, com aumentos de 0,5% a 2% no risco absoluto de sangramentos maiores quando a DTAP ultrapassa 1 ano de duração, sem benefício na redução de eventos isquêmicos. Entretanto, a interrupção precoce da terapia antiagregante acarreta risco de eventos isquêmicos, estando inclusive associada de forma independente ao aumento da morbimortalidade.

No caso dos pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea (ICP), os sangramentos relacionados ao sítio de acesso vascular são responsáveis por 40% dos casos, enquanto dos 60% restantes, o trato gastrointestinal é o principal sítio. Os principais fatores de risco para sangramento nesses pacientes encontram-se no Quadro 8.3.

Quadro 8.3 – Fatores de risco associados a sangramento em pacientes submetidos à ICP

Via de acesso femoral	Baixo peso
Idade avançada	Sangramento prévio
Sexo feminino	Anemia
Doença renal crônica	Uso crônico de ACO

ICP – intervenção coronariana percutânea; ACO – anticoagulante oral.

Fonte: Os autores, 2020.

Sangramentos associados à anticoagulação

A anticoagulação possui inúmeras aplicações clínicas, e vem cada vez mais sendo utilizada, principalmente pelo desenvolvimento de fármacos mais seguros (alguns com fármacos reversores do efeito anticoagulante). Entretanto, é impossível promover a anticoagulação sem aumentar o risco de sangramentos.

Na tomada de decisão quanto à anticoagulação oral e os riscos de sangramento inerentes à terapia, utilizam-se escores de predição do risco de ocorrência de eventos tromboembólicos e de sangramentos, sendo os mais amplamente utilizados, de forma respectiva, o CHA₂DS₂-VASC e o HAS-BLED (já explicitados em capítulos prévios).

Além disso, algumas medidas realizadas no atendimento de pacientes em anticoagulação oral são fundamentais, como a orientação quanto à adesão terapêutica, ao uso adequado e à avaliação da utilização de outras medicações que podem interferir nos efeitos terapêuticos dos anticoagulantes.

No âmbito hospitalar, especialmente no contexto do tratamento de síndrome coronariana aguda (SCA) e do tromboembolismo venoso, assim como na sua prevenção quando relacionado à fibrilação atrial (FA) e em casos de oclusão arterial aguda, são encontrados certamente pacientes utilizando anticoagulação parenteral. Os medicamentos mais utilizados nesse contexto são a heparina não fracionada (HNF) em infusão intravenosa contínua com controle pelo PTT e heparina de baixo peso molecular

(HBPM), mais comumente, enoxaparina por via subcutânea, cuja dose deve ser ajustada pela faixa etária (>75 anos) ou na presença de insuficiência renal (taxa de filtração glomerular ≤ 30 mL/min). A falha na prescrição de doses adequadas pode suscitar eventos hemorrágicos importantes.

Manejo das complicações hemorrágicas

Conduta nos sangramentos menores

Sangramentos menores habitualmente são manejados com medidas locais como compressão mecânica e terapia térmica com gelo, sem necessariamente levar à interrupção da terapia antiplaquetária ou anticoagulante, assim como não se recomenda reverter a anticoagulação de forma rotineira. Os antiplaquetários, de forma geral, são mantidos.

É importante estabelecer alguns aspectos para definir a interrupção dos ACO. Dentre eles, avaliar a adequação dos níveis terapêuticos da anticoagulação, se existe programação de procedimento invasivo, se ocorreu alguma mudança recente no risco hemorrágico e se, de acordo com o local de sangramento e sua e da gravidade há necessidade de interrupção. Além disso, deve-se ponderar se o paciente já apresenta anemia prévia, fragilidade ou condições agudas que justifiquem tratamento. Por fim, é necessário considerar a probabilidade de sangramento crônico em sítio de alto risco (como hematoma subdural após um trauma cranioencefálico).

Em qualquer uma dessas situações deve-se suspender, ainda que temporariamente, os ACO e ponderar se é seguro suspender a terapia antiplaquetária. Caso a anticoagulação oral seja suspensa, deve-se retomá-la assim que o risco hemorrágico aumentado se resolva.

Conduta nos sangramentos moderados

Nos casos de sangramento moderado, geralmente se opta por interromper os ACO e, no caso do uso de antagonistas da vitamina K (AVK), realizar reversão com vitamina K, exceto em pacientes com alto risco trombótico. Em relação aos antiplaquetários, deve-se substituir DTAP por monoterapia, preferencialmente com inibidores da P2Y₁₂. As outras medidas descritas para os casos leves também são recomendadas.

Conduta nos sangramentos graves

Nos casos graves, a conduta deve consistir em estabilização clínica por meio da garantia de via aérea, ressuscitação volêmica e suporte hemodinâmico farmacológico, conforme a necessidade do paciente. A utilização dos agentes reversores é indicada quando disponível, porém não deve ser o foco no atendimento inicial, no qual se prioriza o controle do sangramento com medidas hemostáticas e a estabilidade hemodinâmica.

A presença de discrasias sanguíneas potencialmente reversíveis com a administração de protamina, plasma fresco congelado (PFC), vitamina K, complexo protrombínico (CPT) ou concentrado de plaquetas (CP) deve ser pesquisada. Além disso, a correção de fatores que perpetuam tais discrasias sanguíneas como hipotermia e acidose deve fazer parte do manejo nesses casos.

A transfusão de concentrado de hemácias (CH) deve ser evitada em pacientes hemodinamicamente estáveis sem sangramentos importantes e com hematócritos $>25\%$ ou hemoglobina $>8\text{ g/dL}$, sendo o limiar para transfusão modificado para 7 g/dL nos pacientes sem DAC. Nos casos em que houver necessidade de hemotransfusão maciça $\geq 3\text{ CH}$ é importante a mensuração do cálcio sérico e correção da hipocalcemia, caso indicado.

A transfusão de CP deve ser feita quando a contagem plaquetária for $<50000\text{ k}/\mu\text{L}$, não sendo recomendado transfusão de plaquetas de rotina nos pacientes em uso de antiplaquetários, inclusive em casos graves como na HIC, com evidências de aumento de mortalidade nos pacientes que são submetidos a essa terapêutica; e a transfusão de crioprecipitado deve ser instituída nos casos com fibrinogênio $<100\text{ mg/dL}$.

Nos pacientes em uso de HNF, interrompe-se a infusão e administra-se 1 mg de protamina para cada 100 U de HNF, considerando-se para o cálculo a quantidade de HNF administrada nos últimos 60 minutos. No caso de HBPM, se a última dose de enoxaparina tiver sido feita há <8 horas, utiliza-se 1 mg de protamina para cada 1 mg de enoxaparina. Caso a última dose tenha sido fornecida há >8 horas, tal proporção passa para $0,5\text{ mg}$ de protamina para cada 1 mg de enoxaparina. Ressalta-se que a protamina deve ser administrada em infusão lenta, não excedendo 20 mg/minuto (e a dose total não deve ultrapassar 50 mg em 10 minutos).

Antagonistas da vitamina K (AVK)

Nos pacientes em anticoagulação com AVK, há algumas opções para a reversão da ação medicamentosa. O agente reversor específico consiste em preparações com vitamina K, podendo ser administrada de forma intravenosa (efeito mais previsível e rápido – 4-6 horas – na redução do INR) ou por via oral (redução em 18-24 horas, usualmente nos casos sem sangramento ativo), não sendo recomendada a administração por via subcutânea (absorção errática e imprevisível) ou intramuscular (risco de formação de hematoma).

As reações anafiláticas, comuns previamente, não são mais observadas com as preparações atuais. O maior empecilho da vitamina K está no fato de não promover correção imediata da coagulopatia, sendo necessário uso adicional de outros agentes.

As doses habitualmente empregadas irão depender do contexto clínico associado ao uso de AVK, assim como do valor de INR. Nos pacientes sem sangramento ativo, com INR entre 4,5 e 10, sugere-se interromper o AVK por 1-2 doses e dosar INR diário até a correção; se o INR estiver >10, suspende-se o AVK, administra-se 2,5 mg a 5 mg de vitamina K por via oral e acompanha-se diariamente o INR, com retorno do AVK em doses menores quando o INR retornar à faixa terapêutica.

O CPT contém fatores de coagulação dependentes de vitamina K purificados de plasma humano, podendo conter o fator II, IX e X (formulação 3F) ou os fatores II, VII, IX, X, proteína C e S (formulação 4F), não necessitando de compatibilidade ABO e podendo ser estocado em temperatura ambiente como pó liofilizado, permitindo a rápida disponibilidade para o uso.

As doses recomendadas consideram o valor de INR e o peso do paciente, não devendo ultrapassar 5000 U em pacientes com ≥ 100 kg. Assim sendo, nos pacientes cujo INR se encontra entre 2-4, utiliza-se 25 U/kg; quando entre 4-6, fornecer 35 U/kg, e nos casos em que o INR estiver >6, administrar 50 U/kg.

Na indisponibilidade de CPT, deve-se utilizar PFC. O PFC contém não só fatores da coagulação dependentes de vitamina K como também outros fatores e proteínas, sendo portanto considerado agente reversor não

específico. Além disso, necessita de compatibilidade ABO e manejo térmico para evitar hipotermia no paciente, fazendo com que, habitualmente, a transfusão de PFC dure ao menos 90 minutos.

Em comparação ao PFC, o CPT possui aproximadamente 25 vezes mais fatores de coagulação dependentes de vitamina K, e o risco de eventos tromboembólicos são similares.

A dose adequada de PFC para reversão de AVK, considerando a concentração de fatores de coagulação, deveria ser 15-30 mL/kg. Entretanto pelos grandes volumes que seriam necessários, a dose habitualmente usada na prática é 10-15 mL/kg (por exemplo: em um paciente de 70 kg seriam necessários 1050 mL que equivalem aproximadamente a 4 U de PFC).

Os efeitos adversos associados ao uso de PFC, além da sobrecarga hídrica, são as reações alérgicas e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, as quais não são observadas com o CPT.

Inibidores diretos da trombina (dabigatrana)

Dentre os DOAC, a dabigatrana possui agente reverso específico, denominado idarucizumab (anticorpo monoclonal), o qual apresenta afinidade pela dabigatrana cerca de 350 vezes maior que a afinidade do fármaco pela trombina. Na dose de 5 g do medicamento, alcança-se reversão completa do efeito anticoagulante em cerca de 4 horas, tempo médio para interrupção do sangramento.

Devido ao alto custo e à ainda baixa disponibilidade no Brasil, recomenda-se o uso de CPT em doses elevadas (50U/kg) até a dose máxima de 4000 U, podendo ainda ser realizada hemodiálise (especialmente nos pacientes com disfunção renal), assim como utilizar carvão ativado na dose de 50 g caso a última dose tenha sido administrada nas últimas 2-4 horas.

Inibidores diretos do fator Xa (apixabana, rivaroxabana, edoxabana)

Inibidores diretos do fator Xa, como o andexanet (proteína recombinante do FXa, sem atividade biológica), não se encontram disponíveis no mercado brasileiro. Nesse caso, a suplementação de fatores de coagulação

com CPT (um agente inespecífico nessa situação), é sugerida como opção terapêutica razoável para reversão de emergência em pacientes com sangramentos graves, sendo a dose preconizada de 50 U/kg. Se a última administração do anticoagulante tiver ocorrido nas últimas 2-4 horas também se recomenda uso do carvão ativado.

Situações especiais

Nos pacientes com disfunção renal grave, recomenda-se avaliação da atividade anticoagulante para auxiliar na tomada de decisão, considerando que há maior risco de sangramento por disfunção plaquetária associada à uremia. Existe benefício na administração de desmopressina (DDAVP) ou crioprecipitado, além da realização de terapia renal substitutiva por meio de hemodiálise.

Existem algumas particularidades no manejo do sangramento grave nos pacientes com disfunção hepática grave. Como exemplo: a dosagem de INR e PTTa pode não ser confiável, o uso de PFC nos portadores de hipertensão portal e/ou varizes esofagianas pode aumentar a pressão portal devido ao grande volume administrado e exacerbar sangramentos nesse sítio; também o uso de DOAC, cujo mecanismo de ação depende da inibição do fator Xa, não foi amplamente estudado nessa população específica por possuir metabolismo hepático parcial.

Outra situação comum na prática clínica é o paciente com indicação de ACO e DTAP concomitantes. Existe respaldo para uma estratégia quando se avalia o risco hemorrágico e o risco isquêmico e utiliza-se terapia dupla ou tripla por cerca de 30 dias e depois se mantém clopidogrel e um anticoagulante (posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2019). Como alternativa, pode-se utilizar a estratégia proposta pelo estudo AUGUSTUS (descrita em capítulo prévio).

Retorno à terapia antitrombótica

Na maioria dos casos, existe benefício no retorno dos ACO após um evento hemorrágico. Persistindo a indicação, deve-se ponderar risco e benefício da terapia, compartilhando a decisão com o paciente.

Nos pacientes com alto risco trombotico, recomenda-se retornar a anticoagulação oral independente da presença de alto risco hemorrágico. Tais condições consistem em prótese valvar mecânica associada à FA, à insuficiência cardíaca ou a acidente vascular encefálico (AVE) ou ataque isquêmico transitório (AIT), especialmente nos últimos seis meses; FA valvar, com $CHA_2DS_2-VASc \geq 6$, ou com AVE/AIT nos últimos três meses; tromboembolismo venoso (TEV) nos últimos três meses, recorrente ou associado à neoplasia; TEV prévio com interrupção de anticoagulação oral; trombo no ventrículo ou no átrio esquerdos; e dispositivo circulatório de assistência ventricular esquerda.

A determinação do momento ideal para retorno dos ACO visa a garantir segurança aos pacientes. Nos casos de sangramento do TGI, sugere-se reiniciar anticoagulação oral, uma vez que a hemorragia esteja sob controle, idealmente após sete dias. Na HIC recomenda-se aguardar quatro semanas até o retorno dos ACO. Nos casos em que se realiza cirurgia de urgência, deve-se reconciliar os ACO o mais breve possível, habitualmente aguardam-se 24 horas em cirurgias de baixo risco de sangramento e 48-72 horas nas cirurgias de alto risco hemorrágico.

Em conclusão, os sangramentos relacionados à terapia antitrombótica são situações frequentes na prática clínica de qualquer especialidade e influencia diretamente nos desfechos de morbidade e mortalidade. O reconhecimento dos sinais de gravidade, a identificação de fatores predisponentes, o uso de exames complementares para avaliação, assim como o manejo adequado são essenciais para todo médico em qualquer nível de atenção.

As recomendações das diretrizes não devem sobrepujar o julgamento clínico. A decisão deve ser sempre individualizada analisando-se o risco, o benefício e os recursos disponíveis. A Figura 8.1 apresenta um fluxograma do manejo de sangramentos.

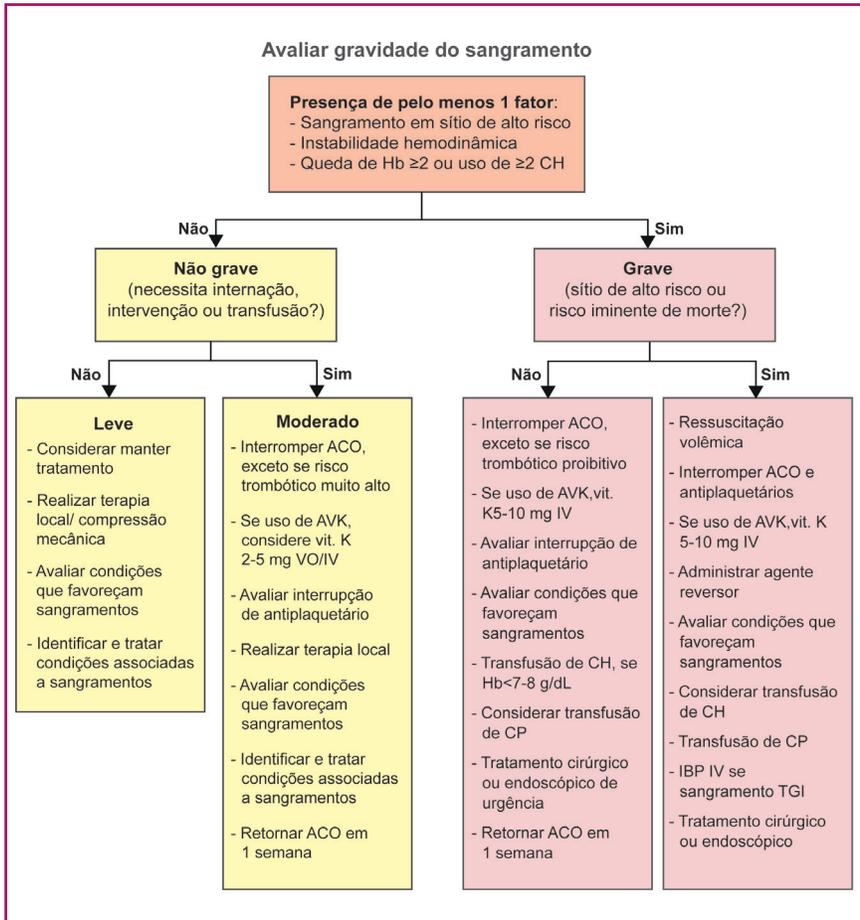


Figura 8.1 – Fluxograma do manejo nos sangramentos relacionados à terapia antitrombótica

Hb – hemoglobina; CH – concentrado de hemácias; ACO – anticoagulação oral; AVK – antagonista de vitamina K; VO – via oral; IV – intravenosa; CP – concentrado de plaquetas; IBP – inibidor de bomba de prótons; TGI – trato gastrointestinal.

Fonte: Os autores, 2020.

Bibliografia consultada

Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(2):312-8.

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.

Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-24.

Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.

Serrano CV Jr., Soeiro AM, Leal TCAT, Godoy LC, Biselli B, Hata LA, et al. Posicionamento sobre antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):111-34.

Silva K, Myat A, Cotton J, James S, Gershlick A, Stone GW. Bleeding associated with the management of acute coronary syndromes. *Heart*. 2017;103(7):546-62.

Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3042-67.

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60.

Este manual foi elaborado em 16 x 22 cm,
fonte Palatino 10/11 pt e
DIN 12/14 pt
Rio de Janeiro, setembro de 2020



Apoio



Realização

