

Anticoagulação em pacientes hospitalizados

Anticoagulation in hospitalized patients

Diego V. Clé^{1,3,4}, Andréa A. Garcia^{3,5}, Denise M. Brunetta^{2,3,4}, Pedro V. Schwartzmann^{1,4}, Julio C. Moriguti⁵

RESUMO

Os eventos tromboembólicos, principalmente o tromboembolismo venoso, crescem importante morbidade e mortalidade e representam a segunda causa mais comum de complicações em pacientes hospitalizados. A anticoagulação é o tratamento padrão nestes casos, porém frequentemente seu manejo é complexo e requer conhecimento adequado tanto da farmacologia das drogas quanto da fisiologia da coagulação.

Este artigo revê alguns pontos essenciais para quem lida com esses eventos e fornece noções práticas do manejo dos antagonistas da vitamina K e dos anticoagulantes parenterais.

Palavras-chave: Anticoagulantes. Manejo Clínico. Pacientes Internados.

Introdução

Os eventos tromboembólicos, tanto arteriais quanto venosos, são frequentes na prática médica e particularmente uma preocupação no ambiente hospitalar, já que correspondem a uma das maiores causas de morbidade e mortalidade, atualmente.¹

A incidência do tromboembolismo venoso (TEV) nos EUA é de aproximadamente 71 a 120:100000 pessoas/ano na população geral (aproximadamente 0,1%)^{2/5}, e mais de 100 vezes maior em pacientes hospitalizados², sendo responsável por cerca de 300.000 mortes, anualmente⁶, com custo médio ao sistema de saúde variando de US\$9.805 a US\$14.822 por internação.⁷

Sem a realização de profilaxia, o TEV incide em cerca de 10-40% dos pacientes hospitalizados por situações clínicas gerais ou cirurgia geral, e em 40-60% dos pacientes submetidos às cirurgias ortopédicas maiores.⁸

Nos EUA, o TEV pós-operatório corresponde à segunda causa mais comum de complicação e de aumento de dias de internação.⁸

Assim, dado a grande prevalência e alta morbidade associada às tais doenças, é imperativo que tanto o médico generalista, quanto o mais especializado, conheça os princípios e saiba manejar adequadamente a anticoagulação, pedra fundamental no tratamento e prevenção dos fenômenos tromboembólicos.

1 Ex-Médico Assistente da Clínica Médica do Hospital Estadual de Ribeirão Preto.

2 Médico Assistente da Área de Clínica Médica do Hospital Estadual de Ribeirão Preto.

3 Médico Assistente do Hemocentro de Ribeirão Preto.

4 Pós-graduando da Área de Clínica Médica da FMRP-USP.

5 Doutora em Clínica Médica pela Área de Clínica Médica da FMRP-USP.

6 Diretor de Atividades Clínicas do Hospital Estadual de Ribeirão Preto e Professor Livre-Docente da Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria da FMRP-USP.

Correspondência:
Julio Cesar Moriguti
Hospital Estadual de Ribeirão Preto
Av. Independência, 4750.
14026-160 - Ribeirão Preto/SP
Telefone: 16-3602-7100.

Fisiologia da coagulação

A hemostasia é o processo de formação de um trombo em local de lesão vascular, e é composta pela sequência de eventos que envolvem vaso sanguíneo, fator de von Willebrand, plaquetas, proteínas da coagulação, anticoagulantes naturais e sistema fibrinolítico.⁹

Quando há lesão vascular, inicialmente ocorre vasoconstricção local na tentativa de interromper o sangramento. A seguir, a exposição aos diversos elementos subendoteliais, como o colágeno, leva à ativação e adesão plaquetária, mediada pelo fator de von Willebrand (FVW).

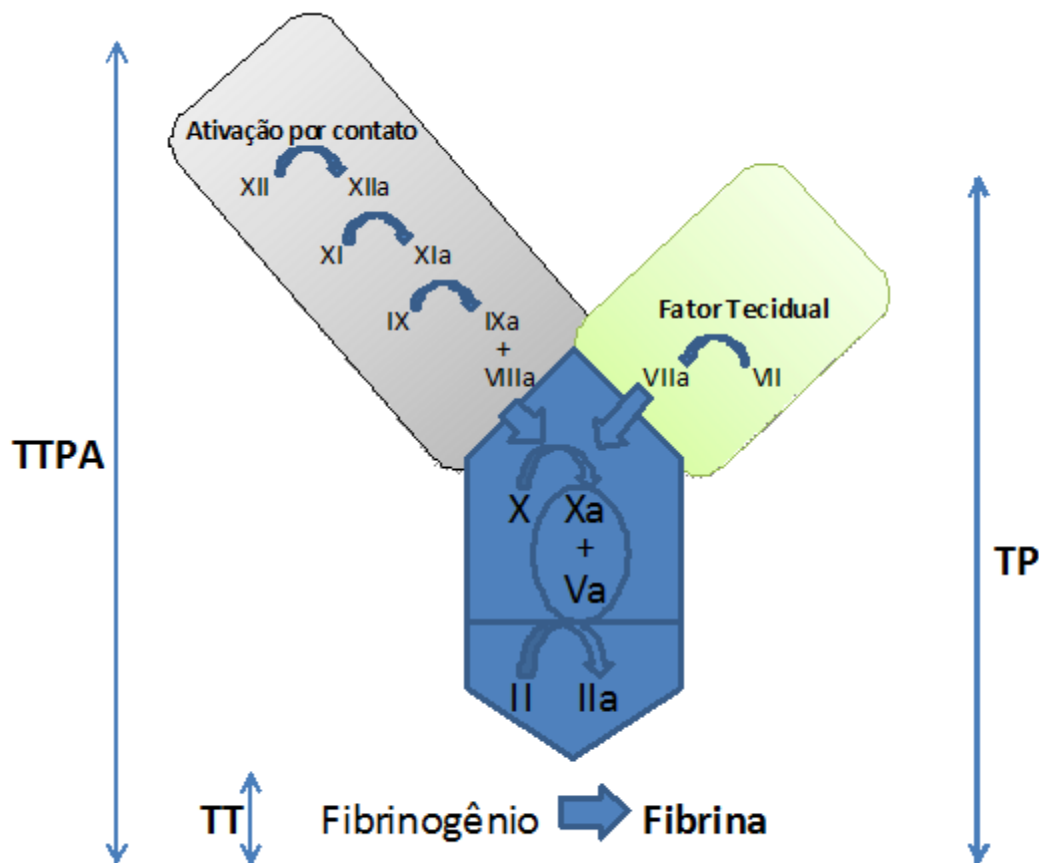
O FVW é um multímero glicoprotéico produzido pelas células endoteliais e megacariócitos e uma de suas funções é realizar a "ponte" entre o colágeno e a plaqueta. Quando há lesão endotelial o FVW liga-se ao colágeno exposto por meio de um receptor específico e à glicoproteína Ib/V/IX na superfície plaquetária pelo outro receptor, permitindo assim que haja adesão e ativação de plaquetas ao local de dano vascular. Forma-se, então, o trombo plaquetário, cujo efeito

hemostático é transitório e necessita da ativação dos fatores de coagulação e consequente produção de fibrina para estabilizar o coágulo.

Os três componentes, vaso sanguíneo, plaqueta e FVW constituem o que denominamos hemostasia primária.

Nos anos 60, dois grupos de bioquímicos propuseram um modelo da coagulação no qual cada fator da coagulação conhecido comportava-se como pró-enzima que podia ser convertida em enzima ativa (proteínase) e clivar (ativar) outro fator subsequente e, em uma sucessão desses eventos, como em "cascata" ^{10,11}, levar a formação final da fibrina.

Com a observação de que alguns dos fatores da coagulação comportavam-se apenas como cofatores e não enzimas propriamente ditas, surgiu a divisão da "cascata" da coagulação em "via intrínseca", na qual todos os fatores estão presentes no intravascular; "via extrínseca", que necessita do fator tecidual para sua ativação, extrínseco ao sangue circulante; e "via comum" ¹², na convergência das duas anteriores (Figura 1).



*A sigla "a" após cada fator da coagulação corresponde à forma ativada do fator.

Figura 1: Visão geral dos testes de triagem da coagulação

Tal divisão, atualmente, tem papel apenas didático na compreensão do funcionamento dos diversos testes de triagem da coagulação (tempo de protrombina-TP, tempo de tromboplastina parcial ativado-TTPA e tempo de trombina-TT). As vias intrínseca e extrínseca não operam independentes ou isoladamente, como sugerido no esquema em "cascata".

Sabe-se que há interação complexa entre os diversos fatores da coagulação e o novo modelo, baseado na importância das células (plaquetas, células que expressam fator tecidual, etc.) na iniciação e controle do processo de hemostasia é mais aceito atualmente¹³. (Figura 2), e pode ser dividida em três etapas sobreponíveis distintas: iniciação, amplificação e propagação^{12/15}.

Iniciação

Todo o processo da coagulação é iniciado, fisiologicamente, pelo fator tecidual (FT), que é uma proteína trans-membrana expressa, na maioria das vezes e em condições normais, nas células do extravascular (ex. fibroblastos), porém expresso também por monócitos e células endoteliais em resposta a inflamação^{12,13}.

Após dano ao endotélio, há contato do plasma, que contém fator VII, com células que expressam FT em suas membranas. O fator VII liga-se ao FT na superfície destas células e torna-se protease ativada (VIIa). A ligação FT e FVIIa é capaz de clivar e ativar outros fatores, como IX (que será importante nas fases subsequentes) e X.

O fator X ativado (Xa) também ligado a superfície da célula que expressa FT, juntamente com seu cofator, o fator Va, forma o complexo "protrombinase" que é capaz de clivar e ativar o fator II (protrombina) em IIa (trombina)¹³.

A trombina (IIa) é a principal enzima no processo de coagulação, clivando o fibrinogênio (fator I) em fibrina, que, juntamente com as plaquetas, é quem forma o trombo impermeável, evento final da hemostasia. Além disso, a trombina leva à ativação plaquetária e de outros fatores da coagulação.

Contudo, apenas pequena quantidade de trombina (IIa) é formada na fase de iniciação, suficiente, porém, para ativar, nas fases subsequentes deste processo, outros fatores importantes da coagulação, incluindo plaquetas, FV, FVIII, VIX e FXI^{12,13}.

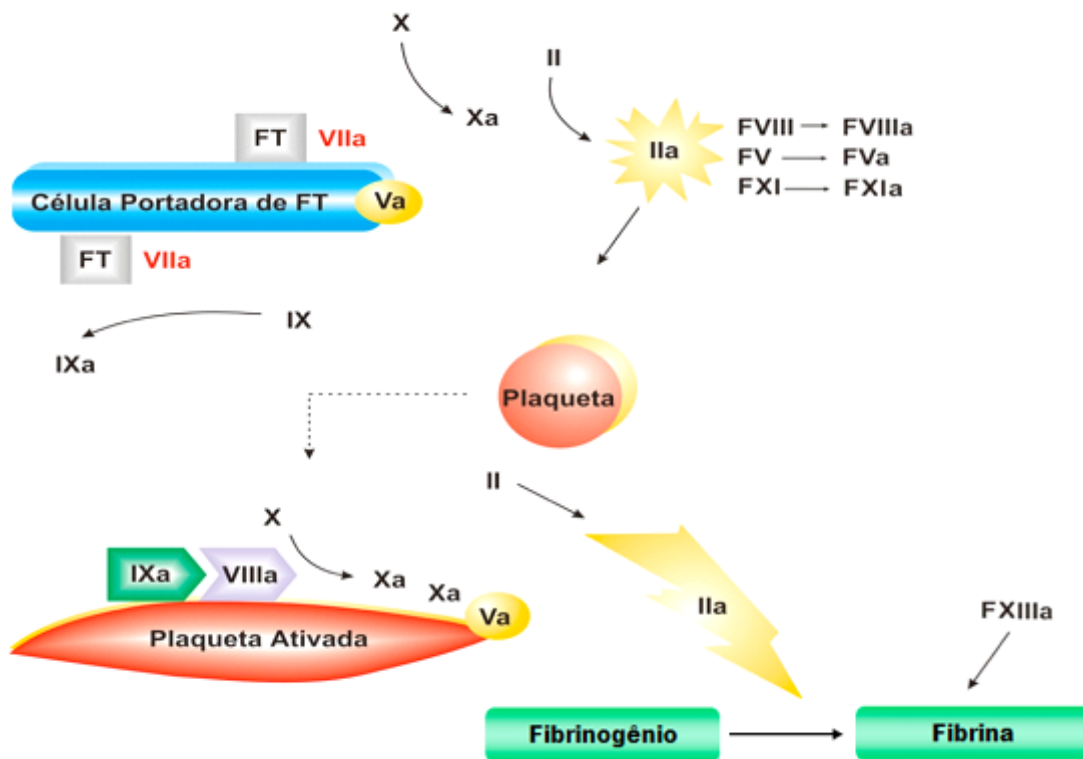


Figura 2: Visão atualizada do processo de coagulação.

Adaptado com permissão de: Oliveira LCO. Risco Trombótico em familiares de portadores das mutações Fator V Leiden e Fator II G20210A.²²

Amplificação

As pequenas quantidades de trombina geradas na fase anterior levam à ativação plaquetária e consequente ligação destas ao local da lesão e aproximação às células que expressam FT; e à clivagem do FVW ligado ao fator VIII e consequente ativação do fator VIII.

O Fator de von Willebrand dissociado do FVIII promove adesão e agregação adicional de plaquetas ao local de lesão.

Nesta fase também, o FXI é ativado em FXIa pela trombina gerada na fase anterior^{12,13}.

Propagação

Grande quantidade de plaquetas é recrutada ao local de dano tecidual na fase anterior e a fase de propagação ocorre na superfície destas.

O fator IXa formado durante a fase de iniciação liga-se, na superfície das plaquetas, ao FVIIIa, produzindo o complexo fator IXa/VIIIa, que será essencial à geração de mais trombina. Quantidades adicionais de FIXa são fornecidas pela ação do FXIa (ativado pela trombina na fase anterior) presente na superfície plaquetária.

O complexo fator IXa/VIIIa leva à ativação do fator Xa, que juntamente com o fator Va (complexo "protrombinase") gera grande quantidade de trombina e consequente de fibrina, necessária à formação do trombo estável.

Essa trombina produzida catalisa a ativação plaquetária, a formação de fator IXa/VIIIa e consequentemente mais trombina é gerada, num fenômeno cíclico^{12,13}.

Testes de triagem da coagulação

Para avaliação da coagulação utiliza-se o plasma pobre em plaquetas (PPP) obtido a partir do sangue total colhido na presença de anticoagulante, o citrato de sódio, em proporções padronizadas (9 partes de sangue total para 1 parte de anticoagulante, em condições de hematócrito dentro dos valores da normalidade). A coleta deve ser a menos traumática possível e com o mínimo de estase venosa, pois a própria punção leva à exposição de fator tecidual, capaz de ativar a coagulação.⁹ Os tubos deverão ser de plástico para também se evitar a ativação dos fatores da coagulação, possível de ser causada pelo vidro.

Os exames mais utilizados para a triagem da coagulação são o tempo de protrombina (TP), tempo

de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e tempo de trombina (TT), e baseiam-se no tempo para a formação do coágulo de fibrina, que pode ser visualizado no tubo ou quantificado por fotometria.

O TP é o tempo para a formação do coágulo de fibrina após a adição de fator tecidual (tromboplastina - fator III) e cálcio ao tubo com plasma pobre em plaquetas (PPP), o que ocasiona ativação do fator VII, seguida da ativação do fator X, protrombina (fator II), e finalmente formação de fibrina (Figura 1). Como a tromboplastina contém fosfolípidos, tal teste é independente do número de plaquetas.

Dos cinco fatores de coagulação que influenciam o TP, três são vitamina K-dependentes (II, VII e X). Assim, é o teste de escolha para monitorização da anticoagulação com antagonistas da vitamina K16.

Para que ocorra padronização e o TP possa ser comparável com qualquer laboratório do mundo, se expressa seu resultado na forma de RNI ("Razão Normalizada Internacional" ou INR do inglês International Normalized Ratio) que é a divisão do tempo do paciente sobre o tempo do plasma controle normal do laboratório, elevado ao ISI (Índice de Sensibilidade Internacional) da tromboplastina utilizada. Cada tromboplastina tem seu ISI, comparando-a a uma padrão estabelecida pela Organização Mundial de Saúde - OMS.

O TTPA consiste na determinação do tempo de coagulação do PPP após a adição de ativador da fase de contato da coagulação (por exemplo, a sílica) e de cefalina, que substitui o fosfolípido da membrana plaquetária. É bastante sensível a concentração dos fatores da via "intrínseca" e da "via comum" (Figura 2), e é o teste de escolha para monitorização do uso da heparina não-fracionada (HNF), apesar de o TP também ser alterado com o uso da heparina, porém em menor intensidade.

O TT é obtido pela adição de trombina (fator IIa) ao PPP, de modo que o tempo de coagulação é influenciado pela concentração de fibrinogênio e inibidores da formação de fibrina.

Anticoagulantes orais

Os antagonistas da vitamina K, ou cumarínicos, têm sido os principais anticoagulantes orais (ACO) há mais de 60 anos. As principais e bem estabelecidas indicações para uso de ACO, baseadas em estudos clínicos bem conduzidos, encontram-se resumidas na Tabela 1.

Tabela 1
Indicações de Anticoagulantes Orais

- Prevenção primária e secundária do TEV
- Próteses valvares cardíacas
- Fibrilação atrial
- Pós-IAM para prevenção de TEV
- Redução de risco de IAMs recorrentes

TEV: Tromboembolismo venoso; IAM: Infarto agudo do miocárdio.

Adaptado de American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)⁸

Os fatores de coagulação II, VII, IX e X, chamados de fatores dependentes de vitamina K, são proteínas produzidas no fígado que necessitam passar por etapa de γ -carboxilação no resíduo de glutamato da região terminal N para poderem se ligar a cofatores e fosfolípidos e, assim, exercerem sua ação pró-coagulante. Tal carboxilação é realizada por enzima carboxilase que utiliza a vitamina K em sua forma reduzida como cofator. A vitamina K oxidada, resultante desta reação, pode ser reutilizada quando é reduzida novamente pela enzima vitamina K epóxido-redutase (VKER), o principal alvo dos cumarínicos.

Os ACO atuam inibindo esta última enzima, acarretando em produção de fatores dependentes de vitamina K parcialmente carboxilados ou descarboxilados, com atividade coagulante reduzida. Paralelamente, os ACO também inibem a carboxilação hepática das proteínas C, S e Z, que são os principais anticoagulantes naturais. Assim, têm um potencial pró-coagulante que deve ser levado em consideração.

O efeito antitrombótico dos ACO ocorre, principalmente, pela redução da atividade da protrombina (fator II). Assim, devido a meia-vida relativamente longa desse fator (60 a 72 horas quando comparado às 6 a 24 horas para os outros fatores dependentes de vitamina K), este efeito é alcançado em aproximadamente 6 dias¹⁷.

Manejo da anticoagulação oral

Em pacientes nos quais anticoagulação imediata é desejada (ex. TEV agudo), recomenda-se o início da varfarina em ambiente hospitalar concomitantemente com heparina não-fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), em doses

terapêuticas, por pelo menos 4-5 dias e até que o INR esteja na faixa terapêutica em duas medidas separadas por 24 horas, quando então, a heparina pode ser suspensa. Em pacientes com baixo risco trombotico (ex. fibrilação atrial) a varfarina pode ser iniciada em regime ambulatorial, sem a necessidade de heparina concomitante.⁸

A dose inicial de varfarina deve ser 5-10mg/dia em adultos e ≤ 5 mg/dia em pacientes idosos, desnutridos, com insuficiência cardíaca, doença hepática, em pós-operatório de cirurgia de grande porte ou que estejam usando medicação que conhecidamente aumenta a sensibilidade a varfarina (ex. amiodarona).⁸

Em pacientes internados, deve-se monitorizar a anticoagulação por meio do TP/INR, diariamente, iniciando-se após a segunda ou terceira dose, até que o valor terapêutico seja atingido por dois dias consecutivos. Passa-se, então, a monitorizar o TP/INR 2-3 vezes por semana, durante 1-2 semanas e, após, menos frequentemente, não ultrapassando uma vez a cada quatro semanas⁸.

O valor do INR terapêutico, para a maioria das situações, deve ser entre 2,0-3,0. Exceções podem ser feitas nos seguintes casos, quando se recomenda INR entre 2,5-3,5.⁸

- Válvula metálica mitral,
- Válvula metálica tipo bola-gaiola ou disco-gaiola,
- Pacientes com válvula metálica aórtica com outro fator de risco associado para TEV,
- Pacientes com válvula metálica e evento embólico prévio em vigência de ACO,
- Pacientes com valvopatia reumática e FA que tiveram embolia sistêmica ou trombo em átrio esquerdo em vigência de ACO
- Pacientes com anticorpo antifosfolípide com outro fator de risco para TEV ou com eventos tromboembólicos recorrentes em vigência de ACO

Quando o INR encontra-se abaixo dos valores terapêuticos, sem sangramentos significantes, recomenda-se aumentar a dose acumulada semanal de varfarina em 10-20%⁸ e monitorizar o INR mais frequentemente até que esteja estável.

A Tabela 2 resume as recomendações atuais, baseadas na 8ª edição do guia de práticas clínicas baseadas em evidências da ACCP (do inglês *American College of Chest Physicians*)⁸ para manejo da anticoagulação oral em situações com INR acima do valor terapêutico desejado.

Tabela 2

Condutas no INR supraterapêutico na anticoagulação oral⁸.

Sangramento menor ou ausente		Sangramento maior [†] presente	
INR	Conduta	INR	Conduta
<5,0	Omitir 1 dose de Varfarina*. Novo INR em 24h.	Sangramento maior [†] presente (independente da magnitude da elevação do INR)	Suspender Varfarina. Vit. K 10mg EV lento. Plasma (PFC). Controle frequente do INR. Repetir Vit. K 12/12h se INR permanecer elevado.
	Reduzir dose semanal em 5-20%, reiniciando quando INR terapêutico**. Não usar Vitamina K ou Plasma.		
5,0-9,0	Omitir 1 ou 2 doses de Varfarina. Novo INR em 24h. Reduzir dose semanal em 20%. Reiniciar quando INR terapêutico. Usar 1-2,5mg de Vitamina K oral se risco alto de sangramento. Não usar plasma.	†Sangramento maior: Hemorragia intracraniana, retroperitoneal, intraocular, hematoma muscular com síndrome do compartimento; sangramento orifical associado a PAS ≤ 90mmHg ou a oligúria ou a queda maior que 2 pontos na hemoglobina ¹⁶ .	
>9,0	Suspender Varfarina Vitamina K 2,5-5mg oral Novo INR em 24h. Repetir Vitamina K se não houver normalização do INR em 24-48h. Reduzir dose semanal em 20% reiniciando quando INR terapêutico. Não usar Plasma.		

* Pode-se optar apenas pela redução da dose de Varfarina e repetir INR em 24 h sem omissão de dose, se risco baixo de sangramento.
**Se a elevação do INR for apenas discretamente acima do índice terapêutico, pode-se optar apenas por repetir o INR em 24 h, sem redução da dose da Varfarina.

A relação entre a dose de varfarina e a resposta é influenciada por fatores genéticos e ambientais, que alteram a absorção, farmacocinética ou farmacodinâmica dos cumarínicos.

A varfarina é metabolizada no fígado pela enzima citocromo P450 2C9, e existem diversas mutações nos genes que codificam essa enzima que conferem redução da metabolização da varfarina, sendo um dos fatores responsáveis pela elevada sensibilidade aos ACO observada em alguns indivíduos.⁸

Por outro lado, mutações nos genes que codificam a enzima vitamina K epóxido-redutase (VKER), enzima alvo dos ACO, levam a produção de VKER com sensibilidade variável a inibição pela varfarina, e estão implicadas no fenômeno de resistência aos ACO.⁸

Quanto aos fatores ambientais, uma variedade de medicamentos (Tabela 3) influencia a absorção ou metabolismo dos cumarínicos, assim como a dieta, cujas variações no conteúdo de vitamina K alteram o efeito dos ACO.

Tabela 3
 Principais interações medicamentosas com a Varfarina

	<i>Muito provável</i>	<i>Provável</i>	<i>Possível</i>	<i>Muito improvável</i>
Potencializam efeito da Varfarina	Amiodarona	Amoxicilina/Clavulanato	Acarbose	Benzafibrato
	Álcool (associado a hepatopatia)	Aspirina Azitromicina	Ácido nalidíxico Amoxicilina	Carboplastina Cefazolina
	Cimetidina	Claritromicina	Ciclofosfamida	Diazepan
	Citalopram	Celecoxib	Cloranfenicol	Etoposide
	Clofibrato	Dissulfiram	Felbamato	Fluoxetina
	Clotrimazol	Fenitoína	Gatifloxacina	Heparina
	Diltiazem	Fluoracil	Genfibrozil	Levamisole
	Eritromicina	Fluvastatina	Itosfamida	Levonogestrel
	Esteróides	Gencitabina	Indometacina	Metilprednisolona
	Fenilbutazona	Hidrato de Cloral	Leflunomide	Quetiapina
	Fenofibrato	Interferon	Metotrexate	
	Fluconazol	Itraconazol	Miconazol gel	
	Isoniazida	Levofloxacina	Norfloxacina	
	Metronidazol	Quinidina	Ofloxacina	
	Miconazol	Ritonavir	Orlistat	
	Omeprazol	Sinvastatina	Propoxifeno	
	Píroxican	Tamoxifeno	Rofecoxib	
	Propafenona	Tetraciclina	Salicilato tópico	
Propranolol	Tramadol	Saquinavir		
Sertralina		Terbinafina		
Voriconazol				
Inibem efeito da Varfarina	Barbitúricos	Azatioprina	Ciclosporina	Cloxacilina
	Carbamazepina	Bosentan	Sulfasalazina	Propofol
	Colestiramina	Clordiazepóxido	Terbinafina	Teicoplanina
	Griseofulvina	Dicloxacilina	Telmisartan	
	Mercaptopurina	Ginseng		
	Mesalamina	Raloxifeno		
	RIbavirina	Ritonavir		
	Rifampicina	Sucralfato Suplementos polivitamínicos Vacina Antiinfluenza		

Adaptado de American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)⁸

O aumento na ingestão de vitamina K é suficiente para reduzir o efeito anticoagulante da varfarina e causar redução do TP/INR. Os alimentos ricos desta vitamina são, principalmente, os de origem vegetal, como couve, nabo, espinafre, salsa, acelga, alface, brócolis, e chá verde.⁸

Outras situações que causam oscilações nos níveis de anticoagulação pelos ACO são os estados hipercatabólicos, como febre e hipertireoidismo, que aumentam a sensibilidade à varfarina; e má aderência ao tratamento ou erros laboratoriais.

Para minimizar tais variações e reduzir o risco de eventos adversos, como sangramentos ou recorrência do TEV, deve-se realizar o uso diário da medicação sempre no mesmo horário, fazer o exame no mesmo laboratório e no mesmo horário do dia em todas as coletas, e estabelecer uso constante de fontes de vitamina K, ou seja, variar o mínimo possível a ingestão de alimentos que contenham vitamina K ao longo da semana.

Heparinas

A heparina é um glicosaminoglicano sulfatado normalmente presente em tecidos humanos que, há mais de 90 anos, foi isolada de fígado bovino e identificada por Jay McLean como potente anticoagulante.¹⁸ Porém é um anticoagulante indireto, pois necessita de cofator plasmático para expressar sua atividade, a antitrombina (AT), por vezes ainda denominada antitrombina III (ATIII).

A heparina se liga a molécula de AT, provocando alterações conformacionais e potencializando o efeito inibidor da mesma (Figura 3), principalmente sobre a trombina e o fator Xa, mas também sobre os fatores IXa, XIa e XIIa.^{19, 20}

Tal ligação ocorre por meio de um pentassacarídeo e apenas as heparinas com cadeias maiores (pelo menos 18 resíduos oligossacarídeos), também chama-

das não-fracionada (HNF), podem fazer a ponte entre a AT e a trombina, potencializando a inibição deste fator. As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) contêm a mesma sequência de pentassacarídeo das HNF que causa as alterações conformacionais na AT tornando-a em enzima mais potente, porém não tem cadeia com extensão suficiente para realizar a ponte entre a AT e a trombina, exercendo, assim, menor efeito de inibição sobre este fator. Entretanto, as alterações exercidas na AT são suficientes para catalisar a inibição do fator Xa, sendo este o principal mecanismo de anticoagulação das HBPM.

Atualmente, apenas a sequência de pentassacarídeo das heparinas que se liga a AT é sintetizada e tem seu uso aprovado como anticoagulante, sendo a droga mais conhecida o fondaparinux.

Manejo da anticoagulação com heparina

A heparina não é absorvida por via oral e, então, deve ser usada via parenteral: endovenosa (EV) ou subcutânea (SC).

Quando a via endovenosa é a escolhida, a dose preconizada para o uso da HNF no tratamento do TEV é um bolus de 80 U/Kg (máximo 5.000 U) seguido de infusão contínua de 18 U/Kg/h²⁰.

Já a dose recomendada pelo Colégio Americano de Cardiologia para o tratamento da Síndrome Coronariana Aguda²¹ é bolus de 60-70 U/Kg (máximo 5.000 U) seguido de infusão contínua de 12-15 U/Kg/h (máximo de 1.000 U/h).

Pode-se também, realizar anticoagulação plena para o tratamento do TEV com HNF utilizando-se a via de administração subcutânea. Há duas maneiras: iniciar com bolus EV de 5.000 U seguido de 250 U/Kg SC de 12 em 12 horas; ou inicia-se com uma dose SC de 333 U/Kg seguido de 250 U/Kg SC de 12 em 12 horas.²⁰

Devido a resposta anticoagulante de a heparina ser variável entre os pacientes, recomenda-se a moni-

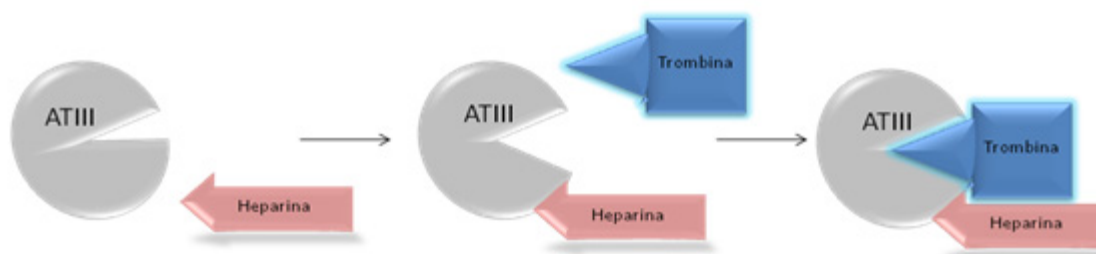


Figura 3: Mecanismo de ação da Heparina não-fracionada (HNF).

torização frequente e ajuste das doses com base nos resultados dos testes de coagulação. Como já mencionado anteriormente no texto, a monitorização da HNF é realizada pelo TTPA. Já as HBPM e o Fondaparinux, são monitorizados pelo nível da atividade anti-Xa.

O TTPA, quando se utiliza a HNF EV, deve ser realizado 6 horas após a primeira dose e repetido de 6 em 6 horas, até que se atinja o nível terapêutico adequado (razão entre 1,5-2,5).²⁰ A razão, ou *ratio* em inglês, é obtida pela divisão do TTPA do paciente pelo TTPA de uma amostra controle.

A Tabela 4 resume a maneira como deve ser ajustada a dose EV de HNF, baseada nos resultados do TTPA, expresso em segundos.²³

Quanto à monitorização da HNF usada para anticoagulação plena por via subcutânea, é estabelecido, nos trabalhos iniciais que propuseram este esquema, realizar o TTPA 6 horas após a dose de HNF e ajustar a próxima dose aumentando ou reduzindo 20%, com o objetivo de manter o TTPA 1,5-2,5.²⁴ Entretanto, novas evidências têm debatido a necessidade da monitorização com TTPA quando se usa a HNF via subcutânea.^{25,26}

Desta forma, a nova diretriz da ACCP recomenda a utilização da HNF SC à HNF EV para o tratamento inicial do TEV.²⁷

Numerosos trabalhos clínicos randomizados têm demonstrado a eficácia e segurança das heparinas de baixo peso molecular (HBPM) na prevenção e tratamento do TEV e das síndromes coronarianas.²⁰ A dose preconizada de enoxaparina, a HBPM mais utilizada atualmente, para anticoagulação terapêutica é 1mg/Kg SC de 12/12 horas. Não é indicado realizar monitorização com níveis de atividade anti-Xa de rotina. Tal prática justifica-se apenas em algumas situações²⁰:

- Gestantes utilizando HBMP em dose plena,
- Pacientes obesos utilizando HBPM em dose plena,
- Insuficiência renal com Clearance de creatinina < 30 ml/min (pode-se optar por apenas reduzir a dose em 50% - 1mg/kg, uma vez ao dia - sem a necessidade de monitorização)

Nos pacientes com clearance de creatinina < 30 ml/min, prefere-se usar HNF a HBPM para anticoagulação plena.²⁰

Reversão da anticoagulação com heparina

Uma das vantagens da HNF é que o sulfato de protamina endovenoso pode reverter rapidamente seu efeito anticoagulante. O sulfato de protamina é uma proteína derivada do esperma de peixe que se liga a heparina formando um sal estável. Cada 1mg de protamina neutraliza aproximadamente 100 U de heparina não fracionada.²⁰

O sulfato de protamina tem meia vida plasmática de cerca de 7 minutos. Como a heparina usada via endovenosa tem meia vida de 60-90 minutos, apenas a quantidade de heparina usada nas últimas horas deve ser levada em conta para calcular a dose de protamina. Por exemplo, se o paciente está recebendo 1250 U/h em infusão contínua EV de HNF, deve-se administrar cerca de 30mg de sulfato de protamina EV 20, de forma lenta, para reduzir os riscos de hipotensão e bradicardia. Para reverter a anticoagulação por HNF usada via subcutânea, deve-se realizar infusão mais prolongada de protamina.

Quanto às HBMP, o sulfato de protamina é capaz de neutralizar apenas sua atividade anti-IIa, normalizando o TTPA e TT, porém neutraliza apenas

Tabela 4

Protocolo para ajuste da infusão de heparina não-fracionada (HNF) endovenosa

<i>TTPA</i>	<i>Novo bolus</i>	<i>Ajustar infusão</i>
<35 segundos	80 U/Kg	Aumentar 4 U/Kg/h
35-45 segundos	40 U/Kg	Aumentar 2 U/Kg/h
46-70 segundos	-	Manter
71-90 segundos	-	Diminuir 2 U/Kg/h
>90 segundos	Parar infusão por 1 hora	Diminuir 3 U/Kg/h

Considerando-se o valor terapêutico de TTPA: 46-70 segundos. Adaptado de Raschke et al, 1996²³

pequena porção da atividade anti-Xa das HBPM e, não se sabe ao certo a importância clínica deste fato, nos eventos hemorrágicos.

De qualquer forma, quando se deseja a neutralização do efeito anticoagulante das HBPM, recomenda-se: se a enoxaparina foi usada nas últimas 8 horas,

infundir 1 mg de sulfato de protamina EV para cada 1 mg de enoxaparina. A segunda dose de 0,5 mg de protamina por 1mg de enoxaparina pode ser repetida se o sangramento continuar. Caso a administração da enoxaparina tenha sido há mais de 8 horas, usar doses menores de sulfato de protamina.²⁰

ABSTRACT

Thromboembolic events, particularly venous thromboembolism, add significant morbidity and mortality and represent the second most common cause of complications in hospitalized patients. Anticoagulation is the standard treatment in these cases, but often their management is complex and requires adequate knowledge of both the pharmacology of drugs and the physiology of coagulation. This article reviews some key points to those who deal with these events and provides practical notions of management of vitamin K antagonists and parenteral anticoagulants.

Keywords: Anticoagulants. Clinical Management. Inpatients.

Referências Bibliográficas

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 23-9.
2. Heit JA, Melton LJ 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1102-10.
3. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:1-5.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158(6):585-93.
5. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 suppl 1):14-18.
6. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA Jr. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood* 2005; 106: 910.
7. Spyropoulos AC, Lin J. Direct Medical Costs of Venous Thromboembolism and Subsequent Hospital Readmission Rates: An Administrative Claims Analysis From 30 Managed Care Organizations. *J Manag Care Pharm* 2007;13(6):475-86.
8. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(Suppl. 6):160-98.
9. Lourenço DM. Avaliação Laboratorial da Hemostasia. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004, p.749-55.
10. Mac Farlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature* 1964;202:498-9.
11. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964;145:1310-12.
12. Hoffman M. Remodeling the Blood Coagulation Cascade. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16(1/2),17-20.
13. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-65.
14. Monroe DM, Hoffman M. What Does It Take to Make the Perfect Clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 41-8.
15. Green D. Coagulation cascade. *Hemodialysis International* 2006; 10:S2-S4
16. Rodgers GM. Diagnostic Approach to the Bleeding Disorders. In: Greer JP. et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.1511-28.
17. Wessler S, Gitel SN. Warfarin: from bedside to bench. *N Engl J Med* 1984; 311:645-52.
18. Mueller RL, Scheidt S. History of Drugs for Thrombotic Disease. *Circulation* 1994;89:432-49.
19. Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and Anti-thrombotic Therapy. In: Greer JP. et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.1713-58.
20. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):141-59. Erratum in: *Chest* 2008 Aug;134:473.
21. Antman E, Beasley J, Califf R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines: ACC/AHA Guidelines for the management of

- patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:970-1062.
22. Oliveira LCO. Risco Trombótico em familiares de portadores das mutações Fator V Leiden e Fator II G20210A. Ribeirão Preto, 2005. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
 23. Raschke R, Gollhare B, Peirce J. The effectiveness of implementing the weight-based heparin normogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; 156:1645-9.
 24. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Buller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 279-84.
 25. Kearon C, Ginsberg J, Julian J, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296:935-42.
 26. Kearon C. Subcutaneous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2007 Sep;13:398-402.
 27. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133 (Suppl. 6):454-545.
 28. Makris M, Watson HG. The management of coumarin induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001;114:271-80.
 29. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004; 57:1132-9.