



Anticoagulação para o Clínico

Prof. Dr. Erich Vinicius de Paula

Departamento de Patologia Clínica

FCM - UNICAMP

Sumário

- Anticoagulação no TEV
- Duração da anticoagulação
- Aspectos práticos da anticoagulação
 - Dicumarínicos
 - Heparinas
- Tratamento das intoxicações
- Reversão eletiva e “*bridging*”

Esquema de anticoagulação no TEV

- Início: agente de ação rápida
 - Heparinas, fondaparinux, rivaroxaban
- Racional
 - Proteção imediata e profilaxia da necrose cutânea induzida pela varfarina
- Seguimento: anticoagulante oral
 - Dicumarínicos, dabigatran, rivaroxaban
- Racional
 - Conveniência, eficácia, efeitos adversos da heparina



Duração da anticoagulação

- **Premissas fundamentais**

- Qualquer tipo de anticoagulação reduz o risco de recorrência de TEV
- Qualquer tipo de anticoagulação aumenta o risco de sangramento
- Não há evidências definitivas de superioridade de um anticoagulante específico para TEV* ou FAC
- Ainda não há agente que conseguiu dissociar efeito antitrombótico de risco hemorrágico *



- **Pergunta crítica:**

- Até quando o efeito antitrombótico da anticoagulação compensa seu risco hemorrágico ?

Duração da anticoagulação

Fatores determinantes para esta questão

- Risco individual **de** novo evento tromboembólico
- Risco **do** novo evento tromboembólico
- Risco hemorrágico do paciente
- Risco hemorrágico do agente antitrombótico
- Fatores relacionados à preferência do paciente
 - Percepção de risco
 - Conveniência

Estimável e dinâmico

Estimável e dinâmico

Estimável e dinâmico

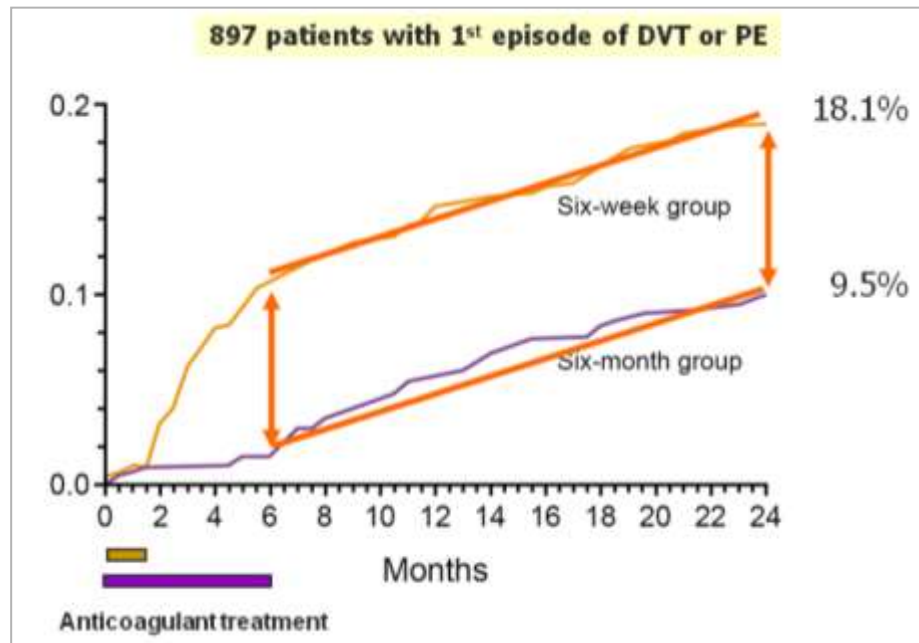
Estimável e dinâmico;
Agente-dependente

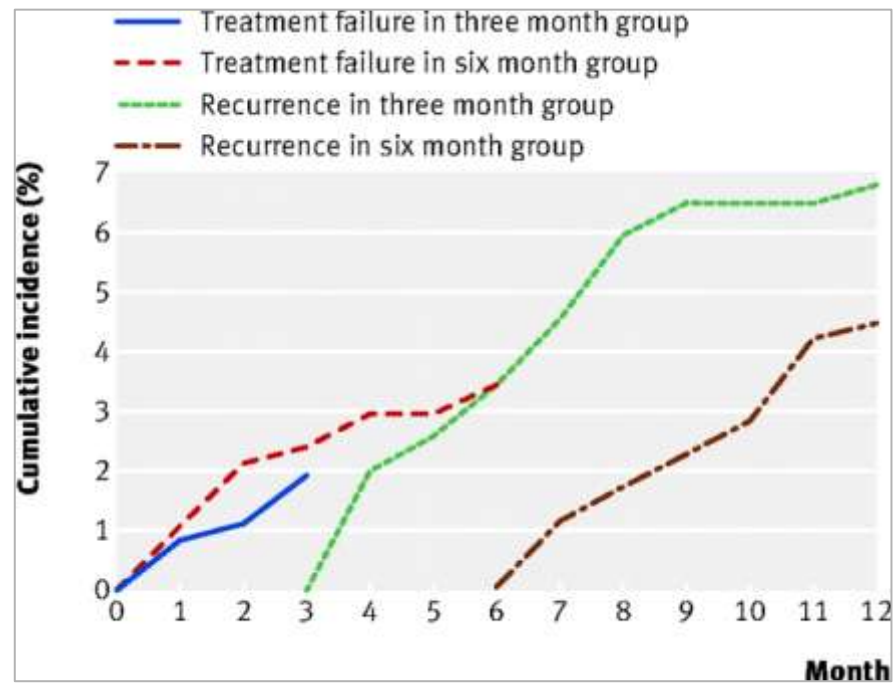
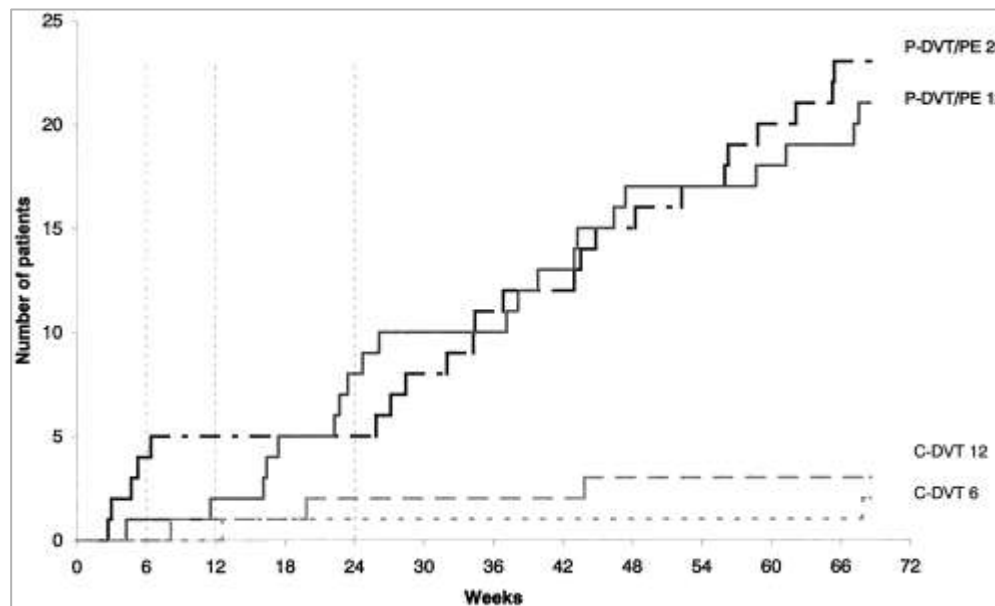
Subjetivo

Agente-dependente

Risco de novos eventos tromboembólicos venosos

- Maior em pacientes anticoagulados por menos de 3 meses
- Sem diferenças entre pacientes que usam 3 ou 6 meses
- Aumenta imediatamente após a interrupção do tratamento com dicumarínicos, **independente do tempo de uso**





Risco de novos eventos tromboembólicos venosos

- Maior em pacientes anticoagulados por menos de 3 meses
- Sem diferenças entre pacientes que usam 3 ou 6 meses
- Aumenta imediatamente após a interrupção do tratamento com dicumarínicos, **independente do tempo de uso**



- Tempo padrão do tratamento da TVP: 3 meses (ACCP 2012: 1B)
- Tempo padrão para tratamento do TEP: **pelo menos 3 meses**, seguido por reavaliação do benefício de prolongamento (1B)
- Após o **tratamento**: refazer pergunta sobre risco:benefício

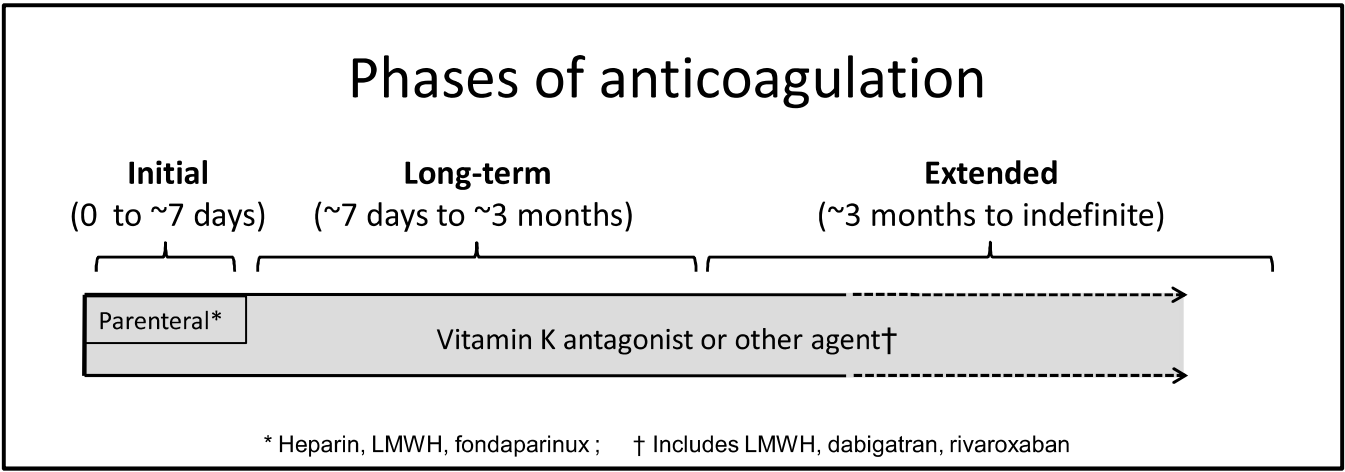
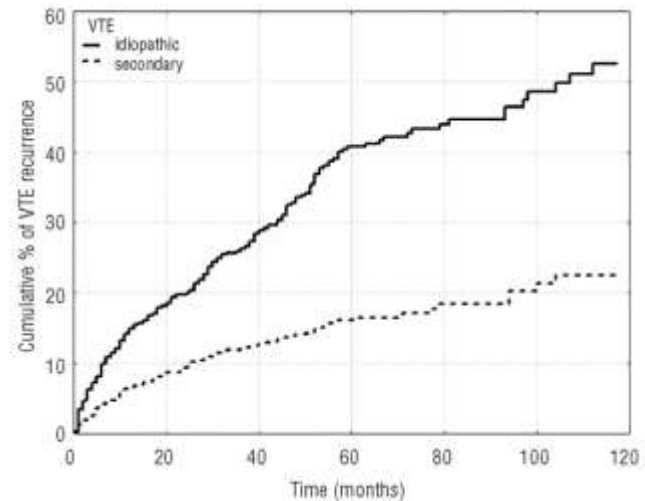
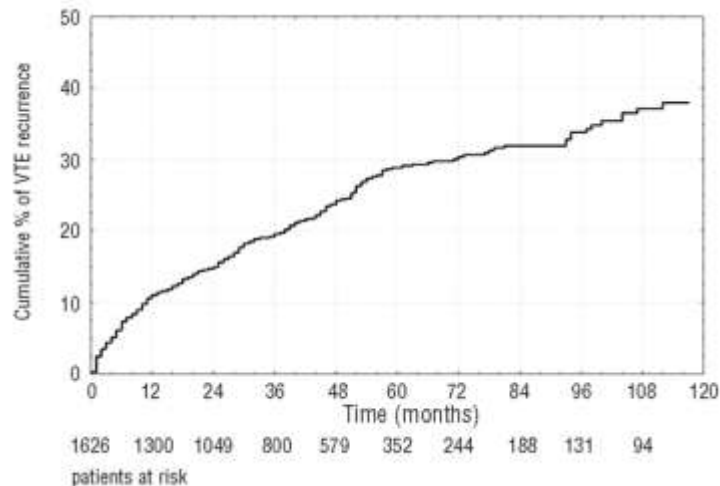


FIGURE 1. Phases of anticoagulation. LMWH = low-molecular-weight heparin.

Risco TEV recorrente

- Recorrência de TEV é de 30 a 50% em 5 anos
- Fatores associados a maior risco de recorrência:
 - Clínicos: **TEV espontâneo, sexo masculino**, TV em sítio incomum
 - Comorbidades: SAAF, neoplasia ativa
 - Dados laboratoriais: aumento de DD, trombose residual ao US
 - Fatores neutros: presença de trombofilias hereditárias clássicas
 - Fatores discutíveis: presença de trombofilias múltiplas



Ferramentas de estratificação de risco

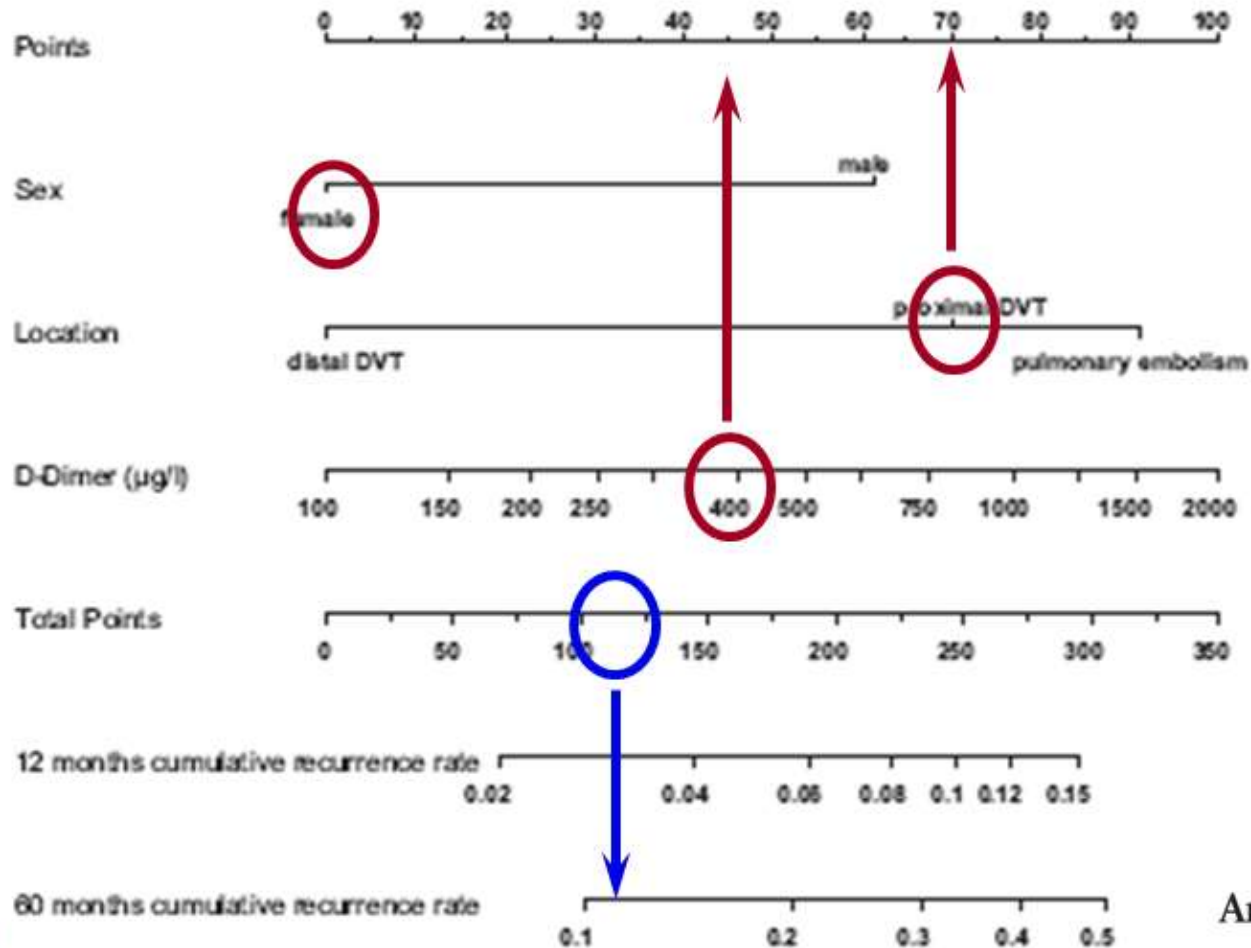
DASH Prediction Score Derived From Cox Regression Analysis

DASH Predictors (N = 1,818 VTE cases)	β coefficient*	P-value	Recurrence score
1. D -dimer abnormal, after stopping AC	0.96	<0.0001	+ 2
2. A ge < 50 yr	0.43	0.002	+ 1
3. S ex - male	0.58	<0.0001	+ 1
4. H ormone use at VTE onset	-1.05	0.002	- 2
DASH Prediction Rule			
<i>DASH Score</i>	≤ 1.0	2.0	≥ 3.0
<i>Annualized VTE Recurrence Rate</i>	3.1%	6.4%	12.3%

*Cox regression coefficients after backward elimination and optimism correction

Table adapted from Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. J Thromb Haemost. 2012;366:1019-1025.

Ferramentas de estratificação de risco



3%

11%

115

Risco TEV recorrente

- **Implicação prática**

- Suspensão da anticoagulação deve ser acompanhada de orientação sobre risco de recorrência, especialmente nos espontâneos
- Pacientes com SAAF ou neoplasia ativa devem manter anticoagulação por tempo indefinido
- Suspensão em pacientes com TEV secundário é segura
- **Pesquisa de trombofilia tem valor extremamente limitado**
- Dosagem de dímero D após 30 dias do término da anticoagulação ajuda na estratificação de risco

Risco do novo evento tromboembólico

- Pacientes com TEP como apresentação inicial apresentam maior risco de TEP como recorrência
- Sequelas cardiovasculares significativas não aumentam risco de novo TEP, mas modificam equação risco:benefício
- TV em sítio incomum pode indicar aumento do tempo de anticoagulação (SNC)



- **Implicação prática**
 - Pacientes com TEP com repercussão clínica são candidatos a anticoagulação definitiva independente de outros fatores
 - Avaliação objetiva destas sequelas deve anteceder suspensão da anticoagulação em casos selecionados

Risco hemorrágico do paciente

Fatores relacionados ao paciente	Fatores relacionados ao tratamento
Idade > 75 anos	Primeiros 30-90 dias
AVC prévio	RNI alvo acima de 3
Insuficiência renal ou hepática	Monitoramento inadequado (TTR)
Antecedente de outros sangramentos (especialmente em TGI)	Uso de outros antitrombóticos
Baixa ingestão de vitamina K	Uso de AINEs
Câncer e HAS	Uso excessivo de álcool
Quedas frequentes	

Estratificação de risco

Table 3: The HAS-BLED score for the assessment of bleeding risk in patients treated with warfarin.

Risk factors	Score for each risk factor	Total score	Major bleeding events (% patients) in relation to the total score
None	/	0	0.9
Hypertension	1	1	3.4
Abnormal renal or liver function	1 each	2	4.1
Stroke	1	3	5.8
Bleeding history or predisposition	1	4	8.9
Labile INR	1	5	9.1
Age > 65 years	1	6	0
Drugs/alcohol concomitantly	1 each	/	/

Risco hemorrágico do agente antitrombótico

- Em tese, não se deve esperar que um agente anticoagulantes apresente menor risco hemorrágico, no entanto...
 - Risco de sangramento de SNC é maior com uso de AVK em alguns estudos
 - Alertas de risco aumentado de sangramento com Dabigatran: aumento na notificação?
 - Apixaban em pacientes com TVP
- Ausência de monitoramento **deve aumentar, e não reduzir** percepção de risco do clínico

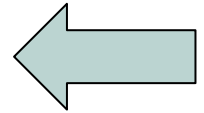


Table 2: Rates of hemorrhage by length of time since starting warfarin therapy**N=125,000; 1997-2008**

Characteristic	Hemorrhages during 5-yr follow-up, no. (%) [*]	Rate of hemorrhage, % per person-year (95% CI)		
		First 30 d	Remainder of 5-yr follow-up	Overall
Overall, no.	10 840	11.8 (11.1–12.4)	3.4 (3.4–3.5)	3.8 (3.8–3.9)
CHADS ₂ score				
0	382 (3.5)	7.2 (5.5–9.5)	1.6 (1.4–1.7)	1.8 (1.6–2.0)
1	1 845 (17.0)	7.3 (6.3–8.4)	2.3 (2.2–2.4)	2.5 (2.4–2.6)
2–3	7 053 (65.1)	13.3 (12.5–14.3)	3.8 (3.7–3.9)	4.3 (4.2–4.4)
4–6	1 560 (14.4)	16.7 (14.3–19.4)	6.0 (5.7–6.3)	6.7 (6.3–7.0)
Type of hemorrhage				
Intracranial	549 (5.1)	0.4 (0.4–0.5)	0.2 (0.2–0.2)	0.2 (0.2–0.2)
Upper gastrointestinal	2 829 (26.1)	4.0 (3.8–4.2)	0.9 (0.8–0.9)	1.0 (1.0–1.0)
Lower gastrointestinal	3 956 (36.5)	4.6 (4.4–4.9)	1.2 (1.2–1.3)	1.4 (1.4–1.4)
Other	4 190 (38.7)	4.7 (4.5–5.0)	1.3 (1.3–1.3)	1.5 (1.5–1.5)
Age ≤ 75 yr, no.	3684	9.2 (8.4–10.2)	2.6 (2.5–2.7)	2.9 (2.8–3.0)
CHADS ₂ score				
0	382 (10.4)	7.2 (5.5–9.5)	1.6 (1.4–1.7)	1.8 (1.6–2.0)
1	1 204 (32.7)	6.8 (5.7–8.1)	2.0 (1.9–2.2)	2.3 (2.1–2.4)
2–3	1 881 (51.1)	12.1 (10.6–13.9)	3.4 (3.3–3.6)	3.9 (3.7–4.0)
4–6	217 (5.9)	13.1 (8.2–20.7)	5.5 (4.8–6.4)	6.0 (5.3–6.9)
Type of hemorrhage				
Intracranial	194 (5.3)	0.4 (0.3–0.4)	0.1 (0.1–0.1)	0.2 (0.1–0.2)
Upper gastrointestinal	1 055 (28.6)	3.9 (3.5–4.3)	0.7 (0.7–0.7)	0.8 (0.8–0.9)
Lower gastrointestinal	1 268 (34.4)	3.5 (3.2–3.9)	0.9 (0.9–0.9)	1.0 (1.0–1.0)
Other	1 406 (38.2)	3.3 (3.0–3.7)	1.0 (1.0–1.0)	1.1 (1.1–1.1)
Age > 75 yr, no.	7 156	13.7 (12.7–14.6)	4.1 (4.0–4.2)	4.6 (4.5–4.7)
CHADS ₂ score				
0	0 (0.0)	—	—	—
1	641 (9.0)	8.5 (6.6–10.9)	2.8 (2.6–3.1)	3.1 (2.9–3.4)
2–3	5 172 (72.3)	13.8 (12.8–15.0)	4.0 (3.9–4.1)	4.5 (4.4–4.6)
4–6	1 343 (18.8)	17.3 (14.6–20.3)	6.1 (5.7–6.4)	6.8 (6.4–7.1)
Type of hemorrhage				
Intracranial	355 (5.0)	0.5 (0.4–0.5)	0.2 (0.2–0.2)	0.2 (0.2–0.2)
Upper gastrointestinal	1 774 (24.8)	4.1 (3.8–4.3)	1.0 (1.0–1.0)	1.1 (1.1–1.2)
Lower gastrointestinal	2 688 (37.6)	5.5 (5.1–5.9)	1.5 (1.5–1.6)	1.7 (1.7–1.8)
Other	2 784 (38.9)	5.7 (5.3–6.1)	1.6 (1.5–1.6)	1.8 (1.8–1.8)

Note: CI = confidence interval.
^{*}Unless otherwise indicated

Risco hemorrágico x Benefício trombótico

- **Equação possível**

- Risco anual de recorrência (~3% no TEV)
- Risco anual de sangramento (3-4%)
- Mortalidade do TEV (<5% na TVP; ~10% TEP)
- Mortalidade dos sangramentos maiores (~40% SNC; 14% TGI)



- **Implicação prática**

- Estratificação de risco deve ser feita periodicamente, e sempre que paciente apresenta complicação
 - TEV: mudanças no risco:benefício frequentemente modificam conduta
 - FAC: objetivo da avaliação é principalmente identificar fatores de risco modificáveis, já que benefícios da terapia antitrombótica são muito superiores a riscos

Fatores relacionados à preferência do paciente

- Mais relevantes no contexto do TEV
- Percepção de risco
- Conveniência



- **Implicação prática**
 - Deve ser considerada especialmente em casos duvidosos no TEV
 - Na prática, há expectativa do paciente por “resposta precisa” por parte do clínico
 - Importante na prevenção de litígios

Sumário

- Anticoagulação no TEV
- Duração da anticoagulação
- Aspectos práticos da anticoagulação
 - Dicumarínicos
 - Heparinas
- Tratamento das intoxicações
- Reversão eletiva e “*bridging*”

Dicumarínicos (AVK)

- **Mecanismos de ação:** inibem síntese de fatores pró e anti-coagulantes, cuja meia-vida varia de 6h (FVII) a 72 h (FII)
 - Dissociação do efeito anticoagulante (laboratório) e antitrombótico (clínico)
 - Necessidade de overlap de 24h com anticoagulante de ação rápida
 - Contra-indicação do uso isolado em situações de alto risco trombotico como HIT e fase aguda do TEV
- **Meia-vida:** 48-72h
 - Principal causa de complicações hemorrágias
 - Níveis estáveis após 7 dias
- **Interações medicamentosas**
 - Anticoagulação deve ser adaptada às necessidades do paciente e não o contrário
 - Amiodarona aumenta muito o efeito anticoagulante
- **Dieta:** efeito anti vitamina K depende do aporte de vitamina K
 - Manter ingestão regular, evitando restrição

Dicumarínicos (AVK)

- **Dose inicial:** 5 a 10mg
 - Controle após início: 24 a 48 horas
 - Exclusão de extremos farmacodinâmicos
- **Papel de testes genéticos para VKORC**
 - Capaz de definir dose mais precisamente
 - Implantação complexa do ponto de vista logístico (urgência)
 - Não modificou endpoints clínicos relevantes
 - Substituto mais simples: TP entre 24 e 48 horas
- **Esquema “3:2:1” e similares**
 - Aceitável, desde que se compreenda farmacocinética da droga (efeito progressivo até 7 dias)
- **Monitoramento do RNI**
 - Idealmente em centros integrados, a cada 4-6 semanas.
 - Pacientes estáveis (3 meses): a cada 12 semanas
 - Evento único fora da faixa (+- 0,5 unidades): retestar em 1 a 2 semanas

Heparina não fracionada

- **Mecanismo de ação**
 - Indireto, via AT (inibe fatores IIa, Xa e outras proteases da cascata)
 - Ineficaz na deficiência de AT
 - Interação com proteínas e endotélio
 - Grande variabilidade no efeito anticoagulante
- **Farmacocinética**
 - Pico plasmático (sc) em 30 a 60 min
 - Meia-vida de 30-150 min (dose dependente)
- **Faixa terapêutica (TEV)**
 - R (TTPa): 1,5 a 2,5 (ideal: concentração de heparina 0,3 a 0,7U/ml)
 - Grande variabilidade laboratorial na relação entre concentração de heparina e TTPa (reagente-dependente)
 - Amostra deve ser processada em no máximo 1 hora
 - Evidências de validade do monitoramento são muito limitadas

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

- **Diferenças críticas com HNF**
 - Maior seletividade pela atividade anti-Xa
 - Maior linearidade dose(/kg):efeito antitrombótico
 - Ausência de linearidade com TTPa
 - Metabolização renal
 - Meia-vida mais longa (3 a 6 horas)
 - Pico de atividade: 3 a 5 horas
- **Eficácia e segurança**
 - Menor risco de HIT e osteoporose
 - Eficácia superior à HNF iv
 - Eficácia semelhante à HNF sc
 - Vida real: superior ?
 - ACCP 2012: recomenda HBPM sobre HNF (2C)

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

PARTICULARIDADES DE INTERESSE PRÁTICO

- Uso em pacientes com clearance $< 30\text{ml/min}$ deve ser evitado, ou acompanhado por monitoramento
 - Bioacumulação mesmo em dose reduzida
 - Não dialisável
 - Sem alerta laboratorial: catástrofes...
- Anticoagulante de escolha em pacientes com TEV e neoplasias
- Efeito antitrombótico consistente entre diferentes agentes
- Monitoramento recomendado
 - Gestação
 - Obesidade ($> 144\text{kg}$)

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

- **Diferenças críticas com HNF**
 - Maior seletividade pela atividade anti-Xa
 - Maior linearidade dose(/kg):efeito antitrombótico
 - Ausência de linearidade com TTPa
 - Metabolização renal
 - Meia-vida mais longa (3 a 6 horas)
 - Pico de atividade: 3 a 5 horas
- **Eficácia**
 - Semelhante à HNF em estudos controlados
 - Inferior na “vida real”?
- **Segurança**
 - Semelhante à HNF em termos de sangramento (se bem usado)
 - Menor risco de HIT e osteoporose

Sumário

- Anticoagulação no TEV
- Duração da anticoagulação
- Aspectos práticos da anticoagulação
 - Dicumarínicos
 - Heparinas
- **Tratamento das intoxicações**
- Reversão eletiva e “*bridging*”

Intoxicação dicumarínica

- **Parâmetros críticos**
 - Presença e gravidade do sangramento
 - RNI
 - Tempo de início do uso (< 7 dias x > 7 dias)

Paciente sem sangramento

- **RNI entre 3,5 e 10**
 - Suspensão e redução de dose (ACCP 2012: 2C)
 - Suspensão e vitamina K vo (2,5mg) se RNI > 6 (Hemocentro)
- **RNI > 10**
 - Suspensão, redução de dose e vitamina K iv (0,5mg) (ACCP 2012: 2C)

Paciente com sangramento

- **Sangramento clinicamente relevante**
 - Suspensão, vitamina K, observação
- **Sangramento com risco de morte ou lesão permanente**
 - PFC ou complexo protrombínico

Sangramento em pacientes em uso de heparina

- **Heparina não fracionada**
 - Monitoramento: TTPa (R)
 - Interromper infusão (meia-vida 30-60 min)
 - Antídoto: sulfato de protamina (1mg/100U)
 - Se uso SC, pode ser necessário infusão repetida
 - **PFC: sem impacto**
- **Heparina de baixo peso molecular**
 - Monitoramento: anti-Xa
 - Antídoto: reversão parcial (50-60%) com protamina
 - Protamina: 1mg/1mg (enoxaparina); 1mg/100U (dalteparina)
 - Dose: se função renal normal, calcular dose 6 últimas horas (meia vida 4-6 horas)

Sumário

- Anticoagulação no TEV
- Duração da anticoagulação
- Aspectos práticos da anticoagulação
 - Dicumarínicos
 - Heparinas
- Tratamento das intoxicações
- Reversão eletiva e “*bridging*”

Conduta peri-operatória em pacientes anticoagulados

- Poucos estudos clínicos randomizados abordaram a questão
- Elementos para decisão terapêutica acertada:
 - Avaliação dos **riscos trombóticos** do **paciente e procedimento**
 - Avaliação dos **riscos hemorrágicos** do **paciente e procedimento**
 - Análise crítica da aplicabilidade de uma evidência (em geral limitada) ao seu paciente

Ponto de partida: ACCP Guidelines, Chest 2012

Avaliação do risco trombótico

Paciente

Indication for VKA Therapy

Atrial Fibrillation

VTE

Alto

- CHADS₂ score of 5 or 6
- Recent (within 3 mo) stroke or transient ischemic attack
- Rheumatic valvular heart disease

- Recent (within 3 mo) VTE
- Severe thrombophilia (eg, deficiency of protein C, protein S, or antithrombin; antiphospholipid antibodies; multiple abnormalities)

Moderado

- CHADS₂ score of 3 or 4

- VTE within the past 3-12 mo
- Nonsevere thrombophilia (eg, heterozygous factor V Leiden or prothrombin gene mutation)
- Recurrent VTE
- Active cancer (treated within 6 mo or palliative)

Baixo

- CHADS₂ score of 0 to 2 (assuming no prior stroke or transient ischemic attack)

- VTE > 12 mo previous and no other risk factors

Procedimento

- Pode aumentar em até 100 vezes pelo procedimento e imobilização.

Avaliação do risco hemorrágico

- **Procedimentos associados a risco hemorrágico significativo em pacientes sob anticoagulação**
 - Cirurgia urológica
 - Implantação de marcapasso ou cardioversor com dissecação de fáscias infraclaviculares sem sutura
 - Colonoscopias com ressecções de pólipos
 - Cirurgias em baço, fígado e rins
 - Anastomoses de TGI
 - Cirurgias ortopédicas, plásticas ou oncológicas de grande porte
 - Cirurgia cardíaca ou em SNC

Quando e como parar e reiniciar a anticoagulação (AVK)

- **Procedimentos menores**
 - Catarata e dermatologia: não suspender (2C)
 - Dentários: suspender 2-3 dias (2C)
- **Demais procedimentos**
 - Suspender 5 dias antes do procedimento
 - Cónfirmção da reversão não é obrigatória
 - Reiniciar 12 a 24 horas após (na ausência de complicações)

Fazer ou não o “*bridging*”?

- **Alto risco:** sim *
- **Demais paciente:** não (2C) *
- **Agente e esquema:**
 - Poucas evidências de eficácia e segurança
 - HBPM dose terapêutica: última dose 24h antes da cirurgia *
 - Reinício em geral após 24 a 48 horas em dose profilática
 - Em cirurgias de alto risco, adiar reinício para 72 horas *
 - **Uso de doses intermediárias (profiláticas)**
 - Forma mais frequente de *bridging*
 - Eficácia discutível

Conclusões

- Manejo da anticoagulação exige conhecimento dos aspectos farmacológicos e de resultados clínicos associados a estes agentes
- Avaliação de risco x benefício deve ser realizada periodicamente, especialmente após a ocorrência de complicações
- Limitações do laboratório devem ser reconhecidas
- Maiores complicações decorrem de:
 - Subestimação de seus riscos
 - Subestimação de sua importância
- Novos anticoagulantes
 - Devem modificar radicalmente o tratamento destes pacientes

Falando de Sangue

O que há de novo na literatura científica em hematologia

Novos anticoagulantes podem mudar o tempo de tratamento da TVP e do TEP?

Posted on 8 de Abril de 2013



Cerca de 40% dos pacientes com tromboembolismo venoso (TEV) apresentarão uma nova trombose em até 5 anos após a parada da anticoagulação. Ainda assim, estes pacientes não recebem anticoagulação definitiva, pois na maioria dos casos o risco hemorrágico acaba sendo maior que o benefício antitrombótico. Este é o princípio básico do tratamento do TEV, baseado em numerosos estudos que sustentam a equação risco x benefício do uso de anticoagulantes nestes pacientes. Recentemente, a eficácia e a conveniência dos chamados “novos anticoagulantes orais” foi demonstrada em estudos de tratamento e prevenção do TEV. Alguns destes estudos foram além, sugerindo que estes agentes podem até mesmo apresentar um risco hemorrágico inferior ao da varfarina em alguns subgrupos de pacientes. Mas seriam estas vantagens suficientes para modificar a equação risco x benefício que rege o uso de anticoagulantes orais? Três estudos publicados em Fevereiro de 2013 no “ *The New England Journal of Medicine*” exploraram precisamente esta importante questão.

