

Tema: anticoagulação

Protocolo Nº 029

1ª versão: novembro de 2012

Versão Nº 02

Atualização: agosto 2023

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	3
OBJETIVOS DO PROTOCOLO	3
TROMBOEMBOLISMO VENOSO	4
Fatores de risco para tromboembolismo venoso e mecanismos fisiopatológicos	5
O fluxo sanguíneo reduzido e a estase	5
Aumento nas proteínas da coagulação	6
Ativação do endotélio	7
Estratificação de risco da doença tromboembólica	9
Classificação da trombose venosa profunda baseada na localização do evento.....	10
Duração do tratamento anticoagulante	12
ANTICOAGULANTES ORAIS	18
ANTICOAGULANTES DE AÇÃO DIRETA.....	21
ANTAGONISTAS DA VITAMINA K	27
MECANISMO DE AÇÃO.....	28
INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS	28
CONTRAINDICAÇÕES.....	29
EFEITOS COLATERAIS	29
EFEITO ANTICOAGULANTE DO ANTAGONISTA DA VITAMINA K E INTERAÇÕES	29
INTERAÇÃO DA VARFARINA COM MEDICAMENTOS	30
INÍCIO DA VARFARINA.....	32
AFERIÇÃO DO EFEITO ANTICOAGULANTE DA VARFARINA.....	33
DOSES INICIAIS DE VARFARINA.....	34
MANUTENÇÃO DE VARFARINA.....	36
O RISCO HEMORRÁGICO E O TRATAMENTO ANTICOAGULANTE.....	37

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

MANEJO DO SANGRAMENTO MAIOR.....	40
HEMORRAGIA INCONTROLÁVEL OU AMEAÇADORA À VIDA.....	41
MANEJO DO SANGRAMENTO MENOR	42
USO DOS AAD NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO OU NA VIGÊNCIA DE SANGRAMENTO.....	42
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO	45
CONFLITOS DE INTERESSE.....	45
REFERÊNCIAS.....	46
SIGLAS	52
APÊNDICE A – Classificação e definição de eventos recorrentes de TEV	54
APÊNDICE B – Neoplasia e TEV, complicações e escolha de anticoagulante	55
ANEXO 1: ANTICOAGULAÇÃO EM CIRURGIA DENTÁRIA	56
ANEXO 2: FORMULÁRIOS DO AMBULATÓRIO	58
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	76

INTRODUÇÃO

A terapia de anticoagulação é comumente recomendada para profilaxia primária e secundária ou tratamento de trombooses venosas, prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e outros eventos tromboembólicos em pessoas com fibrilação atrial (FA), tratamento e prevenção de trombose arterial, dentre outras indicações; visando reduzir morbidade e mortalidade no contexto de nosologias que são altamente prevalentes e de distribuição cosmopolita.

A anticoagulação é praticada extensamente por médicos de diversas áreas de atuação, na rede básica, secundária e terciária, no âmbito da medicina interna, medicina de urgência, clínicas cirúrgicas, Pediatria e Obstetrícia, dentre outras.

Devido a essa abrangência, situações especiais – como anticoagulação em Pediatria, nas doenças cardíacas valvares e miocardiopatias, nas programações de cardioversão elétrica, na ablação da fibrilação atrial, na gestação, na profilaxia de doença tromboembólica venosa no âmbito das clínicas cirúrgicas, entre outros – são tópicos específicos que requerem uma abordagem precisa e protocolos ou consensos direcionados das clínicas cardiológica, pediátrica, obstétrica e das especialidades cirúrgicas, que possibilitem a padronização e o acúmulo de experiência em benefício dos pacientes.

Este protocolo se aplica ao ambulatório de anticoagulação da Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) e almeja apresentar os aspectos da anticoagulação oral sequencial ao protocolo clínico já estabelecido para indivíduos hospitalizados referente a anticoagulação de doença tromboembólica em pacientes internados no HC-UFMG e pacientes da clínica de anticoagulação ambulatorial em uso de varfarina ou rivaroxabana.

A anticoagulação em doenças cardiológicas não está no escopo deste protocolo e as menções de doses e instrumentos de avaliação de risco trombótico e hemorrágico CHADS₂, CHADS₂VASC₂ e HASBLED sumarizados nas tabelas apresentadas neste documento, referente a pacientes com fibrilação atrial, visam apenas serem informativas para o profissional do ambulatório de anticoagulação da Hematologia.

OBJETIVOS DO PROTOCOLO

- Abordar tópicos de relevância com relação a segurança dos anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K (AVK) e anticoagulantes orais de ação direta (AAD), suas características farmacológicas, interações farmacocinéticas, cuidados na prescrição e, particularmente, suas indicações em tromboembolismo venoso (TEV).

- Apresentar características relevantes dos anticoagulantes orais AVK e AAD com registro na agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em relação aos seus mecanismos de ação, indicações, efeitos colaterais e contraindicações visando sumarizar as vantagens e desvantagens de cada um deles na tomada de decisão da escolha da terapêutica.
- Discutir a importância da determinação da duração da anticoagulação adequada para cada paciente, buscando o máximo de eficiência do benefício da anticoagulação com minimização do risco hemorrágico.
- Reforçar ao profissional médico a importância de se empreender a educação e a compreensão do paciente e de seus familiares, da sua situação clínica, da indicação e dos benefícios da anticoagulação, do tempo estimado que deverá permanecer anticoagulado, da necessidade de controles laboratoriais quando pertinentes assim como da importância do alcance do tempo em faixa terapêutica acima de 60% (TTR, do inglês *time in therapeutic range*), para pacientes em uso de AVK, visando aumentar a efetividade e a segurança do tratamento.
- Estimular a avaliação crítica da indicação de anticoagulação *versus* potencial hemorrágico e fomentar o reconhecimento do risco intrínseco de sangramentos e suas repercussões no âmbito do paciente em uso de anticoagulação.
- Apresentar as boas práticas para a segurança hemostática do paciente anticoagulado candidato a intervenções cirúrgicas comuns, tais como extrações dentárias.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Tromboembolismo venoso constitui uma síndrome clínica de grande morbimortalidade, que engloba o diagnóstico da trombose de veias profundas (TVP) e embolia pulmonar (EP). Aproximadamente 46% dos casos de TVP proximal em membros inferiores – ou seja, TVP envolvendo as regiões ílio-femoral, femoral e poplíteia – podem progredir para embolia pulmonar, um evento que, se não for tratado, tem letalidade de 4%. Além disso, complicações importantes, como a síndrome pós-trombótica (SPT), podem ocorrer em até 50% dos pacientes que sofrem de TVP.

Sua incidência estimada nos países industrializados é de 0,5 a 2 indivíduos por 1.000 por ano na população em geral e aumenta significativamente para 2 a 7 por 1000 naqueles com mais de 70 anos de idade. Alguns autores estimam que a incidência possa ser tão elevada quanto 1 em 100 indivíduos para pacientes acima dos 50 anos.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Fatores de risco para tromboembolismo venoso e mecanismos fisiopatológicos

A TVP se caracteriza pela formação de trombos no interior de veias profundas, com sua obstrução total ou parcial, e o local mais comum para o início do trombo parece ser o seio valvar das veias dos membros inferiores em cerca de em 80 a 95% dos casos. A ocorrência de TVP em sítios não usuais (vasos mesentéricos, portais, cerebrais) sugere uma predisposição genética.

As principais complicações decorrentes do TEV são: embolia pulmonar, insuficiência venosa crônica, síndrome pós-trombótica (edema ou dor em membros inferiores, mudança na pigmentação, ulcerações na pele).

Dos fenômenos trombóticos embólicos, 80% decorrem de fibrilação atrial crônica ou intermitente, ou mesmo no momento da reversão da arritmia. Muitos fatores de risco foram identificados para trombose venosa. São fatores que:

- 1) alteram o fluxo sanguíneo (estase venosa),
- 2) ativam o endotélio vascular, ou
- 3) causam desequilíbrio na ativação ou inativação das proteínas coagulantes.

Esta tríade de alterações fisiológicas já havia sido postulada por Virchow, no século XIX (tríade de Virchow, 1882). Elas podem ser de natureza genética ou adquirida, permanentes ou transitórias, podendo coexistir e serem sinérgicas.

A população de pacientes hospitalizados comumente se apresenta com coexistência de fatores de risco combinados para TEV, com incidência clínica em grupos de alto risco de 5% e risco associado de EP fatal de 1 a 10%. Estima-se que cerca de metade das mortes advindas por complicações de TEV possam ser evitadas com medidas adequadas de trombopprofilaxia. Essas estatísticas levaram a mobilização de campanhas de prevenção mundiais com a criação do dia internacional da prevenção de trombose venosa promovida pela ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*).

O fluxo sanguíneo reduzido e a estase

O fluxo sanguíneo reduzido e a estase permitem o acúmulo de proteases procoagulantes, como a trombina, que podem superar a capacidade de inativação pelas vias anticoagulantes naturais e induzir trombose. O fluxo sanguíneo reduzido e a estase podem explicar o aumento da taxa de TEV associado a cirurgias, imobilidade por hospitalização, paralisia de membros, viagens aéreas com duração acima de 3 horas, neoplasias, obesidade, idade e gravidez. Há uma predominância de TVP em membros inferiores do lado esquerdo durante a gravidez por compressão adquirida da veia íliaca comum esquerda pela presença do feto.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Da mesma forma, indivíduos com síndrome de May-Thurner sofrem de compressão da veia íliaca comum esquerda que aumenta o risco de TVP. A síndrome de Paget-Schroetter ou trombose venosa de esforço, é associada a atividade física repetitiva nos braços, sendo mais frequentemente encontrada no braço dominante. É uma condição rara, na qual ocorre trombose aguda do segmento venoso subclávio axilar junto ao trajeto entre a clavícula e a primeira costela e relacionada com alterações anatômicas locais.

Aumento nas proteínas da coagulação

“Trombofilia” descreve um distúrbio no qual o sangue tende a coagular. Pode ser causada por aumento nas proteínas procoagulantes, pela diminuição das proteínas anticoagulantes ou pela diminuição da fibrinólise e sua expressão pode estar relacionada a fatores genéticos ou adquiridos.

Considerando as alterações genéticas, são fatores de alto risco para TEV os defeitos genéticos que levam a um estado hipercoagulável, tais como as deficiências nos anticoagulantes naturais:

- antitrombina III,
- proteína C e proteína S (considerados como trombofilia de alto risco por alguns autores),
- mutação do fator V “Leiden” (FV Leiden) com sua resultante resistência à proteína C ativada,
- mutação do gene da protrombina G20210A quando herdadas em homozigose,
- combinação de defeitos genéticos, por exemplo FV Leiden + mutação do gene da protrombina G20210A.

O FV Leiden está presente em 2% a 13% da população caucasiana assintomática. O risco relativo de TVP se eleva entre 3 a 8 vezes para os portadores heterozigotos e entre 50 a 80 vezes para os homozigotos. A incidência do TEV é maior nos indivíduos que, além do FV Leiden, apresentem também deficiências de proteínas C ou S ou outro distúrbio genético ou adquirido para trombose. No Brasil, a frequência encontrada para o FV Leiden tem sido de 20% em pacientes com TVP.

A protrombina G20210A é um polimorfismo de nucleotídeo único na região não traduzida 3' do gene da protrombina que leva ao aumento da sua expressão e ao risco de trombose em cerca de três vezes. Essa mutação da protrombina está presente em cerca de 1% a 3% da população. Fatores de risco genéticos moderados incluem FV Leiden ou mutação do gene da protrombina G20210A em heterozigose, aumento do fibrinogênio e Fator VIII:C.

O fibrinogênio C10034T é uma variante do gene da cadeia gama do fibrinogênio que está associada ao aumento da trombose venosa. Finalmente, indivíduos com sangue “não tipo O” aumentam a depuração do fator de von Willebrand (FVW).

A homocisteinemia é considerada trombofilia de baixo risco.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Além dos fatores de risco genéticos descritos acima, idade, cirurgias de grande porte, câncer, gravidez, pós-parto, anticoncepcionais hormonais e obesidade também conferem suscetibilidade por aumento das proteínas procoagulantes.

A gravidez produz um estado hipercoagulável transitório induzido por hormônio que, provavelmente, foi uma adaptação evolutiva para proteger as mulheres de hemorragia no parto ou no caso de aborto espontâneo. Durante uma gravidez, normalmente, os níveis de FVII, FVIII:C, FX, fibrinogênio, FVW e PAI-1 aumentam e não retornam à linha de base até 8 semanas após o parto.

Da mesma forma, um estudo analisou o uso de contraceptivos hormonais orais e encontrou níveis aumentados de FVII, FVIII:C, FX, protrombina e fibrinogênio.

Indivíduos obesos apresentam níveis elevados de FVIII:C, FIX e PAI-1 que provavelmente contribuem para o aumento do risco de TEV.

Verificou-se que a expressão de fator tecidual (FT) de monócitos aumentou 1 dia após a cirurgia para remoção de tumores. Da mesma forma, a expressão de FT nas células mononucleares do sangue periférico demonstrou aumentar 1 dia após a artroplastia total do joelho. Os níveis de FVIII:C e fibrinogênio também aumentaram 2 a 3 dias após a cirurgia o que parece ser secundário à inflamação. É importante ressaltar que essas alterações procoagulantes no sangue precederam o pico de TEV que foi observado 7 dias após a cirurgia.

Ativação do endotélio

O revestimento endotelial dos vasos sanguíneos desempenha um papel crítico na prevenção da trombose, fornecendo uma superfície que impede a ligação de células e proteínas necessárias à coagulação. Um endotélio saudável expressa vários anticoagulantes, como:

- o inibidor da via do FT,
- a trombomodulina, receptor endotelial da proteína C e dos proteoglicanos do tipo heparina,
- a ectonucleotidase CD39 / NTPDase1, que metaboliza o agonista de plaquetas (ADP), libera o óxido nítrico, a prostaciclina e os inibidores de plaquetas.

No entanto, se o endotélio vascular sofre dano, as células endoteliais ativadas diminuem a expressão da proteína anticoagulante trombomodulina e aumentam a expressão da proteína procoagulante FT. A ativação também leva à expressão de várias moléculas de adesão na superfície do endotélio, como P-selectina, E-selectina e FVW, que capturam leucócitos, plaquetas e monócitos. Foi demonstrado que a hipóxia promove a liberação de FVW dos corpos de Weibel-Palade nas células endoteliais.

É importante ressaltar que a cirurgia de grande porte está associada à indução da expressão do FT pelos monócitos circulantes.

Assim, dentre os principais fatores de risco para TEV, fatores que alterem o fluxo sanguíneo, ativam o endotélio vascular ou causam desequilíbrio na ativação ou inativação das proteínas coagulantes podem coexistir.

A incidência de TEV aumenta proporcionalmente com a idade, sugerindo que este seja o fator de risco mais determinante para um primeiro evento de trombose.

Muitos estudos têm avaliado a interação sinérgica entre os fatores de risco para TEV. A obesidade por exemplo, tem alta prevalência nos países ocidentais, e um estudo mostrou que a obesidade (índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) dobrou o risco de trombose. Outro estudo analisou o risco associado aos contraceptivos orais com ou sem FV Leiden e constatou que a incidência de trombose aumentou 4 vezes em indivíduos que tomavam contraceptivos hormonais, 7 vezes naqueles com FV Leiden e 36 vezes em indivíduos com ambos os fatores de risco. Este estudo demonstrou uma sinergia notável desses fatores de risco.

Um modelo de pontuação de risco para TEV foi estabelecido para pacientes ambulatoriais com câncer com base em 5 parâmetros: local do tumor, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas, índice de massa corporal, baixa hemoglobina e uso de agentes estimuladores da eritropoiese. TEV sintomático foi observado em 0,6% dos pacientes com pontuação 0, em comparação com 6,9% dos pacientes com pontuação 3 ou superior. Um estudo recente estendeu esse sistema de pontuação para incluir os biomarcadores D-dímero e P-selectina e descobriu que os pacientes com a pontuação mais alta tinham uma probabilidade cumulativa de TEV após 6 meses de 35%, em comparação com uma probabilidade de 1% para os pacientes com a menor pontuação.

A Tabela 1 destaca vários dos fatores de risco ou fatores desencadeantes considerados para TEV, que podem coexistir, mas esta tabela não é totalmente inclusiva, sendo muitos os fatores a serem pesquisados: idade, cirurgia, trauma, obesidade, neoplasias, gravidez, pós-parto, contraceptivos hormonais, reposição hormonal, síndrome anticorpo antifosfolípide, infecção aguda, imobilização, paralisia de membros, viagens aéreas de longo curso, tabagismo, hospitalização acima de 3 dias, tromboembolismo prévio, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca (IC), cateter venoso central, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet, artrite reumatoide e outras colagenoses, hemoglobinúria paroxística noturna; doenças mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitemia essencial); hiperviscosidade (macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo); púrpura trombocitopênica trombótica, doença inflamatória intestinal etc.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Tabela 1 – Fatores de risco para doença tromboembólica:

Fatores de risco permanentes ou transitórios	Doença ou procedimento cirúrgico
<ul style="list-style-type: none"> – Idade acima de 60 anos – Obesidade (índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) – Imobilidade (paralisia ou gesso em membro ou repouso no leito por 3 dias) – Viagem contínua > 3 horas, 4 semanas antes ou após cirurgias. – Gravidez – Puerpério (6 semanas após o parto) – Terapia hormonal contraceptiva ou de reposição – Tecnologia de reprodução artificial (hormonal) – TVP ou EP pregressa – Cateter venoso central – Trombofilia: <ul style="list-style-type: none"> - Deficiência de antitrombina III - Deficiência de proteína C ou proteína S, - Resistência à proteína C ativada - Síndrome antifosfolípide - Homocisteinemia 	<ul style="list-style-type: none"> – Trauma ou cirurgia, especialmente pelve, quadril, membro inferior – Malignidade, especialmente pélvica, abdominal, metastática ou neoplasia em tratamento – Insuficiência cardíaca – Infarto do miocárdio recente – Paralisia de membro inferior – Síndrome de hiperestimulação ovariana – Infecção grave – Doença inflamatória intestinal – Síndrome nefrótica – Doença mieloproliferativa – Paraproteinemia – Hemoglobinúria paroxística noturna – Doença de Behçet – Veias varicosas com tromboflebite

O [Anexo 2](#) faz considerações de situações específicas para checklist de fatores desencadeantes ao se avaliar pacientes com TEV e ainda dá ênfase a avaliação se algum evento progressivo de trombose venosa ocorreu e se o paciente esteve exposto a situações de risco.

Estratificação de risco da doença tromboembólica

A estratificação de risco de complicações é importante para definição de condutas no manuseio da anticoagulação no episódio agudo de TEV. Por exemplo, determinando a necessidade de hospitalização para o início de anticoagulação em pacientes de risco moderado e alto, enquanto isso pode ser feito ambulatorial e com supervisão para os de baixo risco.

O PESI, do inglês *The Pulmonary Embolism Severity Index*, é um escore muito utilizado para estratificação de risco dos pacientes com embolia pulmonar, a fim de avaliar aqueles que precisam se manter hospitalizados e aqueles de baixo risco que podem ser acompanhados ambulatorialmente. Em 2010, este escore foi simplificado e das onze variáveis originais permaneceram seis variáveis, todas recebendo a pontuação +1, sendo elas:

- idade acima de 80 anos,
- história de câncer, IC ou doença pulmonar crônica,
- frequência cardíaca $\geq 110 \text{ bpm}$,
- pressão arterial sistólica < 100 mmHg,
- saturação de oxigênio < 90%.

São considerados baixo risco os pacientes com escore zero e alto risco aqueles com escore ≥ 1 ponto. A terapia anticoagulante parenteral é preferencial nos casos de risco alto e intermediário, sendo

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

utilizados a heparina não fracionada (HNF), a heparina de baixo peso molecular (HBPM).

A estratificação do risco de recorrência (alto, intermediário e baixo risco) é importante para guiar o tratamento. O tempo decorrido do evento trombótico, a ocorrência de embolia pulmonar, o fato do evento ter sido uma recorrência ou não, a presença de comorbidades (trombofilia hereditária, síndrome antifosfolípida, presença de neoplasias ativas, fibrilação atrial) são elementos importantes na estratificação de risco. Para a fibrilação atrial, o escore de CHADS2 (IC congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus e acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anterior) especificado na nota da Tabela 2 e a presença ou ausência de AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) recentes (há menos de 3 meses) define os grupos de risco (alto, intermediário e baixo risco).

Tabela 2 – Estratificação de risco para o tromboembolismo:

Categoria de risco	TEV	Fibrilação Atrial
Alto*	TEV recente < 3meses Trombofilia: Deficiência de Antitrombina III Deficiência de Proteína C Deficiência de Proteína S Síndrome Antifosfolípida	CHADS2 escore de 5 ou 6 AVC ou AIT recentes <3 meses
Médio	TEV ocorrência 3-12 meses Fator V de Leiden ou Gen da Protrombina-Heterozigose * Recorrência de TEV Neoplasias **	CHADS2 escore de 3 ou 4
Baixo	TEV > 12 meses sem outros fatores de risco	CHADS2 escore de 0 a 2 Sem AVC ou AIT

CHADS2 escore, ICC=1 ponto, HAS=1 ponto, idade (Age em inglês)>75 anos=1 ponto, DM=1 ponto, AVC/AIT (Stroke em inglês) = 2 pontos.

*FV de Leiden e gene da protrombina em homozigose, trombofilias combinadas, tais como FV de Leiden e gene da protrombina: serão considerados de alto risco.

**Escore Neoplasias, TEV sintomático foi observado em 0,6% dos pacientes com pontuação 0, em comparação com 6,9% dos pacientes com pontuação 3 ou superior

Classificação da trombose venosa profunda baseada na localização do evento

A TVP nos membros inferiores é dividida, simplificada, segundo sua localização:

- Proximal: quando acomete veia ilíaca, femoral ou poplítea;
- Distal: quando acomete as veias localizadas abaixo da poplítea.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

A TVP proximal apresenta maior risco de complicação com EP e de evoluir com a síndrome pós-trombótica. Entretanto, existe um risco de progressão da trombose distal para segmentos proximais em até 20%, o que faz com que o diagnóstico e o tratamento da TVP distal sejam similares ao da TVP proximal. Apenas a duração da anticoagulação irá divergir, três meses para TVP distal e 6 meses para TVP proximal (Tabela 3).

Tabela 3 – Indicações para varfarina, RNI alvo + variação da margem terapêutica, duração do tratamento anticoagulante:

Indicação	RNI		Duração
	alvo	Δ	
Embolia Pulmonar	2,5	2,0-3,0	3 meses a prolongada (se espontânea)
TVP Proximal	2,5	2,0-3,0	3 meses a prolongada (se espontânea)
TVP Distal			
TVP isolada de panturrilha	2,5	2,0-3,0	6 semanas
Provocado por cirurgias ou fator de risco transitório (uso de estrogênio, gestação, gessos etc.)	2,5	2,0-3,0	3 meses
Eventos recorrentes EP ou TVP			6 meses a prolongada
Varfarina com RNI em dose subterapêutica ou não usando varfarina	2,5	2,0-3,0	
Varfarina com RNI em dose terapêutica	3,0	3,0-4,0	
FA não-valvar (FANV) com CHA ₂ DS ₂ -VAsC score \geq 2	2,5	2,0-3,0	Prolongada
FA secundária a doença valvar (estenose mitral)	2,5	2,0-3,0	Prolongada
Cardioversão para FA	2,5	2,0-3,0	3 semanas antes a 4 semanas após
Doença valva mitral reumática	2,5	2,0-3,0	Prolongada
Miocardiopatia dilatada	2,5	2,0-3,0	Prolongada
Trombo mural em VE pós IAM ou aneurisma de VE	2,5	2,0-3,0	3 meses
Prótese válvula cardíaca mecânica			Prolongada
• Baixa trombogenicidade* sem fator de risco relacionado paciente Paciente com fator de risco+	2,5 3,0	2,0-3,0 2,5-3,5	
• Média trombogenicidade* sem fator de risco relacionado paciente Paciente com fator de risco+	3,0 3,5	2,5-3,5 3,0-4,0	
• Alta trombogenicidade* sem fator de risco relacionado paciente Paciente com fator de risco+	3,5 3,5	3,0-4,0 3,0-4,0	
Válvula cardíaca biológica			
• Posição Mitral	2,5	2,0-3,0	
• Embolia sistêmica pregressa	2,5	2,0-3,0	3 meses
• Trombo atrial esquerdo a cirurgia	2,5	2,0-3,0	Até dissolução do coágulo
• Outros fatores de risco	2,5	2,0-3,0	Prolongada
Trombofilia hereditária com TVP ou EP	2,5	2,0-3,0	Variável
Síndrome antifosfolípida	2,5	2,0-3,0	prolongada

CHA₂DS₂-VAsC (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, derrame anterior ou AIT, doença vascular, 65 a 74 anos de idade, sexo feminino).

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Duração do tratamento anticoagulante

FASES DE TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA AGUDA

O *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomenda, para fins didáticos, a divisão dos períodos de tratamento de TEV em:

- um período inicial, a partir do diagnóstico até o 7º dia, no qual se emprega de maneira clássica um anticoagulante subcutâneo, as heparinas de baixo peso molecular HBPM (enoxaparina, fondaparinux, entre outros) ou heparina não fracionada (HNF) de uso endovenoso (EV).
- subsequentemente, o período de longa duração, no qual ocorre a transição da terapia subcutânea (SC), intravenosa (IV) para a terapia oral (VO), que habitualmente é mantida por pelo menos 3 meses.

A terapêutica anticoagulante convencional é iniciada com uma medicação anticoagulante de uso parenteral (HNF) ou HBPM mantido por um período mínimo de 5 dias como transição para uma anticoagulação de longa duração terapêutica com um anticoagulante oral (AVK ou AAD).

- Após 3 meses, ao final do período de longa duração, ocorre a reavaliação da necessidade da manutenção da terapia anticoagulante por um período chamado de prolongado. A partir da análise individualizada, é definida se a anticoagulação será suspensa ou mantida enquanto o benefício da anticoagulação (prevenção de recorrência de TEV) superar o potencial risco (risco de sangramento).

Tradicionalmente, o TEV agudo é tratado com drogas anticoagulantes para impedir o crescimento e complicações tanto imediatas (embolias, dor, inflamação) como a longo prazo (síndrome pós-trombótica) e recorrência. O racional para o uso inicial de heparina injetável é sua ação rápida, seguida então de um curso mais prolongado de um antagonista da vitamina K oral. Em caso de alto risco hemorrágico ou disfunção renal com clearance de creatinina (Clcr) abaixo de 30 ml/min, opta-se pelo uso de heparina não fracionada. Para pacientes com baixo risco hemorrágico e com Clcr \geq 30 ml/min, a escolha será HBPM (enoxaparina, fondaparinux ou rivoroxabana).

A Tabela 4 especifica as medicações anticoagulantes utilizadas no TEV agudo. Caso a HNF seja o tratamento inicial de escolha, recomenda-se que, após um bolus EV de 80 U/Kg ou 5.000 U, deva ser mantida a administração em infusão EV contínua (inicialmente 18 U/Kg/h ou 1.300 U/h) com ajuste de dose para obter e manter um tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) de 1,5 a 2,5 vezes o valor do TTPa inicial na sexta hora após o início da infusão. As HNF possuem maior ligação com as proteínas plasmáticas e, por isso, a ação da HNF deve ser ajustada pelo exame do tempo da TTPa.

Caso a opção seja pela HNF por via SC, a dose de 333 U/Kg na dose inicial e 250 U/Kg duas vezes ao

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

dia será a dose recomendada. O monitoramento do TTPa será realizado na sexta hora após a segunda dose de HNF SC e deverá ser ajustado para manter TTPa entre 1,5 e 2,5 vezes o valor TTPa inicial.

As HBPM não precisam de monitoramento, exceto em casos selecionados de obesidade mórbida (peso > 140 kg), e insuficiência renal (Clcr ≤ 30 ml/min) – quando o monitoramento, se disponível, será oportuno e sua potência anticoagulante será mensurada pela atividade anti-fator Xa.

A heparina de baixo peso molecular continua sendo recomendada como tratamento de primeira linha para pacientes com TEV e câncer ativo, embora exista crescente evidência de eficácia no uso de AAD nessa população de pacientes.

Para o tratamento de TEV, a rivaroxabana deve ser utilizada na dose de 15 mg a cada 12 h por 3 semanas. Após esse período, recomenda-se 20 mg/dia, para o período de tratamento estendido e prolongado. Se o paciente apresentar Clcr de 15 a 50 ml/min ou tiver idade > 75 anos, a dose recomendada é de 15 mg/dia. Para pacientes com Clcr < 15 ml/min, seu uso não é recomendado.

Tabela 4. Doses das medicações utilizadas na anticoagulação do TEV agudo

Medicação	Via aplicação	Dose ataque	Dose padronizada	Esquema	Necessita monitorar
HBPM Enoxaparina*	SC	Não	1 mg/Kg/Dose*	12/12h	Não
HNF	Venosa SC	80 UI/Kg 333 UI/Kg	18 UI/ Kg 250 UI/Kg	EV BIC 12/12h	Sim (TTPa) Sim (TTPa)
Rivaroxabana**	Oral	Não	15 mg BID e então 20 mg MID**	12/12h por 21 dias a seguir	Não
Varfarina	Oral	Vide secção AVK - 5 mg/dia D1		Simultâneo com HBPM ou HNF	Sim (relação normatizada internacional -RNI)

* Enoxaparina 1mg/kg dose SC de 12/12 h, se taxa de filtração renal (TFR) estimada ≥ 30 ml/min, enoxaparina 1 mg/kg 24/24 h, para pacientes com TFR < 30 ml/min. Enoxaparina não deve ser utilizada em caso de insuficiência renal dialítica.

** Rivaroxabana não deverá ser prescrita para pacientes com Clcr < 15 ml/min, e a dose deverá ser 15 mg/dia se 15 < Clcr < 50. Obs: as doses acima especificadas são denominadas terapêuticas. Caso necessite utilizar um anticoagulante de ação curta (parenteral ou oral) para reforço na segurança da anticoagulação, reconsidere o uso de doses terapêuticas.

Nos últimos 12 anos, vários AAD foram desenvolvidos, a apixabana (Eliquis^R), a edoxabana (Lixiana^R) e a rivaroxabana (Xarelto^R), inibem seletivamente o FXa, e o dabigatrana (Pradaxa^R), inibe seletivamente a trombina. Dentre os AAD, a dabigatrana e a edoxabana necessitam do uso dos anticoagulantes parenterais acima mencionados por cinco dias e então são mantidos na dose convencional 150 mg duas vezes ao dia ou 60 mg dose única diária, respectivamente. Já a rivaroxabana e a apixabana podem ser introduzidos sem uso pregresso de anticoagulantes parenterais. Destes, apenas a rivaroxabana é padronizada para uso no HC-UFMG.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

TRATAMENTO EM LONGO PRAZO E PROLONGADO DA TVP profilaxia

O tratamento anticoagulante de longa duração tem como principal objetivo impedir a recorrência de TEV e a ocorrência de TEP fatal. A decisão sobre a duração da terapêutica anticoagulante baseia-se normalmente numa abordagem individualizada centrada no paciente. Quando se avaliam os fatores que influenciam na tomada de decisão, deve-se considerar:

- se o TEV teve fator desencadeante (provocado) ou não provocado;
- o local e a magnitude do trombo;
- o fato de o evento ter sido uma recorrência ou não;
- uma estimativa de sangramento durante a anticoagulação;
- a presença de comorbidades;
- a preferência do doente.

A duração mínima aceitável da terapêutica anticoagulante é de 3 meses, mas os dados epidemiológicos indicam que a recorrência do TEV é frequente após a interrupção do tratamento do TEV não provocado, com um risco considerável de evolução fatal. Há também um risco acrescido de complicações tardias após recorrência do TEV, incluindo a síndrome pós-trombótica. Mohr *et al.* evidenciaram taxas de incidência acumulada de SPT de 7,3%, 14,3%, 19,7% e 26,8% em um ano, 5 anos, 10 anos e 20 anos, respectivamente.

Em geral, as diretrizes recomendam pelo menos três meses de tratamento anticoagulante para um TEV agudo (TVP ou EP), o que é considerado suficiente para um primeiro evento provocado por cirurgia ou por outros fatores de risco transitórios (aproximadamente 3% de risco de recorrência em cinco anos). Porém, na ausência de um fator desencadeador de TEV ("não provocado" ou "idiopático") evidente, recomenda-se a duração prolongada da anticoagulação, a menos que o risco de hemorragia seja considerado elevado (Tabela 3). Da mesma forma, a anticoagulação prolongada para além dos 6 meses é recomendada na presença de fatores de risco persistentes como por exemplo, doença oncológica ativa, em tratamento quimioterápico ou que tenha doença metastática, trombofilia hereditária de alto risco, recorrência de TEV.

Em pacientes com embolia pulmonar idiopática (quando há maior risco de recorrência, aproximadamente 25 a 30% em cinco anos), a Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda considerar a terapêutica para além dos 3 meses, se o risco de hemorragia for baixo e houver boa adesão ao tratamento, e anticoagulação por tempo indefinido para os pacientes com segundo episódio de EP não provocada.

Os pacientes portadores de trombofilias hereditárias de alto risco de recorrência, como homozigose para o fator V Leiden e para mutação do gene da protrombina ou dupla heterozigose para essas mutações, bem como a deficiência de proteína C, de proteína S ou de antitrombina III, que apresentaram um primeiro episódio de TEV, são candidatos à anticoagulação por tempo indefinido. Nos casos de heterozigose isolada para o fator V Leiden, de mutação do gene da protrombina ou hiper-homocisteinemia, os estudos não têm demonstrado benefícios da anticoagulação permanente, visto que o risco de recorrência não é tão elevado.

Pacientes com câncer têm um risco aumentado de recorrência de TEV, chegando a 20% no primeiro ano após o evento inicial. Neoplasia maligna é o maior preditor de recorrência entre os fatores associados às características do paciente, sendo que a anticoagulação por tempo indefinido deve ser fortemente considerada, se neoplasia ativa.

O tempo de anticoagulação para TVP de ocorrência em sítio incomum é de 6 meses. Caso haja recorrência de TEV em sítio incomum após suspensão da varfarina recomende anticoagulação por tempo indeterminado. Na síndrome antifosfolípide, a anticoagulação é mantida enquanto persistirem os autoanticorpos reagentes.

Atualmente, há três modelos de previsão clínica publicados para a recorrência de TEV, incluindo os escores de HERDOO-2, Vienna, DASH relacionados abaixo na Tabela 5. Porém, tais modelos não são ainda utilizados por *guidelines* e ainda não foram submetidos a uma validação prospectiva mais extensa. Uma análise da aplicabilidade do escore HAS-BLED (Quadro 1), do risco de hemorragia (desenvolvido para os doentes com FA) em doentes com TEV agudo indica que um score ≥ 3 está associado a um risco acrescido de hemorragia grave ou maior. No referente aos doentes com EP aguda, uma análise de vários escores de risco de hemorragia incluindo o escore HAS-BLED concluiu que nenhuma é suficientemente exata para prever o risco de hemorragia global associado à terapêutica anticoagulante.

Quadro 1 – escore HAS-BLED

Parâmetro	Pontuação
Hipertensão (descontrolada, PAS > 160 mmHg)	1
Doença renal (paciente dialítico, transplantado, Cr > 2,26 mg/dl ou > 200 μ mol/l)	1
Doença hepática (cirrose ou bilirrubina > 2 vezes os valores normais com AST/ALP/AP > 3 vezes o normal)	1
História acidente vascular cerebral	1
histórico de sangramento ou predisposição	1
RNI lábil	1
Idade > 65 anos	1
Uso de drogas que predisponham ao sangramento (AAS, clopidogrel, AINEs)	1
Uso de álcool (≥ 8 doses/semana)	1

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Algumas agências de saúde, como o *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, recomendam uma avaliação do risco e benefício e uma discussão com o doente sobre a manutenção de terapia prolongada para TEV não provocado após 3 meses e, no caso dos doentes com neoplasias, após 6 meses.

Tabela 5. Comparação de modelos de predição clínica para recorrência em doença tromboembólica

Escore	Variáveis	Critérios de inclusão	Definição de TVP não provocado	Risco de recorrência
ASH	D-dímero após anticoagulação (AC) Gênero Idade < 50 Uso de Hormônio	1º evento de TEV não provocado	Ausência de: Cirurgias, trauma, neoplasia maligna ativa, imobilidade, gravidez, puerpério Inclusão: Terapia hormonal, achados trombolíticos laboratoriais na ausência de outros fatores de risco	Taxa de recorrência anual Escore ≤ 1:3,1% Escore ≤ 1:9,3%
Vienna	D-dímero após cessar AC Localização do TEV Gênero	1º evento de TEV não provocado após pelo menos 3 meses de AC	Ausência de: Grandes cirurgias, grandes traumatizados, neoplasia maligna ativa, gestação, hormônios, trombofilia hereditária Inclusão: Imobilidade	Taxa de risco baseada em nomograma
HERDOO2	Gênero Sinais de síndrome pós-trombótica D-dímero durante uso AC IMC ≥ 30kg/m ² Idade ≥ 65	1º evento de TEV não provocado após 5 a 12 meses de AC	Ausência de: Grandes cirurgias nos últimos 3 meses, neoplasia maligna últimos 5 anos, imobilidade ≥ 3 dias, imobilização por fratura de perna ou gesso Inclusão: Viagens, estrógeno exógeno, pequenas imobilizações, pequenas cirurgias	Risco de recorrência anual: Mulheres – 0 A 1: baixo risco (1,6% por ano) – ≥ 2: alto risco: (14.1% por ano) Homens (não identificados no grupo de baixo risco): 13.7%

IMC: índice de massa corpórea; AC: anticoagulação; TEV: doença tromboembólica, HERDOO2 (Hiperpigmentação, Edema, ou rubor em uma ou ambas as pernas; Dímero D ≥ 250 µg/L; Obesidade com Índice de massa corpórea ≥ 30; ou ≥ 65 anos)

É de competência da equipe clínica a avaliação individualizada do paciente, a definição da melhor estratégia em relação à escolha da medicação, se ajustes de doses serão necessários, e qual duração mais apropriada do tratamento será aplicável ao paciente. No Serviço de Hematologia do HC-UFMG, dá-se preferência à varfarina. No 1º mês de anticoagulação, a rivaroxabana poderá ser utilizada no

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

TEV agudo, porque este fármaco não precisa de ser associado a outros, com a conveniência da posologia uma vez por dia no tratamento em longo prazo. Recomenda-se prolongar a terapêutica para além dos 3 meses nos doentes com TVP proximal não provocada ou EP não provocada e, em particular, nos doentes com síndrome pós-trombótica moderada ou grave ou suspeita de hipertensão pulmonar, do sexo masculino, ou com extensa carga de coágulos no momento da apresentação. Por outro lado, os doentes com TEV provocado ou TVP distal não provocada e os doentes considerados em risco de hemorragia muito elevado param normalmente a terapêutica aos 3 meses. A reavaliação clínica evolutiva dos pacientes com TEV é realizada após 1 semana, 3 semanas e 3 meses e, na consulta final, avalia-se a suspensão ou a manutenção da medicação anticoagulante levando em consideração a decisão clínica baseada em recomendações dos guidelines e na expertise da equipe e a preferência do doente. Não consideramos os resultados dos testes de trombofilia hereditária como um fator preditivo clinicamente útil do risco de recorrência do TEV, senão nos doentes mais raros com mutações homozigóticas ou trombofílicas duplas e deficiência de antitrombina.

Os questionários utilizados no Serviço de Hematologia (primeira consulta, acompanhamento do tratamento anticoagulante, acompanhamento após suspensão da anticoagulação, consultas sequenciais após a suspensão, recorrência de trombose, folha de decisão e laboratório de trombofilia) estão anexados no [Anexo 2](#). O instrumento apresenta sumarizados dados relevantes para o gerenciamento das consultas ambulatoriais no Serviço de Hematologia e objetiva uma avaliação extensa de variáveis: perfil social (gênero, idade, peso e índice de massa corpórea, renda, escolaridade), perfil epidemiológico (primeiro evento trombótico, eventos subsequentes e identificação da presença ou ausência de fatores de risco que motivaram o uso de anticoagulante), duração da comorbidade, anticoagulante utilizado, forma de administração, efeitos adversos da TEV e das medicações em uso, meses de seguimento, tipo e dose semanal do AVK ou tipo e dose diária do AAD, adesão ao tratamento, assiduidade as consultas, faixa terapêutica de RNI, presença de doença hepática, presença de doença renal, presença da hipertensão arterial sistêmica, presença de diabetes, outras comorbidades associadas, hábitos de vida, carga tabágica, etilismo, outros agravos (traumas, cirurgias, imobilização prolongadas), outras drogas utilizadas, história pessoal progressiva em situações epidemiológicas para TEV, história familiar de trombose, contagem de plaquetas, hematócrito, RNI, TTPa progressos, creatinina.

ANTICOAGULANTES ORAIS

Há três classes de anticoagulantes orais disponíveis para a anticoagulação sequencial à abordagem do TEV agudo ou anticoagulação prolongada:

- Antagonistas da vitamina K: predominantemente a varfarina.
- Agentes anti-Xa: rivaroxabana, apixabana e edoxabana.
- Inibidores diretos da trombina: dabigatrana.

Tradicionalmente, a varfarina, principal representante dos AVK, têm sido o anticoagulante de escolha para várias indicações. Ela tem as vantagens de:

- Possuir uma ampla gama de indicações;
- Seu efeito pode ser facilmente medido pela determinação do RNI;
- A ação anticoagulante pode ser revertida de forma imediata;
- Apresenta poucos efeitos colaterais, excetuando-se o temido risco hemorrágico;
- Pode ser usado na insuficiência renal;
- É custo-efetivo (barato) e está disponível no Sistema Único de Saúde;
- Sua meia-vida longa permite que o esquecimento de uma dose não seja tão significativo para o risco recorrência.

No entanto, suas desvantagens são:

- Requer monitoramento laboratorial e clínico regulares e ajuste de doses;
- Possui várias interações medicamentosas;
- Seu efeito é alterado com dieta, idade e exercício.

Atualmente, existem quatro medicamentos anticoagulantes de ação direta licenciados pela ANVISA e aprovados para uso em determinadas indicações no Brasil. A terminologia AAD reflete o mecanismo de ação dos anticoagulantes mais recentes que se ligam diretamente a fatores de coagulação específicos (IIa e Xa), exercendo um antagonismo direto, não dependente da vitamina K. Comparativamente, os AAD (exceto a dabigatrana) funcionam inibindo a ativação de plaquetas e a formação de coágulos de fibrina pela inibição reversível do fator Xa (FXa). Por outro lado, a dabigatrana atua inibindo reversivelmente a trombina livre fator II (FIIa), a trombina ligada à fibrina e na diminuição da agregação plaquetária mediada pela trombina.

As vantagens do uso dos AAD sobre a varfarina são:

- Ter poucas interações medicamentosas;
- Não há necessidade de monitoramento ou ajuste de dose, exceto para pacientes com disfunção renal ou obesidade acentuada;

- Estudos têm demonstrado não inferioridade em eficácia no tratamento e recorrência de TEV ou não inferioridade ou mesmo uma melhora na redução de risco de sangramento quando em comparação com a varfarina.

As desvantagens dos AAD são:

- Suas indicações são limitadas no momento;
- Os dados de segurança no longo prazo ainda não são extensivos, pois o uso destes produtos, em conjunto, data de cerca de uma década, alguns deles tendo início de uso muito recente, por exemplo a edoxabana;
- Todos são parcialmente excretados por via renal;
- A meia-vida curta dessa classe significa que a falta de uma dose leva o paciente a ficar descoberto em relação a anticoagulação;
- O agente de reversão específico para os agentes anti-Xa (Andexanet Alfa) ainda não está liberado pela ANVISA, enquanto o agente para reversão da dabigatrana (*idarucizumab*) embora liberado não está amplamente disponível, e não é padronizado no HC-UFMG;
- Eles são caros: o custo anual estimado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) em 2016, para os AAD foi cerca de 17 vezes o que um paciente gastaria anualmente usando varfarina, incluindo o monitoramento laboratorial necessário com RNI;
- Os AAD não são contemplados na lista de medicamentos especiais do SUS. Portanto, a decisão se um paciente deve receber varfarina ou um AAD deve envolver uma avaliação cuidadosa do risco e benefício de cada medicamento, as peculiaridades da doença tromboembólica e o perfil clínico e de comorbidades de cada paciente e uma discussão detalhada entre o paciente e o médico.
- Apenas a rivaroxabana é padronizada para uso hospitalar no HC-UFMG.

Os fatores que geralmente influenciam o médico na escolha de um anticoagulante oral para um paciente individualizado são:

- Disponibilidade para o paciente: padronização para uso no HC, fornecimento pelo SUS e possibilidade de aquisição pelo paciente;
- Risco de sangramento e efeitos adversos;
- Presença de válvula cardíaca mecânica;
- Disfunção renal e hepática;
- Peso corporal;
- Propensão à dispepsia ou histórico de úlcera péptica;

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- Preferência do paciente;
- Adesão do paciente;
- Sucesso passado com anticoagulação oral;
- Custo versus eficácia,
- Farmacocinética de cada medicação e interações medicamentosas.

O profissional que gerencia a anticoagulação deverá escolher a medicação eficiente, administrada da forma mais simples, procurando minimizar danos evitáveis a seus pacientes sempre pautado na individualização do mesmo visando permitir que a filosofia hipocrática “*primum non nocere*”, ou “primeiro não causar dano” seja um dos pilares da assistência em saúde.

Dentre as opções terapêuticas para o tromboembolismo venoso, a varfarina tem o menor custo individual para o paciente, na fase ambulatorial, pois a medicação e o controle de RNI laboratorial são disponibilizados pelo SUS.

No Brasil, a CONITEC é o órgão responsável por deliberar a recomendação ou não de novos medicamentos no âmbito do SUS. Assim os AAD embora aprovados pela ANVISA para ser comercializados no Brasil (Tabela 6), não estão padronizados no âmbito do SUS para disponibilização gratuita e universal.

- O idarucizumab, que tem sido eficaz na reversão dos efeitos anticoagulantes da dabigatrana (com registro na ANVISA), se encontra disponível no Brasil com o nome comercial Praxbind^R e o andexanet alfa, ainda sem registro na ANVISA, que é utilizado na reversão dos efeitos do rivaroxabana e apixabana, em situações de hemorragia grave com risco de vida, também não foram incorporados no âmbito do SUS e são medicações ainda não facilmente disponíveis.
- O andexanet alfa é um fator de coagulação recombinante modificado do FXa humano que se liga e sequestra inibidores do fator Xa para neutralizar seus efeitos anticoagulantes. Tal medicação foi aprovada para reversão do efeito anticoagulante da rivaroxabana e apixabana no cenário de ensaios clínicos e sangramento com risco de vida por agências europeias e americana. O Andexanet alfa pode ter efeitos protrombóticos, possivelmente resultantes de seus efeitos no inibidor da via do fator tecidual (TFPI).
- A edoxabana, até o momento, não tem antagonista disponível.

Tabela 6 - vantagens e desvantagens dos anticoagulantes de ação direta comparados a varfarina:

Vantagens AAD	Desvantagens AAD
Ampla janela terapêutica, apresentando dosagens fixas com efeito anticoagulante previsível.	Custos elevados da terapêutica. Menos experiência (efeitos a longo prazo).
Não necessitam de monitorização regular do RNI: maior comodidade.	Falta de testes de monitorização padronizados.
Rápido início de ação (aproximadamente 3h após a ingestão).	A falta de necessidade de monitorização pode favorecer a falta de adesão.
Transição mais fácil entre os diversos anticoagulantes.	A omissão de doses pode aumentar o risco de recorrência de eventos tromboticos devido à meia vida curta.
Mais fácil manuseio perioperatório do paciente.	Necessário monitorização renal e ajuste da dose. Contraindicados quando ClCr<15-30ml/min.
Menos interações com medicamentos e alimentos.	Incidência mais elevada de hemorragia gastrointestinal (rivaroxabana e dabigatrana)
Eficácia e segurança potencialmente mais elevadas em doentes com difícil controle do RNI quando TTR não em faixa terapêutica com varfarina.	Possível aumento da incidência de infarto do miocárdio com dabigatrana (estudo RE-LY).

AAD, Anticoagulantes de Ação Direta; RNI, relação normalizada internacional; ClCr, Clearance de creatinina; TTR, do inglês *time in therapeutic range*; RE-LY.

ANTICOAGULANTES DE AÇÃO DIRETA

INDICAÇÕES

- Profilaxia de AVC e embolismo sistêmico em doentes com fibrilação atrial não valvar (FANV, definida por FA na ausência de estenose mitral reumática, válvula mecânica ou biológica ou plastia valvar mitral prévia) com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, *diabetes mellitus*, antecedentes de AVC ou AIT;
- Tratamento de TVP e EP;
- Prevenção de TVP e de EP recorrentes;
- Prevenção de TEV na artroplastia eletiva do quadril e do joelho (rivaroxabana, dabigatrana, apixabana).

Tabela 7. Anticoagulantes orais de ação direta quanto a seus mecanismos de ação e data da autorização da agência brasileira (ANVISA)

Nome	Produto	Mecanismo de ação	Data de autorização Anvisa	Disponível no HC
Apixabana	Eliquis	Inibidor direto do Fator Xa	18/05/2011	Não
Dabigatrana	Pradaxa	Inibidor direto da trombina (IIa)	18/03/2008	Não
Edoxabana	Lixiana	Inibidor direto do Fator Xa	19/06/2015	Não
Rivaroxabana	Xarelto	Inibidor direto do Fator Xa	30/09/2008	Sim

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Tabela 8 – Indicações dos anticoagulantes de ação direta:

Indicação	Apixabana	Dabigatrana	Edoxabana	Rivaroxabana
Prevenção de TVP após cirurgia de joelho e quadril	Recomendado como opção	Recomendado como opção	Não licenciado para esta indicação	Recomendado como opção
Tratamento e prevenção secundária de TVP ou EP	Recomendado como opção	Recomendado como opção	Recomendado como opção	Recomendado como opção
Prevenção de AVC em pessoas com fibrilação atrial não valvar	Recomendado como opção em circunstâncias específicas	Recomendado como opção em circunstâncias específicas	Recomendado como opção em circunstâncias específicas	Recomendado como opção em circunstâncias específicas
Prevenção de resultados adversos após tratamento agudo da DCA com biomarcadores elevados	Não licenciado para esta indicação	Não licenciado para esta indicação	Não licenciado para esta indicação	Recomendado como opção em circunstâncias específicas
Fibrilação atrial valvar	Não licenciado para esta indicação	Não licenciado para esta indicação	Não licenciado para esta indicação	Não licenciado para esta indicação

TVP, Trombose venosa profunda; AVC, Acidente vascular cerebral; DCA, Doença coronariana aguda.

Dabigatrana

Medicamento não padronizado no HC-UFMG e não constante na lista de medicamentos essenciais do RENAME 2022.

Seu mecanismo de ação está ligado à inibição direta da trombina (Fator II), bloqueando, de maneira reversível a conversão do fibrinogênio em fibrina. Seu pico de concentração é rápido, entre 30 e 120 minutos, com meia vida de 12 a 17 horas e excreção predominantemente renal (80%). A dabigatrana encontra-se aprovada para a prevenção do AVC em pacientes com FANV; no tratamento do TEV, incluindo a TVP e TEP; na prevenção do TEV recorrente e do TEV em grandes cirurgias ortopédicas. Apesar de o bulário contemplar esta última indicação, algumas agências como a *Food and Drug Administration* norte-americana (FDA) não liberaram este AAD para essa indicação. O uso dos AAD não contempla a prevenção do tromboembolismo arterial em pacientes com próteses mecânicas valvares, onde a varfarina é a medicação de eleição.

Em razão do risco de hemorragia, a dabigatrana é contraindicada em várias condições clínicas nas quais o paciente esteja sob risco significativo de sangramento importante, tais como:

- Ulceração gastrintestinal;
- Neoplasias malignas;
- Lesões em estruturas da coluna vertebral ou cerebrais recentes;
- Cirurgia oftalmológica, coluna vertebral ou cerebral recente;

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- Hemorragia intracraniana recente;
- Varizes esofágicas;
- Malformações arteriovenosas;
- Aneurismas vasculares;
- Grandes anormalidades vasculares intracerebrais ou de coluna vertebral.

Embora haja menos interações entre os AAD e medicações, comparando-se à varfarina, salientam-se as possíveis interações importantes e risco aumentado de sangramento em aproximadamente duas vezes frente ao uso simultâneo de dabigatrana e inibidores de plaquetas, como ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e clopidogrel. Nesses casos, deve ser realizada criteriosa avaliação da relação risco-benefício antes do início do tratamento.

Deve-se ter cautela na sua associação com rifampicina, porque pode resultar em relevante diminuição da biodisponibilidade da dabigatrana, com risco de evento tromboembólico por falha terapêutica do anticoagulante. O uso da dabigatrana concomitante com cetoconazol sistêmico é contraindicado porque pode ocorrer significativo aumento da biodisponibilidade da dabigatrana. Deve-se também evitar o uso concomitante com carbamazepina, ciclosporina, itraconazol, fenitoína, erva de São João, tacrolimos, sulfimpirazona, diclofenaco e cetorolaco.

Nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante para a segurança foi observada até o momento entre dabigatrana e inibidores/indutores de glicoproteína P (P-gp), como amiodarona, verapamil, quinidina e claritromicina.

Tabela 9 – Esquema de doses para anticoagulação terapêutica de tromboembolismo agudo com dabigatrana:

Esquema de Doses (paciente padrão)	Dose Máxima Diária
150 mg duas vezes ao dia	300mg
Pacientes com idade > 80 anos, peso < 60 kg ou em uso de verapamil 110 mg duas vezes/dia	220mg

O uso de dabigatrana em pacientes com TEV agudo deverá ser iniciado após ao menos 5 dias do uso de um anticoagulante parenteral. Para os seguintes grupos, a dose diária total de 300 mg ou 220 mg devem ser selecionada com base em uma avaliação individual do risco tromboembólico *versus* o risco de sangramento:

- Pacientes entre 75 e 80 anos;
- Pacientes com insuficiência renal moderada;
- Pacientes com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico;
- Outros pacientes com risco aumentado de sangramento.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Edoxabana

Medicamento não padronizado no HC-UFMG e não constante na lista de medicamentos essenciais do RENAME 2022. A edoxabana é um inibidor do FXa, apresentando um rápido início de ação com pico de concentração em 1 a 2 horas, meia vida curta (10 a 14h), com excreção renal (50%) e via biliar e intestinal (50%). Encontra-se aprovada atualmente para a prevenção de AVC em pacientes com FANV e no tratamento do TEP e TVP. Por ser o novo anticoagulante oral de lançamento mais recente (2015, no Brasil) são escassos os estudos avaliando o seu manejo no contexto perioperatório.

Tabela 10 – Esquema de doses para anticoagulação terapêutica de TEV agudo com edoxabana:

Esquema de Doses (paciente padrão)	Dose Máxima Diária
60 mg uma vez ao dia	60mg
Paciente com Insuficiência renal ($15 < \text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$) ou Peso $< 60\text{kg}$ Dose única diária de 30mg	30mg

O uso de edoxabana em pacientes com TEV agudo deverá ser iniciado após ao menos 5 dias do uso de um anticoagulante parenteral.

- Doses para o tratamento de TVP e EP:
 - 60 mg uma vez ao dia após 5 a 10 dias iniciais de terapia anticoagulante parenteral (se Clcr for $> 50 \text{ ml/min}$);
 - 30 mg uma vez ao dia após 5 a 10 dias iniciais da terapia anticoagulante parenteral:
 - se Clcr 15 a 50 ml/min
 - se o peso do paciente $< 60 \text{ kg}$
 - se o paciente faz uso concomitantes de certos inibidores da P-gp
- Prevenção de AVC na FANV, usando as seguintes dosagens:
 - 60 mg uma vez ao dia (se Clcr > 50 a 95 ml/min),
 - 30 mg uma vez ao dia (se o Clcr 15 a 50 ml/min),
 - ⇒ contraindicado se o Clcr $> 95 \text{ ml/min}$, devido ao aumento do risco de AVC.

Monitoramento Terapêutico

A edoxabana é utilizada em dose fixa e não necessita ser monitorada usando testes rotineiros de coagulação. Como resultado da inibição de FXa, a edoxabana prolonga os testes de coagulação, como tempo de protrombina (TP), RNI e TTPa. No entanto, as alterações observadas nesses testes de coagulação na dose terapêutica são pequenas, sujeitas a muita variabilidade e não são úteis para monitorar o efeito anticoagulante do edoxabana.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Rivaroxabana

Medicamento padronizado no HC-UFMG e não constante na lista de medicamentos essenciais do RENAME 2022.

O mecanismo de ação da rivaroxabana está ligado à inibição do fator Xa, bloqueando a função enzimática do mesmo em converter protrombina em trombina. Também é um anticoagulante com um rápido início de ação, com pico de concentração entre 2 e 4 horas, meia vida curta (5 a 9 horas em jovens e 11 a 13 horas em idosos), com metabolização hepática e excreção renal (66%). A rivaroxabana também se encontra aprovada para a prevenção do AVC em pacientes com FANV não valvar, no tratamento do TEV (TVP e TEP), na prevenção do TEV recorrente e do TEV em grandes cirurgias ortopédicas. Da mesma forma que os demais AAD, não está autorizada para ser usada na prevenção do tromboembolismo arterial em pacientes com próteses mecânicas valvares.

Tabela 11 – Esquema de doses para anticoagulação terapêutica de tromboembolismo agudo e dose manutenção após seis meses com rivaroxabana:

Esquema de Doses	Dose Máxima Diária
15 mg duas vezes ao dia nos primeiros 21 dias	30 mg
seguidos por 20mg uma vez ao dia	20 mg
Para prevenção de recorrência de TVP ou EP em pacientes após conclusão de pelo menos 6 meses de anticoagulação	10 mg (pacientes de baixo risco) ou 20 mg nos demais

Apixabana

Medicamento não padronizado no HC-UFMG e não constante na lista de medicamentos essenciais do RENAME 2022.

Tabela 12. Esquema de doses para anticoagulação terapêutica de tromboembolismo agudo e dose manutenção após seis meses com apixabana:

Esquema de Doses	Dose Máxima Diária
10 mg duas vezes ao dia nos primeiros 7 dias	20 mg
Seguidos por 5mg duas vezes ao dia por até 6 meses	10 mg
Para prevenção de recorrência de TVP ou EP após se completar 6 meses de tratamento, a dose é de 2,5 mg duas vezes ao dia	5 mg

O mecanismo de ação da apixabana também está ligado à inibição do fator Xa, bloqueando a conversão da protrombina em trombina. Também tem um rápido início de ação, com pico de concentração em 3 horas, meia vida curta (8 a 15h), metabolização hepática, excreção renal (27%) e

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

fecal. Está aprovada para a prevenção de AVC em pacientes com FANV, para a prevenção do TEV em grandes cirurgias ortopédicas e tratamento do TEV (TVP e TEP). Também não se encontra aprovada para a prevenção do tromboembolismo arterial em pacientes com próteses mecânicas valvares.

Pacientes elegíveis para uso AVK (varfarina), no tratamento sequencial de TEV agudo, necessitam de AC de uso parenteral simultâneo por cinco dias (p.ex., HBPM). Se optado por dabigatrana ou edoxabana, o AAD escolhido deverá ser sequencial a cinco dias progressos de AC parenteral. No caso de se escolher a rivoroxabana ou apixabana, a introdução destes medicamentos pode ser realizada de forma direta sem serem precedidos por AC parenteral. Os AC parenterais são as medicações utilizadas em situações de alto risco trombótico em pacientes que se submeterão a procedimentos cirúrgicos de notório risco hemorrágico, visando proteção de risco recorrência e redução do risco hemorrágico quando a suspensão da varfarina será realizada em 5 dias progressos. O efeito imediato dos AAD permite que pacientes selecionados com baixo risco possam iniciar o tratamento ambulatorial para TEV, incluindo EP.

Pontos relevantes do uso de AAD:

- A rivoroxabana pode ser mais atrativa pela praticidade de posologia de uma única tomada diária após três semanas do episódio agudo.
- Em pacientes com história de úlcera ou dispepsias, deve-se evitar o uso da dabigatrana, face a maior incidência de seus efeitos colaterais do trato gastrointestinal (TGI).
- Em pacientes com história recente de sangramento TGI, a apixabana tende a ser a escolhida, se comparada a rivoroxabana e dabigatrana, por ter demonstrado menor incidência de hemorragia do que essas outras duas drogas.
- Tendo em vista a associação de dabigatrana com tendência a discreto aumento da incidência de infarto do miocárdio, a rivoroxabana ou apixabana deve ser possivelmente considerada nesse subgrupo de pacientes.
- Por outro lado, em paciente que apresentou AVC em uso da varfarina, uma opção será a dabigatrana ou apixabana, pois são os únicos AAD com menor taxa de AVC isquêmico comparados a varfarina.
- Pacientes com disfunção hepática ou coagulopatias ou insuficiência renal com ClCr < 30 ml/min não são bons candidatos aos AAD, muito embora o uso de AAD em insuficiência renal para localidades que contam com testes específicos de monitorização e antagonistas tenham

restringido a contraindicação para $ClCr < 15$ ml/min. Por exemplo, se a taxa de filtração glomerular for de 30 a 50 ml/min, o NICE recomenda o uso de apixabana.

- Pacientes em uso frequentes de medicamentos que interferem com varfarina, por exemplo paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com vários cursos de antibióticos, têm maior probabilidade de se beneficiar dos AAD.
- Em alguns pacientes, deve-se considerar a dificuldade em comparecer para controle do RNI.
- A adesão incompleta não é um motivo para a escolha de um AAD, já que a meia-vida relativamente curta destes faz com que doses perdidas deixem os pacientes sem anticoagulação até que a próxima dose seja tomada, enquanto a meia-vida relativamente longa da varfarina significa que é improvável que uma só dose esquecida retire o RNI da faixa terapêutica.
- A rivaroxabana demonstrou ser superior à enoxaparina na redução do TEV em quatro ensaios clínicos envolvendo prótese de quadril e joelho e, em 2011, foi aprovado pela agência FDA para profilaxia de trombose para reduzir o risco de TVP e EP após cirurgia de prótese de joelho e quadril.
- A dabigatrana mostrou não inferioridade à enoxaparina em 3 de 4 estudos para pacientes ortopédicos de alto risco, mas não foi aprovado para profilaxia de trombose nessa população.
- As evidências disponíveis sugerem que o tratamento da TEV com os AAD, independentemente da classe, parece ser não inferior à terapia padrão em termos de eficácia e segurança.

ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

O representante desta classe em nosso meio é a varfarina. Ela é o AVK mais utilizado com eficácia comprovada nos requisitos necessários para o tratamento sequencial em TEV. No entanto, apresenta inúmeras desvantagens que limitam o seu uso e a adesão à terapêutica:

- início e término de ação lentos,
- estreita janela terapêutica,
- propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que originam respostas variáveis,
- grande variabilidade de respostas inter e intra individuais, influenciada por polimorfismos genéticos (CYP2C9 e subunidade 1 do complexo vitamina K epoxidorreductase, VKORC1) e por numerosas interações alimentares e medicamentosas.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Embora exista um pequeno subconjunto de pacientes que podem ter respostas inesperadas aos antagonistas da vitamina K, atualmente não é recomendado que os pacientes sejam submetidos a testes genéticos. O preconizado é a monitorização da terapêutica através do RNI.

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação dos AVKs é a produção de formas disfuncionais dos fatores procoagulantes II, VII, IX, X e dos anticoagulantes naturais proteína C, S e Z dependentes da vitamina K. Devido à semelhança química dos AVK com a vitamina K1, com a qual compete na fase final da síntese dos fatores vitamina K dependentes, há o surgimento de formas não carboxiladas desses fatores, também denominadas “*protein induced by vitamin K absence or antagonism*” (PIVKA), incapazes de atuar adequadamente na cinética da coagulação. No entanto, como a meia vida de cada um desses fatores é diferente, um estado de hipercoagulabilidade transitório, devido à redução das proteínas C e S, precede o efeito antitrombótico, sendo atingido um nível de anticoagulação estável após 36 a 72 horas do início da administração do fármaco, o que explica a **necessidade da sobreposição terapêutica com um anticoagulante parenteral por um período mínimo de 5 dias e até que dois valores sequenciais de RNI com intervalo de pelo menos um dia alcancem o intervalo terapêutico alvo desejável**. Em referência ao comprometimento funcional da Proteína C e S, que são anticoagulantes naturais, habitualmente não há comprometimento paradoxal da função anticoagulante em geral ao se iniciar a terapia com AVK, exceto em indivíduos com deficiência homozigota de proteína C, nos quais podem ocorrer complicações trombóticas se os AVKs, forem utilizados como tratamento sem simultaneidade com heparina – o que ocasionalmente poderia levar, por exemplo, a infarto trombótico cutâneo devido a intensificação na redução dos níveis da proteína C já reduzida, antes que a redução do efeito anticoagulante terapêutico tenha se completado nos fatores procoagulantes da vitamina K.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A varfarina é rotineiramente utilizada como anticoagulante oral na prevenção secundária de TEV. Ela ainda é a medicação elegível para anticoagulação por tempo indeterminado visando a prevenção do tromboembolismo em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas e para pacientes com FA associada a doenças valvares (estenose mitral reumática, válvula biológica ou plastia valvar mitral prévia) com escore CHA₂DS₂VASC ≥ 2 , é frequentemente utilizada em pacientes com miocardiopatia chagásica, trombo intracardíaco, trombose arterial e ainda em casos de AVC isquêmico e doença cardíaca isquêmica.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

CONTRAINDICAÇÕES

A necrose bolhosa hemorrágica de pele, de ocorrência rara, pode aparecer do 3º ao 5º dia depois de iniciado o tratamento e, apesar de se desconhecer a exata explicação para este fenômeno, sabe-se que está associado a diminuição abrupta dos níveis da Proteína C.

Os AVK não devem ser utilizados na gestação devido à descrição de efeitos teratogênicos. Preferencialmente a HBPM ou HNF deve ser a medicação de escolha em gestantes que necessitam de anticoagulação.

EFEITOS COLATERAIS

A hemorragia é a mais frequente complicação do uso dos AVK. Na maioria das vezes, atribui-se a doses elevadas, seja pelo fato de o paciente não ter seguido a prescrição médica, de ter feito uso de medicações potencializadoras (que reforçam o efeito anticoagulante) prescritas ou não por médicos, de ter sensibilidade acentuada à medicação ou por falta de exames laboratoriais regulares.

Nos primeiros 90 dias do início da anticoagulação, há maior risco de sangramento devido à maior variabilidade do RNI, que se encontra em ajuste. A mesma dose de varfarina pode ter efeitos imprevisíveis no RNI em diferentes indivíduos, dificultando o desenvolvimento de uma dosagem padronizada. Além disso, muitos pacientes necessitam de doses alternadas, e isso dificulta a dose padrão. Como o risco de sangramento é maior nos primeiros três meses, deve haver monitoramento mais frequente do RNI durante esse período para evitar episódios de sangramento.

Mesmo pacientes bem controlados e disciplinados podem evoluir com hemorragia. Doenças do aparelho gastrointestinal como hérnia de hiato, úlcera péptica, diverticulite ou tumores não diagnosticados ou não considerados podem causar complicações hemorrágicas. Em idosos, as complicações hemorrágicas são mais frequentes, mesmo com tempo de protrombina dentro da faixa terapêutica.

EFEITO ANTICOAGULANTE DO ANTAGONISTA DA VITAMINA K E INTERAÇÕES

Como descrito acima, o efeito dos AVK não é imediato, pois depende de vários fatores:

- vida média dos fatores vitamina K dependentes;
- dose da medicação administrada como tratamento inicial;
- resposta individual (a dose deve ser ajustada individualmente).

A sensibilidade aos anticoagulantes varia muito de um paciente a outro. Fatores genéticos e a coexistência de doenças podem modificar a resposta biológica aos anticoagulantes orais. Por exemplo, diarreia, febre e hipertireoidismo podem potencializar o efeito do AVK. Pacientes admitidos com sepse ou outro estado hipermetabólico tendem a ter uma resposta imprevisível à varfarina, e o potencial de sangramento está sempre presente.

Além dos fatores intrínsecos ao paciente, há uma ampla variedade de fatores externos potencialmente modificáveis que interferem na anticoagulação com AVK:

- variações no suprimento de vitamina K na alimentação: couve-flor, espinafre e fígado, por exemplo, contêm grande quantidade de vitamina K; dieta gordurosa facilita a absorção da vitamina K (a vitamina k é lipossolúvel, com maior absorção em presença de gorduras). Alimentos com altas concentrações de vitamina K (Quadro 2), têm o potencial de reverter parcialmente os efeitos anticoagulantes do AVK. Uma dieta consistente é mais importante do que limitar a vitamina K.
- interações medicamentosas podem potencializar ou reduzir o efeito do AVK.
- abuso na ingestão de bebidas alcoólicas aumenta a sensibilidade ao AVK.
- depleção ou redução de vitamina K por situações variadas: patologias colestáticas, ingesta de Orlistat, modificação da flora intestinal que sintetiza vitamina K (por exemplo em pacientes em uso de antibióticos largo espectro sem ingesta oral e sem suplementação de vitamina K).
- Interações medicamentosas.

Quadro 2 - alguns alimentos que contêm vitamina K e que podem interferir com o controle da varfarina:

– Acelga	– Chá verde	– Mirtilo
– Agrião	– Cebolinha	– Mostarda
– Alface (qualquer cor ou tipo)	– Couve	– Nabo
– Ameixas, ameixas secas	– Couve de Bruxelas	– Pistache
– Aspargos	– Dente de leão	– Quiabo
– Beterraba	– Endívia	– Repolho, Salada de repolho, Chucrute
– Brócolis	– Espinafre	– Salsinha

INTERAÇÃO DA VARFARINA COM MEDICAMENTOS

AVK estão sujeitos a muitas interações medicamentosas. A polifarmácia é um fator de risco bem estabelecido para eventos adversos resultantes dessas interações. Medicações de uso muito frequente podem aumentar o risco de sangramento quando usados concomitantemente com a

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

varfarina, tais como antidepressivos, antibióticos, analgésicos (paracetamol), anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), fenofibrato, inibidores da bomba de prótons, álcool e vacina contra influenza.

Como exemplo, o tratamento da dor em pacientes que recebem varfarina é um desafio clínico devido às suas várias interações medicamentosas com os analgésicos. O tramadol prejudica a função plaquetária ao inibir a recaptção de serotonina nas plaquetas e seu uso concomitante com varfarina está associado a potencialização da anticoagulação. O acetaminofeno pode ter efeito antiagregante plaquetário, e gera um metabólito, a N-acetil-p-benzoquinona, que interfere no metabolismo da vitamina K e na síntese de fatores de coagulação, potencializando a resposta à varfarina.

No geral, drogas inibidoras do CYP2C9, tais como a amiodarona, fibratos e antibióticos orais, possuem interações importantes. Embora a interação varfarina-amiodarona tenha significado clínico e leve a um efeito anticoagulante aumentado por inibição do metabolismo da varfarina, o uso prolongado e a dosagem estável de amiodarona permitem o controle do efeito da interação, ajustando-se a dose de varfarina de acordo com os valores de RNI. O mesmo princípio se aplica aos fibratos inibidores do CYP2C9. Antibióticos orais são mais desafiadores: não apenas inibem o metabolismo da varfarina, mas também afetam a microbiota intestinal que afeta a produção de vitamina K. Portanto, os efeitos dos antibióticos na resposta à varfarina são difíceis de prever e controlar, mesmo após já bem estabelecido a anticoagulação e com RNI bem-estáveis.

O uso de antiagregantes plaquetários associados aos anticoagulantes orais utilizados em prevenção de processos arteriais (casos selecionados) pode por efeito sinérgico aumentar o risco hemorrágico.

Quadro 3 – Medicamentos que podem potencializar ou reduzir o efeito anticoagulante da varfarina:

Cardiovascular	Antibióticos	Hormônios, Corticoides	Analgésicos anti-inflamatórios	Efeito SNC	Outros
AAS	Ácido nalidíxico	Betametasona	Celecoxibe	Carbamazepina ¹	Azatioprina
Amiodarona	Azitromicina	Cortisona	Diclofenaco	Citalopram	Antitireoideanos
Clopidogrel	Ciprofloxacino	Dexametasona	Ibuprofeno	Duloxetina	
Dipiridamol	Eritromicina	Estrogenos ¹	Indometacina	Escitalopram	
Fenofibrato	Fluconazol	Hidrocortisona	Meloxicam	Fenitoína ¹	
Genfibrosila	Mesalazina	Prednisolona	Paracetamol	Fenobarbital ¹	
Óleo de peixe	Metronidazol	Tiroxina	Tramadol	Fluoxetina	
Rosuvastatina	Moxifloxacino			Haloperidol ¹	
Sinvastatina	Rifampicina ¹			Paroxetina	
Ticagrelor	Sulfametoxazol/ trimetoprim			Sertralina	
				Venlafaxina	

¹ Inibem efeito da varfarina, tendendo a reduzir RNI. Os demais aumentam o seu efeito, tendendo a alargar o RNI.

Quando um medicamento em interação é iniciado ou descontinuado, recomenda-se a verificação mais frequente do RNI. O tempo depende do tipo de interação, qual é o medicamento em interação e do julgamento clínico do médico. De forma geral, recomenda-se, quando da introdução de um novo medicamento nesses pacientes, controles laboratoriais após o período de cerca de 7 dias. Por outro lado, os anticoagulantes podem interferir na ação de outras drogas: por exemplo levando a potencialização de outros medicamentos tais como sulfas, hipoglicemiantes e carbamazepina.

Pacientes estabilizados com varfarina e com RNI dentro da faixa alvo, poderão ter essa faixa alvo alterada se:

- iniciarem um novo medicamento que potencializa ou inibe o efeito anticoagulante;
- interromperem um medicamento com interação, cujo efeito já fora compensado através do ajuste da dose com o anticoagulante oral.

Eles devem ser orientados a avisar sobre quaisquer medicamentos acrescentados ou suprimidos ao médico, mesmos aqueles sem receita médica. Médicos e farmacêuticos devem verificar a possível interação de qualquer medicamento que seja prescrito concomitantemente com os anticoagulantes orais.

INÍCIO DA VARFARINA

O anticoagulante oral utilizado na rede pública municipal de saúde é a varfarina sódica de 5 mg. Na consulta inicial, deve-se avaliar o contexto da indicação de anticoagulação baseando-se no diagnóstico objetivo, na história clínica, função renal basal, função hepática, contagem de plaquetas e testes de coagulação, considerando-se o benefício do tratamento versus risco hemorrágico da anticoagulação oral estimada para o paciente em questão. Estabelece-se o RNI alvo, a faixa de segurança da anticoagulação para a varfarina e determina-se a duração estimada do período de anticoagulação.

A educação do paciente e sua boa interação com a equipe da saúde são aspectos definitivamente importantes para o sucesso da terapêutica.

As pessoas que tomam anticoagulantes devem ter informações suficientes para usá-los com segurança e eficácia.

Na primeira consulta no serviço de hemostasia, forneça às pessoas em uso de anticoagulação, assim como a familiares ou cuidadores, informações verbais e escritas que aumentem a segurança do paciente antes de oferecer profilaxia primária, secundária ou terapêutica para TEV.

A indicação para anticoagulação, RNI alvo e duração pretendida para se manter anticoagulado devem ser documentados nas notas (encarte que acompanhará o paciente) e no prontuário. Oriente ao paciente a manter o seu cartão de anticoagulação (que contém nome, indicação pela qual o anticoagulante foi prescrito, faixa terapêutica, duração da anticoagulação, comorbidades e medicações em uso, nome do médico que fez o primeiro atendimento) sempre alcançável junto a documentos de portabilidade obrigatória. A cada retorno, esse cartão deve ser apresentado e deve ser atualizado com anotações do controle laboratorial e das doses varfarina sequenciais em uso.

Nas consultas de retorno, garanta que as pessoas entendam o motivo pela qual estão anticoaguladas, dê abertura para que o paciente se sinta à vontade se precisar esclarecer algum ponto não bem compreendido.

Se o paciente não puder comprar o medicamento, a adesão poderá diminuir. Portanto, forneça medicação com livre acesso ao fornecimento pelo SUS para que ele não renuncie ao tratamento.

Lembre aos pacientes que eles devem ter acompanhamento próximo:

- Oriente riscos de complicações e possíveis consequências da TEV.
- Oriente a importância da profilaxia para TEV e seus possíveis efeitos colaterais – por exemplo, a profilaxia farmacológica pode aumentar o risco de sangramento.
- Informe o paciente sobre os sinais de toxicidade do anticoagulante oral, como sangramento, hemorragia cutânea, sangramento intestinal, dor de cabeça, fraqueza, e a importância de procurar ajuda se tiverem problemas com a profilaxia da TEV.
- Ensinar sobre a interação dos fatores alimentares e sobre as medicações que podem interferir na anticoagulação com AVK.
- Informe a importância de continuar o tratamento pela duração recomendada.

AFERIÇÃO DO EFEITO ANTICOAGULANTE DA VARFARINA

O controle do tratamento com AVK é realizado através do RNI, que é dependente do tempo de protrombina. Trata-se de um sistema de padronização que permite o estabelecimento de um paralelo entre as diversas tromboplastinas utilizadas nos diversos laboratórios e uma tromboplastina padrão. Após a determinação do RNI basal, o próximo RNI deve ser obtido após o paciente receber duas ou três doses do antagonista da vitamina K. O desvio da faixa terapêutica está associado a um risco aumentado de hemorragia (se acima do limite) ou trombose (se for muito baixo).

Os pacientes que recebem terapia com AVK para tratamento de TEV agudo devem ser tratados usando um processo sistemático para otimizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos e até que o RNI esteja no intervalo terapêutico desejado por um período mínimo de 24 a 48 horas.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Deve-se considerar a reintrodução da anticoagulação alternativa (HBPM) se o RNI cair abaixo da faixa terapêutica desejada nas primeiras 4 semanas de tratamento para TEV agudo ou se houver um período prolongado (> 3 dias) com RNI subterapêutico apesar dos ajustes de doses.

O intervalo de RNI direcionado depende da indicação de uso e, às vezes, de comorbidades do paciente. A Tabela 3 especifica o alvo para RNI terapêutico em diferentes condições em que a anticoagulação se faz necessária.

DOSES INICIAIS DE VARFARINA

Início do tratamento (D1 ao D4):

- Esquema terapêutico:
 - Crianças: 0,2 mg/kg/dia.
 - Adultos < 50 anos, sem comorbidades sem polifarmacoterapia: 10 mg/dia no dia 1 e dia 2, seguidos por 5 mg/dia.
 - Adultos < 50 anos, com comorbidades e polifarmacoterapia: 5 mg/dia.
 - Adultos de 50 a 65 anos: 5 mg/dia.
 - Adultos > 65 anos: 2,5 mg/dia.

A dose deve ser tomada uma vez ao dia em horário fixo, de preferência às 17h ou mais tarde, se for conveniente ao paciente, para ajudar na aderência. Os pacientes são avaliados principalmente durante o dia; portanto, usar a dose diária ao final da tarde ou da noite permite que o médico solicite ao paciente que suprima uma dose quando isto se faz necessário. O gerenciamento pode ser mais difícil se o paciente já tiver tomado seu anticoagulante.

Início do tratamento (a partir do D5):

Se no 5º dia de utilização de varfarina o RNI ainda não tiver alcançado a faixa terapêutica determinada para a condição clínica – ou seja, ainda permanecer menor que 2,0 – deve-se aumentar a dose conforme descrito abaixo e repetir exame de RNI a cada dois dias, até que se atinja a faixa terapêutica estabelecida:

- Esquema Terapêutico:
 - Adultos < 50 anos: 10 mg/dia.
 - Adultos entre 50 a 65 anos: 7,5 mg/ dia.
 - Adultos > 65 anos: 5,0 mg/dia.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

A partir do sétimo dia:

Se o RNI do paciente se tornar subterapêutico ou acima dos limites da faixa desejável para a condição especificada, é realizado o ajuste da medicação e a frequência do monitoramento deverá ser intensificada até que o RNI se estabilize novamente.

O monitoramento deve então ser reduzido para duas vezes por semana até que o RNI esteja dentro da faixa terapêutica, depois diminuído para semanalmente, a cada duas semanas e, finalmente, mensalmente.

Tabela 13 – ajuste semanal de dose da varfarina para manter RNI entre 2 e 3 (a partir do dia 7 para seguimento em longo prazo):

RNI	Conduta
1.1 – 1.4	Aumentar a dose em 20%
1.5 – 1.9	Aumentar a dose em 10%
2.0 – 3.0	Manter a dose
3.1 – 4.0	Diminuir a dose em 10%
4.1 – 4.5	Diminuir a dose em 20%
> 4.5	Suspender até RNI < 4,5 e reiniciar com 80% da dose

Recomenda-se o monitoramento do RNI uma vez a cada 12 semanas para os pacientes que são estáveis (definidos como pelo menos três meses de resultados consistentes sem necessidade de ajuste da dose de AVK).

Pacientes pertencentes a grupos especiais, tais como adultos frágeis, com doença hepática, com acometimento do estado nutricional ou com insuficiência cardíaca, podem exigir doses de iniciação mais baixa e devem ser individualizados. A definição de **idoso frágil** é realizada quando o idoso preenche no mínimo quatro das seguintes características:

- idade igual ou superior a 80 anos,
- depressão,
- instabilidade de equilíbrio e marcha,
- diminuição da força de preensão palmar,
- uso de sedativos,
- diminuição da força nas articulações dos ombros e joelhos,
- déficits nos membros inferiores e
- déficit visual.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

O cronograma de monitoramento sugerido é:

- 1) RNI diário para pacientes muito frágeis, além daqueles para os quais foram prescritos antibióticos, aqueles com patologia hepática, insuficiência renal e aqueles que tiveram medicações prescritas ou suspensas que são reconhecidas como passíveis de interação com a varfarina;
- 2) RNI a cada três dias, para pacientes não discutidos em 1.

MANUTENÇÃO DE VARFARINA

O fator importante ao se gerenciar a anticoagulação com varfarina a longo prazo é fazer apenas pequenas alterações nas doses para se evitar grandes variações no RNI. As sugestões são:

- Não se preocupe com leituras isoladas ligeiramente fora do intervalo RNI alvo (por exemplo 1,8 ou 3,1) para pacientes com faixa alvo: 2,0 a 3,0. As tendências de elevação ou de reduções do RNI são mais importantes do que as leituras únicas.
- Se o paciente utiliza pequenas doses diárias de varfarina e há necessidade de pequenos ajustes, é desejável praticar o ajuste da dose semanal total em vez de dose diária.
- Quando um paciente é admitido em uso de varfarina, informações sobre a dose pré-admissão, RNI alvo, indicação e duração pretendida da anticoagulação e as anotações dos controles de RNI deverão estar anotados no encarte do paciente para que possam ser facilmente acessadas.
- No momento do controle da anticoagulação, o RNI atual e a dose recomendada a se manter ou modificada (especificada em miligramas e não em número de comprimidos) deverão ser atualizados no encarte de registro de anticoagulante do paciente. Recomende o uso de doses diárias constantes e evite, quando possível, o esquema de dias alternados.
- Se o RNI estiver fora da faixa terapêutica desejada e após a exclusão de fatores explicativos (por exemplo, esquecimento de uma dose), recomenda-se um aumento ou diminuição na dose semanal total. Os pacientes devem receber o regime mais simples para atingir a nova dose semanal total.
- Se um paciente perder uma dose de varfarina, deve ser instruído a não tomar o dobro da dose no próximo dia, continuando com a dose normal.
- Deve-se dar atenção especial à verificação de mudanças na alimentação, nos medicamentos, no estilo de vida e o impacto destes no RNI.

Geralmente, após modificação de medicações, se leva um período de cinco a sete dias para um possível efeito de interação com o AVK se faça notório modificando o RNI:

- 1) se o uso da medicação terá curta duração (até 5 dias), o ajuste da dose de anticoagulante oral geralmente não é necessário. Porém, se o medicamento em questão é fortemente potencializador do efeito anticoagulante do AVK, deve-se reduzir ou omitir a dose de varfarina durante esse período.
- 2) para tratamentos mais longos, alguma alteração inicial da dose de anticoagulante deve ser considerada, especialmente se o RNI estiver próximo ao limite superior. Mas, em todos os casos, o RNI deve ser verificado regularmente após o início do novo medicamento e a dose de anticoagulante oral ajustado de acordo com a necessidade. Quando o novo medicamento é interrompido, um retorno à dose basal de manutenção pode ser necessário.

O RISCO HEMORRÁGICO E O TRATAMENTO ANTICOAGULANTE

Embora o TEV agudo e a sua recorrência possam ser minorados com sucesso com a terapia anticoagulante, há o risco inerente de sangramentos – o que, em muitos casos, pode comprometer o benefício clínico da anticoagulação.

A principal complicação da terapia anticoagulante é a hemorragia, até mesmo quando o plano terapêutico é executado cuidadosamente pelo médico e obedecido meticulosamente pelo paciente. O sangramento pode ser observado com todos os anticoagulantes, particularmente durante a introdução da terapia com o risco hemorrágico majorado por interações entre medicações, comorbidades ou intervenções cirúrgicas recentes. Os diversos anticoagulantes podem apresentar diferentes riscos de hemorragias – dependendo da intensidade do tratamento, do uso concomitante de outros produtos farmacológicos com atividade sinérgica na atividade anticoagulante (como trombolíticos ou antiplaquetários), de características do paciente e da coexistência de comorbidades.

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde lançou o desafio global de segurança do paciente “*Medication Without Harm*” (Medicação sem danos) que tem como objetivo geral reduzir os danos evitáveis relacionados ao uso de medicamentos. Os anticoagulantes constituem um dos sete medicamentos passíveis de danos evitáveis, portanto necessitam de ações prioritárias que busquem minimizar danos evitáveis a pacientes que os utilizam.

Estudos reportam taxas de sangramento grave de 6 a 8/100 pacientes/ano, com taxa de mortalidade de 15% com o uso de varfarina e taxas de hemorragia grave atingindo 3 a 4/100 pacientes/ano, com uma taxa de mortalidade de 6% para os novos AAD. Em pacientes utilizando varfarina, o padrão de

complicações hemorrágicas mais frequente é a hemorragia que acomete o sistema nervoso central. Já para os AAD as hemorragias tendem a acontecer mais frequentemente no trato digestivo.

Frente a uma complicação hemorrágica o médico precisa:

- 1) Avaliar a gravidade do sangramento pela classificação de sangramento. Considera-se sangramento grave (maior) se decorre de hemorragia em local crítico:
 - Intracraniano: tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RM) documentada,
 - Retroperitoneal: TC ou RM documentada,
 - Intraocular: inclui conjuntival,
 - Hematoma muscular espontâneo com síndrome de compartimento,
 - Tamponamento cardíaco (hemopericárdio),
 - Hemotórax,
 - Intra-articular não traumático,
 - Via área, incluindo epistaxe posterior,
 - Intra-abdominal: inclui hematoma retroperitoneal, mas não inclui sangramento do lúmen gastrointestinal.
- 2) Determinar a necessidade de procedimento cirúrgico para interromper o sangramento.
- 3) Verificar se há instabilidade hemodinâmica: sangramento ativo com queda da pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou queda > 40 mmHg em relação ao basal; taquicardia com hipotensão postural; queda maior do que 2 g/dl na hemoglobina ou necessidade de transfusão ≥ 2 unidades de concentrado de hemácias.
- 4) Sobre os testes laboratoriais, sempre se deve solicitar o hemograma, a tipagem sanguínea e o coagulograma completo, mas a informação que esse último trará poderá não contribuir tanto para verificar a disfunção hemostática frente ao uso dos AAD.
 - RNI: teste de escolha no paciente em uso de varfarina. Nos demais, tem pouca utilidade.
 - TTPa: nos pacientes em uso de dabigatrana, um teste normal ajuda a descartar intoxicação por superdosagem. Nos demais, pode estar normal mesmo com o paciente sob efeito ainda evidente da medicação.
 - TT: tempo de trombina, é o teste que pode orientar nos pacientes com dabigatrana.
 - Anti-Xa: pode orientar nos pacientes em uso de rivaroxabana, edoxabana e apixabana.

- 5) Inicie medidas de reposição volêmica: obtenha acessos venosos periféricos calibrosos. Siga na identificação do sítio hemorrágico.
- 6) Procure interromper o sangramento por medidas mecânicas se possível: locais passíveis de compressão, cauterização ou coagulação.
- 7) Avalie se transfusão é necessária.
- 8) Suspensão do anticoagulante e uso de antídotos: depende da gravidade do sangramento.
 - A suspensão dos anticoagulantes temporariamente é a conduta.
 - A terapia anticoagulante deve ser interrompida em casos de hemorragia grave o suficiente para requerer intervenção médica invasiva (transfusões e cirurgias), como nos sangramentos intracerebrais, gastrointestinais catastróficos e associados com morbidade no longo prazo. Esses critérios representam risco significativo de morte.
 - O anticoagulante será mantido em casos individualizados, como no caso de sangramento não grave que não necessite de internação ou transfusão, ou em casos de muito alto risco na interrupção.

O uso de antídotos é recomendado se:

- Sangramento grave em local crítico ou com risco de morte.
- Sangramento grave que não cedeu com as medidas iniciais.
- Considere a necessidade de antídotos em:
 - caso de traumas maiores, considere o uso de ácido tranexâmico.
 - no caso do peroperatório de urgências com alto risco de sangramento.

A edoxabana ainda não conta com antídoto de reversão e os dados da condução de sangramentos no paciente anticoagulado com edoxabana são limitados. A conduta para sangramentos graves e não graves segue as mesmas orientações gerais para hemorragias em pacientes em uso anticoagulantes.

Tabela 18 – Produtos terapêuticos com efeito de reversão sobre os anticoagulantes orais:

Anticoagulante	Vitamina K	Idarucizumab	Andexanete Alfa	Plasma fresco	Complexo protrombínico
Varfarina	+			+	+
Dabigatрана		+		+	+
Rivaroxabana			+	+	+
Edoxabana				+	+
Apixabana			+	+	+

- O benefício do plasma na reversão dos AAD é questionável, mas poderá ser um recurso adicional.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- A dabigatrana é dialisável (devido sua baixa ligação as proteínas plasmáticas). Os demais AAD não são dialisáveis. O acúmulo de AAD em pacientes renais é maior Dabigatrana>Edoxabana>Rivoroxabana e Apixabana.
- O carvão mineral oral poderá ser utilizado para os AAD (Dabigatrana, Rivoroxabana e Apixabana) caso a ingesta tenha ocorrido nas últimas 2-4 horas e pode bloquear a absorção continuada de edoxabana no intestino, mesmo que o carvão seja administrado 6 horas após a ingestão desta medicação.

MANEJO DO SANGRAMENTO MAIOR

Sangramentos maiores com risco de morte exigem tratamento agressivo em unidade de terapia intensiva. Nessa situação, os anticoagulantes orais devem ser suspensos, a estabilidade circulatória e a respiratória preservadas e a compressão mecânica instalada, se acessível.

O agente de reversão deve ser administrado assim que possível, a reposição volêmica com as devidas correções hidroeletrólíticas e hemostáticas realizada e a identificação do sítio de sangramento por propedêutica especializada garantida para melhor controle do sangramento de origem específica.

Plasma fresco congelado não efetivamente inibe a inibição dos fatores de coagulação dos AAD, mas pode ser utilizado em caso de depleção de fatores de coagulação. A lavagem gástrica ou a administração de carvão ativado por via oral (em alguns casos, ambos) pode reduzir a absorção da droga ingerida se feita dentro de 2 a 3 horas. Hemodiálise deve ser considerada, especialmente em pacientes com insuficiência renal, no caso da dabigatrana, tendo em conta que apenas 35% estão ligados às proteínas plasmáticas e 60% delas podem ser removidas com essa medida.

Em relação às hemotransfusões, é indicado transfusão de concentrado de hemácias (CH) para o alvo de hemoglobina > 7 g/dl se houver síndrome anêmica ou sangramento ativo; > 8 g/dl se o paciente apresentar coronariopatia. É indicado transfusão de concentrado de plaquetas para manutenção da contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ e crioprecipitado para manter o fibrinogênio acima de 100 mg/dl. Se houver necessidade de transfusão maciça (mais de 3 CH em 1 hora), a utilização do tromboelastograma, se disponível, pode ser útil e a reposição de cálcio se faz necessária devido ao citrato da unidade transfusional.

O ácido tranexâmico deve ser usado nos pacientes que sofreram traumas há poucas horas e ainda em casos específicos de gestantes com sangramento no pós-parto.

O tromboelastograma pode ser útil também para orientar o paciente com doença hepática e hemorragia grave, aqui também devendo ser considerados os antifibrinolíticos.

Nos pacientes com insuficiência renal, é importante cautela com AAD, principalmente os usuários de dabigatrana (cerca de 80% de excreção renal), pois o nível sérico e a meia-vida destas drogas estarão aumentadas. Esses pacientes podem se beneficiar de hemodiálise para a eliminação da dabigatrana,

e podem se beneficiar de crioprecipitado devido à coexistência de disfunção plaquetária induzida pela uremia.

HEMORRAGIA INCONTROLÁVEL OU AMEAÇADORA À VIDA

Nessas situações, está indicado o uso de medicações para reversão da anticoagulação. Nos pacientes em uso de varfarina, a reversão se faz com concentrado de complexo protrombínico (CCP) contendo os 4 fatores II, IX, X e VII, seguindo as dosagens da tabela 19, abaixo.

Se o CCP não estiver disponível, usa-se o plasma fresco congelado (PFC), 10 a 15 ml/kg.

Tabela 19 – Dose de concentrado de protrombina ajustada pelo RNI

RNI	Dose de CCP (4 Fatores) – dose por UI de Fator IX	Na ausência CCP- PFC
2,0-3,9	25 U/kg	10-15ml/kg
4,0-5,9	35 U/kg	10-15ml/kg
≥ 6,0	50 U/kg	10-15ml/kg

Para os indivíduos em uso de dabigatrana, o reversor aprovado por estudos é o idarucizumabe 5 g EV. Se indisponível, CCP 50 unidades/kg. Se a ingestão foi há 2 a 4 horas, o uso de carvão ativado é uma opção.

Inibidores do Fator Xa (rivoroxabana e apixabana) são revertidos com *Andexanet Alfa* nas localidades que dispõem dessa medicação. A edoxabana não possui produto para reversão.

Faltando agentes de inibição específicos, em virtude das suas capacidades pró-coagulantes, agentes hemostáticos inespecíficos têm sido sugeridos para utilização na reversão de hemorragia grave resultante dessas drogas.

No Brasil, **Andexanete** ainda não foi liberado pela Anvisa e o **Idarucizumabe** não consta da lista das medicações do SUS. Assim o concentrado de complexo protrombínico ativado FEIBA 50 unidades/kg será usado e, na impossibilidade deste, o CCP com 4 fatores: 50 unidades/kg.

Se a ingestão tiver ocorrido há 2 a 4 horas, o uso de carvão ativado tem sua indicação.

A vitamina K intravenosa, 5 a 10 mg (diluída em um mínimo de 50 ml) é administrada no mínimo em 30 minutos, concomitante à administração do CCP, visando a se evitar a elevação rebote do RNI 12 a 24 h após devido a meia-vida do curta do FVII de cerca de 6h.

MANEJO DO SANGRAMENTO MENOR

Sangramento menor, como epistaxe e equimoses, pode ser tratado sintomaticamente (com cauterização ou tamponamento nasal). A decisão de realizar a próxima dose do medicamento vai depender das comorbidades e avaliação dos riscos de descontinuar a medicação. Em pacientes em uso de AAD, com função renal normal, a maior parte do efeito anticoagulante deve se dissipar no prazo de 48 horas. Em muitos casos, medidas não farmacológicas simples e estabilização do paciente até que o antitrombótico seja eliminado são suficientes para tratar ou prevenir sangramentos. Aqui, não há necessidade da terapia de reversão.

Sangramento moderado, como hemorragia digestiva alta ou baixa, pode ser controlado com a retirada do AAD, monitorização clínica, transfusão de sangue se necessário, e tratamento dirigido para a etiologia. Pode-se reiniciar o anticoagulante quando houver controle hemostático.

Retorno do anticoagulante

Esta decisão dependerá do julgamento “risco de trombose *versus* risco de sangramento” e deve ser individualizada:

- Alto risco de trombose, favorecendo avaliação de retorno mais precoce do anticoagulante:
 - TEV nos últimos 3 meses,
 - TVP recorrente ou idiopática,
 - Existência da neoplasia maligna,
 - TVP ou TEP prévios,
 - Dispositivo de assistência circulatória ventricular.
- Alto risco de sangramento, favorecendo aguardar para início do anticoagulante:
 - Sangramento em local crítico ou não compressível,
 - Procedimento cirúrgico ou invasivo recente (< 72 h),
 - Primeiras 4 semanas após AVC hemorrágico.

Nessas situações, se a opção for iniciar o anticoagulante, deve-se considerar começar heparina não fracionada de modo que possa ser interrompida com meia-vida menor (6 horas) e disponibilidade do antídoto protamina.

USO DOS AAD NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO OU NA VIGÊNCIA DE SANGRAMENTO

- Cirurgia eletiva: é importante avaliar o risco de hemorragia em relação ao procedimento cirúrgico e a função renal, interromper temporariamente a medicação. Idealmente, a

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

intervenção cirúrgica deve ser adiada para o tempo estimado em que as drogas perdem seu efeito. Nessa situação, pode se fazer necessário o monitoramento da coagulação e, apesar de não se dispor de métodos específicos para determinar o efeito anticoagulante dessas drogas, alguns testes são potencialmente úteis.

- Em muitos casos, TTPa normal sugere que a função hemostática não está prejudicada pela dabigatrana. E um TP normal ou ausência de antifator Xa (se disponível), de modo semelhante, exclui disfunção hemostática causada pela rivaroxabana ou apixabana.
- Em procedimentos com risco de sangramento padrão, incluindo colonoscopia, procedimentos laparoscópicos sem complicações e quaisquer aspirações que não envolvam o canal medular, orienta-se:
 - Clcr > 50 ml/minuto: dabigatrana deve ser interrompida pelo menos 48 horas antes do procedimento. Rivaroxabana e apixabana, interromper pelo menos 24 horas antes do procedimento;
 - Clcr < 50 ml/minuto: dabigatrana interrompida pelo menos 72 horas e a rivaroxabana e apixabana 48 horas antes do procedimento.
- Procedimentos com alto risco de sangramento incluem cirurgia cardíaca, implante de marcapasso ou desfibriladores, neurocirurgia, cirurgia de grande porte (oncológica, urológica e vascular), punção lombar, etc.
 - Clcr > 50 ml/minuto: dabigatrana, rivaroxabana e apixabana devem ser suspensas 48 h antes.
 - Clcr < 50 ml/minuto: dabigatrana, rivaroxabana e apixabana devem ser suspensas pelo menos quatro dias antes do procedimento.

Quando a hemostasia estiver segura (p.ex., submetido a anestesia do neuroeixo, baixa probabilidade de necessidade de revisão da intervenção cirúrgica), inicie a HBPM profilática e reinicie a dabigatrana (12 a 24 horas após última dose de HBPM) ou rivaroxabana ou apixabana com a via oral já liberada e quando hemostasia permitir. Ainda não há estudos para se recomendar cuidados peroperatórios com edoxabana.

Procedimentos para reversão se sangramentos com risco de morte

CCP: 50 UI/kg máximo 5000 UI; Fator VIIa recombinante 50 a 100 mcg por kg de peso corpóreo

- Concentrados de complexo protrombínico ativado (CCPa- FEIBA) ou CCP-4 Fatores.
- Fator VIIa recombinante: ativando o fator X ele inicia a formação de trombina. Não existem estudos controlados, aleatórios, que confirmem o seu benefício nessas situações e é preciso

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

ter em mente os seus potenciais efeitos adversos, incluindo a coagulação intravascular disseminada e trombose sistêmica.

O fator recombinante do FVII a (alfaeptacogue ativado) é medicamento do componente estratégico do SUS, não disponível no HC-UFMG, e existe nas seguintes apresentações: 1 frasco com 1 mg (50 KUI) de pó liofilizado + 1 frasco com 1,1 mL de diluente; 1 frasco com 2 mg (100 KUI) de pó liofilizado + 1 frasco com 2,1 mL de diluente. 1 frasco com 5 mg (250 KUI) de pó liofilizado + 1 frasco com 5,2 mL de diluente.

Após a reconstituição, 1 ml da solução contém 1 mg de alfaeptacogue ativado e a dose sugerida é 4,8 mg (que corresponde para um adulto com peso entre 50 e 100 kg, a dose de 50 a 100 mcg/kg), aplicada como injeção intravenosa lenta em bolus de 2 a 5 minutos, (repetir dose após 2 horas se não houver resposta ou perda de resposta).

Paciente em uso de dabigatrana

Verifique a função renal (Clcr do paciente). O tempo de uso da última dose para orientação de tomada de decisão será 24 horas, 48 horas e 72 horas em caso $Clcr > 80$, $50 < Clcr < 80$ e $Clcr < 30$, respectivamente. Note que em localidades onde se dispõe da medicação Idarucizumab e da possibilidade de teste laboratorial para aferição de efeito da dabigatrana, se pratica o uso para pacientes com $Clcr < 30$ ml/min. No serviço do HC, como não dispomos do agente para reversão, não se recomenda a utilização de dabigatrana em indivíduos com $Clcr < 30$ ml/min:

Clcr > 80 ml/min:

- Última dose > 24 horas atrás: continue normalmente, considere Idarucizumab* se houver sangramento maior.
- Última dose < 24 horas atrás:
 - Quando for possível adiar a intervenção até que se complete mais de 24 horas após a última dose: após 24 h, continuar normalmente, considere Idarucizumab * se houver sangramento.
 - A cirurgia não pode esperar que se complete mais de 24 horas após a última dose: administre 5 g de Idarucizumabe*

50 < Clcr < 80 ml/min

- Última dose > 48 horas atrás: continue normalmente, considere Idarucizumab * se ocorrer sangramento maior.
- Última dose < 48 horas atrás:
 - Quando for possível adiar a intervenção até que se complete mais de 48 horas após a última

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

dose: após essas horas, continuar normalmente, considere Idarucizumab * se houver sangramento

- A cirurgia não pode esperar até > 48 horas após a última dose: administre 5 g de Idarucizumabe *

Clcr < 30 ml/min

- Última dose > 72 horas atrás: continue normalmente, considere Idarucizumab * se houver sangramento maior.
- Última dose < 72 horas atrás.
 - A intervenção pode esperar até > 72 horas após a última dose - após 72 horas continuar normalmente, considere Idarucizumab * se houver sangramento.
 - A intervenção não pode esperar até > 72 horas após a última dose - administre 5 g Idarucizumabe*

* É administrado em infusão de 5 g por 10 minutos. Uma segunda dose deve ser considerada se houver evidência de sangramento significativo ou necessidade de outro procedimento.

Tanto a dabigatrana quanto o seu antagonista não são padronizados no HC-UFMG e não constam na Relação Nacional De Medicamentos Essenciais RENAME 2022, por isso não utilizamos a dabigatrana para a anticoagulação de pacientes acompanhados no HC-UFMG.

A decisão se há indicação cirúrgica e o momento necessário da intervenção é de competência do cirurgião. O hematologista acompanha a orientação hemostática.

CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Transferência do paciente para outro serviço, com relatório médico.
- Óbito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

REFERÊNCIAS

ABDOLLAHI, M., CUSHMAN, M., ROSENDAAL, F.R. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):493–498.

AGENO, W., GALLUS, A.S., WITTKOWSKY, A., CROWTHER, M., HYLEK, E.M., 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–e88S

AY, C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377–5382.

ALIKHAN, R., RAYMENT, R., KEELING, D., BAGLIN, T., BENSON, G., GREEN, L et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J.* 2014; 31(2):163-8

ALLMAN-FARINELLI, M.A. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(8):903–907.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Apixabana, rivoraxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Relatório de recomendação. Comissão Nacional de Tecnologias (CONITEC) no SUS. 2016. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf. Acesso em 03/08/2020.

BEYER-WESTENDOR, F. J., FÖRSTER, K., PANNACH, S., EBERTZ, F., GELBRICHT, V., THIEME, C. *et al.* Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014;124(6):955-62.

BREMME, K.A. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(2):153–168.

BOEHRINGER-INGELHEIM. Bula do medicamento Pradaxa® aprovada pela Anvisa em 04.04.2012. Disponível em: bulapradaxa_pacienteeprofissionaldasaude_161016.pdf. Acesso em 03.08.2020.

CARRIER, M., RODGER, M.A., WELLS, P.S., RIGHINI, M., LE GAL, G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2011; 356:1119-25

CHAN, N.C., PAIKIN, J.S., HIRSH, J., LAUW, M.N., EIKELBOOM, J.W., GINSBERG, J.S. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):798-807

CLINICALTRIALS. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer (CARAVAGGIO - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03045406). Italy: Fadoi Foundation; 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03045406>

COCKETT, F.B., THOMAS, M.L. The iliac compression syndrome. *Br J Surg.* 1965;52(10):816–821.

CONNOLLY, S.J., MILLING, Jr., T.J., EIKELBOOM, J.W. *et al.* Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016; 375(12): 1131-1141.

CUSHMAN M, *et al.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* 2004;117(1):19–25.

de PAULA SABINO, A., GUIMARÃES, D.A., RIBEIRO, D.D., PAIVA, S.G., SANT'ANADUSSE, L.M., DAS GRAÇAS, C.M., *et al.* Increased Factor V Leiden frequency is associated with venous thrombotic events among young Brazilian patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24(3):261-6.

EICHINGER, S., HEINZE, G., JANDECK, L.M., KYRLE, P.A. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010; 356:1630-6.

EIKELBOOM, J.W., WEITZ, J.I. New anticoagulants. *Circulation.* 2010;121(13):1523-1532.

EISERT, W.G., HAUDEL, N., STANGIER, J., WIENEN, W., CLEMENS, A., VAN RYN, J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(10):1885–1889.

FRANCO, R., FAGUNDES, M., MEIJERS, J. *et al.* Identification of polymorphisms in the 5'-untranslated regions of the TAFI gene: relationship with plasma TAFI levels and risk of venous thrombosis. *Haematologica.* 2001; 86:510-517.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

GIUGLIANO, R.P, et al. Edoxaban versus varfarina em pacientes com fibrilação atrial. *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093-2104. (ENGATE AF-TIMI 48) Tratamento de TVP / EP.

GOODNOUGHT, L.T., SHANDER, A.S. Recombinant Factor VII: safety and efficacy. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:504-509.

HEIT JA, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245–1248. doi: 10.1001/archinte.162.11.1245.

HOKUSAI-VTE Investigators, et al. Edoxaban versus varfarina no tratamento do tromboembolismo venoso sintomático. *N Engl J Med* 2013; 369 (15): 1406-1415.

IORIO, A., KEARON, C., FILIPPUCCI, E. *et al*. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710–1716.

JAMES, A.H. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):326–331.

JIMÉNEZ, D., AUJESKY, D., MOORES, L. *et al*. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383–1389.

JOHNSON, G.J., LEIS, L.A., BACH, R.R. Tissue factor activity of blood mononuclear cells is increased after total knee arthroplasty. *Thromb Haemost*. 2009;102(4):728–734.

KAATZ, S., KOUIDES, P.A., GARCIA, D.A., SPYROPOLOUS, A.C., CROWTHER, M., DOUKETIS, J.D., et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012; 87(Suppl 1): S141-5

KAHN, S.R. The post-thrombotic syndrome: the forgotten morbidity of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):41–48.

KEARON, C. *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, 419–494.

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.

KYRLE, P.A., EICHINGER, S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005;365(9465):1163-1174.

KHORANA, A.A., KUDERER, N.M., CULAKOVA, E., LYMAN, G.H., FRANCIS, C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–4907.

KHORSAND, N., VEEGER, N.J., VAN HEST, R.M., YPMA, P.F., HEIDT, J., MEIJER, K. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica*. 2012; 97(10):1501-6.

KHORSAND, N., GIEPMANS, L., MEIJER, K., VAN HEST, R.M., VEEGER, N.J. A low fixed dose of prothrombin complex concentrate is cost effective in emergency reversal of vitamin K antagonists. *Haematologica*. 2013; 98(6):e65-7.

LOPACIUK. S., BIELSKA-FALDA, H., NOSZCZYK, W. *et al.* Low molecular weight heparin prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost* 1999; 81:26-31.

MAJEED, A., HWANG, H.G., CONNOLLY, S.J., EIKELBOOM, J.W., EZEKOWITZ, M.D., WALLENTIN, L. *et al.* Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013;128(21):2325-2332.

MIDDELDORP, S. *et al.* Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):4–8.

MORELLI, V., LOURENÇO, D., D'ALMEIDA, V. *et al.* Hyperhomocysteinemia increases the risk of venous thrombosis independent of the C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in selected Brazilian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:271-

MOSER, K.M., LeMOINE, J.R. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med*. 1981;94(4):439–444.

MOUDGILL, N., HAGER, E., GONSALVES, C. *et al.* May-Thurner syndrome: case report and review of the literature involving modern endovascular therapy. *Vascular*. 2009;17(6):330–335.

MURIN, S., ROMANO, P.S., WHITE, R.H. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2002;88(3):407-14.

NAESS, I.A., CHRISTIANSEN, S.C., ROMUNDSTAD P, CANNEGIETER, S.C., ROSENDAAL, F.R., HAMMERSTROM, J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692–699.

OGER, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):657–660.

OSTERUD B, DUE J., JR Blood coagulation in patients with benign and malignant tumours before and after surgery. Special reference to thromboplastin generation in monocytes. *Scand J Haematol.* 1984;32(3):258–264.

PERZBORN, E., ROHRIG, S., STRAUB, A., KUBITZA, D., MUECK, W., LAUX, V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(3):376–381.

RASKOB, G.E.; ANGCHAIKSIRI, P.; BLANCO, A.N. *et al.* Thrombosis: A major contributor to global disease burden. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014, 34, 2363–2371.

RASKOB, G.E., VAN, E.S.N., VERHAMME, P. *et al.* Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-624.

RAMOS, C.P.S., CAMPOS, J.F., MELO, F.C.B., NEVES, W.B., SANTOS, M.E., ARAÚJO, F.A., MELO, R.A.M. Frequency of factor V Leiden in individuals under thrombophilia investigation, Recife, Pernambuco, Brazil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2006;28(2):131-134.

REITSMA PH, VERSTEEG HH, MIDDELDORP S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(3):563–568.

RODGER, MARC A., LE GAL, GREGOIRE., ANDERSON, DAVID R., SCHMIDT, JEANNOT., PERNOD, GILLES., KAHN, SUSAN R. *et al.* Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 2017; 356: j1065.

ROSENDAAL, F.R., REITSMA, P.H. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(suppl 1):301–304.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

ROSENDAAL, F.R., VAN HYLCKAMA VLIEG, A., DOGGEN, C.J. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:310–317.

SAMAMA, C.M. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25(10):784-9.

SIEGAL, D.M., CURNUTTE, J.T., CONNOLLY, S.J. *et al.* Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015; 373(25): 2413-2424.

SILVERSTEIN, M.D., HEIT, J.A., MOHR, D.N, PETERSON, T.M., O'FALLON, W.M., MELTON, L.J. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585–593.

SPEECHLEY, M., TINETTI, M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(1):46-52.

SOFF, G.A. A new generation of oral direct anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(3):569–574.

STEFFEL, J., VERHAMME, P., POTPARA, T.S., 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. *Europace.* 2018;20(8):1231–1242.

TOSETTO, A., IORIO, A., MARCUCCI, M. *et al.* Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012; 356:1019-25.

TURPIE, A.G, *et al.* Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost.* 2011;105(3):444–453.

VANDENBROUCKE JP, *et al.* Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001;344(20):1527–1535.

VERHOVSEK, M., DOUKETIS, J.D., YI, Q. *et al.* Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008; 356:481-90, W94.

WHITE, R.H., ROMANO, P.S., ZHOU, H., RODRIGO, J., BARGAR, W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med. 1998;158(14):1525–1531.

YOUNG, A.M., MARSHALL, A., THIRLWALL, J. *et al.* Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36(20):2017-23.

YEH, C. H., HOGG, K., WEITZ, J. I. Overview of the New Oral Anticoagulants: Opportunities and Challenges. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015; 1–11.

ZHU, T., MARTINEZ, I., EMMERICH, J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(3):298–310.

SIGLAS

AAS: ácido acetil salicílico

AAD: anticoagulante oral de ação direta

ACO: anticoagulante oral

ADP: agonista de plaquetas

AIT: ataque isquêmico transitório

AINEs: anti-inflamatórios não hormonais

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC: acidente vascular cerebral

AVK: antagonista da vitamina K

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

COX-2: ciclooxigenase-2

CCP: concentrado de complexo protrombínico

Clcr: clearance de creatinina

EP: embolia Pulmonar

EV: endovenoso

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

FA: fibrilação atrial

FDA: *Food and Drug Administration*

FANV: fibrilação atrial não valvar

FC: fator de coagulação

FT: fator tecidual

FVW: fator de von Willebrand

FXa: fator Xa

HBPM: heparina de baixo peso molecular

HC-UFMG: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HNF: heparina não fracionada

IAM: infarto agudo do miocárdio

IC: insuficiência cardíaca

ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

IVE: insuficiência ventricular esquerda

NICE: *National Institute of Health and Care Excellence*

PIVKA's: *Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonism*

RM: ressonância magnética

RNI: razão normalizada internacional (baseada no tempo de protrombina-TP)

SC: subcutâneo

SPT: síndrome pós-trombótica

TC: tomografia computadorizada

TEV: tromboembolia venosa

TGI: trato gastro-intestinal

TP: tempo de protrombina

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

TVP: trombose venosa profunda

APÊNDICE A – Classificação e definição de eventos recorrentes de TEV

Para ser classificada como recorrência, o hematologista procura documentar os seguintes critérios:

- 1) Houve internação hospitalar e no sumário de alta estava registrado um diagnóstico de recorrência, com base nos dados clínicos e de imagens disponíveis. Essa recorrência deve ocorrer em uma veia diferente ou em uma parte diferente do corpo acometida no primeiro evento e deve ter sido documentada por procedimentos objetivos de diagnóstico.
- 2) para avaliação do histórico retrospectivo que sugere recorrência, ainda seria considerada como tal se a localização do primeiro ou do segundo evento de trombose fosse semelhante ao primeiro evento, mas ao menos 3 meses houvessem se passado do mesmo.
- 3) Um sumário de alta não está disponível, mas o paciente relata uma recorrência em um local claramente diferente do primeiro evento (perna contralateral, TVP após EP ou vice-versa) ou um período de mais de um ano se passou entre os dois eventos.
- 4) Uma causa registrada de morte por EP ou TVP pelo menos seis meses após o primeiro evento.

As recorrências suspeitas (incertas) são definidas na presença de um destes 4 critérios:

- 1) Possível recorrência: no sumário de alta, os dados clínicos e radiológicos não puderam distinguir entre uma extensão do primeiro e um novo evento trombótico.
- 2) Um sumário de alta não estava disponível, mas o paciente e o profissional médico relataram uma recorrência dentro de um ano após o primeiro evento.
- 3) As informações acerca da recorrência estavam disponíveis apenas por informação do paciente ou o profissional médico.
- 4) Uma causa registrada de morte por EP ou TVP dentro de seis meses após o primeiro evento.

APÊNDICE B – Neoplasia e TEV, complicações e escolha de anticoagulante

Pacientes com câncer ativo têm maior risco de trombose, embora isso possa ser oculto e, ocasionalmente, encontrado incidentalmente durante uma avaliação de rotina (por exemplo, por ocasião TC de estadiamento tumoral). A terapia padrão tem sido com HBPM inicial e depois varfarina até um alvo terapêutico de RNI 2,5 (intervalo 2,0 a 3,0), mas:

- Estudos e orientações (ASCO 2007) apoiam o uso preferencial de HBPM em dose terapêutica, em comparação com varfarina com RNI padrão de 2,5, para menor recorrência de TEV.
- A dose terapêutica de HBPM seria administrada por 3 a 6 meses. Após o primeiro mês, a terapia pode ser reduzida para 150 UI/kg diariamente, se não houver recorrência.
- É revisado para manutenção de anticoagulação em andamento com a opção de varfarina (meta de INR 2,5) ou alterne para AAD se convém ao paciente.
- Após o monitoramento inicial pela contagem de plaquetas, nenhum monitoramento específico da heparina é necessário.
- Para trombocitopenia induzida por quimioterapia, deve-se considerar uma dose atenuada ou a necessidade de interrupção temporária, a critério médico.
- Se a anticoagulação estiver contraindicada por hemorragia significativa, um filtro de veia cava inferior deve ser considerado e, quando possível, anticoagulação deve ser restabelecida.
- A terapia deve ser acordada com o médico oncologista responsável pelo paciente.
- Revisão dentro de 6 meses após uma TVP proximal ou EP confirmada para discutir os riscos e benefícios de continuar a terapia de anticoagulação.
- A Trombose recorrente pode ocorrer apesar da anticoagulação. Em estudos, isso foi relatado em cerca de 20% dos pacientes e em 10% dos pacientes em HBPM.

Se um paciente estiver em uso de HBPM e recorrer, considere aumentar a dose em 20 a 25% informando seu oncologista ou quando necessário.

- O monitoramento específico (níveis de anti-Xa) não é necessário, a menos que haja hemorragia ou insuficiência renal.
- Se um paciente receber varfarina e recorrer com trombose (desenvolver nova trombose ou progredir trombose) apesar de o RNI estar terapêutico (alvo 2,5), considere a dose terapêutica de HBPM ou intensificação da varfarina para um RNI alvo de 3,5.
- Nos casos em que pacientes em AAD desenvolvem TEV recorrente, deve ser estabelecido se o paciente estava usando corretamente a medicação. Se a conformidade for garantida, a orientação é se considerar mudar para a dose terapêutica HBPM por um mês, embora não exista evidência específica para isso. Recorrência em pacientes aderentes ao tratamento pode ocorrer se ocorre progressão da doença.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

ANEXO 1: ANTICOAGULAÇÃO EM CIRURGIA DENTÁRIA

Resumo das principais recomendações:

- O risco de sangramento significativo em pacientes em uso de anticoagulante oral e com RNI estável no intervalo terapêutico 2-4 (ou seja, < 4) é muito pequeno e o risco de trombose pode aumentar nos pacientes em que os ACO são descontinuados temporariamente. ACO não devem ser descontinuados na maioria dos pacientes que necessitam de cirurgia odontológica ambulatorial, incluindo extração dentária. (grau Ib).
- Para pacientes com anticoagulação estável de varfarina (RNI 2-4) e nos quais é prescrita uma dose única de antibióticos como profilaxia contra endocardite, não há necessidade de alterar seu regime de anticoagulante (nível IV).
- O risco de sangramento em pacientes em uso de anticoagulante oral submetidos a cirurgia dentária pode ser minimizado:
 - Com o uso de celulose oxidada (Surgicel[®]) ou esponjas e suturas de colágeno (nível IIb);
 - Uso de enxaguatórios bucais com ácido tranexâmico a 5%, usados 4 vezes ao dia por 2 dias (nível Ib).
- Para pacientes com anticoagulação estável de varfarina, recomenda-se uma verificação do RNI 72 horas antes à cirurgia dentária (nível Ib)
- Os pacientes em uso de varfarina não devem receber Anti-inflamatórios (AINEs) não seletivos e inibidores da COX-2, para analgesia após cirurgia dentária (nível III).

Classificação da evidência	
Ia	Revisão sistemática ou metanálise de ensaios clínicos randomizados.
Ib	Pelo menos um estudo clínico randomizado.
IIa	Pelo menos um estudo controlado bem projetado, sem randomização.
IIb	Pelo menos um estudo quase-experimental bem projetado, como um estudo de coorte.
III	Estudos descritivos não experimentais bem projetados, como estudos comparativos, estudos de correlação, estudos de controle de casos e séries de casos.
IV	Relatórios do comitê de especialistas, opiniões e ou experiência clínica de autoridades respeitadas.

TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL: complicações hemorrágicas em indivíduos submetidos à cirurgia oral menor e avaliação in vitro do efeito sobre células ósseas

As recomendações das diretrizes acima foram validadas em estudo realizado pela doutoranda Amanda Leal Rocha, coorientada pelo Dr Daniel Dias Ribeiro, que avaliou complicações hemorrágicas em pacientes anticoagulados com varfarina e AAD e RNI $\leq 3,5$, mensurados no máximo três dias antes do procedimento (apenas para pacientes em uso de AVK) e indivíduos sem terapia anticoagulante com indicação de exodontia. As exodontias foram realizadas sem a suspensão da terapia anticoagulante e foram avaliados parâmetros associados a desfechos hemorrágicos.

A tese e os artigos dela oriundos podem ser consultados no repositório de Teses da UFMG e referências abaixo relacionadas: (<http://hdl.handle.net/1843/30074>)

- 1) ROCHA, A.L. *et al.* Bleeding assessment in oral surgery. A cohort study comparing individuals on anticoagulant therapy and a non-anticoagulated group. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, <http://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.01.049>
- 2) ROCHA, A., OLIVEIRA, S., SOUZA, A. *et al.* Direct oral anticoagulants in oral surgery: a prospective cohort [published online ahead of print, 2020 Jul 21]. *Minerva Stomatol.* 2020;10.23736/S0026-4970.20.04389-7. doi:10.23736/S0026-4970.20.04389-7

Neste estudo a autora utilizou para hemostasia local:

- utilização de esponja de gelatina absorvível de 10x10x10mm (*Hemospon*, *Technew*, Rio de Janeiro, Brasil),
- ácido tranexâmico (*Transamin* 250mg, *Nikkho*, Rio de Janeiro, Brasil).

O ácido tranexâmico foi utilizado em forma de pasta (um comprimido de 250 mg macerado e misturado à solução salina) e aplicado sobre a esponja de gelatina inserida no alvéolo após a exodontia. Uma camada adicional da pasta foi aplicada sobre a ferida cirúrgica após as suturas e coberta com gaze sob compressão.

Para estes pacientes, o uso local de enxaguatório bucal a base de ácido tranexâmico foi prescrito da seguinte forma: quatro vezes ao dia durante os sete dias seguintes ao procedimento cirúrgico (um comprimido diluído em 100 mL de solução salina gelada). Os analgésicos utilizados foram dipirona ou paracetamol.

ANEXO 2: FORMULÁRIOS DO AMBULATÓRIO

1.1 - IDENTIFICAÇÃO Serviço de origem: _____ ID: _____

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Sexo **0-Feminino** **1-Masculino**

Registro/prontuário: _____

Endereço: Rua/Av/Logradouro: _____ nº _____/

Apto: _____

Cidade _____ Estado: _____

e-mail: _____ Celular: _____ Telefone: _____

Telefone de
parente: _____ Tel. comercial: _____

Naturalidade: _____ Profissão: _____

Escolaridade: **0-nenhuma** **1-educação infantil** **2-ensino médio incompleto** **3-ensino médio completo** **4-ensino fundamental incompleto** **5-ensino fundamental completo** **6-ensino técnico incompleto** **7-ensino técnico completo** **8-ensino superior incompleto** **9-ensino superior completo**

Data da **primeira** consulta no serviço ____/____/____

Data da **1ª coleta de dados** ____/____/____

Forma de coleta de dados: Paciente+revisão prontuário
(**PC**) Através da revisão do prontuário (**PR**)

Dados objetivos atuais: (no momento do primeiro preenchimento)

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____

IMC > 30: Sim Não

1.2 - PRIMEIRO FENÔMENO TROMBOEMBÓLICO (o que levou a consulta no serviço)

Idade: _____ Data da ocorrência ____/____/____ Data do início da anticoagulação: ____/____/____

Local(is) de ocorrência:

Venoso:

- | | | | | |
|---------------------------------------|---|---------------------------------------|---|---|
| 1-MIE distal <input type="checkbox"/> | 2-MIE proximal <input type="checkbox"/> | 3-MID distal <input type="checkbox"/> | 4-MID proximal <input type="checkbox"/> | 5-MSE <input type="checkbox"/> |
| 6-MSD <input type="checkbox"/> | 7-TEP <input type="checkbox"/> | 8-TVCava <input type="checkbox"/> | 9-TSVCerebral <input type="checkbox"/> | 10-TVPorta <input type="checkbox"/> |
| 11-SBC <input type="checkbox"/> | 12-TVMesentérica <input type="checkbox"/> | 13-TVRrenal <input type="checkbox"/> | 14-TVCRetina Isq <input type="checkbox"/> | 15-TVCRetina Não Isq <input type="checkbox"/> |
| 16-TVS MID <input type="checkbox"/> | 17-TVS MIE <input type="checkbox"/> | 19-TVS MSE <input type="checkbox"/> | 16- outros <input type="checkbox"/> | |

18-TVS

MSD

Outro local (escrever): _____

Diagnóstico confirmado: Sim Não

Data de realização: _____

Exame confirmatório:

1-Duplex Scan 2-Venografia 3-Angio TC 4-Cintilografia 5-Arteriografia
6-RNM

Fatores desencadeantes associados : Sim Não

NL- Não se lembra da presença ou não de desencadeantes

Imobilização MMII - gesso (últimos 3 meses): **1** Sim Não

Trauma: imobilização/internação (últimos 3 meses) **2** Sim Não

Internação por mais de 3 dias (últimos 3 meses): **3** Sim Não

Internação com sepse (últimos 3 meses): **4** Sim Não

Infecção (abscesso) localizada próximo à obstrução? **5** Sim Não

Cirurgia (c/ mais de 30 min nos últimos 3 meses): Sim Não

Local: 6-Neurológica 7-Ap. Digestivo 8-Torácica-pulmonar
 9-Torácica-cardíaca 10-Vascular 11-Ginecológica 12-Outros

13-Ortopédicas <30min 14-Ortopédicas >30min.

15-ortopédica: próteses de joelho ou quadril

Quimioterapia (últimos 3 meses): **16** Sim Não

Neoplasia em atividade: **17** Sim Não Tipo: _____

Doença autoimune: Sim Não 18-LES 19-AR 20 - D.Behcet
 21-D.Chron 22-RCU 23- outras

FAN positivo sem doença auto-imune manifesta: **24** Sim Não

Uso de anticoncepcional (uso no momento da TEV) Sim Não tempo de uso: _____ meses

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Tipo:	<input type="checkbox"/> Conjugado	<input type="checkbox"/> Progesterona	<input type="checkbox"/> Estrógeno
	<input type="checkbox"/> NA/Home m	<input type="checkbox"/> Não sabe qual tipo	
Modo:	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> Transdérmico	<input type="checkbox"/> Injetável
	<input type="checkbox"/> Intradérmico	<input type="checkbox"/> DIU c/hormônio	<input type="checkbox"/> Irrelevante
<input type="checkbox"/> 25-Conjugado oral <input type="checkbox"/> 26-Estrógeno oral <input type="checkbox"/> 27-Progesterona oral <input type="checkbox"/> 28-Não sabe qual tipo oral } <input type="checkbox"/> 29-Conjugado transdérmico <input type="checkbox"/> 30-Estrógeno transdérmico <input type="checkbox"/> 31-Progesterona transdérmico <input type="checkbox"/> 32-não sabe o tipo transdérmico } <input type="checkbox"/> 33-Conjugado injetável <input type="checkbox"/> 34-Estrógeno injetável <input type="checkbox"/> 35-Progesterona injetável <input type="checkbox"/> 36-Não sabe qual tipo injetável } <input type="checkbox"/> 37-Conjugado intradérmico <input type="checkbox"/> 38-Estrógeno intradérmico <input type="checkbox"/> 39-Progesterona intradérmico <input type="checkbox"/> 40-não sabe o tipo intradérmico } <input type="checkbox"/> 41-DIU com hormônio <input type="checkbox"/> 42-não se aplica (homem) }			
Terapia de reposição hormonal (atual):	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NA/homem
Tipo:	<input type="checkbox"/> Conjugado	<input type="checkbox"/> Progesterona	<input type="checkbox"/> Estrógeno
	<input type="checkbox"/> Não sabe qual tipo		
<input type="checkbox"/> 43-Conjugado oral <input type="checkbox"/> 44-Estrógeno oral <input type="checkbox"/> 45-Progesterona oral <input type="checkbox"/> 46-Não sabe qual tipo oral <input type="checkbox"/> 47-Conjugado transdérmico <input type="checkbox"/> 48-Estrógeno transdérmico <input type="checkbox"/> 49-Progesterona transdérmico <input type="checkbox"/> 50-não sabe o tipo transdérmico			
Estímulo hormonal para coleta de óvulos: 51	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NA/homem
Período gestacional:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não se aplica/homem
Trimestre:	<input type="checkbox"/> 52-1º trimestre	<input type="checkbox"/> 53-2º trimestre	<input type="checkbox"/> 54-3º trimestre
Pós-parto (até 3 meses):	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NA/homem
Tipo:	<input type="checkbox"/> 55-Cesariana	<input type="checkbox"/> 56-Parto normal	
Doença mieloproliferativa:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Tipo:	<input type="checkbox"/> 57-LMC	<input type="checkbox"/> 58-PV	<input type="checkbox"/> 59-TE
	<input type="checkbox"/> 60-DMP não definida		<input type="checkbox"/> 61-MF
Hemoglobinúria Paroxística Noturna: 62	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Presença de cateter venoso central no sitio da trombose: 63	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Púrpura trombocitopênica trombótica: 64	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Insuficiência cardíaca congestiva – classe III ou IV de NY 65	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	

Síndrome nefrótica: (> ou = 3g de proteinúria) Sim Não

66

Diabetes mellitus: (2 medidas glic jejum > 126mg/dl, 1 maior que 140 ou diagnóstico prévio) 67 Sim Não

Má formação vascular:(hemangioma gigante) 68 Sim Não

Disfunção hepática (albumina < 3,6 ou atividade de protrombina <70 anterior ao uso do anticoagulante oral) 69 Sim Não

69

Outros:

1.3 - HISTÓRIA FAMILIAR

História familiar positiva (TEV): Sim Não Desconhece

Parentes de 1º grau (pais, irmãos, filhos) com TEV confirmada por imagem ou com uso confirmado de AVK

HF de complicações gestacionais: Sim Não Desconhece

Parentes de 1º grau com história confirmada de: 3 ou mais abortamentos antes de 10ª semana de gestação, perda fetal de feto morfológicamente normal sem causa aparente após a 10ª semana e um ou mais partos prematuros de fetos morfológicamente normais antes de 34ª semana de gestação devido à pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

1.4 - SITUAÇÕES DE RISCO NO PASSADO SEM TEV ASSOCIADO:

Cirurgias: Sim Não Idade _____ anos (última, se + de 1)

Cirurgias ortopédicas: Sim Não Idade _____ anos (última, se + de 1)

Anticoncepcional oral: Sim Não NA Tempo _____ meses
Idade do início _____ anos

Reposição hormonal: Sim Não NA Tempo _____ meses
Idade do início _____ anos

Gestações: Sim Não NA Nº _____

Cesarianas: Sim Não NA Nº _____

Abortamentos: Sim Não NA Nº _____

Imobilizações - gesso: Sim Não Idade _____ anos (última, se + de 1)

Internações por mais de 3 dias: Sim Não Idade _____ anos (última, se + de 1)

2 - PESQUISA DAS TROMBOFILIAS

Grupo sanguíneo:

A B AB O NR

Data

Fator Rh:

Positivo Negativo NR

GLOBAL DE LEUCÓCITOS

(VR padrão: > 3.500 < 11.000)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

PLAQUETÁRIA

(VR padrão: >150.000 <450.000)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

HEMOGLOBINA

(VR Homens: 13,5 A 18 g/dl)

Mulheres: 12 A 16 g/dl)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Eletrof Hb

(VR padrão: AA)

Resultado Alterado?

Não Sim

Data

Opções: AA AS AC SS CC STal CTal Tal Outras

Fator VIII C

(VR 50 a 150%)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

PCR

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

Antitrombina

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

Proteína S Livre	Dosagem Alterada? (Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
Proteína C	Dosagem Alterada? (Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
G20210A	Mutação	Data
_____	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Heterozigose <input type="checkbox"/> Homozigose <input type="checkbox"/> NR	_____
MTHFr	Mutação	Data
_____	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Heterozigose <input type="checkbox"/> Homozigose <input type="checkbox"/> NR	_____
JAK 2	Mutação	Data
_____	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Heterozigose <input type="checkbox"/> Homozigose <input type="checkbox"/> NR	_____
Vit B 12	Dosagem Alterada? (Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
Ácido fólico	Dosagem Alterada? (Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
Homocisteína	Dosagem Alterada? (Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
ALUP¹ TCK	Dosagem Alterada? (Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	_____	_____

¹ALUP = Anticoagulante lúpico: 4 métodos. HC: TCK e TVVRd; (e em geral quando nada estiver escrito); outros: descrito junto ao exame.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
ALUP TVVRd	Dosagem Alterada? <i>(Em relação ao laboratório de coleta)</i>	Data
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
ALUP Sílica	Dosagem Alterada? <i>(Em relação ao laboratório de coleta)</i>	Data
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
ACL² IgG	Dosagem Alterada?	Data
<i>(VR padrão: < 40 GPL)</i>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
ACL IgM	Dosagem Alterada?	Data
<i>(VR padrão: < 40 MPL)</i>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
β2 glicoproteína I IgM	Dosagem Alterada? <i>(Em relação ao laboratório de coleta)</i>	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
β2 glicoproteína I IgG	Dosagem Alterada? <i>(Em relação ao laboratório de coleta)</i>	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
SAAF**	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	_____
SAAF TRANSITÓRIA***	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	_____
VDRL	Dosagem Alterada?	_____

_____	(Em relação ao laboratório de coleta)	Data
	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo Título _____	_____
	<input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo Título _____	_____
	<input type="checkbox"/> NR	_____
	Dosagem Alterada?	
	(Em relação ao laboratório de coleta)	
FAN³	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo Título _____	Data
_____	<input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo Título _____	_____
	<input type="checkbox"/> NR	_____
	Dosagem Alterada?	
	(Em relação ao laboratório de coleta)	
Glicemia de jejum		Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
	Dosagem Alterada?	
	(Em relação ao laboratório de coleta)	
Albumina		Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> NR	_____
	Dosagem Alterada?	
	(Em relação ao laboratório de coleta)	
Creatinina:		Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____

**SAAF – sim: 2 exames (ACL OU IgG OU IgM; ALUP qualquer; Anti Beta 2 IgG ou IgM) consecutivos positivos com intervalo de 3 meses, com 3º exame positivo, se tiver.

***SAAF transitória – sim: 2 exames consecutivos positivos com intervalo de 3 meses com 3º exame negativo.

ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO ANTICOAGULANTE

Data da consulta ____/____/____

Anticoagulante em uso: Varfarina Rivaroxabana Apixabana Dabigatran
Edoxabana outro

FAN - Se apresentar valores diferentes p/ núcleo, nucléolo, citoplasma, aparelho mitótico, etc: escrever maior valor de título e indicar a frente onde.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Dose do ACOAE:

Profilática - Rivaroxabana (10mg MID) Apixabana (2,5mg BID) outros

Terapêutica - Dabigatрана (150mg BID) Rivaroxabana (20mg MID) Apixabana (5mg BID) Edoxabana (60mg MID) Edoxabana (30mg MID)

Dose da varfarina (em mg): 2ª _____ 3ª _____ 4ª _____ 5ª _____ 6ª _____ Sab _____ Dom _____

Dose semanal: _____ mg

RNI _____

Presença de sangramento: Sim Não

Tipo de sangramento: Menor Clinicamente relevante não maior Maior

Descrever o sangramento:

Condutas tomadas frente ao sangramento: _____

Mudança de hábitos alimentares: Sim Não

Aumento na ingestão de vitamina K Diminuição na ingestão de vitamina K

Mudança de medicamentos: Sim Não

Droga iniciada: _____ Data: ____/____/____
____/____/____

Uso contínuo: Sim Não

Droga suspensa: _____ Data: ____/____/____

Suspensão definitiva: Sim Não

Conduta: Reajuste da varfarina: Sim Não

Nova dose da varfarina (em mg): 2ª ____ 3ª ____ 4ª ____ 5ª ____ 6ª ____ Sab ____ Dom ____

Dose semanal: _____ mg

Definições:

Sangramento maior: sangramento fatal (sangramento como causa principal do óbito), sangramento em áreas ou órgãos críticos, tais como intracranianos ou retroperitoneal, com confirmação por exame de imagem, ou ainda quando o sangramento causou queda de ≥ 2 g/dL de hemoglobina ou levasse à transfusão sanguínea de duas ou mais unidades.

Sangramento clinicamente relevante não maior: presença de sangramento que não se encaixa na definição de sangramento maior, mas que está associado a uma intervenção médica, a uma consulta médica não agendada, suspensão temporária do anticoagulante, desconforto ao paciente (dor) ou impedimento para a realização das atividades usuais do paciente.

Sangramento menor: presença de sangramento que não preenche nenhum dos critérios descritos acima.

ACOMPANHAMENTO APÓS SUSPENSÃO DA ANTICOAGULAÇÃO

MOMENTO DE SUSPENSÃO DA ANTICOAGULAÇÃO

Uso de anticoagulante Sim Não Não fez Uso

Início ___/___/___ Término ___/___/___ Total: _____ meses

Qual droga foi utilizada: Varfarina Rivaroxabana Apixabana Dabigatрана
Edoxabana

Uso de antiagregante após a suspensão do anticoagulante oral Sim Não

Uso de estatina após a suspensão do anticoagulante oral Sim Não

Uso de DOAC profilático após a suspensão do anticoagulante oral Sim Não

Exame confirmatório - Duplex scan, cintilografia ou angio TC no momento ou após a suspensão do anticoagulante Sim Não Data: _____

Recanalização: **0-Ausente** **1-Incompleta** **2-Completa**

Dímero D no momento da suspensão, alterado? Sim Não NR Valor _____ Data: _____

Elisa (< 496 ng/ml) Imunoturbid (< 0,50 mcg/ml) Elfa (< 500 ng/ml) Quimiolum (15 a 147)

Dímero D 1 mês após suspensão, alterado? Sim Não NR Valor _____ Data: _____

Dímero D 3 meses após suspensão, alterado? Sim Não NR Valor _____ Data: _____

Elisa (< 496 ng/ml) Imunoturbid < (0,50 mcg/ml) Elfa (< 500 ng/ml) Quimiolum (15 a 147)

5. CONSULTAS APÓS A SUSPENSÃO DA ANTICOAGULAÇÃO

Data: ____/____/____

Uso de antiagregante plaquetário Sim Não

Uso de estatina Sim Não

Uso de DOAC profilático Sim Não

Recorrência do Tromboembolismo venoso Sim Não

No período da última consulta até a hoje (consulta atual), o paciente foi exposto a alguma situação de risco para trombose Sim Não

Qual(is):

Cirurgia (com mais de 30 minutos de duração) Sim Não

Cirurgia ortopédica (com mais de 30 minutos de duração) Sim Não

Anticoncepcional oral Sim Não

Reposição Hormonal Sim Não

Gestação Sim Não

Cesariana Sim Não

Abortamento Sim Não

Imobilização – gesso Sim Não

Internação por mais de 3 dias Sim Não

No período de risco alguma profilaxia foi utilizada Sim Não

Qual(is):

Heparina se lembra Sim Não Por quantos dias _____ Não

Nome _____ Dose _____

Não se lembra

Meia elástica Sim Não

Compressão pneumática intermitente Sim Não

ESCALA DE VILLALTA:

(deve ser preenchida no 6º, 12º, 18º e 24º mês após o diagnóstico da trombose)

Data: ____/____/____

Sintomas

Nenhum Discreto Moderado Grave

Dor 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Câimbra 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Peso 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Parestesia 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Prurido 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Sinais

Edema pré-tibial 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Endurecimento da pele 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Hiperpigmentação 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Vermelhidão 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Ectasia venosa 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Dor à compressão da panturrilha 0 pontos 1 ponto 2 pontos 3 pontos

Úlcera Venosa Presente Ausente

05 a 09 pontos = SPT discreta 10 a 14 pontos= SPT moderada ≥15 pontos ou úlcera= SPT grave

TOTAL DE PONTOS: _____

Diagnóstico: Síndrome pós trombótica Sim Não

Discreta

Moderada

Grave

TROMBOSE RECORRENTE APÓS ACOMPANHAMENTO NO SERVIÇO

Data da recorrência: ____/____/____

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Em uso de antiagregante plaquetário (no momento da recorrência): Sim Não

Em uso de anticoagulante (no momento da recorrência): Sim Não

Qual: Varfarina Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana

Faixa terapêutica (RNI entre 2,00 e 3,00 no momento da recorrência): Sim Não

Dose do ACOAE: **Profilática** - Rivaroxabana (10mg MID) Apixabana (2,5mg BID)

Terapêutica - Dabigatrana (150mg BID) Rivaroxabana (20mg MID) Apixabana (5mg BID)
Edoxabana (60mg MID) Edoxabana (30mg MID)

Novos Local(is) de Recorrência:

Venoso:

1-MIE distal <input type="checkbox"/>	2-MIE proximal <input type="checkbox"/>	3-MID distal <input type="checkbox"/>	4-MID proximal <input type="checkbox"/>	5-MSE <input type="checkbox"/>
6-MSD <input type="checkbox"/>	7-TEP <input type="checkbox"/>	8-TVCava <input type="checkbox"/>	9-TSVCerebral <input type="checkbox"/>	10-TVPorta <input type="checkbox"/>
11-SBC <input type="checkbox"/>	12-TVMesentérica <input type="checkbox"/>	13-TVRenal <input type="checkbox"/>	14-TVCRetina Isq <input type="checkbox"/>	15-TVCRetina Não Isq <input type="checkbox"/>
16-TVS MID <input type="checkbox"/>	17-TVS MIE <input type="checkbox"/>	18-TVS MSD <input type="checkbox"/>	19-TVS MSE <input type="checkbox"/>	20- outros <input type="checkbox"/>

Outro local: _____

Arterial:	25-MIE distal <input type="checkbox"/>	26-MIE proximal <input type="checkbox"/>	27-MID distal <input type="checkbox"/>	28-MID proximal <input type="checkbox"/>
29-Oclusão de artéria na retina <input type="checkbox"/>	30-MSD <input type="checkbox"/>	31-AVC <input type="checkbox"/>	32-IAM <input type="checkbox"/>	
33-Oclusão de artéria mesentérica <input type="checkbox"/>	34-MSE <input type="checkbox"/>	35-Outro <input type="checkbox"/>		

Outro local: _____

Diagnóstico confirmado: Sim Não

Exame confirmatório:

1-Duplex Scan 2-Venografia 3-Angio TC 4-Cintilografia 5-Arteriografia 6-RNM

Data de realização: ____/____/____

Diagnóstico clínico com opção de reinício da anticoagulação: Sim Não

Retrombose espontânea: Sim Não

Fatores desencadeantes associados: Sim Não

NL- Não se lembra da presença ou não de desencadeantes

IMC>30:	<input type="checkbox"/> Sim 1	<input type="checkbox"/> Não	Peso: _____ Kg	Altura: _____ cm	IMC: _____
Imobilização MMII - gesso (últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/> Sim 2	<input type="checkbox"/> Não			
Trauma: imobilização/internação (últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/> Sim 3	<input type="checkbox"/> Não			
Internação por mais de 3 dias (últimos 3 meses):	<input type="checkbox"/> Sim 4	<input type="checkbox"/> Não			
Internação com sepse (últimos 3 meses):	<input type="checkbox"/> Sim 5	<input type="checkbox"/> Não			
Infecção (abscesso) localizada próximo à obstrução?	<input type="checkbox"/> Sim 6	<input type="checkbox"/> Não			
Cirurgia (c/ mais de 30 min nos últimos 3 meses):	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não			
Local:	<input type="checkbox"/> 7-Neurológica	<input type="checkbox"/> 8-Ap. Digestivo	<input type="checkbox"/> 9-Torácica-pulmonar		
	<input type="checkbox"/> 10-Torácica-cardíaca	<input type="checkbox"/> 11-Vascular	<input type="checkbox"/> 12-Ginecológica	<input type="checkbox"/> 13-Outros	
	<input type="checkbox"/> 14-Ortopédicas <30min	<input type="checkbox"/> 15-Ortopédicas >30min.			
	<input type="checkbox"/> 16-ortopédica: próteses de joelho e quadril				
Quimioterapia (últimos 3 meses):	<input type="checkbox"/> Sim 17	<input type="checkbox"/> Não			
Neoplasia em atividade:	<input type="checkbox"/> Sim 18	<input type="checkbox"/> Não	Tipo: _____		
Doença autoimune:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> 19-LES	<input type="checkbox"/> 20-AR	<input type="checkbox"/> 21-D.Behcet
			<input type="checkbox"/> 22-D.Chron	<input type="checkbox"/> 23-RCU	<input type="checkbox"/> 24-outras
FAN positivo sem doença autoimune manifesta:	<input type="checkbox"/> Sim 25	<input type="checkbox"/> Não	Título: _____		
Uso de anticoncepcional (uso no momento da TEV)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	tempo de uso: _____ meses		
Tipo:	<input type="checkbox"/> Conjugado	<input type="checkbox"/> Progesterona	<input type="checkbox"/> Estrógeno		
		<input type="checkbox"/> Não sabe qual tipo			
Modo:	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> Transdérmico	<input type="checkbox"/> Injetável		

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> DIU c/hormônio	<input type="checkbox"/>
	Intradérmico		Irrelevante
{ <input type="checkbox"/> 26-Conjugado oral	<input type="checkbox"/> 27-Estrógeno oral	<input type="checkbox"/> 28-Progesterona oral	<input type="checkbox"/> 29-Não sabe qual tipo oral}
{ <input type="checkbox"/> 30-Conjugado transdérmico	<input type="checkbox"/> 31-Estrógeno transdérmico	<input type="checkbox"/> 32-Progesterona transdérmico	<input type="checkbox"/> 33-não sabe o tipo transdérmico}
{ <input type="checkbox"/> 34-Conjugado injetável	<input type="checkbox"/> 35-Estrógeno injetável	<input type="checkbox"/> 36-Progesterona injetável	<input type="checkbox"/> 37-Não sabe qual tipo injetável}
{ <input type="checkbox"/> 38-Conjugado intradérmico	<input type="checkbox"/> 39-Estrógeno intradérmico	<input type="checkbox"/> 40-Progesterona intradérmico	<input type="checkbox"/> 41-não sabe o tipo intradérmico}
{ <input type="checkbox"/> 42-DIU com hormônio}	{ <input type="checkbox"/> 43-não se aplica (homem)}		
Terapia de reposição hormonal (atual):	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NA/homem
Tipo:	<input type="checkbox"/> Conjugado	<input type="checkbox"/> Progesterona	<input type="checkbox"/> Estrógeno
	<input type="checkbox"/> Não sabe qual tipo		
<input type="checkbox"/> 44-Conjugado oral	<input type="checkbox"/> 45-Estrógeno oral	<input type="checkbox"/> 46-Progesterona oral	<input type="checkbox"/> 47-Não sabe qual tipo oral
<input type="checkbox"/> 48-Conjugado transdérmico	<input type="checkbox"/> 49-Estrógeno transdérmico	<input type="checkbox"/> 50-Progesterona transdérmico	<input type="checkbox"/> 51-não sabe o tipo transdérmico
Estímulo hormonal para coleta de óvulos:	<input type="checkbox"/> Sim 52	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NA/homem
Período gestacional:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não se aplica/homem
Trimestre:	<input type="checkbox"/> 53-1º trimestre	<input type="checkbox"/> 54-2º trimestre	<input type="checkbox"/> 55-3º trimestre
Pós-parto (até 3 meses):	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NA/homem
Tipo:	<input type="checkbox"/> 56- Cesariana	<input type="checkbox"/> 57- Parto normal	
Doença mieloproliferativa:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Tipo:	<input type="checkbox"/> 58-LMC	<input type="checkbox"/> 59- PV	<input type="checkbox"/> 60- TE
	<input type="checkbox"/> 61-DMP não definida	<input type="checkbox"/> 62- MF	
Hemoglobinúria Paroxística Noturna:	<input type="checkbox"/> Sim 63 <input type="checkbox"/> Não		
Presença de cateter venoso central no sitio da trombose:	<input type="checkbox"/> Sim 64 <input type="checkbox"/> Não		
Púrpura trombocitopênica trombótica:	<input type="checkbox"/> Sim 65 <input type="checkbox"/> Não		
Insuficiência cardíaca congestiva – classe III ou IV de NY	<input type="checkbox"/> Sim 66 <input type="checkbox"/> Não		

Síndrome nefrótica: (> ou = 3g de proteinúria) Sim **67** Não

Diabetes miellitus: (2 medidas glic jejum > 126mg/dl, ou diagnóstico prévio) Sim **68** Não

Má formação vascular:(hemangioma gigante) Sim **69** Não

Disfunção hepática (albumina < 3,6 ou atividade de protrombina <70 anterior ao uso do anticoagulante oral) Sim **70** Não

Outros:

Anticoagulação relacionada ao evento (recorrência)

Reiniciado anticoagulante oral: Sim Não

Qual: Varfarina Dabigatrana Rivaroxabana Apixabana Edoxabana

Dose do ACOAE: **Profilática** - Rivaroxabana (10mg MID) Apixabana (2,5mg BID)

Terapêutica - Dabigatrana (150mg BID) Rivaroxabana (20mg MID) Apixabana (5mg BID)
Edoxabana (60mg MID) Edoxabana (30mg MID)

Data do Início: ___/___/_____ Data do Término: ___/___/_____ Em uso

FOLHA DE Decisão - TROMBOEMBOLISMO VENOSO

1 – IDENTIFICAÇÃO Data do preenchimento:___/___/_____ No. registro: _____

Nome completo (sem abreviação): _____

Data de nascimento: ___/___/_____ Sexo: Feminino Masculino

Data da **primeira** consulta no serviço ___/___/_____

2 – PRIMEIRO EVENTO TROMBOEMBÓLICO

Idade: _____ Data da ocorrência: ___/___/_____ Data do início da anticoagulação: ___/___/_____

Data do término da anticoagulação:

__/__/__

Local(is) de ocorrência:

Exame confirmatório: Duplex scan Venografia Angio TC Cintilografia
Arteriografia RNM

Não provocada

Desencadeante transitório menor Desencadeante transitório maior

Desencadeante permanente menor Desencadeante permanente maior

3 – HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA PARA TEV: Sim Não Desconhece

4 – SITUAÇÕES DE RISCO NO PASSADO SEM TEV ASSOCIADO: Presente Ausente Desconhece

5 – PESQUISA DAS TROMBOFILIAS: Identificada Não identificada Não realizada

Qual: _____

6 – RISCO DE SANGRAMENTO ASSOCIADO AO USO DO ANTICOAGULANTE:

Baixo Risco Risco Moderado Alto Risco

Tempo em faixa terapêutica: _____

7 – RECANALIZAÇÃO DO DUPLEX APÓS TÉRMINO DA ANTICOAGULAÇÃO:

Ausente Incompleta Completa Não realizado

Data do exame

8 – RECORRÊNCIAS DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Idade: _____ Data da ocorrência _____ Data do início da anticoagulação: __/__/__

__/__/__ Data do término da anticoagulação: __/__/__

Local(is) de ocorrência: _____

Exame confirmatório: Duplex scan Venografia Angio TC Cintilografia Arteriografia RNM

Não provocada

Desencadeante transitório menor Desencadeante transitório maior

Desencadeante permanente menor Desencadeante permanente maior

Idade: _____ Data da ocorrência _____ Data do início da anticoagulação: __/__/____
____/____/____ Data do término da anticoagulação: __/__/____

Local(is) de ocorrência: _____

Exame confirmatório: Duplex scan Venografia Angio TC Cintilografia Arteriografia RNM

Não provocada

Desencadeante transitório menor **Desencadeante transitório maior**

Desencadeante permanente menor **Desencadeante permanente maior**

9 – AVALIAÇÃO CLÍNICA ATUAL DO MEMBRO INFERIOR ACOMETIDO (ESCALA DE VILLALTA):

Síndrome pós trombótica: Discreta Moderada Grave

10 – D Dímero:

Em uso de anticoagulante: Sim Não Data: ____/____/____ Valor: _____

Em uso de anticoagulante: Sim Não Data: ____/____/____ Valor: _____

Em uso de anticoagulante: Sim Não Data: ____/____/____ Valor: _____

Data da reavaliação do Risco X Benefício da anticoagulação: ____/____/____

Resultado:

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão:

- Elaborada em 2015 por Cássia Rodrigues Lima Ferreira, Daniel Dias Ribeiro, João Antônio de Queiroz Oliveira, Luiz Guilherme Passaglia, Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Maria das Dores Graciano Silva, Milena Soriano Marcolino, Renata Rezende Menezes.
- Colocado em consulta pública em setembro de 2016.
- Aprovada em dezembro de 2016 por Andréa Maria Silveira, gerente de Atenção à Saúde e Diretora Técnica.

2ª versão:

- Elaborada em julho de 2020 por Maria Sueli da Silva Namen Lopes.
- Avaliada em março de 2023 por Daniel Dias Ribeiro e Suely Meireles Rezende.
- Colocado em consulta pública em junho de 2023.
- Aprovada em agosto de 2023 por Luciana Cristina dos Santos Silva, gerente de Atenção à Saúde e Diretora Técnica.