



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Protocolo de Anti-coagulação Oral

Versão eletrônica atualizada em
Fevereiro 2012

I. Este protocolo envolve: Segurança no Uso de Anti-Coagulante Oral

II. Tempo de permanência hospitalar previsto: Não se aplica

III. Introdução: A anticoagulação oral tem sido utilizada com frequência cada vez maior na prevenção de fenômenos tromboembólicos em diversas situações clínicas, por se tratar de um recurso muito efetivo para reduzir estas complicações. Uma preocupação freqüente é o risco aumentado para sangramento potencialmente fatal a que estes pacientes possam estar sujeitos, pois valores altos de INR podem resultar em hemorragias e valores baixos em facilidade de formação de coágulos. Neste sentido, mecanismos que permitam um melhor controle desta anticoagulação poderiam beneficiar o paciente, diminuindo o número de complicações.

Os cumarínicos são antagonistas da vitamina K (reduzindo os níveis dos fatores de coagulação vit. K dependentes – II, VII, IX, X, proteína C e proteína S) usados para anticoagulação crônica. O Warfarin é o cumarínico mais utilizado. As doses do Warfarin são ajustadas de acordo com o tempo de protrombina, expressado como RNI. O Warfarin causa queda rápida dos níveis de fator VII e Proteínas C e S devido a suas curtas meias-vidas (6-8h). Outros fatores de coagulação levam 24-48h para terem seus níveis reduzidos. Portanto, quando se inicia o uso do Warfarin, seu efeito anticoagulante precede seu efeito antitrombótico em cerca de 24h, e esse efeito é associado a um estado de hipercoagulabilidade transitório devido à redução das proteínas C e S. Por isso normalmente inicia-se o Warfarin quando o paciente já está anticoagulado com Heparina. A resposta ao uso do Warfarin varia de paciente para paciente, e alterações individuais da resposta à medicação com o tempo são comuns, sendo necessária a monitorização regular para o ajuste das doses. As causas da instabilidade da terapia de anticoagulação oral são múltiplas, podendo incluir mutações genéticas, baixa adesão, interação com outras drogas e alterações ou inconstâncias dietéticas. A importância na dieta, principalmente os alimentos ricos em vitamina K, é frequentemente citada na orientação de pacientes em terapia com anticoagulação oral, principalmente a nível ambulatorial, onde o controle é menos rigoroso que o paciente internado.

IV. Critérios de Inclusão:

- Pacientes que fazem uso de anti-coagulação oral;
- Consentimento do médico titular para inclusão do paciente no protocolo;

V. Critérios de exclusão:

- O não consentimento do médico titular para inclusão do paciente no protocolo;

VI. OBJETIVOS:

- Segurança do Paciente;
- Padronização de condutas;
- Oferecer ao corpo clínico suporte na condução do controle do AVK;
- Padronizar junto à farmácia a manipulação de comprimidos em diferentes cores e dosagens, visando simplificar o ajuste da medicação de forma individualizada para cada paciente;
- Educação e Treinamento da equipe multiprofissional.

VII. Papel dos Setores Envolvidos no Processo:

- Laboratório Clínico:

Manter política de relacionamento com o corpo clínico, no sentido de orientação a solicitação e a interpretação dos exames; e comunicar, com urgência, os médicos e ou enfermagem, os resultados enquadrados como pânico:

INR > 4,0 (AP < 10%);

TTPa >200seg;

Contagem de Plaquetas < 20.000/mm³;

Fibrinogênio < 80 mg%.

- Farmácia:

Todos os pacientes submetidos à anticoagulação oral terão suas prescrições e medicações revisadas, no sentido de alerta e orientação das interações medicamentosas.

- Nutrição:

Orientação e adequação nutricional de todos os pacientes internados e ambulatoriais que fazem uso de anti-coagulante oral.

- Enfermagem:

Educação da família e paciente quanto ao uso correto da dosagem de anti-coagulante oral prescrita;

Atenção aos sinais de hemorragia e comunicação imediata à equipe médica.

VIII. Indicação do uso de anti-coagulação oral:

- Trombose venosa Profunda:

O quadro clínico é caracterizado principalmente por dor na panturrilha ou coxa, associada a edema. Cinquenta por cento dos pacientes são assintomáticos. Geralmente há história de ICC, cirurgia recente, trauma, neoplasia (ocorre em 20% das TVP, sendo as mais comuns: pulmão, pâncreas, próstata, mama e ovário), uso de anticoncepcionais orais ou inatividade prolongada. Os sinais clínicos têm baixa sensibilidade (50% das TVP e 60-70% dos TEP não têm sintomas ou sinais na extremidade afetada). Em função disso, o diagnóstico é normalmente feito pelo Duplex scan.

A anticoagulação é feita inicialmente com Heparina 80u/kg em bolus seguida de infusão contínua de 18u/kg/h (aumentando o PTT para 1,5 – 2 vezes o normal). O Warfarin é iniciado após esta anticoagulação ser atingida, sobrepondo as terapias para evitar a já citada hipercoaguabilidade associada ao uso inicial do Warfarin. O tempo de tratamento recomendado para o primeiro episódio não complicado de TVP é 3-6 meses de Warfarin mantendo o RNI = 2-3. Após um segundo episódio, o Warfarin deve ser mantido indefinidamente. Condições que justificam o uso indefinido do Warfarin (ou até a remoção da causa):

- Mutações do fator V Leiden, deficiência de proteína C, síndrome

antifosfolípide, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina III e resistência homozigótica à proteína C ativada.

- História familiar

- Trombose venosa em paciente jovem

- Malignidades

- Infecções crônicas

- Doença inflamatória intestinal

- Síndrome nefrótica
- Hipertensão Pulmonar Tromboembólica

- Valvopatias

A história natural das valvopatias associa-se a potencial tromboembólico com expressiva influência sobre o prognóstico. O evento tromboembólico torna-se mais freqüente à medida que fases mais avançadas da doença são atingidas e pela associação do progredir da idade ou com desenvolvimento de fibrilação atrial, arritmia que é um fator de risco independente. O implante de prótese metálica dá continuidade ao potencial tromboembólico que os portadores de cardiopatia valvar praticamente nunca perdem. A terapêutica antitrombótica é eficaz na prevenção do fenômeno tromboembólico associado à valvopatia/fibrilação atrial/prótese metálica. O diagnóstico de valvopatia “per si” não é indicação isolada de uso de antitrombótico a longo prazo. A presença de certas variáveis associadas é que recomenda o uso. Elas incluem fibrilação atrial, história de fenômeno tromboembólico, achado de trombo (eco, cirúrgico).

- Fibrilação atrial

Aumenta em 6 vezes o risco de AVCi e é uma arritmia prevalente (cerca de 15% da população idosa). Quando associada a fatores de risco (abaixo), aumenta a chance de AVC em 17 vezes. Fatores de alto risco para tromboembolismo em portador de fibrilação atrial:

- História de episódio isquêmico cerebral transitório
- História de tromboembolismo
- História de hipertensão arterial
- Disfunção ventricular esquerda (ECO, ICC recente) – FE < 40%
- Idade > 75 anos
- Combinações de diabetes mellitus, coronariopatia, idade > 65 anos, tireotoxicose, valvopatia reumática – AE > 5,5cm e presença de contraste espontâneo
- Prótese valvular mecânica

- Cardiopatia isquêmica:

Os anticoagulantes são usados na cardiopatia isquêmica por variadas razões, destacando-se a prevenção secundária da doença arterial coronariana, o tratamento do infarto agudo do miocárdio, e a prevenção do tromboembolismo sistêmico, sendo que com vistas a esta última, o anticoagulante tem sido utilizado tanto na forma aguda como na forma crônica da doença. Em cada uma dessas situações, a prevenção da AVC surge como um dos desfechos alcançáveis.

Na cardiopatia isquêmica crônica (IAM prévio) recomenda-se a anticoagulação oral para prevenção do AVC quando houver: fibrilação atrial crônica; fração de ejeção < 20% e história prévia de AVC embólico.

VIII. Contra-indicações para o uso da anti-coagulação oral

- Sangramento ativo (risco > benefício);
- Dificuldade de controlar o INR por problemas;
- Sócio-econômicos;
- História de sangramento importante;
- Neoplasias;

- HAS descontrolada (> 180/100mmHg);
- Gravidez (contra-indicação absoluta);
- Úlcera péptica ativa;
- Trombocitopenia < 50.000/mm³ ou disfunção plaquetária;
- AVC hemorrágico recente;
- Demência ou grave déficit cognitivo (sem responsável capaz de realizar o acompanhamento)
- Alcoolismo;
- Quedas frequentes (> 3/ano);
- Cirurgia ou procedimento invasivo planejado (normalmente a suspensão por 4 a 5 dias normaliza o RNI, a não ser em idosos ou quando há interações de drogas que potencializem o Warfarin);
- Uso crônico de anti-inflamatórios não-esteróides.

IX. Dados clínicos/laboratoriais relevantes para fundamentar decisões sobre anticoagulação:

- História de evento embólico (+);
- História de doenças potencialmente hemorrágicas (-);
- História de hemorragias (-);
- Intercorrências de eventual uso prévio (-);
- Presença de fibrilação atrial (+);
- Probabilidade de tromboembolismo (acurácia do diagnóstico) (+);
- Tipo de prótese valvular (mecânica +, bioprótese -);
- Dados ecocardiográficos sobre presença de trombo (+);
- Trombofilia (+);
- Drogas em uso (considerar as interações).

Tabela 1. Interações Medicamentosas com a Warfarina

Potencializa o efeito do Warfarin	Inibe o efeito do Warfarin	Não influencia
Antimicrobianos		
Sulfametoxazol/Trimetoprim	Nafcilina	
Eritromicina	Rifampicina	
Fluconazol	Griseofulvina	
Isoniazida		
Metronidazol		
Miconazol		
Drogas cardiovasculares		
Amiodarona	Colestiramina	Atenolol
Propranolol		Metoprolol
Propafenona		
Drogas que atuam no SNC		
	Inibidores da recaptação da Serotonina	
	Barbitúricos	
	Clordiazepóxido	Fluoxetina
	Carbamazepina	
Drogas de efeito gastrointestinal		
Omeprazol	Sucralfato	Antiácidos
Cimetidina		Famotidina
		Nizatidina
		Ranitidina
Antiinflamatórios		
Fenilbutazona		Naproxeno
Piroxicam		
Sulfinpirazona		
Miscelânea		
Lovastatina		

X. Orientações para o uso dos anticoagulantes orais:

Uma vez definida a indicação de anticoagulação oral sugerem-se algumas orientações:

Deve-se dosar o RNI basal do paciente. O exame de TP/INR deve ser feito preferencialmente no mesmo laboratório, pois existem variações da sensibilidade do substrato (tromboplastina) utilizado para a realização do exame e os resultados podem variar entre os laboratórios. O nível de INR deve ser mantido entre 2 e 3 para a maioria das situações clínicas, com exceção da síndrome anticorpo anti-fosfolípide, quando se recomenda entre 3 e 4.

O início da anticoagulação oral pode ser realizado com a administração de warfarina 5mg/dia, até do INR desejado. Salienta-se, que para estabilização do INR deve ser aguardado no mínimo 3 meias vidas do medicamento. Portanto, o RNI deve ser dosado novamente após 3 doses. Finalmente, para facilitar a monitorização matinal do INR, recomenda-se administração da warfarina às 18h.

A dose inicial de 10mg de Warfarin não é necessária, podendo levar à anticoagulação precoce e excessiva, além de não ser mais eficaz que a dose de 5mg para alcançar a anticoagulação no 4º ao 5º dia.

Se a anticoagulação for excessiva após 3 doses, deve-se considerar condições que causem elevação rápida do RNI. Os novos exames devem ser a princípio semanais, até a estabilização do RNI, que normalmente ocorre após cerca de 2 semanas (mais precoce nos obesos e idosos). Com 02 exames semanais dentro da faixa desejada, considera-se alcançada a estabilização do alvo. Após isso, a periodicidade dependerá da estabilidade do RNI (que varia de paciente para paciente).

Alterações na dose devem sempre ser precedidas da análise clínica de fatores associados que possam estar alterando o RNI. O aumento de 10% na dose, aumentará o RNI em cerca de 0,7 a 0,8. Novo estado de estabilização do RNI só ocorre após cerca de 3 semanas com a nova dose, recomendando-se a monitorização semanal neste período.

A dose deve ser menor nos seguintes casos:

- Idade > 75 anos;
- Múltiplas comorbidades;
- Desnutridos;
- RNI basal alterado;
- Disfunção hepática ou tireoideana.

XI. Princípios de controle do uso de anticoagulante

- Determinação das doses iniciais e manutenção;
- Determinação do nível ideal laboratorial;
- Periodicidade de reavaliações;
- Interações medicamentosas;
- Interações alimentares.

XII. Indicações para suspensão temporária do anticoagulante oral:

- Intervenções cirúrgicas ou procedimentos invasivos;
- Níveis excessivos;
- Hemorragia;
- Gestação.

XIII. Na ocorrência de evento tromboembólico na vigência de anticoagulação oral:

- Ajustar o nível de anticoagulação;
- Associar AAS;
- Investigar Trombofilia.

XIV. Tratamento da Hipocoagulação excessiva

1. INR entre 4,0 e 6,0

- suspender o anticoagulante;
- repetir o INR a cada 24 h.;

- retornar em doses menores.

2. INR entre 6,0 e 10,0

- vitamina K : 0,5 a 1,0 mg VO ou SC.;
- repetir a dose se INR > 6,0 após 24 h.;

3. INR entre 10,0 e 20,0 (UPA ou hospitalar)

- vitamina K de 3 a 5 mg EV.;
- INR a cada 6h;
- repetir a dose de vitamina K se INR > 10,0 após 12 h.

4. a- INR > 20,0 na ausência de sangramento,

b- presença de sangramento com INR < 20,0,

c- necessidade de cirurgia imediata (tratamento hospitalar)

- suspender o anticoagulante;
- vitamina K 10 mg EV.;
- Complexo protrombínico ou Fator VIIa ou plasma fresco à 10 a 20 ml/kg;
- INR a cada 6 h.;
- Repetir a dose de vit. K se necessário, após 12 h.;

5. Sangramento grave, ameaçando a vida do paciente (tto hospitalar):

- Administrar concentrado de fatores recombinantes como Complexo protrombínico e Fator VII ativado. (mais eficaz que o plasma fresco).

XV. Resistência à anticoagulação oral:

É identificada pela ausência ou irregularidade no prologamento do tempo de protrombina-TP / INR. As causas possíveis são: não aderência ao tratamento, erro laboratorial, drogas concomitantes, dieta rica em Vitamina K, resistência verdadeira.

Nos casos de resistência poderá ser solicitado, excepcionalmente, conforme indicação clínica os exames de Sensibilidade Genética a Warfarina Padrão (detecta os genes; CYP2C9*1, CYP2C9*2 e CYP2C9*3) ou Sensibilidade Genética à Warfarina Expandida -Sinonímia: Citocromo P450 2C9 e mutação VKORC1 (detecta os genes; CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*5, CYP2C9*6 e a mutação VKORC1).

XVI. Recomendações úteis ao Paciente

- Verificar hematomas e sangramentos;
- Fazer exame de atividade de protrombina periódico;

- Preocupar-se com interação medicamentosa e alimentar;
- Modificações no estilo de vida para evitar traumatismos;
- Evitar excesso de alimentos ricos em vitamina K, como: espinafre, grão de bico, repolho, couve de bruxelas, brócolis e alface.

Sempre orientar o paciente que os alimentos ricos em Vitamina K devem ser ingeridos em pequenas porções e de maneira constante; onde a dose da medicação anticoagulante oral será ajustada de forma individual de acordo com sua rotina.

XVII. Acompanhamento

XVIII. Critérios para serviços multidisciplinares especiais

IXX. Critérios de alta hospitalar

XX. Critérios de admissão e alta da CTI

XXI. Educação do paciente – recomendações antes durante e após o tratamento

Vide Folder

XXII. Instruções ao paciente pós-alta

XXIII. Abreviaturas explicativas usadas

XXIV. Anexos/Tabelas, etc.

Tabela 1. Interações Medicamentosas com a warfarina

XXV. Carteirinha de orientação e acompanhamento dos resultados de INR do paciente.

***Em construção

XXVI. Folder de orientação para pacientes e familiares- Alertas quanto ao uso de anti-coagulantes orais

*** Discutir conteúdo e Formato

XXVII. Referências bibliográficas

1. BAGLIN TP, ROSE PE et al: Guidelines on oral anticoagulation: third edition. Br J Haematol 1998;101:374-387.
2. HIRSH J, DALEN JE, ANDERSON D et al: Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 2001;119:8S-21S.
3. STEIN PD, ALPERT JS, BUSSEY HI, DALEN JE, TURPIE AG: Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. Chest 2001;119:220S-227S.
4. PETERSEN P, GODFREDESN J, BOYSEN G, ANDERSEN ED, ANDERSEN B: Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK Study. Lancet 1989;28:175-179
5. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1990;323:1505-1511.
6. GINSBERG JS: Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 1996;24:1816-1828.
7. TABERNER DA, POLLER L, THOMSON JM, DARBY KV: Effect of international sensitivity index (ISI) of thromboplastins on precision of international normalized ratios (INR). J Clin Pathol 1989;42:92-96.
8. The significance of the international normalized ratio (INR) for oral anticoagulant therapy. JIFCC 1991;3:146-153.
9. LANDEFELD CS, BEYTH RJ: Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. Am J Med 1993;95:315-327.

10. Altman RA, Rouvier J - Utilizacion de las pruebas de hemostasia para el control de la terapeutica antitrombotica. In: Kordich LC, Avalos JCS, Vidal HO, Guerra CCC - Manual de Hemostasia y Trombosis. 2nd ed. Grupo CLAHT 1990: 87-94.
11. BREUKINK-ENGBERS WGM: Monitoring therapy with anticoagulants in the Netherlands. Semin Thromb Hemostas 1999;25:37-42.
12. BERRETTINI M, AGNELLI G: Management of oral anticoagulant therapy in Italy. Semin Thromb Haemostas 1999;25: 27-31.
13. ERRICHETTI AM, HOLDEN A, ANSELL J: Management of oral anticoagulant therapy. Experience with an anticoagulation clinic. Arch Intern Med 1984;144:1966-1968.
14. CORTELAZZO S, FINAZZI G, PIERO P, GALLI M, REMUZZI A, PARENZAN L, BARBUI T: Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. Thromb Haemostas 1993;69:316-320.
15. ROSENDAAL FR: Anticoagulation: how low can one go? Lancet 1994;343:867-868.
16. HIRSH J, FUSTER V, ANSELL J, HALPERIN JL: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation 2003;107:1692-1711.
17. Blanco AN, Meschengieser S - Estandarizacion del control de la terapeutica con anticoagulantes orales. Calibracion de tromboplastinas. In: Kordich LC, Avalos JCS, Vidal HO, Guerra CCC - Manual de Hemostasia y Trombosis. 2nd ed. Grupo CLAHT, 1990; 155-61.
18. Biggs R, Deason HVE - Standardization of the one-stage prothrombin time for the control of anticoagulant therapy. Br Med J 1967; 1: 94-8.
19. LEVINE MN, ROASKOB G, LANDEFELD S, KEARON C: Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 1998;114:511S-523S.
20. Guerra CCC, Rosenfeld LGM - Hemostasia e drogas que interferem sobre esta função - anticoagulantes. In: Maffei F - Doenças Vasculares Periféricas. São Paulo:Médice, 1986; 35-66.
21. Hamerschlak & Rosenfeld - Heparina e anticoagulantes na trombose venosa e embolia pulmonar. Arq Bras Cardiol volume 67, (nº 3), 1996.