



## Protocolo de Atenção à Saúde

# PROTOCOLO DE USO DE ANTICOAGULANTES NA SES-DF

**Área(s):** Assistência Farmacêutica, Cardiologia, Pneumologia, Neurologia, Hemodinâmica, Cirurgia Vasculuar, Ginecologia e Obstetrícia, Ortopedia

Portaria SES-DF Nº 488 de 14 de dezembro de 2023, publicada no DODF Nº 235 de 18.12.2023.

## 1- Metodologia de Busca da Literatura

### 1.1 Bases de dados consultadas

Foram consultadas pelas diversas especialidades as bases de dados Pubmed, Cochrane, Medline e Embase.

### 1.2 Palavra(s) chaves(s)

Trombose venosa profunda, trombose arterial, embolia arterial, trombose venosa, tromboflebite, Fibrilação Atrial, Valvulopatia, Tromboembolismo Pulmonar, Embolia Pulmonar profilaxia de tromboembolismo, ortopedia.

### 1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 52 artigos e 6 Diretrizes entre 1960 e 2018.

## 2- Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), entende-se que há uso racional de medicamentos quando pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade.

Sendo assim, o uso correto de anticoagulantes, de acordo com suas indicações clínicas, posologias, tempo de tratamento, e monitorização de acordo com protocolos

estabelecidos, garante o acesso à terapia adequada, visando à prevenção de comorbidades, tratamento das possíveis patologias e qualidade de vida ao paciente.

Nos últimos dez anos, observamos um crescimento exponencial de agentes anticoagulantes e antiagregantes plaquetários desenvolvidos para uso clínico. A literatura científica tem aumentado a cada dia com novas evidências de aplicações dessas drogas, sendo algumas delas já aprovadas pela ANVISA para uso no Brasil como a dabigratana, a rioxabana, o prasugrel e o ticagrelor. Esse fato traz alternativas ao tratamento, porém impõe tanto recomendações quanto restrições específicas e riscos associados a cada medicamento que devem ser observados antes de utilizá-los. As recomendações e restrições dos novos anticoagulantes reforçam a segurança do paciente que passou a ser mais valorizada, inclusive com maior aplicabilidade de escores de risco de sangramento. Atualmente já são diversos os estudos multicêntricos e randomizados desenvolvidos para validação desses medicamentos com consistente evidência para uso em síndromes coronárias agudas, tromboembolismo venoso, tromboembolismo pulmonar e profilaxia de eventos trombóticos<sup>1</sup>.

A Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) possui, no elenco de medicamentos padronizados, os anticoagulantes Heparina Não Fracionada (HNF), subcutânea e intravenosa, Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), a enoxaparina, além da varfarina e a femprocumona, como anticoagulante oral. Como antiagregantes plaquetários são atualmente padronizados ácido acetilsalicílico, clopidogrel, tirofibana e abciximabe.

O uso racional dos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários disponíveis na SES-DF faz-se necessário para que todas as indicações clínicas sejam contempladas de acordo com sua indicação terapêutica. A utilização maior de um anticoagulante em detrimento do outro pode gerar consumo exacerbado e estoques zerados, deixando algumas indicações clínicas específicas sem opção terapêutica disponível na SES-DF.

### **3- Justificativa**

Considerando que há um vasto número de condições clínicas que requerem anticoagulação plena ou profilática, e as possibilidades terapêuticas, este protocolo visa estabelecer uma conduta uniforme e baseada em evidências, propondo para todas as indicações o uso racional de medicamentos.

### **4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)**

Especialidade: Vascular – (ver 8.3.2.A e B)

I82 - Outra embolia e trombose venosas

I82.0 - Síndrome de Budd-Chiari  
I82.1 - Tromboflebite migratória  
I82.2 - Embolia e trombose de veia cava  
I82.3 - Embolia e trombose de veia renal  
I82.8 - Embolia e trombose de outras veias especificadas  
I82.9 - Embolia e trombose venosas de veia não especificada  
I80 - Flebite e tromboflebite  
I80.0 - Flebite e tromboflebite dos vasos superficiais dos membros inferiores  
I80.1 - Flebite e tromboflebite da veia femoral  
I80.2 - Flebite e tromboflebite de outros vasos profundos dos membros inferiores  
I80.3 - Flebite e tromboflebite dos membros inferiores, não especificada  
I80.8 - Flebite e tromboflebite de outras localizações  
I80.9 - Flebite e tromboflebite de localização não especificada  
I74 - Embolia e trombose arteriais  
I74.0 - Embolia e trombose da aorta abdominal  
I74.1 - Embolia e trombose de outras porções da aorta e das não especificadas  
I74.2 - Embolia e trombose de artérias dos membros superiores  
I74.3 - Embolia e trombose de artérias dos membros inferiores  
I74.4 - Embolia e trombose de artérias dos membros não especificadas  
I74.5 - Embolia e trombose da artéria ilíaca  
I74.8 - Embolia e trombose de outras artérias  
I74.9 - Embolia e trombose de artéria não especificada

Especialidade: Pneumologia – (ver 8.3.2.C)

I26.0 - Embolia pulmonar com menção de cor pulmonale agudo  
I26.9 - Embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale agudo

Especialidade: Ortopedia – (ver 8.3.2.D)

Z54.0 - Convalescença após cirurgia  
S32 - Fratura da Coluna Lombar e da Pelve  
S72 - Fratura do Fêmur  
S82 - Fratura da Perna, Incluindo Tornozelo  
M16 - Coxartrose (artrose do Quadril)  
M17 - Gonartrose (artrose do Joelho)

Especialidade: Ginecologia – (ver 8.3.2.E)

O22.0 - Varizes dos membros inferiores na gravidez

O87.9 - Complicações venosas no puerpério, não especificadas

O88.2 - Embolia obstétrica por coágulo de sangue

Especialidade: Neurologia – (ver 8.3.2.F e G)

I67.6 - Trombose não-piogênica do sistema venoso intracraniano

O22.5 - Trombose venosa cerebral na gravidez

O87.3 - Trombose venosa cerebral no puerpério

I63 - Infarto cerebral

I64 - Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico

Especialidade: Cardiologia – (ver 8.3.2 H)

I-48 - Fibrilação Atrial

I-20 - Síndrome Coronariana Aguda Intervenção Coronária Percutânea

I-51.3 - Anticoagulação Oral em pacientes com trombos intracavitários  
Anticoagulação Oral em pacientes sem FA (Outras cardiopatias)

## **5- Diagnóstico Clínico ou Situacional**

O diagnóstico clínico da Trombose Venosa Profunda (TVP) é impreciso, visto que, por um lado, apenas 20 a 40% dos pacientes com sintomas sugestivos têm a doença confirmada por exames objetivos. Por outro lado, 15 a 50% dos casos de TVP não apresentam quadro clínico inicial característico. Sendo assim, seu diagnóstico de certeza se baseia em exames complementares. Dentre os métodos diagnósticos disponíveis, o mapeamento dúplex (MD) é considerado o padrão-ouro dos exames não-invasivos, apresentando boa sensibilidade e especificidade para TVP proximal. No entanto, esta acurácia cai na TVP distal (nas veias da perna), com sensibilidade e especificidade em torno de 70% neste segmento<sup>13</sup>.

No diagnóstico da trombose venosa profunda o quadro clínico, quando presente, pode consistir de: dor, edema, eritema, cianose, dilatação do sistema venoso superficial, aumento de temperatura, empastamento muscular e dor à palpação. A avaliação dos principais fatores relacionados ao surgimento da TVP, associado ao quadro de dor e edema, podem ser agrupados em modelos de predição clínica<sup>13</sup>.

Nenhuma avaliação clínica isoladamente é suficiente para diagnosticar ou descartar a TVP, pois os achados clínicos se relacionam com a doença em apenas 50% dos casos. A literatura existente recomenda a anamnese e o exame físico, combinados com a realização de testes laboratoriais e exames de imagem<sup>13</sup>.

Em uma tentativa de simplificar a abordagem diagnóstica, Wells *et al.*<sup>14</sup> desenvolveram um modelo de predição clínica que classifica os pacientes quanto ao risco de apresentar TVP. Este modelo, associado aos exames complementares não-invasivos, mostrou-se útil em diversos estudos no procedimento diagnóstico da TVP.

**Tabela 1.** Modelo de predição clínica proposto por Wells *et al.*

<b>Características clínicas</b>	<b>Escore</b>
Câncer em atividade	1
Paresia, paralisia, ou imobilização com gesso dos membros inferiores	1
Imobilização (>3 dias) ou cirurgia maior (até 4 semanas)	1
Aumento da sensibilidade ao longo das veias do sistema venoso profundo	1
Edema em todo o membro	1
Edema da panturrilha (> 3 cm) em relação à perna normal	1
Veias colaterais superficiais	1
Diagnóstico diferencial mais provável (celulite, tromboflebite superficial, alterações osteoarticulares, câimbras, ruptura muscular ou tendínea, alterações linfáticas, cisto de Baker)	-2

Fonte: Wells *et al.*

De acordo com as pontuações obtidas neste protocolo, os pacientes são classificados, quanto à probabilidade de apresentar TVP, em três grupos:

- Pacientes com baixa probabilidade (BP) de TVP: menor ou igual a 0 pontos;
- Pacientes com moderada probabilidade (MP) de TVP: 1 a 2 pontos;
- Paciente com alta probabilidade (AP) de TVP: 3 ou mais pontos.

### **Diagnóstico de imagem**

#### Eco Doppler colorido (EDC)

O EDC venoso é o método diagnóstico mais frequentemente utilizado para o diagnóstico de TVP em pacientes sintomáticos. Apresenta menor acurácia em veias distais, em veias de membros superiores, e em pacientes assintomáticos. É o exame de escolha para o diagnóstico de TVP, com sensibilidade de 96% e especificidade de 98- 100%, em substituição à venografia. Utiliza-se a ultrassonografia em tempo real para avaliar a ausência ou presença de compressibilidade das veias e a ecogenicidade intraluminal. O EDC avalia a anatomia, a fisiologia e as características do fluxo venoso, combinando imagem em tempo real e a análise espectral. A acurácia do EDC para diagnosticar TVP assintomática é menor em relação à TVP sintomática. O paciente que tem alta probabilidade de acordo com o escore de Wells, EDC negativo e D-Dímero positivo, o EDC deverá ser repetido em três a sete dias. Nos casos de TVP recorrente ipsilateral, os critérios utilizados

para o diagnóstico pelo EDC são: aumento do diâmetro do mesmo segmento acometido  $\geq 4$  mm, aumento de 9 cm de extensão do trombo ou em segmento venoso distinto do acometido previamente.

#### Venografia / Flebografia

Venografia com contraste é o exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico de TVP, reservado, atualmente, apenas quando os outros testes são incapazes de definir o diagnóstico. Porém, devido a várias limitações (custo, reações adversas ao contraste, ser desconfortável para o paciente, contra-indicado a pacientes com insuficiência renal), não é o exame de rotina utilizado na suspeita de TVP. Tem acurácia limitada nos quadros de TVP recorrente.

#### Tomografia Computadorizada (TC)

Como a sensibilidade e especificidade da angiotomografia são similares à do EDC, não há evidência suficiente para recomendá-la como modalidade diagnóstica inicial para TVP. Metanálise realizada por Thomas et al., a sensibilidade encontrada para angiotomografia foi de 96% (95% IC, 93-98), e especificidade de 95% (95% IC, 94-97) para diagnóstico de TVP proximal em pacientes com suspeita de EP. Pode ser útil para pacientes com suspeita de TVP, para os quais a EDC não pode ser aplicado devido a limitações técnicas e suspeita de anomalia venosa.

#### Ressonância magnética (RM)

RM pode ser utilizada para o diagnóstico de TVP em casos onde o EDC oferece resultados inconclusivos. Apresenta acurácia similar ao EDC no diagnóstico da TVP do segmento ilíaco-caval. RM com imagem direta do trombo, baseada nas propriedades paramagnéticas da metahemoglobina, pode ser o método de escolha para suspeita de recorrência aguda de TVP, distinguindo um evento novo de um antigo<sup>15</sup>.

A suspeita clínica de Tromboembolia Pulmonar (TEP) aguda baseia-se na presença de um quadro clínico compatível e na identificação de um ou mais fatores de risco. As principais manifestações clínicas presentes nos episódios agudos submaciços de TEP são taquipneia (FR no adulto  $> 20$  ciclos/min), dispneia, dor torácica pleurítica, taquicardia, tosse e hemoptise<sup>16,17,18,19</sup>. Episódios maciços em pulmões normais ou submaciços em pulmões com pouca reserva cardiorrespiratória podem apresentar um quadro de colapso circulatório agudo.

Como não há um quadro clínico específico para TEP, faz-se necessário um alto grau de suspeição. Devemos sempre lembrar a possibilidade de TEP aguda frente a alguns

cenários clínicos: (a) sintomas torácicos agudos na presença de TVP aguda, antecedentes de TEV, fatores de risco, síncope, pós-operatórios, periparto ou puerpério; (b) pacientes criticamente enfermos ou com trauma; (c) pacientes com taquiarritmias súbitas e inexplicáveis, principalmente se apresentarem fatores de risco; (d) pacientes com arritmia crônica e que se apresentam com dor pleurítica e hemoptise súbitas; (e) descompensação inexplicável de insuficiência cardíaca ou de pneumopatia crônica; e (f) parada cardiorrespiratória<sup>17,20</sup>. A partir do momento da suspeita da ocorrência de TEP aguda, deve-se proceder de imediato à determinação dos graus de probabilidade de confirmação diagnóstica<sup>21</sup>.

Alguns escores, pontuando parâmetros clínicos e exames complementares não diagnósticos, foram criados para facilitar a decisão inicial à beira do leito e em condições de pronto atendimento<sup>22,24</sup>. O escore simplificado de Wells *et al.*<sup>22</sup> engloba diversos fatores (Tabela 2). Escores inferiores a 2 indicam uma probabilidade baixa de TEP; de 2 a 6 pontos indicam uma probabilidade moderada; e superiores a 6 indicam uma probabilidade alta de TEP. Como derivação, uma pontuação  $\leq 4$  pode ser considerada improvável, enquanto valores  $> 4$  podem ser considerados como caso provável de TEP aguda<sup>23</sup>.

**Tabela 2. Escore de Wells.**

<b>Critérios</b>	<b>Pontuação</b>
Sinais objetivos de TVP (edema, dor à palpação)	3,0
Diagnóstico alternativo menos provável que TEP	3,0
FC $> 100$ bpm	1,5
Imobilização $\geq 3$ dias consecutivos ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1,5
TVO ou TEP prévias	1,5
Hemoptise	1,0
Neoplasia maligna (ativa ou término do tratamento $< 6$ meses)	1,0

**Probabilidade:**

- Baixa  $< 2,0$  pontos
- Intermediária 2,0 a 6,0 pontos
- Alta  $> 6,0$  pontos

Wells. Ann Intern Med 1998;129:997-1005.

**Probabilidade:**

- $\leq 4,0$  improvável
- $> 4,0$  provável

Wells. Tromb Haemost 2000;83:416-29.

A dosagem negativa de dímeros D associada à pontuação de baixa probabilidade virtualmente exclui a possibilidade de TEP<sup>21</sup>. Outros escores têm sido testados, como os escores de Genebra<sup>24</sup> e de Pisa<sup>25</sup> permanecendo o escore canadense de Wells *et al.* como o mais extensamente usado.

Para o diagnóstico definitivo de TEP, os exames podem ser divididos em métodos indiretos, pelos quais se buscam sinais que se correlacionam com a presença de tromboembolia, como a cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão, ou exames diretos,

que buscam a identificação do trombo propriamente dito, como a angio-TC, a angio-RM e a angiografia convencional.

A cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão é um método cujo desempenho diagnóstico foi criteriosamente estudado no final dos anos 1980 pelo PIOPED26 e, quando associado à probabilidade clínica para TEP, possui alto VPN – Valor Preditivo Negativo quando o resultado é normal (VPN = 97%), assim como alto VPP – Valor Preditivo Positivo quando o resultado é de alta probabilidade (VPP = 92-99%). No entanto, resultados de moderada probabilidade não auxiliam no processo de decisão e conduta<sup>27</sup>.

O emprego do exame de cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão em pacientes sem comorbidades e com radiografias normais propicia um melhor rendimento desse estudo, com menos resultados indeterminados, sendo uma excelente opção na investigação inicial das suspeitas de TEP<sup>21</sup>. A associação dos dados de probabilidade clínica para TEP ao exame de cintilografia apenas de perfusão (comparados à radiografia de tórax) também demonstra boa acurácia diagnóstica, com redução do custo do exame. Um exame de cintilografia pulmonar normal é suficiente para afastar o diagnóstico de TEP (grau de evidência A). Um exame de cintilografia pulmonar com alta probabilidade para TEP em um paciente com alta probabilidade clínica é suficiente para confirmar esse diagnóstico (grau de evidência A).

Em relação a angio-TC, ela possibilita, além do estudo angiotomográfico, a avaliação da aorta, do parênquima pulmonar, da caixa torácica e do espaço pleural, permitindo assim a realização de diagnósticos alternativos nos casos de suspeita de TEP. Os valores preditivos e a acurácia da angioTC se assemelham bastante àqueles encontrados nos estudos de cintilografia, sendo, portanto, possível utilizar os mesmos graus de recomendação, principalmente se considerarmos as demais vantagens já mencionadas da angio-TC, além da maior reprodutibilidade do método<sup>28</sup>. Um exame de angio-TC negativo para TEP e TVP em pacientes com baixa probabilidade clínica para TEP é suficiente para afastar esse diagnóstico (grau de evidência A). Um exame de TC positivo para TEP ou TVP em um paciente com alta probabilidade clínica é suficiente para confirmar esse diagnóstico (grau de evidência A).

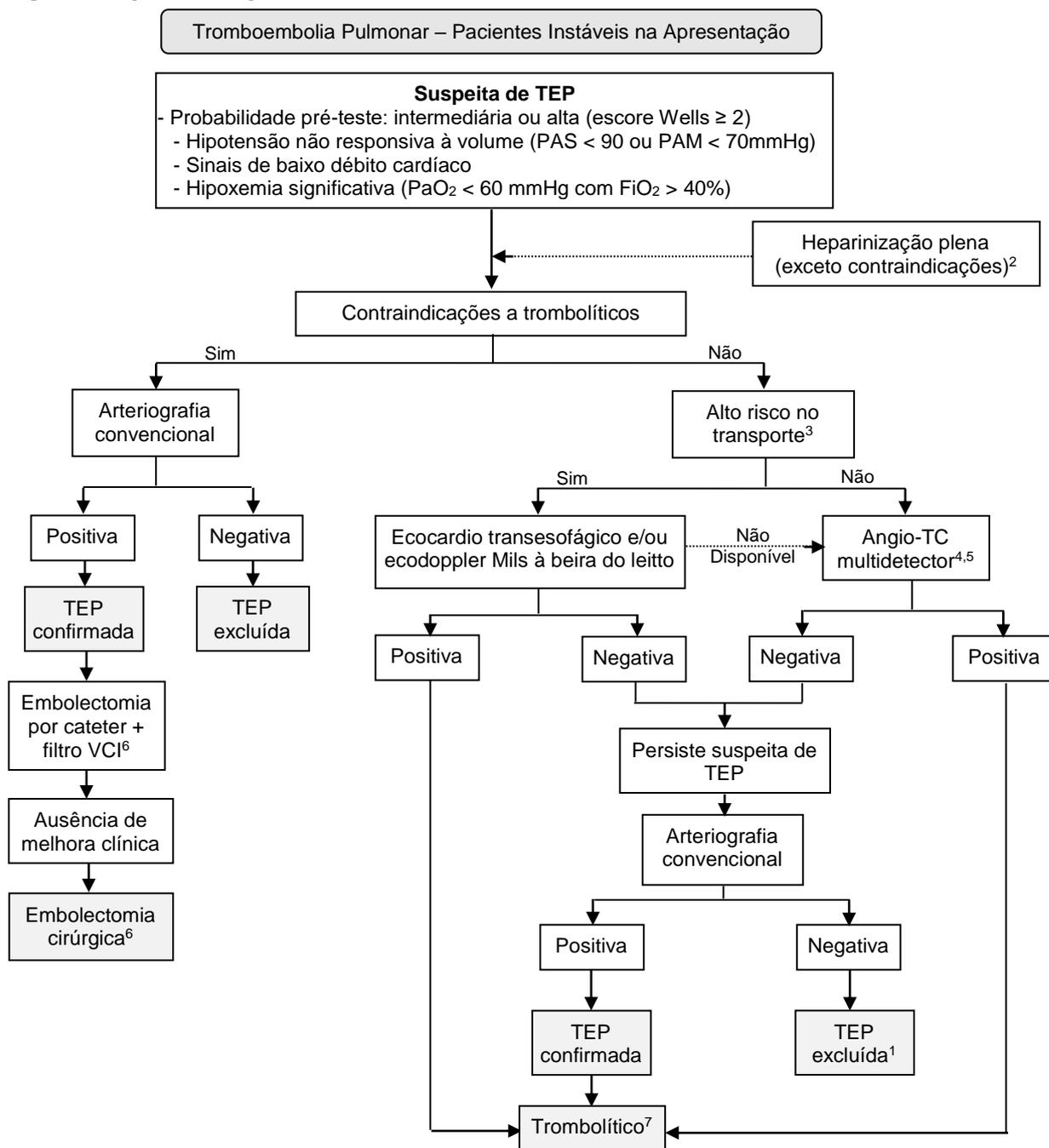
A angio-RM tem algumas vantagens em relação à angio-TC, sendo as principais a ausência de radiação e o meio de contraste utilizado (gadolínio), que pode ser utilizado em pacientes com alergia a contraste iodado. Pacientes com insuficiência renal, que até pouco tempo atrás eram um nicho para a ressonância magnética, atualmente têm esta indicação proibida pela ocorrência de fibrose sistêmica (incluindo alterações cutâneas e infiltração visceral) relacionada ao uso do gadolínio nesses pacientes. Além disso, o exame de angio-RM possibilita a realização de outras técnicas, como a perfusão, a quantificação de fluxo nos grandes vasos e a avaliação da função cardíaca. As principais desvantagens do método

são a menor resolução espacial, maior custo, maior complexidade, menor disponibilidade e a dificuldade de monitorar pacientes graves no interior do equipamento, devido ao alto campo magnético. A principal indicação atual da ressonância magnética é como método alternativo à TC em pacientes com alergia ao contraste iodado.

A angiografia pulmonar, consagrada como padrão ouro no diagnóstico de embolia, é um método invasivo, com baixa morbidade e mortalidade<sup>29</sup>. Apesar de essa ser considerada o padrão ouro, vale ressaltar que esse exame também apresenta limitações de sensibilidade e especificidade no estudo dos vasos subsegmentares<sup>30</sup>. Por ser um método invasivo e também de baixa disponibilidade, seu emprego como método inicial é usualmente limitado aos pacientes instáveis com contraindicação ao uso de trombolíticos e que podem se beneficiar da tromboectomia por cateter, embora não tenha sido demonstrado ainda o impacto dessa abordagem (grau de evidência C). Nos pacientes estáveis, a indicação da angiografia ocorre quando os resultados dos exames não invasivos são inconclusivos, ou quando há discordância entre os mesmos e a clínica<sup>6</sup> (grau de evidência A).



**Figura 2.** Algoritmo Diagnóstico em Pacientes Instáveis.



Fonte: Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2009.

Legenda: 1. Procurar outro diagnóstico + profilaxia primária para TEV + manter vigilância para TEV; 2. Se for utilizar trombolítico imediatamente, não utilizar heparina concomitantemente. Caso contra-indicação à heparina, considerar colocação de filtro VCI, se possível do tipo temporário até a confirmação da TEP; 3. Uso de vasopressor em moderadas ou altas doses, VM com FiO<sub>2</sub> > 0,6, PCR na apresentação; 4. Considerar ecocardiograma transesofágico se alergia ao contraste iodado ou insuficiência renal grave; 5. Angio-TC helicoidal com um detector mostrando imagens com boa qualidade técnica (boa opacificação da circulação pulmonar) pode ser suficiente para a maioria das situações; 6. Depende da disponibilidade local. Se necessário o paciente com condições de transporte, considerar transferência para centro de referência; 7. Iniciar HNF i.n. em infusão (sem bolus), conforme TTPa seriado após uso de trombolítico.

PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; Ecocardi: ecocardiograma; Mils: membros inferiores; VCI: veia cava inferior.

Algumas doenças ou condições representam um risco adicional para o desenvolvimento de complicações tromboembólicas, tanto em pacientes clínicos quanto cirúrgicos. São elas:

- Abortamento recorrente;
- Acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico;
- Anticoncepcional hormonal;
- Câncer
- Cateter venoso central;
- Doença inflamatória intestinal;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Doença reumatológica ativa;
- Idade  $\geq$  55 anos;
- Infarto agudo do miocárdio atual;
- Infecção Insuficiência arterial periférica;
- Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV;
- Insuficiência respiratória;
- Internação em unidade de terapia intensiva;
- Obesidade Paresia ou paralisia de membros inferiores;
- Puerpério (até quatro semanas);
- Quimioterapia;
- Reposição hormonal;
- Síndrome nefrótica;
- Tabagismo;
- TEV prévio;
- Trombofilias (antecedente familiar de trombose)
- Varizes + insuficiência venosa periférica.

#### Trombose Venosa cerebral

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma doença cerebrovascular pouco conhecida, com múltiplas manifestações clínicas e muitas vezes subdiagnosticada. Embora relativamente rara, é uma das principais causas de AVC em jovens e mulheres e está associada a um bom prognóstico quando tratada precocemente. A TVC acomete o seio sagital superior em 72% a 92% dos casos e seios laterais em 38% a 70%, geralmente com progressão da trombose de um sistema venoso para outro(s), determinando congestão

venosa e edema cerebral vasogênico difuso ou focal. A trombose pode progredir para as veias cerebrais superficiais ou profundas, culminando com infartos venosos hemorrágicos.

Ao contrário do que ocorre no AVCI, a cefaleia, difusa ou localizada, é o sintoma mais frequente na TVC (70% a 91%). Geralmente é intensa e pode se acompanhar de défices focais (34% a 79%), papiledema (50%), diplopia, embassamento visual, convulsões e alterações da consciência, ambas em 26% a 63%. Os sintomas podem progredir em 48 horas em 28% a 54% dos casos, mas em 25% a 30% há evolução em período superior a 30 dias, muitas vezes como síndrome pseudotumoral.

O diagnóstico da TVC pode ser suspeitado com a tomografia de crânio contrastada, porém a ressonância magnética (RM) de crânio com angioressonância venosa é o método diagnóstico de eleição, pois permite a visualização dos trombos venosos. O método padrão ouro ainda é a angiografia cerebral digital que só é solicitada na suspeita de falso-negativo à RM, como na TVC só de veias corticais. Entre as causas de TVC, destacam-se a gravidez e o puerpério, medicamentos (anticoncepcionais orais, danazol), síndrome antifosfolípide primária, trombofilias hereditárias (deficiências de proteínas C e S, de antitrombina III, fator V de Leiden, mutação G20210A do gene da protrombina) e infecções para-meningeas.

Com relação ao diagnóstico do Infarto agudo do Miocárdio, marcadores bioquímicos são fundamentais para auxiliar tanto no diagnóstico quanto no prognóstico de pacientes com Síndrome Coronária Aguda (SCA).

A terceira revisão universal dos critérios de infarto do miocárdio estabelece que a detecção com aumento e/ou queda dos níveis de marcadores cardíacos (com pelo menos um valor acima do percentil 99) é essencial para o diagnóstico. Em adição, pelo menos um dos cinco critérios deve ser satisfeito para que o diagnóstico de infarto seja confirmado: (1) sintomas de isquemia miocárdica; (2) alterações do segmento ST/onda T ou bloqueio completo de ramo esquerdo novos; (3) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; (4) perda de músculo miocárdico viável ou alteração de motilidade segmentar por exame de imagem; (5) identificação de trombo intracoronário por angiografia ou autópsia. Essa redefinição propõe uma nova classificação de IAM, diferenciando casos de ruptura de placa aterosclerótica (tipo 1) com infarto secundário (tipo 2), no qual uma outra condição que aumenta o consumo de oxigênio ou reduz oferta (anemia, emergência hipertensiva) é responsável pela necrose. É reconhecido que a redefinição dos critérios de IAM ao longo dos anos elevou o número de casos com este diagnóstico em 15 a 20% na última revisão. No entanto, estudos mostram que esses pacientes reclassificados têm sido tratados mais agressivamente e com melhores resultados clínicos em longo prazo.

A monitorização eletrocardiográfica é recomendada a todos os pacientes com suspeita de SCA, a partir do primeiro contato médico. A possibilidade de surgimento de

arritmias ventriculares súbitas e fatais no IAM recomenda que todos pacientes sejam monitorizados com ECG contínuo na admissão hospitalar, a qual deve ser mantida durante o período de investigação diagnóstica e suspensa entre 12 a 24 horas após a estabilização clínica<sup>61</sup>.

## **6- Critérios de Inclusão**

### **Embolias e trombozes:**

- Pacientes com diagnóstico de trombose venosa profunda;
- Pacientes com tromboflebite que apresentem risco de evolução para trombose venosa profunda ou embolia pulmonar;
- Pacientes com trombose arterial para se evitar progressão de trombo;
- Paciente com embolia arterial;
- Profilaxia para pacientes com alto risco de trombose venosa. (Escore de Wells).

### **Embolia Pulmonar:**

- Suspeita Clínica inicial com escore de Wells > 4; e
- Confirmação Diagnóstica em exame complementar: Angio-TC conclusiva para TEP;
- Cintilografia pulmonar com probabilidade de TEP, ainda que baixa;
- Todos os pacientes internados vítimas de politrauma ou submetidos às cirurgias ortopédicas de grande porte.

### **Profilaxia em Gestantes:**

- Portador de trombofilia hereditária de alto risco: homozigose do fator V de Leiden, homozigose para mutação do gene 20210 da protrombina, deficiência de antitrombina, síndrome de anticorpos antifosfolípide (saf);
- TEV prévio associado a fator de risco transitório (trauma, cirurgia, viagem ou imobilização prolongada) sem trombofilia;
- TEV prévio associado a gestação ou ao uso de estrogênio;
- TEV prévio não provocado;
- Dois ou mais episódios de TEV sem uso de anticoagulação de longa duração;
- Pós-cesárea em pacientes diante de uma das seguintes situações: TEV prévio, trombofilia de alto risco (saf, deficiência de antitrombina, homozioze do fator 5 de Leiden, mutação do gene 20210 da protrombina ou trombofilias combinadas), restrição ao leito antes do parto por 7 dias ou mais, sangramento maior que 1 l peri-parto ou no pós-parto, transfusão de hemoderivados, cirurgia no pós-parto ou infecção no peri ou pós-parto;

- Pós-cesárea em pacientes diante de duas ou mais das seguintes situações: IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> no início do pré-natal, tabagismo (mais que 10 cigarros por dia), pré-eclâmpsia, cesárea de emergência, trombofilia de baixo risco (deficiência de proteína C ou S, heterozigose do fator V de Leiden), doença cardíaca materna, lúpus eritematoso sistêmico, anemia falciforme, doença inflamatória intestinal, varizes de membros inferiores, diabetes gestacional, parto prematuro ou parto de natimorto;
- Pós-cesárea em pacientes diante de três ou mais das seguintes situações: idade materna acima de 35 anos, paridade  $\geq$  2, qualquer técnica de reprodução assistida, gestação múltipla, descolamento prematuro de placenta, ruptura prematura das membranas, cesariana eletiva ou câncer materno.

#### **Anticoagulação plena em Gestantes:**

- Diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) na gravidez e puerpério;
- Dois ou mais episódios de TEV com uso de anticoagulação de longa duração.

#### **Trombose Venosa cerebral ou Infarto Cerebral secundário a Fibrilação Atrial**

##### **(FA):**

- Diagnóstico firmado através de exames de neuroimagem (angio-tomografia, angiorressonância e angiografia digital);
- Prescrição por neurologista (Trombose Venosa Cerebral);
- Prescrição por neurologista ou por cardiologista (no caso da FA associada a AVCi embólico).
- Critérios de inclusão específicos para o uso de dabigatrana:
- Dabigatrana foi aprovada para uso na SES-DF exclusivamente para os seguintes casos:
  - Prevenção de AVC em pacientes com Fibrilação Atrial
 

O medicamento será dispensado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF/ "Farmácias de Alto Custo") para pacientes com Fibrilação Atrial desde que:

    - Comprovada por laudo médico e apresentados exames complementares;
    - Tenham tido sangramento maior com a varfarina: instabilidade hemodinâmica, hemorragia de SNC ou TGI, necessidade transfusional, sangramento muscular profundo, hemartrose, ou
    - Refratariedade a varfarina comprovada laboratorialmente (novo evento em uso da varfarina com RNI – Relação Normatizada Internacional em janela terapêutica).

- Prevenção de eventos tromboembólicos em grandes cirurgias ortopédicas, como as artroplastias de joelho e quadril, para uso apenas nos hospitais da SES-DF que possuem leito e serviços de ortopedia.

Os pacientes clinicamente estáveis e elegíveis à alta hospitalar poderão iniciar o tratamento anticoagulante com dabigatrana ainda na internação e poderá o hospital dispensar, no momento da alta, quantitativo de comprimidos necessários para a continuidade do tratamento conforme indicação médica, respeitando os limites de tempo previstos nesse protocolo;

**Critério de inclusão para antiagregação em Intervenção coronária percutânea:**

- Intervenções coronarianas percutâneas associadas a complicações trombóticas ou a insucesso da dilatação.

**7- Critérios de Exclusão**

**Contraindicações para profilaxia de TVP:**

- Hipersensibilidade às heparinas;
- Plaquetopenia induzida por heparina (fondaparinux pode ser uma opção nesse caso);
- Sangramento ativo.

**Embolias e trombozes:**

- Paciente com hemorragia;
- Diátese hemorrágica;
- Alergia conhecida ao fármaco;
- Plaquetopenia induzida por heparina para HNF (fondaparinux pode ser uma opção nesse caso);
- Insuficiência renal com clearance de creatinina < 30ml/min (para alguns medicamentos)

**Embolia Pulmonar:**

- Suspeita Clínica inicial com escore de Wells  $\leq 4$ ; e
- Exame complementar (angio-TC ou cintilografia pulmonar) negativo para TEP; ou
- Sangramentos intracranianos recentes.

**Trombose Venosa cerebral ou Infarto Cerebral secundário a Fibrilação Atrial (FA):**

- Hemorragia cerebral ou infarto hemorrágico extenso e com risco de herniação nas duas primeiras semanas;
- Choque hipovolêmico.

**CrITÉRIOS de Exclusão específicos para o uso de dabigatrana:**

- Prótese Cardíaca mecânica;
- Estenose Mitral Moderada e Severa;
- Mixoma Cardíaco.

**CrITÉRIOS de exclusão para antiagregação em Intervenção coronária percutânea:**

- Pacientes hemorragia interna ativa;
- Histórico de hemorragia intracraniana;
- Neoplasia intracraniana;
- Malformações arteriovenosas;
- Aneurismas;
- Portadores de trombocitopenia severa;
- Presença de hipersensibilidade ao abciximabe, à tirofibana e componentes.

## **8- Conduta**

Pacientes que apresentem um ou mais dos diagnósticos tratados neste protocolo clínico, bem como atenda aos critérios de inclusão e não possuam critérios de exclusão, serão submetidos à anticoagulação conforme as condutas descritas a seguir.

### **8.1 Conduta Preventiva**

Para os casos que se aplicarem, a prevenção de TVP poderá ser feita pelas seguintes medidas físicas:

- *Elevação dos membros inferiores*: Em pacientes impossibilitados de deixar o leito, a elevação dos membros inferiores que compense a diferença de altura em supino entre as veias da região poplíteia e a veia femoral – ao redor de 10cm – se opõe à estase venosa e é considerada um método útil de prevenção em estudos não controlados;
- *Movimentação ativa e passiva dos membros inferiores*: Em pacientes impossibilitados de deixar o leito;
- *Deambulação precoce*: Saída do leito e deambulação constituiu-se no primeiro método físico de prevenção da tromboembolia venosa, devendo associar-se aos demais.

- *Profilaxia do Tromboembolismo venoso em pacientes clínicos acamados:* Enoxaparina via subcutânea. Dose de 40 mg/dia. Deve ser continuado até que o paciente recupere a capacidade plena de se locomover ou a critério clínico.

## **8.2 Tratamento Não Farmacológico**

Não se aplica.

## **8.3 Tratamento Farmacológico**

### **Anticoagulação na fase aguda**

A HNF é efetiva no tratamento de TEP, mostrando melhores resultados quando comparada à condição de não tratamento do paciente com TEP confirmada<sup>31</sup>. Devem ser respeitadas as contraindicações ao seu uso, pesando a relação risco-benefício de acordo com a situação clínica do paciente<sup>21,33</sup> (Quadro 1). A dose da HNF calculada pelo peso do paciente — a dose de ataque de 80 UI/kg e a dose de manutenção de 18 UI/kg i.v., ajustada a cada 6 h de acordo com o valor de TTPa medido — resulta em um tempo menor para se atingir os valores alvos de TTPa entre 1,5 e 2,3 vezes o controle, quando comparada a doses padronizadas de ataque de 5.000 UI e a doses de manutenção de 1.000 UI/h<sup>34</sup>.

Estudos mostraram que a HBPM s.c., com dose calculada de acordo com o peso do paciente, é pelo menos tão eficaz quanto a HNF i.v. com dose ajustada de acordo com os controles periódicos de TTPa. Em duas meta-análises, verificou-se maior facilidade de administração da HBPM, assim como houve resultados favoráveis a ela em relação à HNF quanto à mortalidade e à ocorrência de sangramentos graves, fatos esses que permitem a sua indicação como primeira escolha no tratamento de TEP não maciça<sup>35-38</sup>.

Pacientes com diagnóstico objetivo de TEP aguda não maciça devem ser tratados.

Por se tratar de doença grave, com grande potencial de morbidade e mortalidade, não é necessária a confirmação diagnóstica para o início do tratamento, em caso de forte suspeita clínica. No entanto, o tratamento definitivo com anticoagulantes orais só deverá ser iniciado após a confirmação diagnóstica, tendo em vista os riscos envolvidos com o uso dessas medicações<sup>21,39</sup>.

**Quadro 1.** Contraindicações ao uso de heparina não fracionada.

- a. Sangramento ativo<sup>1</sup>
- b. Doença ulcerosa péptica ativa
- c. Defeitos conhecidos na coagulação (RNI basal > 1,2 ou TTPa > 1,3 vs. controle)
- d. Trombocitopenia (< 50.000/mm<sup>3</sup>) ou disfunção plaquetária
- e. AVC hemorrágico recente<sup>1</sup>
- f. Paciente com dificuldade de adesão ao tratamento (por motivos clínicos e/ou sociais)
- g. História de quedas (3 dentro do último ano ou recorrente lesão por queda)
- h. Hipertensão arterial sistêmica não controlada (> 180/110 mmHg)
- i. Cirurgia maior ou politraumatismo no últimos 3 meses
- j. Cirurgia maior ou procedimento invasivo planejado
- k. Endocardite bacteriana
- l. Doença intracerebral ativa (por ex. metástase cerebral confirmada)
- m. Anemia grave ou de causa não explicada
- n. Tumores ulcerados (de qualquer tipo)
- o. Gestaçã<sup>2</sup>
- p. TIH<sup>3</sup>

*Legenda:* 1. Recomenda-se aguardar pelo menos 4-6 semanas para reiniciar a anticoagulação em hemorragias fora do SNC. Em hemorragia intracraniana, deve-se esperar mais tempo. Caso haja opção não farmacológica eficaz, essa deve ser instituída neste período (p. ex. uso de filtro de veia cava em paciente com TEP grave e recorrente). 2. Gestaçã<sup>2</sup> é contraindicaçã<sup>2</sup> somente em relaça<sup>2</sup>o aos AVK. 3. Contraindicaçã<sup>2</sup> somente ao uso de HNF ou HBPM.

De acordo com o Guideline de Tratamento Antitrombótico da ACCP – American College of Chest Physicians, em sua 10<sup>a</sup> Ediçã<sup>40</sup>o, a duraçã<sup>40</sup>o mínima de tratamento anticoagulante para pacientes com TEP deve ser de 3 (três) meses, chamada de “tratamento de longo prazo”. A decisã<sup>40</sup>o por se tratar além deste prazo, no que se convencionou chamar “tratamento estendido” implica que o tratamento pode ser aplicado por tempo indeterminado. Aquele mesmo documento sugere a utilizaçã<sup>40</sup>o de um anticoagulante oral direto - DOAC (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana), no lugar da varfarina, como escolha de tratamento inicial para pacientes sem cânc<sup>40</sup>er, em funçã<sup>40</sup>o de seu perfil com menor risco de sangramento e maior conveniênci<sup>40</sup>a para os pacientes e seus cuidadores, passando a indicar as heparinas de baixo peso molecular de maneira preferencial quando há TEP diagnosticado em pacientes com cânc<sup>40</sup>er. Nas situaçã<sup>40</sup>oes onde o TEP foi relacionado com o pós-operat<sup>40</sup>orio ou um fator de risco transit<sup>40</sup>orio nã<sup>40</sup>o cirúrgico, a recomendaçã<sup>40</sup>o é de tratamento de longo prazo (3 meses), enquanto que nos casos de um primeiro epis<sup>40</sup>odio de TEP sem fator de risco reconhecível, com baixo a moderado risco de sangramentos, a terapia estendida (6 meses) é preferida (se o risco de sangramento for alto, o tratamento deverá ser de 3 meses). A partir de um segundo epis<sup>40</sup>odio de TEV (TVP e/ou TEP), o tratamento estendido nã<sup>40</sup>o deverá ter prazo de encerramento.

Em quadros clínicos onde o diagn<sup>40</sup>ostico de TEP envolve pacientes com baixo risco de complicaçã<sup>40</sup>oes, estáveis hemodinamicamente e com condiçã<sup>40</sup>oes sócio-econômicas favoráveis, o tratamento ambulatorial ou com alta hospitalar precoce com um anticoagulante oral direto, notadamente a apixabana ou a rivaroxabana, é preferível em relaça<sup>40</sup>o ao tratamento convencional onde o paciente só é liberado depois de cinco dias de

heparinização. Observação deve ser feita para lembrar que a dabigatrana e a edoxabana ainda requerem esta abordagem inicial antes de serem administradas<sup>41,42</sup>.

Nos casos de TEP com instabilidade hemodinâmica (hipotensão com pressão sistólica abaixo de 90 mmHg) e sem risco alto de sangramento, a terapia com trombolíticos sistêmicos é altamente indicada.

### **Situações Especiais para o Uso dos Anticoagulantes Diretos**

#### Insuficiência renal e idade avançada

Ambas as populações foram analisadas nos grandes estudos com anticoagulantes orais diretos, citados anteriormente. Uma meta-análise recente<sup>43</sup> avaliou esses subgrupos de pacientes e demonstrou que os anticoagulantes diretos oferecem um melhor perfil de segurança e eficácia nos pacientes idosos, e um perfil de segurança e eficácia comparáveis ao tratamento convencional nos pacientes com insuficiência renal. Na verdade, essa população dita frágil (idosos e/ou com insuficiência renal e/ou extremos de peso) é a população que mais se beneficia do uso das novas drogas, seja no quesito eficácia, seja, principalmente, no quesito segurança.

#### Câncer

Segundo o ACCP<sup>40</sup>, como já comentado, a terapêutica atual de primeira escolha para pacientes portadores de TEV relacionada a câncer é baseado no uso de heparinas de baixo peso molecular. Tal recomendação se deve a estudos que demonstraram a eficácia desse tipo de tratamento na fase de manutenção do tratamento de TEV na população oncológica, quando comparada à da varfarina. Não houve comparação direta dos anticoagulantes diretos com heparinas de baixo peso molecular, a médio prazo, para o tratamento de TEV em pacientes oncológicos. Tais estudos estão em andamento e até que os resultados estejam disponíveis, os anticoagulantes diretos ainda devem ser usados com cautela nessa população, sendo preferível o uso de heparinas de baixo peso molecular.

#### Ortopedia

Na Ortopedia, são elegíveis à anticoagulação pacientes internados vítimas de politrauma ou fraturas de ossos longos em membros inferiores e pacientes submetidos à artroplastia total de quadril.

### 8.3.1 Fármaco(s)

O tratamento farmacológico para eventos trombóticos, além de prevenção primária e secundária será feito por meio dos anticoagulantes orais e parenterais listados a seguir, bem como dos antiagregantes plaquetários também relacionados a seguir:

- Varfarina 2,5 e 5 mg comprimido;
- Dabigatrana 110 mg, 150 mg;
- Enoxaparina 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg e 100 mg, seringa preenchida;
- Heparina não fracionada 5000 UI / 0,25 ml solução injetável subcutânea;
- Heparina não fracionada 5000 UI/ml solução injetável intravenosa;
- Fondaparinux 2,5 mg e 7,5 mg seringa preenchida;
- Ácido acetilsalicílico 100 mg comprimido;
- Clopidogrel 75mg comprimido;
- Abciximabe 2 mg/ml frasco ampola 5 ml;
- Tirofiban 0,25 mg/ml frasco ampola 50 ml.

A heparina é um anticoagulante que aumenta a atividade da antitrombina e, conseqüentemente, inativa a trombina (assim como outros fatores de coagulação) e sua atividade coagulante. Tem ampla utilidade na prática clínica, sendo indicada para o tratamento e profilaxia de eventos tromboembólicos venosos (trombose venosa profunda e embolismo pulmonar) e arteriais (fibrilação atrial, angina instável, infarto do miocárdio e embolia arterial periférica), no tratamento da coagulação intravascular disseminada e em períodos de interrupção temporária de terapia anticoagulante oral. Também é usada como anticoagulante em procedimentos dialíticos, transfusões sanguíneas, circulação extracorpórea e em cirurgias arteriais e cardíacas<sup>2</sup>.

Além disso, também é indicada a utilização de heparina em pacientes gestantes e puérperas com trombofilia, distúrbios da coagulação associados a uma predisposição a eventos trombóticos como trombose venosa profunda e embolia pulmonar potencialmente fatal<sup>3</sup>.

No âmbito da SES-DF, a heparina é amplamente utilizada em todas as patologias citadas, porém de acordo com suas vantagens e desvantagens, algumas indicações clínicas possuem particularidades de utilização entre a HNF e a HBPM.

A HNF oferece algumas vantagens como baixo custo, meia-vida curta, alta eficiência, reversão rápida com protamina, e facilidade de monitorização do nível de coagulação com o tempo parcial de tromboplastina ativado (TTPa). Entretanto, possui como desvantagens a anticoagulação sistêmica e possível trombocitopenia induzida por heparina (TIH), o que dificulta sua utilização em pacientes com risco aumentado de

complicações hemorrágicas e sangramento ativo<sup>4</sup>.

A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal suína.

Em um sistema purificado in vitro, a enoxaparina sódica apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg). Estas atividades anticoagulantes são mediadas por antitrombina III (ATIII) resultando em atividade antitrombótica em humanos. Além da sua atividade anti-Xa/IIa, as propriedades antitrombótica e anti-inflamatória da enoxaparina foram identificadas em indivíduos saudáveis e em pacientes, bem como em modelos não clínicos. Estes incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação, como fator VIIa, indução da liberação do inibidor da Via do Fator Tecidual endógeno, assim como uma liberação reduzida de fator de von Willebrand do endotélio vascular para a circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito antitrombótico global da enoxaparina<sup>5</sup>.

A enoxaparina possui como vantagem a melhor biodisponibilidade, que produz efeito terapêutico prolongado e previsível, não necessita de controle laboratorial para mensurar o grau de anticoagulação, menor ligação a proteínas plasmáticas, menor interferência com fator plaquetário relacionado à TIH e risco reduzido de fraturas osteoporóticas induzidas por heparina<sup>6</sup>. Por esses motivos, embora durante muitos anos a heparina não fracionada foi o anticoagulante padrão usado durante gravidez e para o puerpério, diretrizes atuais recomendam o uso preferencial da heparina de baixo peso molecular.

O fondaparinux é um inibidor sintético e seletivo do Fator X ativado (Xa). A atividade antitrombótica de fondaparinux é o resultado da inibição seletiva do Fator Xa mediada pela antitrombina III (ATIII). Através da ligação seletiva à ATIII, o fondaparinux potencializa (em cerca de 300 vezes) a neutralização fisiológica do Fator Xa pela ATIII. A neutralização do Fator Xa interrompe a cascata da coagulação sanguínea e inibe tanto a formação de trombina, quanto o desenvolvimento do trombo.

O fondaparinux não inativa a trombina (Fator II ativado) e não possui nenhum efeito conhecido sobre a função plaquetária<sup>7</sup>.

Possui pouca interação com componentes do plasma e, dessa forma, age de maneira previsível com baixa variabilidade individual. Apresenta meia-vida de 17 horas, excreção renal (contraindicado em depuração de creatinina (ClCr <20ml/min), não induz trombocitopenia e não necessita de monitoramento da ação. Assim é considerada alternativa como anticoagulante na trombocitopenia induzida pela heparina<sup>1</sup>.

A varfarina atua inibindo a síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, incluindo os fatores II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S. A

vitamina K é um cofator essencial para a síntese pós-ribossômica dos fatores de coagulação dependentes dela. A vitamina K promove a biossíntese de resíduos do ácido gama-carboxiglutâmico nas proteínas que são essenciais para a atividade biológica. Supõe-se que a varfarina interfira na síntese do fator de coagulação através da inibição, redução e regeneração da vitamina K1-epóxido.

O efeito de anticoagulação geralmente ocorre em vinte e quatro horas após a administração de varfarina. No entanto, a ocorrência do efeito anticoagulante máximo pode demorar de setenta e duas a noventa e seis horas. A duração da ação de uma dose única de varfarina é de dois a cinco dias. Seus efeitos podem se tornar mais evidentes com a manutenção do tratamento, de acordo com a sobreposição dos efeitos de cada dose administrada. O efeito da varfarina depende diretamente das meias-vidas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e proteínas anticoagulantes afetadas: Fator II: sessenta horas, VII: quatro a seis horas, IX: vinte e quatro horas e X: quarenta e oito a setenta e duas horas, e proteínas C e S são de, aproximadamente, oito e trinta horas, respectivamente. É indicada para a prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial e na prevenção do acidente vascular cerebral, do infarto agudo do miocárdio e da recorrência do infarto. Os anticoagulantes orais também estão indicados na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com doença valvular cardíaca<sup>8</sup>.

O clopidogrel é um pró-fármaco, e um de seus metabólitos é inibidor da agregação plaquetária. O clopidogrel deve ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P-450 para produzir o metabólito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabólito ativo de clopidogrel inibe, seletivamente, a ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor plaquetário P2Y<sub>12</sub> e, subsequente, ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa mediado por ADP, e portanto, inibição da agregação plaquetária. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas estão com suas vidas úteis afetadas (aproximadamente 7-10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente da movimentação plaquetária. A agregação plaquetária induzida por agonistas, exceto por ADP, também é inibida pelo bloqueio da amplificação da ativação plaquetária por liberação de ADP<sup>9</sup>.

Abciximabe é um fragmento Fab do anticorpo monoclonal quimérico humano-murino 7E3. Esse agente liga-se a receptores plaquetários IIb/IIIa, acarretando repulsão estérica e, conseqüentemente, inibindo a agregação plaquetária<sup>10</sup>.

É indicado como um auxiliar da heparina e do ácido acetilsalicílico na prevenção de complicações cardíacas por problemas de suprimento sanguíneo em pacientes:

1- submetidos à cateterismo para desobstrução coronária (angioplastia com balão,

stent e aterectomia).

2- com angina instável (dor no peito por falha no suprimento sanguíneo) que não cede com a aplicação de medicamentos habituais, quando se planejar um cateterismo para desobstrução coronária em até 24 horas<sup>11</sup>.

O emprego rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa no IAMCEST não se mostra benéfico e pode acarretar maiores taxas de sangramentos. O uso individualizado durante a ICPP dessa classe de medicações (alta carga de trombos, no reflow e outras complicações trombóticas) pode ser considerado a despeito da ausência de evidências robustas. Uma questão ainda sem resposta seria qual a melhor forma de se utilizar o tirofiban e o abciximab na vigência dos novos antiagregantes (prasugrel e clopidogrel)<sup>1</sup>.

Tirofiban é um antagonista não peptídico do receptor de glicoproteína (GP) IIb/IIIa, o principal receptor plaquetário de superfície envolvido na agregação plaquetária. Impede a ligação do fibrinogênio ao receptor de (GP) IIb/IIIa, bloqueando, desse modo, a ligação cruzada das plaquetas e a agregação plaquetária. Causa potente inibição da função plaquetária, conforme demonstrado por sua capacidade de inibir a agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina (ADP) ex vivo e de prolongar o tempo de sangramento em indivíduos saudáveis e pacientes com doença arterial coronária. O tempo decorrente até a inibição corresponde ao perfil de concentração plasmática do fármaco. Após a descontinuação de uma infusão de tirofiban, a função plaquetária rapidamente retorna aos valores basais (de 4 a 8 horas).

Em pacientes submetidos à angioplastia coronariana, a administração de tirofiban por infusão intravenosa em duas fases (infusão em bolus de 10 microgramas/kg durante 5 minutos, seguida de infusão de manutenção de 0,15 microgramas/kg/min durante 16 a 24 horas), em combinação com heparina e aspirina, produziu aproximadamente mais de 90% de inibição da agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina (ADP) ex vivo, em quase todos os pacientes. A inibição quase máxima é atingida rapidamente com a infusão em bolus durante 5 minutos, a qual é mantida no seu decorrer.

Em combinação com heparina, é indicado para pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST para prevenir a ocorrência de eventos cardíacos isquêmicos. É também indicado para pacientes com síndromes coronárias isquêmicas, submetidos à angioplastia coronária ou aterectomia, para prevenir a ocorrência de complicações coronarianas isquêmicas relacionadas ao fechamento abrupto da artéria coronária tratada<sup>12</sup>.

Não deve ser usado de rotina em pacientes com angina instável, ou IAMSSST, antes da realização do cateterismo. Pode ser utilizado por indicação do hemodinamicista, quando, durante o cateterismo for detectado alta carga trombótica ou fenômenos de não reperfusão durante a tentativa de angioplastia<sup>68</sup>.

### **8.3.2 Esquemas de Administração**

#### **A – Embolia, Trombose e Flebite venosas – CID I80 e I82**

Para as trombozes venosas o esquema de tratamento sempre supõe um início de tratamento parenteral seguido de tratamento oral, exceto em casos que clinicamente não requerem internação e podem ser tratados via oral com anticoagulante oral em domicílio com ou sem a dispensação de anticoagulante parenteral a ser auto-administrado.

#### **A.1. Primeira Linha**

##### **a) Fármacos:**

- Parenteral: fondaparinux.
- Oral: varfarina

##### **b) Esquema de Administração:**

- Fondaparinux: 5,0 mg sub-cutâneo para pacientes com peso abaixo de 50kg e 7,5 mg para pacientes acima de 50 kg, 10mg para pacientes acima de 100kg. Não é necessário controle laboratorial.
- Varfarina: Dosar a RNI “basal”. Iniciar com 2,5 a 5mg VO/dia concomitantemente ao tratamento parenteral. Após pelo menos 4 dias de tratamento conjunto, realizar ajustes posológicos baseados nos resultados de TAP/RNI. Caso a RNI esteja entre 2-3, suspender o tratamento parenteral e manter somente a varfarina. O seguimento, depois de estabilizada a dose, deve ser feito a cada 6 semanas com dosagem de RNI.

##### **c) Tempo de tratamento**

- 3-6 meses caso seja o primeiro episódio de trombose e com causa desencadeante reversível, a depender da extensão do trombo e da evolução clínica do paciente. Para suspensão do medicamento, acompanhar com eco-Doppler.
- Perene se tiver 2 ou mais episódios de trombose ou após o primeiro episódio com trombofilia severa ou doença incurável que tenha sido a causa da trombose (câncer, doenças reumáticas, trombofilias hereditárias homozigóticas, S. antifosfolipídicas, etc).
- Até o término da causa desencadeante (câncer ser decretado curado, doenças reversíveis).

## **A.2. Segunda linha**

### a) Fármacos:

- Parenteral: enoxaparina
- Oral: dabigatrana 150 mg

### b) Esquema de Administração

- HBPM (enoxaparina) – 1mg/kg sub-cutâneo de 12/12h. Não é necessário controle Dabigatrana: Iniciar o tratamento após 4 dias de tratamento parenteral com 150mg
- VO de 12/12h e suspender tratamento parenteral. Não necessita de controle

c) Tempo de tratamento: considerar as mesmas orientações contidas nos de Primeira Linha.

## **A.3. Terceira linha**

### a) Fármacos: HNF seguido de anticoagulante oral (varfarina).

### b) Esquema de Administração

#### HNF

- Endovenosa contínua: Dose de ataque em bolus de 80U/kg seguida de 500U/kg/dia, dividido em 3 doses. Controle por TTPa que deverá ser mantido entre 60-100 seg, a ser colhido pelo menos 4h após iniciada a medicação.
- Sub cutânea fracionada: 500U/kg fracionada em 2 ou 3 doses e controlada com TTPa entre 60-100seg, colhido após 4 h da administração. Fazer o ajuste de dose para manter o TTPa na janela pretendida.

c) Tempo de tratamento: considerar as mesmas orientações contidas nos de Primeira Linha.

## **B - Embolia e trombose arteriais – CID I74**

No caso das trombozes arteriais os fármacos e esquemas de posologia são os mesmos, alterando somente o tempo de tratamento, a depender de cada doença, podendo variar de 30 dias (recuperação de epitélio lesado) até ser perene (se Fibrilação atrial).

## **C - Embolia Pulmonar – CID I26.0 e I26.9**

### **C.1 Pacientes sem câncer, baixo risco de sangramento e/ou complicações sistêmicas:**

#### **C.1.1 Primeira Linha**

a) Fármacos: Tratamento “convencional” com heparina não fracionada ou HBPM, seguindo-se a utilização isolada de varfarina (após RNI atingir níveis séricos entre 2 e 3).

#### b) Esquema de Administração

- Varfarina: recomenda-se que a terapia seja iniciada com uma dose de 2,5 mg a 5 mg ao dia, com ajustes posológicos baseados nos resultados de TAP/RNI.

c) Tempo de tratamento: conforme o caso específico, por no mínimo 3 meses (prazo indefinido se dois ou mais episódios diagnosticados).

### **C.2 Pacientes sem câncer, moderado/alto risco de sangramento e/ou complicações sistêmicas:**

#### **C.2.1 Primeira Linha**

a) Fármacos: heparina não fracionada seguida de varfarina.

b) Esquema de Administração: Iniciar tratamento com heparina não fracionada (calculada pelo peso do paciente - a dose de ataque de 80 UI/kg e a dose de manutenção de 18 UI/kg IV, ajustada a cada 6 h de acordo com o valor de TTPa medido), seguindo-se a utilização isolada de varfarina 5 a 10 mg/dia (ajustando após RNI atingir níveis séricos entre 2 e 3) - ver item 10 - Monitorização;

c) Tempo de tratamento: conforme o caso específico, por no mínimo 3 meses (prazo indefinido se dois ou mais episódios diagnosticados).

### **C.3 Pacientes com câncer**

#### **C.3.1 Primeira Linha**

a) Fármacos:

- Heparina de baixo peso molecular
- Enoxaparina

b) Esquema de Administração:

- Enoxaparina: 01 mg/kg via subcutânea de 12/12 horas ou 1,5 mg/kg via subcutânea a cada 24 horas.

OU

- Fondaparinux: injeção subcutânea uma vez ao dia é de: – 5 mg para peso corporal menor que 50 kg; – 7,5 mg para peso corporal de 50 a 100 kg; – 10 mg para peso corporal maior que 100 kg.

c) Tempo de Tratamento: Indefinido, se o câncer estiver em atividade.

*Observação:* Sugerimos enoxaparina sobre antagonista de vitamina K (AVK) em pacientes com câncer pelas seguintes razões: há evidências de qualidade moderada que a HBPM foi mais efetiva que o AVK em pacientes com câncer; há uma taxa substancial de TEV recorrente em pacientes com TEV e câncer que são tratados com VKA; muitas vezes é mais difícil manter na faixa terapêutica pacientes com câncer que estão em uso de VKA; HBPM é confiável em pacientes com dificuldade de terapia oral (por exemplo, vômito); e HBPM é mais fácil de suspender ou ajustar se intervenções invasivas são necessárias ou trombocitopenia se desenvolve<sup>39</sup>.

#### **C.4 Pacientes Gestantes**

##### **C.4.1 Primeira Linha**

a) Fármacos: enoxaparina

b) Esquema de Administração:

- Enoxaparina: 01 mg/kg via subcutânea de 12/12 horas ou 1,5 mg/kg via subcutânea a cada 24 horas. Casos especiais: Fondaparinux (reservado para casos de trombocitopenia induzida pela heparina) injeção subcutânea uma vez ao dia é de: – 5 mg para peso corporal menor que 50 kg; – 7,5 mg para peso corporal de 50 a 100 kg; – 10 mg para peso corporal maior que 100 kg.

c) Tempo de Tratamento: por no mínimo 3 meses, até 6 semanas após o parto.

##### **C.4.2 Segunda Linha**

a) Fármacos: heparina não fracionada

b) Esquema de administração:

- Calculada pelo peso da paciente - a dose de ataque de 80 UI/kg e a dose de manutenção de 18 UI/kg I.V., ajustada a cada 6 h de acordo com o valor de TTPa medido;

c) Tempo de Tratamento: por no mínimo 3 meses, até 6 semanas após o parto.

**D – Profilaxia pós cirúrgica: Z540 (Convalescença pós-cirúrgica); S32 (Fraturas de pelve e acetábulo): osteossíntese; S72 (Fraturas de fêmur proximal, diafisário e distal): osteossíntese + artroplastia de quadril; S82 (Fratura de ossos da perna); M16 Coxartrose: artroplastia de quadril; M17 Gonartrose: artroplastia de joelho.**

#### **D.1 Pacientes internados**

##### **D.1.1 Primeira Linha**

- a) Fármacos: enoxaparina
- b) Esquema de Administração: 40mg 1x ao dia via subcutânea
- c) Tempo de tratamento: artroplastia de quadril e fraturas de quadril – por 4 a 5 semanas; artroplastia de joelho – pelo menos 10 dias

OU

- a) Fármaco: fondaparinux
- b) Esquema de Administração: 2,5 mg 1x ao dia via subcutânea
- c) Tempo de tratamento: 9 dias

#### **D.2 Pacientes em condição de alta hospitalar:**

Para pacientes em condições de alta hospitalar e com alto risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos, a despeito de medidas não farmacológicas adotadas, a indicação de um medicamento oral com perfil semelhante à enoxaparina no que tange à eficácia e segurança é o mais indicado por favorecer à adesão. Salienta-se que os fármacos são adjuvantes e se somam às outras possibilidades de profilaxia, dentre elas, a mobilização precoce com a alta hospitalar. Ou seja, quanto menos tempo o paciente permanecer no Hospital, menor a possibilidade de complicações relacionadas a internações prolongadas.

##### **D.2.1 Profilaxia oral**

- a) Fármacos: dabigatrana
- b) Esquema de Administração: 150 mg por dia Via oral
- c) Tempo de tratamento: 14-35 dias

**E - Trombose venosa gestacional ou puerperal – CID O22.0 / O87.9 e embolia pulmonar obstétrica – CID O88.2**

#### **E.1 Profilaxia**

##### **E.1.1 Primeira linha**

- a) Fármacos: enoxaparina (categoria b - Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os

estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas).

b) Esquema de Administração: sub-cutâneo

- < 50 kg - 20 mg ao dia
- 50-99 kg - 40 mg ao dia
- 91-130 kg - 60 mg ao dia
- 131-170 kg - 80 mg ao dia ou dividido em duas doses ao dia
- 170 kg 0,6 mg/kg/dia dividido em duas doses ao dia

c) Tempo de tratamento: até 6 semanas pós-parto.

Em pós-cesárea, as mulheres com fatores de risco persistentes devem receber tromboprolifaxia por 6 semanas pós-parto; as mulheres com fatores de risco transitórios no anteparto e intraparto devem receber tromboprolifaxia até a alta hospitalar.

Interrupção até 12 horas da última dose de enoxaparina antes da cesárea com anestesia espinal.

Reiniciar anticoagulação 12 horas de pós-cesárea.

Evitar uso no início das contrações anteparto na vigência de parto normal. Reiniciar anticoagulação 6 horas de pós-parto normal.

### **E.1.2 Segunda linha**

a) Fármacos: heparina não-fracionada (categoria c - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas).

b) Esquema de Administração: 5000 UI subcutâneo duas vezes ao dia

c) tempo de tratamento: até 6 semanas pós-parto.

Em pós-cesárea, as mulheres com fatores de risco persistentes devem receber tromboprolifaxia por 6 semanas pós-parto; as mulheres com fatores de risco transitórios no anteparto e intraparto devem receber tromboprolifaxia até a alta hospitalar.

Interrupção até 12 horas da última dose de heparina não-fracionada antes da cesárea com anestesia espinal.

Reiniciar anticoagulação 12 horas de pós-cesárea.

Evitar uso no início das contrações ante-parto na vigência de parto normal. Reiniciar anticoagulação 6 horas de pós-parto normal.

### **E.1.3 Casos especiais – trombocitopenia induzida por heparina ou enoxaparina**

a) Fármacos: fondaparinux (categoria b). Indicada em casos de reação alérgica ou trombocitopenia induzida pela enoxaparina.

b) Esquema de Administração: 2,5 mg uma vez ao dia sub-cutâneo

c) tempo de tratamento: até 6 semanas pós-parto.

Em pós-cesárea, as mulheres com fatores de risco persistentes devem receber trombotrombolítico por 6 semanas pós-parto; as mulheres com fatores de risco transitórios no anteparto e intraparto devem receber trombotrombolítico até a alta hospitalar.

Interrupção até 24 horas da última dose de fondaparinux antes da cesárea com anestesia espinhal.

Reiniciar anticoagulação 12 horas de pós-cesárea.

Evitar uso no início das contrações ante-parto na vigência de parto normal.

Reiniciar anticoagulação 6 horas de pós-parto normal.

## **E.2 Anticoagulação plena em Gestantes**

### **E.2.1 Primeira linha**

a) Fármacos: enoxaparina (categoria b).

b) Esquema de Administração: 1 mg/ kg sc 12/12 horas subcutâneo.

c) Tempo de tratamento: 3 meses seguido de dose profilática até 6 semanas de pós- parto. Se o diagnóstico for realizado no 3º trimestre da gestação ou puerpério, a dose profilática deverá se estender por 6 meses. Pode-se proceder a troca pelo antagonista da vitamina k (varfarina) a partir do 7º dia de puerpério na dose de 2,5-10 mg por dia após 3-5 dias de uso em conjunto e o RNI atingir 2-3 por 2 dois dias consecutivos.

### **E.2.2 Segunda linha**

a) Fármacos: heparina não-fracionada (categoria c)

b) Esquema de Administração:

- Calculada pelo peso da paciente - a dose de ataque de 80 UI/kg e a dose de manutenção de 18 UI/kg I.V., ajustada a cada 6 h de acordo com o valor de TTPa medido OU 10000 UI SC duas vezes ao dia. Monitorar TTPa diariamente e reajustar a dose para 1,5 a 2,5 x o controle.

c) Tempo de tratamento: no mínimo 3 meses até 6 semanas de pós-parto. Se o diagnóstico for realizado no 3º trimestre da gestação ou puerpério, a dose terapêutica deverá se estender por 6 meses. Pode-se proceder a troca pelo antagonista da vitamina k (varfarina) a partir do 7º dia de puerpério na dose de 2,5-10 mg por dia, sendo feito em

conjunto com anticoagulante parenteral por 3 a 5 dias e até que o RNI atinja 2-3 por 2 dois dias consecutivos.

### **E.2.3 Casos especiais – trombocitopenia induzida por heparina ou enoxaparina**

a) Fármacos: fondaparinux (categoria b): indicada em casos de reação alérgica ou trombocitopenia induzida pela enoxaparina.

b) Esquema de Administração:

- < 50 kg - 5 mg.
- De 50-100 kg - 7,5 mg Acima de 100 kg - 10 mg sub-cutâneo, 1 vez ao dia.

c) Tempo de tratamento: 3 meses, seguido de dose profilática até 6 semanas de pós- parto. Se o diagnóstico for realizado no 3º trimestre da gestação ou puerpério, a dose profilática deverá se estender por 6 meses.

### **F - Trombose não-piogênica do sistema venoso intracraniano – CID I67.6; Trombose venosa cerebral no puerpério – CID O87.3**

#### **F.1 Primeira Linha:**

a) Fármacos: Iniciar com heparina de baixo peso molecular, enoxaparina, seguido de varfarina.

b) Esquema de Administração: enoxaparina 1 mg/kg de 12/12 horas subcutânea, seguido de varfarina (antagonistas da vitamina K - AVK), dose inicial de 2,5 mg/dia VO.

Ajuste de dose: realizar INR a cada 3 dias. O INR deverá ser mantido dentro da faixa terapêutica entre 2 e 3– ver item 10 - Monitorização.

c) Tempo de tratamento: 6 meses se a causa for reversível ou gestação ou puerpério.

Sem interrupção: síndrome antifosfolípide primária, trombofilias hereditárias (deficiências de proteínas C e S, de antitrombina III, fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina) e infecções para-meningeas.

#### **F.2 Segunda Linha:**

a) Fármacos: heparina não fracionada.

b) Esquema de Administração: bolus de 3000 a 5000 UI ou 80 U/kg em bolus intravenoso, seguido de 18 U/kg/h sob bomba de infusão contínua, ajustando dose conforme índice de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) sérica, objetivando atingir valores entre 1,5 a 2,5 vezes o valor basal inicial. Pode ser mantida em infusão contínua com diluição padrão: Heparina 12500 UI (2,5 ml) + SF 0,9% 250 ml - a solução apresenta 50 UI/ml. A dose deve ser ajustada a cada 6 horas de acordo com TTPa.

seguido de varfarina (antagonistas da vitamina K – AVK) conforme exposto na primeira linha.

c) Tempo de tratamento: 6 meses se a causa for reversível ou gestação ou puerpério.

Sem interrupção: síndrome antifosfolípide primária, trombofilias hereditárias (deficiências de proteínas C e S, de antitrombina III, fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina) e infecções para-meningeas.

## **G – I63 Infarto cerebral e I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico**

### **G.1. Primeira Linha:**

a) Fármacos: varfarina (antagonistas da vitamina K - AVK).

b) Esquema de Administração: 2,5 a 5 mg via oral ao dia - dose variável controlada por INR (alvo 2 a 3) – ver item 10 - Monitorização.

c) Tempo de tratamento: sem interrupção.

### **G.2. Segunda linha**

a) Fármacos: ácido acetilsalicílico 100 mg + clopidogrel 75mg.

b) Esquema de Administração: VO uma vez ao dia.

c) Tempo de tratamento: sem interrupção.

## **H - Cardiologia**

### **H.1. I-48 Fibrilação Atrial (Prevenção do AVC na Fibrilação**

Para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com Fibrilação Atrial (FA), anticoagulação oral (ACO) é superior a nenhum tratamento ou AAS em pacientes com diferentes perfis de risco<sup>67</sup>.

O risco de sangramento com ácido acetilsalicílico (AAS) não é diferente do risco de sangramento na terapia com antagonistas de vitamina K (AVK) ou com anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOAC), enquanto que os NOACs e AVK, mas não o AAS, previnem eficazmente o AVC em pacientes com FA<sup>67</sup>.

O escore de CHADS2 é um método de estratificação do risco de eventos cardiovasculares, sendo útil na decisão terapêutica em doentes de moderado/alto risco. Esta metanálise teve como objetivo averiguar se o escore de CHADS2 é eficaz na predição de eventos cerebrovasculares em doentes com Fibrilação Atrial (FA).

Na Tabela 3A está apresentado o Escore de CHA2DS2-VASc, utilizado para avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial. Na Tabela 3B está a taxa ajusta de eventos por ano de acordo com o escore.

**Tabela 3A.** Escore de CHA2DS2-VASc.

<b>CHA2DS2-VASc</b>	<b>Pontuação</b>
ICC/ disfunção ventricular esquerda	1
Hipertensão Arterial	1
Idade ≥ 75 anos	2
Diabetes mellitus	1
AVC (Acidente Vascular Cerebral) ou AIT (Acidente Isquêmico Transitório)	2
Doença Vascular (IAM prévio, Doença Arterial periférica e Placa aórtica)	1
Idade entre 65-74 anos	1
Sexo feminino	1

Fonte: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal (2016).

**Tabela 4B.** Taxa ajusta de eventos por ano de acordo com o escore.

<b>Escore</b>	<b>Taxa ajustada de AVC</b>	<b>%/ano</b>
0		0,0
1		1,3
2		2,2
3		3,2
4		4,0
5		6,7
6		9,8
7		9,6
8		6,7
9		15,2

Fonte: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal (2016).

Anticoagulação oral deve ser considerado para homens com uma pontuação CHA2DS2-VASc de 1 e mulheres com uma pontuação de 2, equilibrando a redução esperada de derrame, risco de sangramento e preferência. É importante ressaltar que a idade (65 anos ou mais) transmite um risco de AVC relativamente alto e contínuo que também potencializa outros fatores de risco (como insuficiência cardíaca e sexo). Assim, uma análise individualizada de risco, bem como das preferências do paciente, deve auxiliar na decisão de anticoagular pacientes com apenas um fator de risco CHA2DS2-VASc, além do sexo feminino. Sexo feminino não parece aumentar o risco de AVC na ausência de outros fatores de risco para AVC<sup>67</sup>.

#### Tratamento com Antagonistas de Vitamina K

O uso de AVKs é limitado pelo estreito intervalo terapêutico, necessitando de monitorização frequente e ajustes de dose, mas VKAs, quando promovem tempo adequado em intervalo terapêutico (TTR), são eficazes para prevenção de AVC em pacientes com FA.

Os VKAs são atualmente os único tratamento com segurança estabelecida em pacientes com FA e doença valvar mitral reumática e/ou prótese valvular cardíaca mecânica<sup>67</sup>.

#### Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K

Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, incluindo o inibidor direto da trombina, dabigatrana, e os inibidores do fator Xa, apixabana, edoxabana e rivaroxabana, são alternativas adequadas aos AVK para a prevenção do AVC na FA. Todos os NOACs têm um efeito previsível (início e *offset*) sem necessidade de regular monitoramento da anticoagulação<sup>67</sup>.

No estudo RE-LY (Avaliação randomizada de terapia de anticoagulação a longo prazo), dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia reduziu acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em 35% em comparação com a varfarina sem diferença significativa nos principais eventos hemorrágicos. Dabigatrana 110 mg duas vezes ao dia não foi inferior à varfarina para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica, com 20% menos eventos de sangramento importante. Ambas as doses de dabigatrana reduziram significativamente a acidente vascular cerebral hemorrágico e hemorragia intracraniana. Dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia reduziu significativamente o AVC isquêmico em 24% e mortalidade vascular em 12%, enquanto o sangramento gastrointestinal foi significativamente aumentado em 50%. Houve um aumento numérico não significativo na taxa de infarto do miocárdio com ambas as doses de dabigatrana, que não foram reproduzidos em grandes análises pós-autorização. Dados observacionais também replicaram o benefício do dabigatrana sobre VKA encontrados no ensaio RE-LY em pacientes que foram tratados principalmente com a dose mais alta de dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia)<sup>67</sup>.

Os NOACs são fármacos de meia-vida curta, portanto um sangramento de pequena intensidade pode ser solucionado simplesmente pela suspensão da droga. As características farmacocinéticas são distintas entre os NOACs e tais peculiaridades podem determinar mudanças de conduta. A dabigatrana, por exemplo, é um fármaco que apresenta fraca ligação às proteínas plasmáticas, sendo potencialmente removida por hemodiálise<sup>67</sup>.

O Idarucizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal, que se liga à dabigatrana com mais afinidade que a observada com a trombina, e seu uso intravenoso para a reversão já foi avaliado e, com base nos resultados, o medicamento foi recentemente aprovado pela ANVISA.

A administração de Plasma Fresco Congelado pode ser realizada, mas, como

medida de suplementação de fatores de coagulação apresenta concentrações muito inferiores às observadas nos Concentrados de Complexos Protrombínicos (CCP). A indicação de CCP é razoável em situações de hemorragias graves.

Estenose mitral hemodinamicamente significativa foram excluídos dos principais estudos com os novos anticoagulantes em pacientes portadores de FA. O estudo REALIGN (Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves), que comparou dabigatrana à varfarina em pacientes com valva protética mecânica, foi suspenso pela maior ocorrência de eventos (AVC, infarto agudo do miocárdio e trombose de prótese) no grupo em uso de dabigatrana. Além disso, houve maior sangramento após cirurgia valvar nos usuários de dabigatrana. Alguns estudos com os NOACs, como o ARISTOTLE e ENGAGE- AF, permitiram a randomização de pacientes com FA e próteses biológica, mas apesar de previsões para apresentação em breve, até o momento não há análises publicada desse subgrupo de pacientes<sup>67</sup>.

#### **H.1.1. Primeira Linha**

a) Fármacos: varfarina 5 mg comprimido

b) Esquema de Administração: Dose inicial deve ser individualizada levando-se em consideração idade, peso, função renal e risco de sangramento, sendo a dose ajustada conforme resultado do RNI após 5 dias de terapia, com vistas à faixa terapêutica de 2 a 3,5 – ver item 10 - Monitorização

c) Tempo de tratamento: A depender da patologia, sendo alguns casos de utilização contínua.

#### **H.1.2. Segunda Linha**

a) Fármacos: dabigatrana, 150 mg e 110 mg (CICr < 50 > 30)

b) Esquema de Administração: via oral de 12 em 12 horas.

c) Tempo de tratamento: A depender da patologia, sendo alguns casos de utilização contínua.

*Observação 1:* Para pacientes com AVC isquêmico ou AIT com fibrilação atrial persistente ou paroxística devem iniciar profilaxia com anticoagulação oral com ajuste da dose da varfarina (RNI entre 2 e 3 – alvo 2,5). O aumento da idade isoladamente não é contraindicação para o uso do anticoagulante oral. Apesar de não haver consenso na literatura, depois de AIT ou AVC menor, a anticoagulação pode ser iniciada imediatamente. Casos moderados podem ser iniciados em 5 a 7 dias e, quando a área infartada é extensa, o tempo mínimo para o início da anticoagulação pós-AVC é de algumas semanas (2 semanas), recomendando-se análise individualizada dos casos.

*Observação 2:* Pacientes com FA valvar, varfarina é a droga de escolha (mantendo

RNI dentro da faixa terapêutica: 2 - 3)

## **H.2. Infarto Agudo do Miocárdio - I 21**

### **H.2.1. Primeira Linha**

a) Fármacos: enoxaparina (Classe I - Evidencia C para IAMCSST e IA em IAMSSST)

b) Esquema de Administração: 01 mg/kg, via SC a cada 12 horas durante 08 dias ou até a alta hospitalar.

Não administrar a dose de ataque EV em pacientes acima de 75 anos e manter Enoxaparina 0,75 mg/Kg SC a cada 12 horas.

Utilizar 01 mg/Kg uma vez ao dia em pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min.\*

c) Tempo de tratamento: A depender da patologia.

*Observação:* Para uso em pacientes com IAM com supra de ST que será submetido a Trombólise química (uso de trombolítico) é recomendado o produto biológico original ou avaliação individual de cada produto, por variação de indicação de bula.

### **H.2.2. Segunda Linha**

a) Fármacos: fondaparinux. (Classe II - Evidencia B para IAMCSST e IB para IAMSSST)

b) Esquema de Administração: 2,5 mg, via EV, seguido de 2,5 mg SC uma vez ao dia durante 8 dias ou até a alta hospitalar (Evidencia IIa B).

d) Tempo de tratamento: A depender da patologia.

*Observações:* Não utilizar em IAM com supra de ST que será submetido a Trombólise Química ou Angioplastia.

Em pacientes em uso de fondaparinux (2,5 mg SC diariamente) submetidos a angioplastia, um único bolus IV de HNF (70 a 85 UI / kg ou 50 – 60 UI / kg em caso de concomitância uso de inibidores da GPIIb / IIIa) é recomendado durante o procedimento.

### **H.2.3. Terceira Linha**

a) Fármacos: heparina não fracionada - HNF (Classe I - Evidencia A).

b) Esquema de Administração: HNF 60 UI/kg EV (ataque), máximo 4.000 UI, seguido por infusão contínua de 12 UI/kg/hora, máximo de 1.000 UI/hora, inicialmente. Manter por um período mínimo de 48 horas com ajustes na infusão para que o TTPa permaneça entre 1,5 e 2,0 vezes o controle. Solicitar TTPA a cada 06 horas, espaçando-se para controles de 12 horas quando se obtiver 02 controles seguidos dentro da faixa ideal.

c) Tempo de tratamento: a depender da patologia.

Nenhum dos novos anticoagulantes orais tem evidências suficientes quanto ao uso da SCA, existem trials em andamento para essa avaliação. A recomendação atual é que o paciente em vigência da dupla terapia antiplaquetária (AAS e Clopidogrel) quando tiver indicação de uso adicional de um NOAC, utilizar a menor dose terapêutica alertando para os riscos de sangramentos da triplice inibição<sup>67</sup>.

### **H.3 Intervenção Coronária Percutânea**

#### **H.3.1 Anticoagulação**

##### **H.3.1.1 Primeira Linha**

a) Fármacos: heparina não fracionada (HNF).

b) Esquema de Administração : Intravenosa na dose de 100U/Kg após a punção arterial com o objetivo de se alcançar um tempo de coagulação ativada (TCA) entre 250 e 350 segundos. Quando se utilizar o inibidor da glicoproteína IIb/IIIa associada a dose da HNF deve ser ajustada para 70U/Kg para um TCA entre 200 e 250 segundos.

c) Tempo de tratamento: Durante o procedimento. Não é recomendada de rotina após o procedimento.

##### **H.3.1.2. Segunda linha**

a) Fármacos: enoxaparina.

b) Esquema de Administração: Intravenoso na dose de 0,5 a 0,75 mg/Kg, após a punção arterial.

c) Tempo de tratamento: Durante o procedimento. Não é recomendada de rotina após o procedimento com fins terapêuticos.

### **H.3.2 Antiagregação – Inibidor da glicoproteína IIb IIIa**

#### **H.3.2.1 Primeira Linha**

a) Fármacos: abxicimab (restrito aos procedimentos de intervenção coronária percutânea).

b) Esquema de Administração

- Dose de ataque: 0,25 mg/Kg por via intravenosa ou intracoronária.
- Dose de manutenção: 0,125 mcg/Kg/min (máximo 10mcg/min) por via intravenosa por 12 horas.

c) Tempo de tratamento: 12 horas.

### **H.3.2.2 Segunda linha**

a) Fármacos: tirofibana

b) Esquema de Administração

- Dose de ataque: 10mcg/Kg ou 25 mcg/Kg em bolus por via intravenosa (conforme esquema de infusão rápida da solução) ou intracoronária.
- Dose de manutenção: 0,15 mcg/Kg/min por via intravenosa por 24 a 72 horas.

c) Tempo de tratamento: 24 a 72 horas.

*Observação:* Tirofibana não deve ser usado de rotina em pacientes com angina instável, ou IAMsSST, antes da realização do cateterismo. Pode ser utilizado por indicação do hemodinamicista quando, durante o cateterismo, for detectado alta carga trombótica ou fenômenos de não reperfusão durante a tentativa de angioplastia

Ajuste para função renal:

- Clearance entre 30 a 59 ml/min: Sem ajuste
- Clearance entre 15 a 29 ml/min: Sem ajuste no bolus, reduzir a infusão contínua para 0.05 mcg/kg/min
- Clearance < 15 ml/min: Não se recomenda o uso desse medicamento

## **H.4 Anticoagulação Oral em pacientes com trombos intracavitários – CID I-51.3**

### **H.4.1. Primeira Linha**

a) Fármacos: varfarina 5 mg comprimido;

b) Esquema de Administração: Dose inicial deve ser individualizada levando-se em consideração idade, peso, função renal e risco de sangramento, sendo a dose ajustada conforme resultado do RNI após 5 dias de terapia, com vistas à faixa terapêutica de 2 a 3 – ver item 10 Monitorização.

c) Tempo de tratamento: A depender da patologia, tendo alguns casos continuamente.

Dabigatrana só poderá ser segunda linha em trombos intracavitários decorrentes de Fibrilação Atrial, tendo em vista as evidências de aprovação de sua utilização. Neste caso, adotar esquema de administração previsto para Fibrilação Atrial (H.1.2.)

## **H.5 Anticoagulação Oral em pacientes sem Fibrilação Atrial (Outras cardiopatias)**

### **H.5.1. Primeira Linha**

a) Fármacos: varfarina 5 mg comprimido;

b) Dose inicial deve ser individualizada levando-se em consideração a indicação,

idade, peso, função renal e risco de sangramento, sendo a dose ajustada conforme resultado do RNI após 5 dias de terapia, com vistas à faixa terapêutica correspondente a cada indicação – ver item 10 Monitorização;

c) Tempo de tratamento: A depender da patologia, tendo alguns casos continuamente.

### **8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção**

O tempo de tratamento e os critérios de interrupção deverão ser avaliados pelo médico assistente, orientado pelo exposto em cada conduta descrita no item 8.3.2 Esquema de Administração.

## **9- Benefícios Esperados**

- Diminuição de trombozes venosas no caso da finalidade profilática;
- Desospitalização precoce no caso dos anticoagulantes diretos (dabigatrana) por não necessitar de controle nem esperar o INR atingir a dose terapêutica;
- Menor índice de sangramento por descontrole da dose da varfarina;
- Menor índice de retrombose/embolia pulmonar;
- Manutenção da estabilidade hemodinâmica;
- Resolução progressiva dos sintomas associados à oclusão vascular;
- Baixa incidência ou ausência de eventos hemorrágicos;
- Baixa incidência ou ausência de reações adversas não relacionadas à hemorragias;
- Realizar intervenções em 100% dos pacientes de médio risco com evolução para baixo risco;
- Minimizar os efeitos em 100% aos pacientes de alto risco;
- Prevenção de novos eventos trombóticos;
- Diminuição de mortalidade e redução de sangramentos maiores
- Evitar a formação de trombos no sítio de punção arterial, no cateter guia coronário ou na guia coronária.

## **10- Monitorização**

### Ajuste de dose de anticoagulantes conforme dosagens:

a) Heparina Não-Fracionada: alvo terapêutico → TTPa entre 1,5 a 2,5 vezes o limite objetivando atingir valores entre 1,5 a 2,5 vezes o valor basal inicial. Solicitar TTPA a cada 06 horas, espaçando-se para controles de 12 horas quando se obtiver 02 controles seguidos dentro da faixa ideal.

Dosar plaquetas a partir do 5 dia após início do uso de heparinas. Durante a

utilização de heparinas, recomenda-se a realização de contagem de plaquetas pelo menos 2 vezes por semana.

b) Varfarina: após o terceiro dia de início da terapia com varfarina, deve-se dosar o RNI (Relação Normalizada Internacional), com controle mínimo semanal (primeiro mês), quinzenal (segundo ao terceiro mês) e mensal (tratamentos além de 3 meses) para ajustes de dose para meta terapêutica, conforme se segue:

- RNI entre 2,0 e 3,0 (alvo de 2,5) Prótese mecânica aórtica sem outros fatores de risco;
- RNI entre 2,5 e 3,5 (alvo de 3) – pacientes com prótese mecânica mitral e prótese mecânica aórtica em pacientes com outros fatores de risco;

Recomenda-se seguimento ambulatorial periódico individualizado e vigilância para eventos de recorrência precoce.

#### Manejo dos pacientes com RNI dentro do alvo terapêutico:

- Pacientes com RNI no alvo terapêutico e sem necessidade de ajustes de dose nos últimos seis meses poderão realizar controle de RNI a cada 08 semanas.
- Pacientes com RNI no alvo terapêutico e dose estável de AVK há menos de seis meses poderão realizar controle de RNI a cada 4-6 semanas.

#### Manejo dos pacientes com RNI fora do alvo terapêutico:

- Pacientes com histórico de diversas medidas de RNI dentro do alvo com dose estável de AVK apresentando medida alterada de RNI deverão inicialmente repetir o exame para confirmação sem mudança na dose da medicação. Controle a cada 3 dias.

#### Orientação a pacientes em uso de anticoagulantes orais:

- Não usar injeções no músculo. Caso haja necessidade de uso de medicamento injetável, fazer por via venosa;
- Não usar medicamentos por conta própria, principalmente anti-inflamatórios (diclofenaco, etc.);
- Em caso de dor ou febre, usar preferencialmente paracetamol;
- Em caso de sangramentos espontâneos (gengival, urinário, genital etc.), procurar imediatamente o hospital e comunicar ao médico;
- Comunicar sempre o uso de anticoagulante oral ao dentista ou a médicos de outras especialidades;
- Usar sapato fechado e não escorregadio para evitar quedas e machucados;

- Usar tapete de borracha no banheiro para evitar quedas;
- Fazer o exame tempo de protrombina com intervalos máximos de três meses;
- Comunicar imediatamente o médico em caso de atraso menstrual;
- Em caso de dor de cabeça ou dor de barriga intensas, procurar imediatamente atendimento.

#### Interação Com Alimento

São fontes alimentares de vitamina K em grande ou moderada quantidade: vegetais verde-escuros e folhosos (espinafre, couve, alface, salsa, agrião e mostarda), brócolis, nabo, couve-de-bruxelas, repolho, pepino com casca, cebolinha verde, nabo, aspargo, abacate, ervilhas, quiabo, fígado (boi, frango e porco), margarina, óleos (soja, canola, milho, algodão, oliva e azeite) e maionese.

Além dos alimentos, chá preto e, principalmente, chá verde também contêm vitamina K. O consumo excessivo de álcool, principalmente em doses altas esporádicas, também pode interferir no controle da anticoagulação e, portanto, deve ser desencorajado.

Apesar da quantidade ideal de consumo de vitamina K nestes pacientes não estar definida, está bem estabelecido que o consumo irregular dessa vitamina prejudica o controle da anticoagulação. A orientação, portanto, é para que esses alimentos não sejam abolidos da dieta, pois fazem parte de uma alimentação saudável, mas para que os pacientes mantenham consumo regular de alimentos fontes de vitamina K, evitando grandes variações de um dia/semana/mês para o outro.

Além dos alimentos, um grande número de medicamentos interage com antagonistas da vitamina K por mecanismos variáveis, tanto prejudicando seu efeito como potencializando-o. Recomenda-se avaliar o uso de anticoagulante sempre que for introduzido novo medicamento ao tratamento, e intensificar o controle da anticoagulação (com solicitação do tempo de protrombina em menores intervalos) sempre que um fármaco com interação potencial seja iniciado.

Os pacientes em uso de Dabigatrana deverão fazer controle de enzimas hepáticas e clearance de creatinina a cada 3-6 meses a depender da história clínica.

#### Monitorização durante procedimento de intervenção coronária percutânea:

Medir tempo de coagulação ativada (TCA) durante o procedimento. Manter o TCA entre 200 e 250 segundos. Observar ocorrência de sangramentos nos sítios de punção durante o período de infusão. Acompanhamento dos níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas.

## **11- Acompanhamento Pós-tratamento**

Os pacientes acometidos por trombose venosa devem ser acompanhados anualmente para monitorar o desenvolvimento de insuficiência venosa crônica.

Embolia pulmonar: Controle ambulatorial periódico com vigilância para complicações tardias da TEP, incluindo recorrência ou hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (TEPCH);

Embolia cerebral: avaliações clínicas por neurologista e cardiologista

Intervenção Coronária Percutânea: Acompanhamento pós tratamento. Observar sangramentos relacionados ao sítio de punção nas primeiras horas pós procedimento (6 horas). Em caso de sítio de punção femoral observar repouso absoluto no leito nas primeiras horas pós procedimento (6 a 8 horas a depender do diâmetro do introdutor).

## **12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER**

Não se aplica.

## **13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor**

A Subsecretaria de Atenção Integrada à Saúde deverá dar apoio técnico ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para que os critérios de inclusão ao uso de dabigatrana possam ser respeitados.

Os hospitais deverão demonstrar o aumento do número de altas hospitalares precoces em leitos pós-cirúrgicos, viabilizados pelo uso de dabigatrana com anticoagulante oral.

A análise do número de casos de AVC em pacientes com fibrilação atrial anticoagulados com dabigatrana e varfarina poderá ser feita para avaliar a efetividade da padronização de dabigatrana para esse público específico na SES-DF.

## **14- Referências Bibliográficas**

1. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. Volume 101, Nº 3, Suplemento 3, Setembro 2013.
2. Hutchison TA, Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village; 2013. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>. Acesso em: 28 ago 2013
3. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006 Jan;132(2):171-96.
4. Thong C., Kam P: Heparin-induced thrombocytopenia. Current Anaesthesiol &

Critical care 16:143-150, 2005.

5. Bula do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3921442014&pIdAnexo=2059018](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3921442014&pIdAnexo=2059018). Acesso em 02/08/2018.
6. Paul E. Marik, M.D., and Lauren A. Plante, M.D., M.P.H. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359:2025-2033 November 6, 2008. DOI: 10.1056/NEJMra0707993
7. Bula do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11774282016&pIdAnexo=3051781](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11774282016&pIdAnexo=3051781). Acesso em 02/08/2018.
8. Bula do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=8734612014&pidanexo=2243449](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=8734612014&pidanexo=2243449). Acesso em 02/08/2018.
9. Bula do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24049042016&pIdAnexo=3963881](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24049042016&pIdAnexo=3963881). Acesso em 02/08/2018.
10. LEONARD L. LANCE, MORTON P GOLDMAN, Charles F. Lacy, LORA L. ARMSTRONG. Medicamentos Lexi-comp Manole. 2009
11. Bula do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2885992013&pIdAnexo=1570855](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2885992013&pIdAnexo=1570855). Acesso em 02/08/2018.
12. Bula do produto. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6692772015&pIdAnexo=2767954](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6692772015&pIdAnexo=2767954). Acesso em 02/08/2018.
13. FORTES, Veronica Barreto et al. Avaliação do modelo de predição clínica de Wells et al. no diagnóstico da trombose venosa profunda dos membros inferiores. *J. vasc. bras.* [online]. 2007, vol.6, n.1 [cited 2018-08-15], pp.7-16. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S167754492007000100003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167754492007000100003&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 1677-5449. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492007000100003>.
14. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, et al. Thrombosis in the emergency department: use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. *Arch Intern Med.* 1999;159:477-82.
15. Projeto Diretrizes SBACV. Trombose venosa profunda diagnóstico e tratamento. Novembro de 2015.
16. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study.

JAMA. 1970;214(12):2163-72.

17. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598-603.
18. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
19. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, Conget F, et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest*. 2006;130(6):1817-22.
20. Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Obstet Gynecol Surv*. 1977;32(7):598-600.
21. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6):470-83.
22. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):997-1005
23. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-29.
24. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):92-7.
25. Miniati M, Bottai M, Monti S. Comparison of 3 clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(2):107-14.
26. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990;263(20):2753-9.
27. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA- PED). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1387-93.

28. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA*. 2005;293(16):2012-7.
29. Wallis JW, van Beek EJ, Reekers JA, van Rooij WJ, Oudkerk M. Reserve concerning pulmonary angiography in pulmonary embolism is not justified. [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1997;141(12):578-81.
30. Quinn MF, Lundell CJ, Klotz TA, Finck EJ, Pentecost M, McGehee WG, et al. Reliability of selective pulmonary arteriography in the diagnosis of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(3):469-71.
31. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*. 1960;1(7138):1309-12.
32. Institute for Clinical System Improvement. Anticoagulant Therapy Supplement. Bloomington: Institute for Clinical System Improvement; 2001.
33. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793-800.
34. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81.
35. Valk HW, Banga JD, Wester JW, Brouwer CB, van Hessen MW, Meuwissen OJ, et al. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123(1):1-9.
36. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med*. 1997;337(10):663-9.
37. Van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001100.
38. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):229-36.

39. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
40. Clive Kearon, MD, PhD et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report (10th Edition). *Chest*. 2016; 149(2): 315-352.
41. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764–72.
42. Hokusai VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(15):1406–15.
43. Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of nonVKA oral anticoagulants. *Thromb J*. 2014;12:21. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-9560-12-21>.
44. ALSO BRASIL (ADVANCED LIFE SUPPORT IN OBSTETRICS) - Manual e Programa de Estudos- 2016. 57-66.
45. Carolis SDe, di Pasquo E, Rossi E, Del Sordo G, Buonomo A, Schiavino D, Lanzone A, De Stefano V. Fondaparinux in Pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature. *Thrombosis Research* 135 (2015) 1049-51.
46. Elsaigh E, Thachil J, Nash MJ, Tower C, Hay CRM, Bullough S, Byrd L. The use of fondaparinux in pregnancy. *British Journal of Hematology*, 2015, 168 , 757-768.
47. Greer IA, MD. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. *The New England Journal of Medicine*. Clinical Practise. Agosto- 2015 540-47.
48. Marik EP, MD, Plante LA, MD, MPH. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. Review Article 2008- 359 2025- 33.
49. Marshall AL, MD. Diagnosis. Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Clinical Focus: Thrombosis and Cardiovascular Medicine*, 2014.
50. Nagler M, Haslauer M, Wuillemin A. Fondaparinux- data on efficacy and safety in special situations. *Thrombosis Research* 129 (2012) 407-417.
51. Oliveira ALML, Marques MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. Artigo de Revisão. *J Vasc Bras*. 2016 Out-Dez; 145 (4) 293-301.

52. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists website. Guideline 37-a. 2018.
53. Tang AW, Greer I. A Systematic Review of New Coagulants in Pregnancy. *Obstet Med* 2013 6: 64-71.
54. Trombose Venosa Profunda na Gestação e Puerpério. Protocolo de Atenção à Saúde – Câmara Técnica de Ginecologia e Obstetrícia - Versão Preliminar- SES-2018.
55. Winger EE, Reed JL. A Retrospective Analysis of Fondaparinux Versus Enoxaparin Treatment in Women with Infertility or Pregnancy Loss. *American Journal of Reproductive Immunology* 62 (2009) 253-260.
56. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J and the European Stroke Organization (2017), European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*, 24: 1203–1213.
57. New European Guidelines for Cerebral Venous Thrombosis – Medscape – Sep 15, 2017.
58. Massaro AR, Lip GYH. Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilação Atrial: Foco na América Latina. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(6):576-589.
59. Estudo RE-LY
60. EXTRACT-TIMI 25
61. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. [www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br) Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 105, Nº 2, Supl. 1, Agosto 2015.
62. PENTUA PáginaPágina 4848
63. OASIS 6
64. *European Heart Journal* (2018) 00, 1–64 SPECIAL ARTICLE doi:10.1093/eurheartj/ehy136. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.
65. Levine GN, MD, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2011;124:e574–e65.

66. Feres F, Costa RA, Siqueira D, et al. DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA E DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA SOBRE INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA. Arq Bras Card 2017;109(1):01-98.
67. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
68. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320.