

# Anticoagulação na prática clínica.

## 1.ª parte - anticoagulação oral

### Anticoagulation in clinical practice

#### Part I - oral anticoagulation

Ana Teresa Timóteo\*, Maria João Pais\*\*

#### Resumo

Os autores revêm e discutem a utilização clínica dos anticoagulantes na prática clínica, nomeadamente da anticoagulação oral na primeira parte do trabalho. A anticoagulação é fundamental na prevenção de tromboembolismos em situações de risco e, de um modo geral, é necessária na resolução de todas as situações de fenómenos tromboembólicos. Em particular, os anticoagulantes orais permitem uma anticoagulação crónica, dada a facilidade de administração e de monitorização. No entanto, como para a utilização de qualquer fármaco, é preciso conhecer bem qual o modo correcto de administração, a monitorização necessária e os seus efeitos adversos, que são revistos brevemente neste artigo. Actualmente, os anticoagulantes orais são amplamente utilizados, continuando a surgir novas aplicações para a sua utilização.

Palavras chave: anticoagulação, anticoagulação oral, varfarina, international normalized ratio, vitamina K

#### Abstract

The authors review, in the first part of the theme anticoagulation, the use of anticoagulants in clinical practice, namely oral anticoagulation in article. In general, anticoagulation is essential to try to prevent thromboembolic events in risk situations. In particular, oral anticoagulants, owing to their easy administration and monitoring allow long-term anticoagulation. As in the use of any drug, it is important to know the correct administration, necessary monitoring and adverse effects, of these drugs. These issues are reviewed briefly in this paper. Nowadays, oral

\*Interna do Complementar de Cardiologia

\*\*Chefe de Serviço de Medicina Interna

Hospital de Santa Cruz, Carnaxide

Recebido para publicação a 28.07.97

anticoagulants are widely used, however there are still new indications appearing for their use.

Key words: anticoagulation, oral anticoagulation, warfarin, international normalised ratio, vitamin K

#### 1. Introdução

Os fenómenos de hemostase constituem o mecanismo fisiológico fundamental para uma correcta e eficaz solução de todos os acontecimentos hemorrágicos no organismo. O processo de hemostase secundária segue-se a um processo primário no qual as plaquetas desempenham o papel principal, num processo que não é totalmente independente um do outro. Por vezes, este fenómeno defensivo torna-se patológico, quer por hipercoagulabilidade (ex. déficit de antitrombina III, proteína C, proteína S, presença de anticorpos antifosfolípidos), quer por desencadeamento da cascata da coagulação (Fig. 1) (ex. trombose coronária desencadeada pela ruptura de placas ateroscleróticas)<sup>1</sup>. Por esta razão, é importante o desenvolvimento de fármacos que possuam actividade anticoagulante. Actualmente, temos disponível no nosso mercado como anticoagulantes orais a varfarina (Varfine®) e o acenocumarol (Sintrom®). Por motivos práticos detalhados mais à frente, a varfarina é o mais utilizado, sendo por isso grande parte do texto relativo à varfarina. Existem também anticoagulantes para administração por via parentérica, nomeadamente a heparina não fraccionada e as heparinas de baixo peso molecular, que serão detalhadas na segunda parte deste tema.

#### 2. Mecanismo de acção

De todas as proteínas implicadas na coagulação, destacam-se o factor II (protrombina), VII, IX, X, proteína C (PC) e proteína S (PS), que necessitam de um processo de g-carboxilação durante a sua biossíntese, permitindo-lhes, em presença de iões cálcio, a fixação ao nível dos fosfolípidos membranares e a constituição de complexos indispensáveis à geração de trombina. Para esta g-carboxilação é necessária, como co-factor, a vitamina K reduzida, que é obtida através de um ciclo de interconversão (Fig. 2). Os antagonistas da vit. K ou anticoagulantes orais (ACO), sendo mais conhecidos os derivados da cumarina (varfarina e acenocumarol) e os derivados de indanediona, actuam pela inibição da redutase da vit. K epóxido e, possivelmente, também da redutase da vit. K. A redução do número de resíduos Gla conduz a uma redução proporcional da actividade coagulante. Os primeiros a serem afectados são o factor (F) VII e a PC, dado terem uma semivida de 4-6 horas. Os seguintes são o F IX, o F X e, por fim, o F II (3-5 dias)<sup>2</sup>.

#### 3. Farmacocinética

O fármaco mais utilizado é a varfarina sob a forma oral, uma vez que a forma parentérica não é, na prática

utilizada. A varfarina tem um pico plasmático às 3 horas e uma biodisponibilidade de 75 a 90%. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (99%, das quais 97,5% à albumina) e a restante fracção é intracelular. A hipalbuminemia pode levar a aumento da concentração intracelular. A metabolização é hepática, segundo um ciclo entero-hepático. A insuficiência renal *major* pode levar à acumulação de metabolitos e, conseqüentemente, a sobredosagem medicamentosa. A semivida plasmática dos anticoagulantes orais é variável, sendo recomendada a utilização de moléculas com semivida longa, como a varfarina (35-45 horas) e o acenocumarol (8-9 horas), permitindo a primeira uma toma única diária<sup>2</sup>.

#### 4. Interações

Existem inúmeras interações medicamentosas que podem potenciar ou reduzir o efeito anticoagulante e que devem estar presentes quando se medica um doente anticoagulado (tabelas 1 e 2)<sup>1,2,3,4</sup>. Os fármacos apresentados nas tabelas referidas são os considerados de nível de evidência 1 e 2, ou seja, aqueles que com maior probabilidade interferem com a varfarina. Para outros fármacos, esse nível é menos evidente ou mesmo duvidoso<sup>5</sup>. A varfarina existe na forma de 2 isómeros, sendo o S 5 vezes mais potente do que o R e, deste modo, a interação sobre o isómero S é mais significativa em termos clínicos<sup>3</sup>. A administração concomitante de fármacos que interfiram com as plaquetas, como sejam o ácido acetilsalicílico, os anti-inflamatórios não esteróides e as penicilinas (em altas doses), aumentam o risco hemorrágico<sup>3,4</sup>. Quando o aporte de vit.K é elevado, o efeito dos dicumarínicos reduz-se. Por outro lado, quando o aporte é reduzido (como nas dietas pobres em vit.K, doentes tratados com antibióticos ou fluidos intravenosos sem suplementos de vit.K e nos estados de má absorção de lípidos), na doença hepática (por diminuição da síntese dos factores) e nos estados hipermetabólicos (na febre e no hipertiroidismo aumenta o catabolismo dos factores de coagulação) o efeito dos anticoagulantes está aumentado<sup>6,7</sup>.

Em alguns dos doentes que fazem anticoagulação, é difícil obter o nível de anticoagulação desejado, mesmo utilizando posologias duplas ou triplas. Nestes doentes, a causa mais habitual é a má adesão do doente ao tratamento, o que constitui cerca de 90% destas resistências, ou pode resultar de interações medicamentosas. Neste último grupo, é de salientar a vit.K1, que por ser reduzida por um sistema enzimático resistente à varfarina, pode dar resistência por um período que se estende até 10 dias, sobretudo quando administrada em altas doses; pode corresponder também a erros laboratoriais (que actualmente são raros), ou ainda a uma alimentação rica em vit.K (vegetais, particularmente espinafres, couves e bróculos). Excluindo estas situações, resta-nos a resistência hereditária (autossómica dominante), cuja anomalia genética confe-

#### Interações medicamentosas (potenciação)

##### POTENCIAÇÃO EFEITO ANTICOAGULANTE

###### Diminuição da *clearance* metabólica

Fenilbutazona - S  
Sulfinpirazona - S  
Metronidazol - S  
Cotrimoxazol - S  
Cimetidina - R  
Omeprazol - R  
Amiodarona - S + R  
Alopurinol

###### Competição ligação albumina

Diflunisal  
Fibratos  
Fenilbutazona

###### Sem alteração dos níveis plasmáticos

Cefalosporinas 2.<sup>a</sup> e 3.<sup>a</sup> geração  
Clofibrato  
Estroprogestativos  
Tiroxina  
Heparina  
Sulfamidas  
Antibióticos largo espectro

###### Mecanismo não esclarecido

Eritromicina  
Esteróides anabolizantes  
Cetoconazol  
Fluconazol  
Isoniazida  
Piroxicam  
Tamoxifeno  
Vitamina E (altas doses)  
Quinidina  
Propafenona  
Fenitoína

Os isómeros da varfarina estão designados pelas letras S e R.

Tabela 1

Interacções medicamentosas (antagonismo)	
ANTAGONISMO EFEITO ANTICOAGULANTE	
Diminuição da absorção	
Colestiramina	
Sucralfate	
Aumento da <i>clearance</i> metabólica	
Barbitúricos	
Rifampicina	
Carbamazepina	
Griseofulvina	
Hidantinas	
Alcoolismo crónico	
Mecanismo não esclarecido	
Nafcilina	
Outros Mecanismos	
Vitamina K	

Tabela 2

re uma alteração da afinidade do receptor para a varfarina, sendo, no entanto, uma situação muito rara<sup>2</sup>.

### 5. Monitorização

Para a monitorização da terapêutica, o teste mais utilizado é o tempo de protrombina, que é obtido pela adição de cálcio e tromboplastina ao plasma citratado. A tromboplastina é uma proteína-fosfolípido extraída de tecidos e que contém o factor tecidual e os fosfolípidos necessários para a promoção da activação do F X pelo F VII. Este teste reflecte a depressão do F II, VII e X. As tromboplastinas variam marcadamente na sua resposta aos efeitos anticoagulantes da varfarina, daí resultando uma dificuldade de comparação de resultados, consoante as tromboplastinas utilizadas. Surgiu então a necessidade da criação do ISI (International Sensibility Index) que permite a cada fabricante comparar o seu reagente às tromboplastinas de referência (ISI de 1,0). As mais utilizadas têm ISI que variam entre 1,0 e 2,0. Este índice permitiu a obtenção de um modelo de calibração, denominado por International Normalized Ratio (INR), adoptado pela OMS em 1982, utilizado para standardizar os resultados do TP, comparando-os com um TP de controlo obtido pela média dos resultados de 20 indivíduos normais. Está recomendada a utilização de reagentes com maior resposta, isto é, aqueles com ISI próximo de 1,0, particularmente quando se utiliza uma dose baixa de varfarina<sup>2,3,4</sup>.

### 6. Regras de administração

O início do efeito anticoagulante é atrasado por um

período que vai de 2 a 7 dias, correspondendo ao tempo necessário para que os factores de coagulação dependentes da vit.K normais sejam substituídos pelos alterados. Se se pretende um efeito rápido, deve-se sobrepôr inicialmente a heparina (de efeito imediato) durante pelo menos 4 dias, interrompendo a heparina quando se obtém o INR pretendido durante um mínimo de 2 dias. A anticoagulação oral pode iniciar-se com doses de indução (por exemplo, começar com uma dose de 10 mg, reduzindo a dose progressivamente) ou de manutenção (habitualmente de 5 mg nos primeiros dias). Se o tratamento for urgente, inicia-se com 10 mg, seguido de 5 mg nos dias seguintes, obtendo-se um INR de 2,0 estável ao fim de 4 ou 5 dias. Utilizando as doses de manutenção, o INR estável é obtido em 5-7 dias. A monitorização deve ser diária até se atingir o INR no nível terapêutico e, depois, 3 vezes por semana durante 1-2 semanas, ficando posteriormente a monitorização menos frequente e dependente da estabilidade do TP (se estável, pode ser monitorizado com intervalos que vão de 4 a 6 semanas). Se houver necessidade de ajuste da dose, deve ser reiniciado o ciclo descrito de monitorização até se atingir novamente a estabilidade<sup>3,4</sup>.

A actuação perante um valor de INR elevado é variável consoante o valor encontrado. Assim, quando o INR se situa entre 5,0-8,0, é suficiente a suspensão da administração de anticoagulante, desde que não haja evidência de hemorragia. Se o INR for superior a 8,0, sem hemorragia associada e sem necessidade de reversão rápida do efeito anticoagulante, para além da suspensão do fármaco é feita administração de vit.K1 em dose habitual de 2,5 mg subcutânea (sc). Quando houver hemorragia, ou necessidade de reversão rápida, para além das medidas já referidas a dose de vit.K poderá ser superior e deve-se administrar plasma fresco (que contém os factores de coagulação normais em falta) ou concentrado de complexo de protrombina (esta terapêutica está habitualmente reservada a doentes que não tolerem aumentos de volemia, uma vez que neste concentrado alguns dos factores encontram-se activados, podendo desencadear a cascata da coagulação)<sup>4,8</sup>. A vit.K endovenosa está indicada habitualmente nos casos de insuficiência circulatória periférica (na qual a absorção por via subcutânea é muito irregular) e quando a hemorragia é muito grave (por a reversão ter de ser rápida), embora nesta última situação se utilize mais frequentemente o plasma fresco. Quando se utiliza esta via, a vit. K deve ser diluída e administrada lentamente, em 20-30 minutos, para evitar reacções anafilácticas. Não esquecer que após a administração de vit.K há um período de não resposta à varfarina, que se pode estender até 10 dias, sendo algumas vezes necessário associar a heparina<sup>3,4</sup>.

Nos doentes anticoagulados cronicamente, várias estratégias existem em relação à cirurgia electiva<sup>3</sup>. A mais

habitual consiste na interrupção da anticoagulação oral 4-5 dias antes da cirurgia, passando a usar a heparina sc (média de 17.500U 12/12 horas), substituindo pela via endovenosa (ev) contínua quando admitido no hospital (a infusão é interrompida 3 horas antes do procedimento). Pode-se, no entanto, manter a via sc, parando 12-14 horas antes da cirurgia. São administradas 5000 unidades (U) no pré-operatório e após a cirurgia reinicia-se heparina ou varfarina em dose baixa. Outra alternativa (menos utilizada) passa pela redução progressiva do INR para 1,5, valor este que alguns autores mostraram ser seguro em cirurgia ortopédica e ginecológica, ao longo de 4-5 dias, e antes da cirurgia (48 e 24 horas) administrar pequenas doses de vit.K. A varfarina é reiniciada no pós-operatório, suplementada por heparina, se necessário. Para extracções dentárias, utiliza-se o ác. tranexâmico (no nosso país substituído por ác. e -amino-capróico) com compressão durante cerca de 20 minutos, de uma gaze embebida no mesmo e posteriormente em bochechos de 6/6 horas durante mais 2 dias.

Num doente anticoagulado, também é importante ter em conta todos os outros procedimentos invasivos a que pode ser submetido e quais os valores de INR aconselhados (Tabela 3)<sup>9</sup>.

### 7. Indicações e contra-indicações

As indicações da ACO estão expressas na tabela 4, assim como os valores de INR recomendados para cada situação, segundo "guidelines" emitidas pelo American College of Chest Physicians, tendo como base inúmeros estudos randomizados<sup>10</sup>. Na generalidade, a ACO está indicada para profilaxia de trombozes venosas e embolias pulmonares em cirurgia de alto risco, no tratamento da trombose venosa profunda e embolia pulmonar, e na prevenção de embolismo sistémico nos doentes com fibrilhação auricular, doença valvular cardíaca, próteses valvulares biológicas cardíacas e no enfarte agudo do miocárdio (em situações particulares). Está também indicada em doentes com prótese valvular cardíaca mecânica, aqui com valor de INR mais elevado, embora a última conferência de consensos recomende um valor mais baixo que o habitual na prática clínica. No caso de embolias sistémicas recidivantes, o INR deverá ser entre 3,0 e 4,5.

Na prevenção da trombose venosa profunda (TVP) em cirurgia<sup>11</sup>, é recomendado um INR de 2,0-3,0, com início de terapêutica no 1.º dia pós-operatório<sup>3,4</sup>. Na ACO, o risco hemorrágico é superior ao da utilização de heparina, reservando-se por isso a sua prescrição aos doentes de alto risco (trombose venosa prévia ou procedimentos ortopédicos *major*), mantendo-se por um mínimo de 8-10 dias. Uma indicação da ACO é a prevenção da trombose da veia subclávia em doentes neoplásicos com cateter nesta localização, assim como para doentes com neoplasia de mama, estágio IV, em quimioterapia, utilizando doses baixas de

Valores de INR recomendados para procedimentos invasivos em doentes anticoagulados	
PROCEDIMENTO	INR
Biópsia por agulha de órgão maciço	≤ 1,5
Endoscopia digestiva alta	
Polipectomia	
Laparoscopia com biópsia	
CPRE	
Toracoscopia	
Toracocentese terapêutica	
Artroscopia	
Implantação <i>pace-maker</i>	
Arteriografia carotídea	≤ 2,0
Biópsia muscular	
Laparoscopia sem biópsia	
Biópsia osteomedular	
Toracocentese diagnóstica	
Punção lombar	
Electromiograma	≤ 2,5
Punção esternal	
Paracentese	
Angioplastia	
Arteriografia femural	
Extracção dentária	

**Tabela 3**

varfarina (1 mg/dia) para a obtenção de INR 1,5<sup>12,13</sup>. Está também recomendado em doentes com síndromes antifosfolípidos e trombozes de repetição<sup>2</sup>.

No tratamento de trombozes venosas profundas<sup>3,4</sup>, utiliza-se inicialmente heparina durante 5-10 dias, sobrepondo a varfarina até à obtenção de um INR 2,0-3,0 e mantendo-se depois apenas a varfarina por um período que vai de 3-6 meses (3 meses se não houver persistência de factores de risco e indefinidamente se este persistir). Deve prolongar-se a terapêutica até 6 meses se a TVP for de

INDICAÇÕES	INR
Prevenção primária TVP	2,0 - 3,0
Tratamento TVP e EP	
Prevenção das embolias sistêmicas em caso de:	
Fibrilhação auricular	
Prótese valvular biológica	
Cardiopatia valvular	2,5 - 4,0
Enfarte agudo miocárdio	
Prótese valvular mecânica	

Tabela 4 - Indicações e INR recomendado

TVP - Trombose venosa profunda; EP - Embolia pulmonar

Tabela 4

localização proximal ou se for complicada por embolia pulmonar<sup>2</sup>.

Nos doentes com enfarte agudo do miocárdio (EAM), está recomendada a anticoagulação para um INR 2,0-3,0 para prevenção de AVC e tromboembolismo venoso<sup>3,4</sup>. O tratamento deve ser mantido durante 3 meses para prevenção de AVC embólico em doentes com enfarte Q anterior, onde o risco de trombos intracardíacos é maior, sobretudo se associado a fibrilhação auricular ou insuficiência cardíaca<sup>4</sup>.

Nos doentes com próteses valvulares cardíacas, o risco de embolias sistêmicas (sobretudo cerebrais) está aumentado. Este risco é mais elevado para as válvulas mecânicas, consoante o tipo de válvula, a posição mitral, a idade superior a 50 anos e a associação a fibrilhação auricular<sup>4,14</sup>. Nos doentes com válvulas biológicas, em ritmo sinusal, o risco é mais marcado durante os primeiros 3 meses<sup>4</sup>. Destes vários aspectos surgem as seguintes recomendações: a) no caso de próteses mecânicas, o INR deverá ser de 2,5-3,5 (se ocorrerem fenómenos tromboembólicos, deverá ser aumentado para 3,5-4,5 e se, mesmo assim, estes ocorrerem, deve-se adicionar ácido acetilsalicílico em dose baixa); b) nas próteses valvulares biológicas em posição aórtica, anticoagulação nos primeiros 3 meses com INR 2,0-3,0, adicionado ácido acetilsalicílico se associado a fibrilhação auricular; c) nas válvulas biológicas em posição mitral, sem complicações, recomenda-se anticoagulação durante os primeiros 3 meses, prolongando, por vezes, indefinidamente, se houver associação com fibrilhação auricular, trombo intracardíaco (detectado por ecocardiografia) ou embolias sistêmicas<sup>4</sup>.

A fibrilhação auricular (FA) valvular tem desde há vári-

#### Contra-indicações ao uso de anticoagulantes orais

##### Contra-indicações absolutas:

Acidente vascular cerebral hemorrágico  
 Acidente vascular cerebral tromboembólico  
 Neurocirurgia ou traumatismo craniano recente  
 Hipertensão arterial grave não controlada  
 Varizes esofágicas  
 Úlcera péptica não cicatrizada  
 1.º e 3.º trimestres de gravidez  
 Alterações graves da síntese hepática  
 Insuficiência renal grave  
 Síndrome hemorrágico

##### Contra-indicações relativas:

Cirurgia recente  
 Idosos  
 Patologia biliar  
 Infecção intestinal com destruição da flora intestinal  
 Insuficiências renal e hepática moderadas

Tabela 5

os anos indicação bem definida para ACO, com INR 2,0-3,0. Relativamente à FA não valvular, verificou-se que a incidência de AVC embólico é de cerca de 5% ao ano, quando associada a determinados factores de risco (Fig.3), sendo inferior a 2% quando estes factores não estão presentes (a chamada FA isolada)<sup>4</sup>. Dos estudos efectuados nestes doentes, obteve-se uma redução de risco de cerca de 60%, apoiando a utilização da anticoagulação também nos doentes com os factores de risco referidos<sup>15,16,17</sup>. Estudos recentes concluem que doentes com menos de 75 anos, sem factores de risco clínico (doença cardíaca associada, história de hipertensão arterial ou AVC prévio) e sem factores de risco ecocardiográfico (disfunção global ventricular esquerda ou aumento da aurícula esquerda) têm um baixo risco de AVC (cerca de 1% ao ano), pelo que nestes doentes é lícita a utilização de ácido acetilsalicílico em vez de anticoagulantes<sup>4,18</sup>. Nos restan-

tes doentes, se houver contra-indicação para o uso dos anticoagulantes, utiliza-se em alternativa o ácido acetilsalicílico, embora com resultados menos evidentes. Durante a cardioversão eléctrica (quer no pré quer no pós-procedimento), está também recomendada a anticoagulação pelo risco embólico<sup>17</sup>.

Outras indicações para ACO são o prolapso da válvula mitral (quando associado a fibrilhação auricular ou complicações embólicas), os doentes jovens com *foramen* oval patente e embolismo paradoxal, e ainda os doentes com cardiomiopatia dilatada, sobretudo quando associada a ventrículos hipocinéticos, onde o risco trombótico intracavitário é maior<sup>4</sup>.

Alguns estudos demonstraram que os ACO possuem uma acção antitumoral, influenciando quer o crescimento quer a disseminação metastática, quando aplicados ao carcinoma pulmonar de pequenas células, osteossarcoma, neoplasias da mama e do rim, e linfomas. Uma das hipóteses explicativas seria a eventual produção, por parte das células tumorais, de proteínas dependentes de vit.K, sendo todos os estudos efectuados até ao momento pouco esclarecedores<sup>2,19,20,21</sup>.

Relativamente às contra-indicações, encontram-se referidas na Tabela 5<sup>2</sup>. Constituem contra-indicações absolutas os acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, o acidente vascular cerebral tromboembólico durante a primeira semana, neurocirurgia ou traumatismo craniano recente (excepto se a TAC for normal), hipertensão arterial grave não controlada (com tensão arterial diastólica superior a 120 mm Hg), varizes esofágicas, úlcera péptica não cicatrizada, alterações graves da síntese hepática, síndrome hemorrágica, insuficiência renal grave (com *clearance* da creatinina inferior a 20 ml/min) e durante o 1.º e 3.º trimestre da gravidez. São contra-indicações relativas as intervenções cirúrgicas recentes, os idosos e doentes com patologia biliar, infecção intestinal (com destruição da flora intestinal habitual) e com insuficiências renal e hepática moderadas.

## 8. Efeitos adversos

A principal complicação desta terapêutica é a hemorragia, influenciada não só pela intensidade da anticoagulação, mas também pela patologia do doente e pelo uso concomitante de antiagregantes plaquetários (não só pela interferência com a função das plaquetas mas também pelo risco de erosões gástricas). Os doentes com maior risco de hemorragia são os doentes com idade superior 65 anos, antecedentes de AVC, HTA, história de hemorragia gastrointestinal e com patologia associada (insuf. renal, anemia grave, EAM). Nos idosos, a terapêutica deve ser iniciada com doses baixas, que são progressivamente

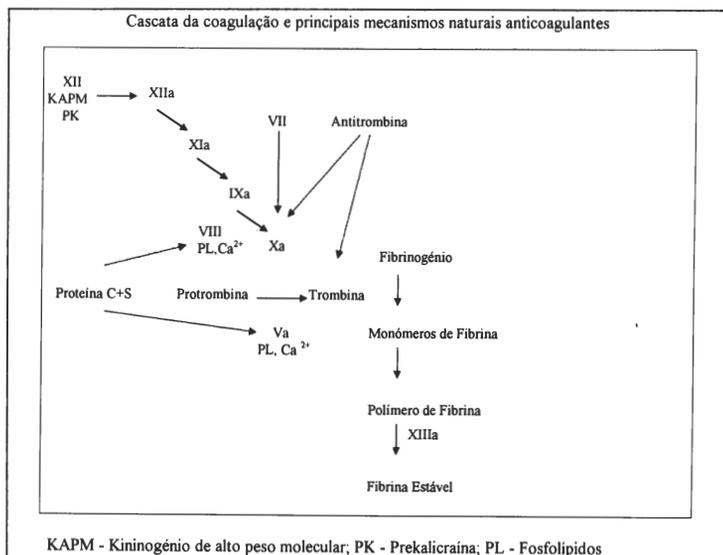


Figura 1

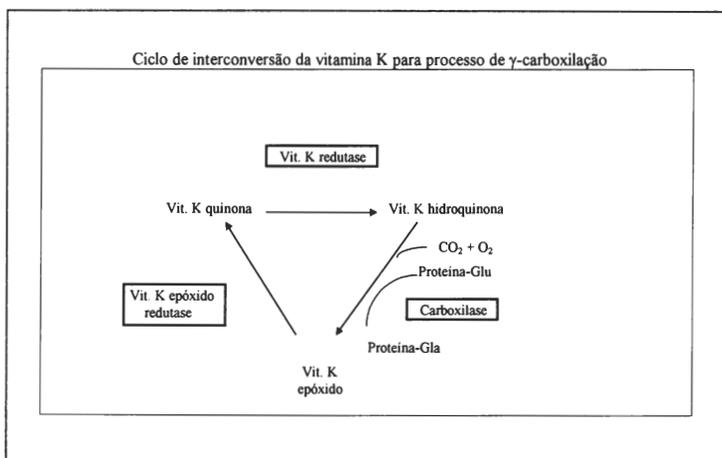


Figura 2

te aumentadas consoante as necessidades, uma vez que a *clearance* de varfarina diminui com a idade<sup>3,4</sup>.

Como complicações não hemorrágicas, a principal é a necrose cutânea. Esta é uma situação rara, que ocorre entre o 3.º e o 8.º dias de terapêutica e corresponde a tromboes extensas localizadas nas vénulas e capilares da gordura subcutânea. É resultante da redução da proteína C (de semivida mais curta), a qual faz parte das proteínas que promovem os mecanismos naturais anticoagulantes e que, actuando juntamente com a trombo-modulina, presente essencialmente nos capilares (daí a localização das tromboes), conduz à sua diminuição, que vai favorecer as tromboes. Os indivíduos previamente deficitários em proteína C têm uma redução ainda mais marcada, expondo-se mais frequentemente a esta situação. Estas lesões assemelham-se às encontradas nos casos de púrpura neonatal fulminante, que complica a deficiência homocigótica de proteína C. Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada com doses muito baixas de varfarina, sob cobertura de heparina em doses terapêuti-

**Factores de risco embólico em doentes com fibrilhação auricular não valvular**

- Idade > 60 anos
- Enfarte de miocárdio
- Disfunção ventricular esquerda
- Aumento aurícula esquerda
- Calcificação mitral
- História de hipertensão arterial
- História de tromboembolismo prévio
- Diabetes *mellitus*

**Figura 3**

cas, com aumento lento e progressivo, durante várias semanas, da dose de varfarina, para evitar uma queda abrupta da proteína C antes dos outros factores<sup>2,3,4</sup>.

A varfarina atravessa a placenta, pelo que não deve ser usada durante a gravidez, sobretudo durante o 1.º trimestre pelo seu potencial teratogénico e durante o 3.º trimestre pelo aumento do risco hemorrágico intraparto. Se for clinicamente imprescindível a anticoagulação du-

rante a gestação, a varfarina deve ser substituída por heparina, sobretudo as heparinas de baixo peso molecular, já suficientemente consignadas na prática clínica. A varfarina não parece induzir efeito anticoagulante na criança amamentada, não sendo por isso contra-indicada durante a amamentação<sup>3,4</sup>.

**9. Conclusões**

Os ACO são armas terapêuticas importantes no controlo dos estados de hipercoagulabilidade. Dada a elevada prevalência clínica destas situações, devemos ter presentes os aspectos práticos da sua utilização, assim como as suas potenciais complicações. A ACO é o método mais utilizado quando se pretende uma anticoagulação crónica, não só pela facilidade de administração, mas também pela monitorização simplificada. Por todas estas razões, a ACO permanece ainda um método eficaz e largamente utilizado que requer, no entanto, vigilância periódica do doente.

**Agradecimentos**

Os autores agradecem à Dr.ª Teresa Gago, Assistente Hospitalar do Serviço de Patologia Clínica (Sector da Coagulação) do Hospital de Santa Cruz, pela disponibilização de material bibliográfico para a elaboração do presente artigo de revisão.

**Bibliografia**

1. Handin RI. Anticoagulant, fibrinolytic and antiplatelet therapy. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin LB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Nova Iorque, Mc Graw Hill, inc. 1994: 1810-1813.
2. Potron G, Nguyen P. Antivitamines K. Editions techniques, Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France). *Hématologie* 13022D<sup>50</sup>, 1992, 13p.
3. Hirsh J, Dalen YE, Deykin D et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, 1995; 108, (Supl):2315-2465.
4. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy Part 2: oral anticoagulants. *Circulation*, 1994; 89: 1469-1480.
5. Wells P, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of Warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121:676-683.
6. O'Reilly R, Rytand D. "Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *N Engl J Med* 1980; 303: 160-161.
7. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1865-1875.
8. Hampton KK, Preston FE. Bleeding disorders, thrombosis, and anticoagulation. *Br Med J* 1997; 314: 1026-1029.
9. Loeliger EA, Broekmans AW. Optimal therapeutic anticoagulation. *Haemostasis* 1985; 15: 283-292.
10. Third ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1992; 102(Supl): 3035-5495.
11. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-1511.
12. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of Warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-248.
13. Levine M, Hirsh J, Gent M et al. Double-blind randomized trial of a very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886-889.
14. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-17.
15. Bonhorst D. Fibrilhação auricular: anticoagulação ou antiagregação. Ainda há lugar para controvérsia? *Rev Port Cardiol* 1995; 14: 337-342.
16. Morley J, Marinchak R, Rials SJ, Kowey P. Atrial fibrillation, anticoagulation and stroke. *Am J Cardiol* 1996; 77: 38A-44A.
17. Atwood JE, Albers GW. Anticoagulation and atrial fibrillation. *Herz*. 1993; 18: 27-38.
18. The stroke prevention in atrial fibrillation investigators. A differential effect of aspirin on prevention of stroke in atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 181-188.
19. Al Mondhiry H, Wallin R. Synthesis of vitamin K-dependent proteins by cultured human tumor cells. *Throm Haemost* 1989; 62: 6661-6666.
20. Hoover Jr HC, Ketcham AS, Millar RC, Galnick HR. Osteosarcoma: improved survival with anticoagulation and amputation. *Cancer* 1978; 41: 2475-2480.
21. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of veterans administration cooperative study 75. *Cancer* 1984; 53: 2046-2052.