

Comparação da dose inicial de 5 mg ou 10 mg para o início da terapia com varfarina

Comparison of initial loading doses of 5 mg and 10 mg for warfarin therapy

Sidnei Lastória¹, Arcangelo T. Fortes Jr¹, Francisco H. Abreu Maffei¹, Marcone Lima Sobreira¹, Hamilton A. Rollo¹, Regina Moura¹, Winston Bonetti Yoshida¹

Resumo

Contexto: A melhor dose para o início do tratamento anticoagulante com varfarina vem sendo debatida nos últimos dez anos. Em nosso meio, não observamos nenhum estudo comparativo quanto a estas características. **Objetivo:** Comparar segurança e eficácia de dois esquemas de dosagem inicial de varfarina para tratamento anticoagulante.

Métodos: Foram estudados prospectivamente 110 pacientes de ambos os sexos, consecutivos, com indicação de anticoagulação por tromboembolismo venoso ou arterial. Durante os três primeiros dias de tratamento, estes pacientes receberam doses adequadas de heparina (RT - razão dos tempos - alvo entre 1,5 e 2,5) e 5 mg de varfarina, cuja dose foi reajustada a partir do quarto dia pelo Razão Normalizada Internacional - RNI (alvo entre 2 e 3). Esse grupo foi comparado com série histórica de 110 pacientes que receberam 10 mg nos dois primeiros dias, 5 mg a partir do terceiro dia, com ajuste posterior de dose baseado no RNI. Os desfechos foram: recorrência do tromboembolismo, sangramentos e tempo para alcançar níveis terapêuticos. **Resultados:** A eficácia, a segurança e o tempo de internação foram similares entre os grupos. O grupo que recebeu 10 mg atingiu níveis terapêuticos mais precocemente (média de 4,5 dias × 5,8 dias), sendo as doses na alta menores e os níveis terapêuticos mais adequados na primeira visita de retorno. **Conclusão:** O esquema de dosagem de 10 mg proporcionou menor tempo para alcançar nível terapêutico, com menores doses de varfarina na alta e RNI mais adequado no retorno.

Palavras-chave: anticoagulantes; varfarina; relação dose-resposta à droga; trombose; resultado de tratamento.

Abstract

Context: The question of what is the best loading dosage of warfarin when starting anticoagulant treatment has been under discussion for ten years. We were unable to find any comparative studies of these characteristics conducted here in Brazil. **Objective:** To compare the safety and efficacy of two initial warfarin dosage regimens for anticoagulant treatment. **Methods:** One-hundred and ten consecutive patients of both sexes, with indications for anticoagulation because of venous or arterial thromboembolism, were analyzed prospectively. During the first 3 days of treatment, these patients were given adequate heparin to keep aPTT (activated partial thromboplastin time) between 1.5 and 2.5, plus 5 mg of warfarin. From the fourth day onwards, their warfarin doses were adjusted using International Normalized Ratios (INR; target range: 2 to 3). This prospective cohort was compared with a historical series of 110 patients had been given 10 mg of warfarin on the first 2 days and 5 mg on the third day with adjustments based on INR thereafter. Outcomes analyzed were as follows: recurrence of thromboembolism, bleeding events and time taken to enter the therapeutic range. **Results:** Efficacy, safety and length of hospital stay were similar in both samples. The sample that were given 10 mg entered the therapeutic range earlier (means: 4.5 days vs. 5.8 days), were on lower doses at discharge and had better therapeutic indicators at the first return appointment. **Conclusions:** The 10 mg dosage regimen took less time to attain the therapeutic range and was associated with lower warfarin doses at discharge and better INR at first out-patients follow-up visit.

Keywords: anticoagulants; warfarin; dose-response drug relationship; thrombosis; treatment outcomes.

¹Universidade Estadual Paulista – UNESP Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: 17.03.13. Aceito em: 18.10.13.

O estudo foi realizado no Ambulatório de Hemostasia e Coagulação da Disciplina da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

■ INTRODUÇÃO

O tratamento anticoagulante clássico do tromboembolismo venoso (TEV) ou arterial (TEA) é bem estabelecido, devendo ser iniciado com anticoagulantes parenterais [heparinas não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux] concomitantemente com varfarina, sendo suspenso o tratamento parenteral quando o RNI atinge níveis terapêuticos (entre 2 e 3) por dois dias consecutivos¹⁻³.

A dose inicial de varfarina usualmente era feita com ataque de 10 mg por dois dias consecutivos, seguida por 5 mg e ajuste posterior de acordo com o RNI. Outro esquema seria o início com 5 mg ao dia até se atingir RNI alvo entre 2 e 3². Esta teria a vantagem de provocar menor queda dos níveis séricos de proteínas C e S, e, portanto, provocar um estado de hipercoagulabilidade inicial². Já no esquema terapêutico com a dose inicial de 10 mg, o objetivo era se alcançarem níveis de RNI entre 2 e 3 mais rapidamente. Entretanto, este esquema poderia provocar eventualmente desenvolvimento de estados de hipercoagulabilidade transitória⁴.

Estudos de revisão mostraram que ambas as posologias eram igualmente efetivas e seguras, mas aqueles que sugeriam a posologia inicial com 10 mg de varfarina foram feitos com exclusão de pacientes com alto risco de sangramento⁵. Em revisão sistemática, compilando informações de 11 estudos randomizados, mostrou-se que ainda existe considerável incerteza entre os benefícios de dosagem inicial de 5 ou 10 mg de varfarina, sendo mais consensual o uso de 5 mg para pacientes idosos. Não ficou claro nesta revisão se características genéticas poderiam indicar melhores esquemas de início da terapêutica com varfarina⁶.

A controvérsia existente em torno da dose ideal do anticoagulante oral no início do tratamento, os vieses no delineamento de outros estudos (como a exclusão de pacientes com alto risco de sangramento) e a ausência de estudos nacionais referentes ao tema em território nacional são razões que justificam este estudo.

■ CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi feito um estudo prospectivo, não randomizado, em 110 pacientes consecutivos do serviço, internados por TEV ou TEA, e que receberam anticoagulação parenteral com HNF, concomitantemente ao esquema inicial de varfarina na dose de 5 mg nos três primeiros dias, ajustando-se a dose posteriormente, de acordo com resultados do RNI. Esse grupo de pacientes foi comparado com série retrospectiva histórica de

110 pacientes, anteriormente tratados no serviço pelos mesmos motivos, mas que receberam uma dose de 10 mg de varfarina nos dois primeiros dias de tratamento, seguida de 5 mg a partir do terceiro dia, com ajuste posterior da dose baseada no RNI (alvo entre 2 e 3). Observe-se que esses dois grupos foram acompanhados no nosso Ambulatório de Anticoagulação, com os mesmos critérios. Diante da suspeita clínica de recorrência, o diagnóstico era confirmado por mapeamento dúplex, no caso de TEV, e pelo exame clínico, no caso de TEA. O tratamento anticoagulante parenteral foi iniciado em todos os casos com HNF em *bolus* inicial de 5.000 UI endovenoso, nos casos de trombose venosa profunda (TVP) ou intraoperatorio de tromboembolectomia arterial ou de 10.000 UI [em casos de tromboembolismo pulmonar (TEP) ou TVP], seguido de dose de manutenção em bomba de infusão, suficiente para manter RT entre 1,5 e 2,5 vezes os valores de referência. Esses pacientes foram acompanhados por um período variável (10 a 28 dias), incluindo-se dados desde o primeiro dia de internação, passando pela alta, até a data do seu primeiro retorno no Ambulatório de Anticoagulação.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todos pacientes da série prospectiva assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídos os seguintes casos: gestantes; pacientes menores de 18 anos de idade; com indicação de filtro de veia cava; com contraindicação de anticoagulação, como: hemorragia ativa, pós-operatório de grandes cirurgias, neurocirurgias, acidente vascular cerebral hemorrágico, insuficiência renal ou hepática, e recebendo antiplaquetários ou anti-inflamatórios.

Foram analisados dados demográficos e desfechos de eficácia (recorrência do tromboembolismo) e de segurança (sangramento, efeitos colaterais). Além disso, foram analisados: duração de internação, tempo para se alcançar níveis terapêuticos, dose de varfarina na alta e níveis do RNI na alta e na primeira visita de retorno. O período de análise compreendeu desde a internação até a primeira consulta após a alta hospitalar.

Na análise estatística para variáveis categóricas, foi usado teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para variáveis quantitativas, foi empregada análise de variância, com cálculo da estatística F e de contrastes entre as médias pelo teste de Tukey. O nível de significância adotado foi de 5%.

Não há conflito de interesses para nenhum dos autores em relação a este estudo.

RESULTADOS

Na Tabela 1, são mostrados os dados demográficos e as comorbidades. Na Tabela 2, estão listados os principais resultados dos desfechos e, na Tabela 3, as complicações separadas por grupo de estudo (5 mg × 10 mg).

O período de acompanhamento desses pacientes foi curto, sendo, em média, menos de 30 dias (Tabela 2).

Em geral, o tempo médio para se atingir os níveis terapêuticos, a dose de varfarina na alta e o RNI no primeiro retorno do paciente foram significativamente maiores no grupo com a dose inicial de 5 mg do que no grupo de 10 mg (Tabela 2).

Não houve diferença quanto ao número de episódios de sangramentos entre os grupos de 5 mg e 10 mg, pois foram pouco frequentes nesta série [5/220 (2,3%)], todos menores, como epistaxe e

gengivorragia (Tabela 3); dentre estes, somente um caso estava com o RNI acima do alvo (RNI=7,59). Os sangramentos observados foram em pacientes do sexo feminino, com idade entre 24 e 79 anos (média de 59,6 anos). Duas pacientes com hemorragia fizeram uso de doses iniciais maiores de varfarina (10 mg) e três pacientes utilizaram doses iniciais menores (5 mg). Duas pacientes tinham TEA e três, TEV. Estas pacientes apresentavam RNI inicial entre 1 e 1,18 (média de 1,05) e levaram entre quatro e sete dias (média de 5,86 dias), para alcançar a faixa terapêutica adequada. As mesmas receberam alta com valores de 2,2 a 3,17, com RNI médio de 2,5 e com dose entre 3,75 e 10 mg de varfarina (média de 6,5 mg). Elas levaram entre três e 11 dias (média de cinco dias) até retornarem ao Ambulatório de Anticoagulação, onde apresentaram o RNI do primeiro retorno entre 2,4 e 13,2 (média de 5,86) (Tabela 2). Quatro destas

Tabela 1. Dados demográficos.

Dados	5 mg		10 mg		Valor de p
	Arterial G1	Venoso G2	Arterial G3	Venoso G4	
Sexo masculino/total	36/55	20/55/	30/55	23/55	P<0,02
Idade (média)	58,3		57,1		p>0,20
Tempo de internação (média)	14,1	7,7	17,1	8,5	A>V (P<0,0001) 5 mg=10 mg
Tabagismo	52,7%	20,0%	58,2%	27,3%	A>V (p<0,001) 5 mg=10 mg
Hipertensão	70,9%	20,0%	52,7%	9,1%	A>V (p<0,001) 5 mg=10 mg
Diabetes melitus	16,4%	10,9%	16,4%	5,5%	p>0,10
Cardiopatias	45,5%	7,3%	38,2%	10,9%	A>V (p<0,001) 5 mg=10 mg
RNI inicial	1,19	1,21	1,15	1,15	

Tabela 2. Desfechos.

Dados	5 mg		10 mg		Valor de p
	Arterial G1	Venoso G2	Arterial G3	Venoso G4	
Tempo de internação em dias (médio)	14,1	7,7	17,1	8,5	A>V (P<0,0001) 5 mg=10 mg
RNI inicial	1,19	1,21	1,15	1,15	
Tempo médio para RNI terapêutico (dias)	4,5	4,4	5,7	5,9	5mg>10mg P<0,0001
RNI médio na alta	2,61	2,52	2,53	2,56	
Dose média de varfarina na alta (mg)	4,3	5,3	5,2	7,3*	A>V (p<0,001) 5mg>10 mg P< 0,001 *P<0,01
Período entre alta e primeira visita (dias)	6,4	4,0	6,9	3,8	A>V (p<0,001) *p<0,05
RNI na primeira visita	3,26	2,90	3,55	4,06*	5 mg>10 mg P<0,0001

Tabela 3. Complicações.

Dados	5 mg		10 mg		Valor de p
	Arterial G1	Venoso G2	Arterial G3	Venoso G4	
Recorrência entre alta e primeiro retorno	0	0		0	
Sangramento na internação	0	0	0	0	
Sangramento entre alta e primeiro retorno	3/110		2/110		p>0,05

pacientes (80%) não seguiram as orientações médicas por ocasião da alta hospitalar.

Quanto à recorrência, nenhum paciente, durante o período avaliado, apresentou complicações trombóticas (recorrência de TVP ou TEP, oclusão de enxertos arteriais ou retrombose arterial), diagnosticadas clinicamente. Na comparação entre os grupos venoso e arterial, o grupo venoso teve, significativamente, a dose de varfarina, na alta, maior e o tempo entre a alta e primeira visita, menor. O subgrupo de 10 mg venoso teve dose de varfarina na alta e o RNI do primeiro retorno maiores (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O tipo de estudo empregado, com controle histórico, apresenta limitações quanto ao nível de evidência, o qual é sabidamente maior nos estudos clínicos randomizados. No entanto, trouxe informações interessantes relacionadas com as características de um serviço em nosso meio. Amián et al.⁷ estudaram comparativamente a varfarina e o acenocumarol, e usaram também controle histórico, sendo que outros estudos nem usaram controle⁸.

O número de pacientes em cada grupo foi considerado suficiente para avaliar as variáveis estudadas, sendo os grupos constituídos com o mesmo número de pacientes, para minimizar o erro durante a análise estatística. Em outros trabalhos, o número de pacientes por grupo foi similar ao do presente estudo^{4,9}.

A idade média dos pacientes foi de 57,7 anos, estando esses dados de acordo com os encontrados na literatura, para essas doenças. O tratamento anticoagulante em pacientes com idade avançada pode acarretar maior risco de sangramento^{2,10}. Os casos de idade mais avançada foram 48 pacientes com mais de 70 anos e 15 com mais de 80 anos, mas não houve maior predisposição de complicações hemorrágicas neste grupo, no presente trabalho.

Nos subgrupos de pacientes portadores de TEV, houve predomínio do sexo feminino, de maneira semelhante a outros dados da literatura, para essas condições. Alguns autores entendem que o

predomínio do TEV em mulheres se deve, em parte, ao uso de anticoncepcionais, à terapia de reposição hormonal, à gestação e ao puerpério, entre outras condições¹¹.

A dose inicial mais elevada de varfarina (10 mg) é usada para se alcançarem níveis adequados de anticoagulação mais brevemente, mas com risco potencial de diminuir abruptamente os níveis séricos das proteínas C e S, e de causar estado de hipercoagulação transitório inicial, que pode provocar necrose^{4,12}. No presente trabalho, houve influência direta sobre o tempo para se atingir mais rapidamente o nível terapêutico recomendado, mas sem provocar maior risco de recorrência. Monkman et al. observaram níveis adequados de varfarina no quinto dia, usando doses iniciais de 10 mg¹³. Os resultados foram similares a outros estudos^{6,9,14,15}. No entanto, na revisão sistemática de 11 estudos, em dois deles, o uso de duas avaliações do RNI, em vez de uma, não mostrou diferença, neste aspecto, entre os dois tipos de dosagens iniciais⁶. A conclusão desta revisão indica que há muita incerteza, ainda, quanto à melhor posologia na dosagem inicial da varfarina⁶. Em estudos feitos por Crowther et al.⁴ e Quiroz et al.¹⁶, os autores concluíram que a dose inicial de 10 mg seria pouco provável de ser melhor, neste sentido. Outros autores observaram menor risco de complicações com a dose inicial de 5 mg, mas o tempo necessário para atingir níveis de RNI terapêuticos variou de 6 e 10 dias⁸. Posição intermediária, com uso de dose inicial de 7,5 mg, é a proposta de alguns autores como a melhor escolha¹⁷. Tomando-se por base o conjunto de artigos disponíveis sobre este aspecto⁵, o último consenso do *American College of Chest Physicians*¹⁸ elegeu a dose de 10 mg como a ideal. Para pacientes com deficiências nutricionais, doenças hepáticas, insuficiência cardíaca ou com risco de sangramento, para idosos¹⁹ em particular, o consenso sugere a dose inicial de 5 mg²⁰.

Em relação aos níveis de RNI na alta, observamos similaridade entre os grupos, apesar de as correções de doses não terem seguido um normograma, ficando por conta da experiência dos médicos. Segundo

Harrison et al.⁹ e Crowther et al.⁴, o emprego de normogramas específicos para os diferentes esquemas terapêuticos poderia diminuir as diferenças nas correções das doses, devidas à subjetividade, e uniformizar a conduta. Há, todavia, necessidade da realização de mais estudos clínicos controlados, para comparar a eficácia dos dois métodos de ajuste de doses.

Os pacientes com doença tromboembólica que receberam doses iniciais menores necessitaram de doses mais elevadas de varfarina na alta hospitalar, quando comparados com o grupo de pacientes que recebeu doses iniciais maiores. Esses pacientes tiveram suas doses reajustadas, em geral, a partir do quarto dia de tratamento, e levaram mais tempo para atingir a faixa terapêutica, necessitando de mais ajustes da dose. Esses ajustes podem ter sido a principal causa que levou os pacientes a terem alta com doses maiores e retornarem ao ambulatório com RNI mais elevados.

Os pacientes com TEA ficaram mais tempo internados, quando comparados aos pacientes com TEV. É provável que esse tempo tenha sido maior em função de vários fatores, sendo que a maioria dos pacientes com TEA (85,5%) foi submetida a tratamento cirúrgico e, de maneira geral, necessitaram de tempo maior para recuperação, quando comparados com pacientes com TEV, submetidos exclusivamente a tratamento clínico. O mesmo ocorreu com os pacientes que realizaram tratamento endovascular (arterial) e que tiveram indicação de anticoagulação, pois, provavelmente em função de complicações do procedimento, necessitaram de mais tempo para sua estabilização, quando comparados com os pacientes de TEV. As doses iniciais de varfarina, entretanto, não tiveram influência sobre a duração da internação, nos diferentes grupos de tratamento. Não encontramos, na literatura pesquisada, dados a respeito da relação 'dose inicial de varfarina e tempo de internação', para tratamento da doença tromboembólica.

A cirurgia arterial reconstrutiva, de prognóstico desfavorável, foi o motivo do tratamento anticoagulante oral nos pacientes com TEA. O emprego de varfarina foi o tratamento coadjuvante de escolha, em longo prazo, já que esses pacientes tiveram risco elevado de complicações trombóticas pelo fluxo sanguíneo arterial diminuído, pelo conduto de diâmetro inadequado e pelo deságue arterial distal ruim, e por comorbidades clínicas (trombofilia e fibrilação atrial) ou por outras condições associadas, como lesão endotelial extensa. Outro motivo para utilizarmos o tratamento anticoagulante

oral, como coadjuvante, foi o pós-operatório dos pacientes com oclusão arterial aguda, em razão da embolia, geralmente de origem cardíaca. Não houve diferenças entre os pacientes submetidos à cirurgia arterial, em função do emprego de diferentes doses iniciais de varfarina para o tratamento da doença tromboembólica. Os pacientes portadores de TEV receberam apenas tratamento clínico, não havendo necessidade de intervenção cirúrgica. O tratamento trombolítico com estreptoquinase foi empregado em quatro pacientes com quadro de oclusão arterial aguda tardia e em dois pacientes submetidos à angioplastia da artéria poplítea, que apresentaram oclusão distal durante ou logo após o procedimento. Dois pacientes não apresentaram bons resultados com esta técnica, necessitando de intervenção cirúrgica aberta. Este tratamento não foi utilizado nos grupos de pacientes com TEV. Não houve diferenças entre os grupos de pacientes que receberam diferentes doses iniciais de varfarina (5 ou 10 mg) em relação aos pacientes que receberam tratamento trombolítico prévio.

Durante o período de internação, não houve nenhum caso de sangramento maior ou menor, possivelmente em virtude do rígido controle laboratorial diário, que procurou evitar que ocorressem grandes variações dos níveis de TTPa e RNI. Em geral, no Serviço, o índice de complicações hemorrágicas graves (hematúrias e hematêmeses), com varfarina, é de 2,2%²¹.

Durante o período de avaliação, não houve nenhuma recorrência clínica (arterial ou venosa), o que representa um achado casual, sem relevância científica ou clínica, dado o curto período de acompanhamento, especialmente para o grupo venoso.

CONCLUSÃO

Doses terapêuticas iniciais de 5 mg ou 10 mg de varfarina são igualmente eficazes e seguras no tratamento anticoagulante hospitalar de pacientes com doença tromboembólica, independentemente da doença de base.

No presente trabalho, pacientes que foram tratados com doses iniciais menores de varfarina alcançaram nível terapêutico mais tardiamente, receberam alta hospitalar com dose mais elevada de varfarina e retornaram ao Ambulatório de Anticoagulação com níveis mais elevados de RNI, com risco potencial maior de apresentar complicações hemorrágicas, quando comparados com o grupo de pacientes que receberam doses iniciais maiores de varfarina.

■ REFERÊNCIAS

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S-94S.
2. Maffei FHA, Rollo HA, Lastoria S. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: tratamento anticoagulante. In: Maffei FHA, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA, Giannini M, Moura R, editores. *Doenças Vasculares Periféricas Volume 2*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 1597-1610.
3. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular - SBACV. Diretrizes. Normas de orientação clínica para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da trombose venosa profunda. *J Vasc Bras*. 2005;4:S205-S220.
4. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med*. 1999;159:46-8. PMID:9892329. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.1.46>
5. Eckhoff CD, Didomenico RJ, Shapiro NL. Initiating warfarin therapy: 5 mg versus 10 mg. *Ann Pharmacother*. 2004;38:211S-21. PMID:15522981. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1E083>
6. Heneghan C, Tyndel S, Bankhead C, et al. Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:18. PMID:20403189 PMCid:PMC2873399. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-10-18>
7. Amián A, Rodríguez JN, Muniz R, et al. [Comparative study of the stability of oral anticoagulant treatments (warfarin vs acenocoumarol)]. *Sangre (Barc)*. 1996;41:9-11.
8. Harper P, Monahan K, Baker B. Warfarin induction at 5 mg daily is safe with a low risk of anticoagulant overdose: results of an audit of patients with deep vein thrombosis commencing warfarin. *Intern Med J*. 2005;35:717-20. PMID:16313547. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2005.00973.x>
9. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med*. 1997;126:133-6. PMID:9005747. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-126-2-199701150-00006>
10. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med*. 1992;116:901-4. PMID:1580446. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-116-11-901>
11. Maffei FHA, Rollo HA. Trombose Venosa Profunda dos Membros Inferiores: Incidência, patogenia, patologia, fisiopatologia e diagnóstico. In: Maffei FHA, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA, Giannini M, Moura R, editores. *Doenças Vasculares Periféricas Volume 2*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 1557-1578.
12. Miyamoto M, Moreira RCR, Toregeani JF, Erzinger FL, Lagos H. Necrose de mama relacionada ao uso de warfarina. *J Vasc Bras*. 2004;3:52-4.
13. Monkman K, Lazo-Langner A, Kovacs MJ. A 10 mg warfarin initiation nomogram is safe and effective in outpatients starting oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2009;124:275-80. PMID:19155056. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2008.12.001>
14. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:714-9. PMID:12729425. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-9-200305060-00007>
15. Wells PS, Le Gal G, Tierney S, Carrier M. Practical application of the 10-mg warfarin initiation nomogram. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20:403-8. PMID:19521238. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e32832b184d>
16. Quiroz R, Gerhard-Herman M, Kosowsky JM, et al. Comparison of a single end point to determine optimal initial warfarin dosing (5 mg versus 10 mg) for venous thromboembolism. *Am J Cardiol*. 2006;98:535-7. PMID:16893712. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.063>
17. Kemkes-Matthes B, Matzdorff A, Heidt M, Winkler L, Bernardo A. [Initiation of oral anticoagulant treatment: comparison between different dosage regimens of warfarin and phenprocoumon]. *Hamostaseologie*. 2002;22:47-51. PMID:12193977.
18. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e152S-84S.
19. Roberts GW, Helboe T, Nielsen CB, et al. Assessment of an age-adjusted warfarin initiation protocol. *Ann Pharmacother*. 2003;37:799-803. PMID:12773064. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1A372>
20. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e44S-88S.
21. Santos FC, Maffei FHA, Carvalho LR, et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo de coorte prospectivo. *J Vasc Bras*. 2006;5:194-202. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492006000300007>

Correspondência

Marcone Lima Sobreira
FMB - UNESP
Rua Bento Lopes, s/n - Distrito de Rubião Jr.
CEP 18618-970 - Botucatu (SP), Brasil
Fone: (14) 3815-7428
E-mail: mlsobreira@gmail.com

Informações sobre os autores

SL é Professor Assistente e Doutor da Disciplina de Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP
ATFJ é Médico Especialista em Angiologia, Cirurgia Vascular, Angiorradiologia e Cirurgia Endovascular, possui Mestrado em Cirurgia pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP no Hospital Novo Atibaia
FHAM é Professor Emérito de Cirurgia Vascular – Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP. Coordenador do Centro de Estudos e Pesquisas do Hospital Santa Catarina - SP
WBY é Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vasculada do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP
HAR é Professor Livre-Docente da Disciplina de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP
RM e MLS é Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: SL, ATFJ
Análise e interpretação dos dados: FHAM, ATJ e SL
Coleta de dados: ATFJ
Redação do artigo: WBY, ATFJ, SL, HAR
Aprovação final do artigo: SL, ATFJ, WBY,MLS,SL, FHAM
Análise estatística: WBY e MLS
Responsabilidade geral do estudo: SL, ATFJ, FHAM e WBY
Informações sobre financiamento: Não houve fomento.

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao *J Vasc Bras*.