

Anticoagulação oral em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas. Experiência de dez anos

Oral anticoagulation in carriers of mechanical heart valve prostheses. Experience of ten years

Nelson Leonardo Kerdahi Leite de CAMPOS¹, Rubens Ramos de ANDRADE², Marcos Augusto de Moraes SILVA³

RBCCV 44205-1215

Resumo

Introdução: Dados da literatura sugerem que as taxas de tromboembolismo e sangramento em pacientes com próteses valvares cardíacas mecânicas podem ser muito reduzidas se a terapia anticoagulante for otimizada.

Objetivos: Avaliar a ocorrência de complicações em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas submetidos à terapêutica anticoagulante, otimizada por meio de ambulatório especializado.

Métodos: Estudou-se a ocorrência de complicações ao longo de 10 anos em 261 pacientes com próteses valvares cardíacas mecânicas, anticoagulados e acompanhados em ambulatório especializado. Esses pacientes foram divididos em dois grupos conforme porcentual de consultas com tempo de protrombina (RNI) dentro do intervalo desejado: G1-0% a 50,00% e G2-50,01% a 100% das consultas. Foram avaliadas as ocorrências de complicações tromboembólicas e hemorrágicas na sua totalidade, ou subdivididas em maiores e menores, de acordo com a gravidade. Os resultados estão

apresentados sob forma de estudo atuarial e de frequência linearizada de ocorrência de eventos.

Resultados: O estudo atuarial mostrou que, ao longo do tempo, no grupo G2 (com 50,01% a 100% das consultas com a RNI no intervalo desejado) maior número de pacientes esteve livre da ocorrência de qualquer tipo de evento, de eventos hemorrágicos menores ou da elevação exacerbada da RNI. As frequências linearizadas de ocorrência, em todos os tipos eventos, também foram menores nos pacientes do grupo G2.

Conclusões: O tempo de permanência dentro do intervalo de anticoagulação desejado está diretamente relacionado com a ocorrência de complicações. Entretanto, mesmo com acompanhamento otimizado por meio de ambulatório especializado, apenas cerca de um terço dos pacientes apresentaram nível de anticoagulação adequado em mais da metade das consultas.

Descritores: Anticoagulantes. Embolia e trombose. Hemorragia. Próteses valvulares cardíacas.

1. Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.
2. Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.
3. Professor Adjunto (Livre-docente) Responsável pela Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Endereço para correspondência:

Nelson Leonardo Kerdahi Leite de Campos. Rua Francisco Lyra Brandão, 608 – Vila Sônia – Botucatu, SP, Brasil – CEP: 18607-000.
E-mail: ncampos@fmb.unesp.br

O estudo é parte de Tese de Doutorado no Curso de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

Artigo recebido em 22 de junho de 2010
Artigo aprovado em 15 de setembro de 2010

Abstract

Background: Published data suggest that rates of thromboembolism and bleeding, in patients with mechanical heart valve prostheses, can be very small by optimizing current anticoagulant therapy.

Objective: To evaluate the occurrence of complications in patients with mechanical heart valve prostheses undergoing anticoagulant therapy optimized through specialized clinics.

Methods: We studied the occurrence of complications over 10 years in 261 anticoagulated patients with mechanical heart valve prostheses, followed in specialized clinics. These patients were divided into two groups according to percentage of queries with prothrombin time (INR) within the desired range: G1-0% to 50.00% and G2-50.01% to 100% of appointments. We evaluated the occurrence of thromboembolic and bleeding complications in their entirety or subdivided into major and minor, according to gravity.

The results are presented in an actuarial study and frequency of occurrence of linear events.

Results: The actuarial study showed that, over time, more G2 (with 50.01% to 100% of the consultations with INR in desired range) more patients were free of the occurrence of any event, of minor bleeding events or the marked increase of RNI. The linearized frequency of occurrence in all types events, were also lower in group G2.

Conclusions: The period of time that patients that remain within the desired anticoagulation interval has directly relations with occurrence of complications. Even with careful follow-up at a specialized outpatient unit, only approximately one third of the patients showed an adequate anticoagulation level in more than half of the consultations.

Descriptors: Anticoagulants. Embolism and thrombosis. Hemorrhage. Heart valve prosthesis.

INTRODUÇÃO

Já foi demonstrado em grande número de publicações, que pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas devem ser mantidos continuamente anticoagulados, com objetivo de diminuir o risco de complicações tromboembólicas [1-6].

No Brasil, estudos foram realizados com o objetivo de avaliar complicações em pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas [7-9].

As drogas antivitaminas K estão entre as mais utilizadas no mundo. A warfarina é o anticoagulante mais utilizado com maior frequência na América do Norte, Escandinávia e Reino Unido. A fenprocumona é usada principalmente em países da Europa continental, dentre estes, a Alemanha [10].

O exame do tempo de protrombina (TP) é sensível às reduções dos fatores de coagulação II, VII e X. O modelo de calibração RNI (razão de normatização internacional), adotado em 1982, é desde então utilizado para reportar de forma padronizada os resultados do TP, medidos com a tromboplastina de uso em cada laboratório [11].

Segundo Bussey [12], a literatura disponível informa que as taxas de tromboembolismo e sangramento importante, em pacientes com próteses valvares cardíacas, poderiam ser reduzidas de 50% a 90% se a atual terapia anticoagulante fosse otimizada.

A Sétima Conferência do *American College of Chest Physicians* 2004 faz recomendações para anticoagulação oral com drogas antivitaminas K em portadores de prótese valvar cardíaca mecânica, indicando as seguintes condutas na manutenção da RNI: meta de 2,5 com variação entre 2,0 a 3,0 nas próteses St. Jude Medical (bifolheto) em posição aórtica; meta de 3,0, com variação entre 2,5 a 3,5 na posição mitral (disco único e bifolheto) e aórtica de disco único; e meta de

3,0, com variação entre 2,5 e 3,5, associando-se de 75 a 100 mg de aspirina por dia, para próteses tipo gaiola-bola [13].

Cannegieter et al. [14] publicaram trabalho, realizado em quatro clínicas regionais de controle de anticoagulação na Holanda, com o objetivo de determinar a intensidade ideal de anticoagulação profilática em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas, baseando-se nas complicações tromboembólicas e hemorrágicas. Estes autores mostraram menor incidência de tromboembolismo em portadores de próteses aórticas comparados aos portadores de próteses mitrais e aos com as duas próteses, sendo que a ocorrência deste tipo de complicação foi ainda maior nestes últimos.

Lourenço et al. [9] apresentaram estudo em 100 pacientes em uso de anticoagulação oral por várias indicações, sendo que apenas seis deles eram portadores de prótese valvar cardíaca mecânica. Neste trabalho, foram avaliadas 952 consultas, onde 53% delas estavam dentro da faixa de RNI desejada, 35% abaixo e 12% acima desta faixa.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o nível de anticoagulação e as complicações tromboembólicas ou hemorrágicas em uma coorte de pacientes portadores de valvas protéticas cardíacas mecânicas, acompanhados durante dez anos de forma otimizada por meio de ambulatório específico.

MÉTODOS

O trabalho foi realizado com base nos dados ambulatoriais e registros hospitalares de pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas, acompanhados no Ambulatório de Controle de Anticoagulação do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de

Botucatu-UNESP, no período de dez anos, entre 1 de janeiro de 1993 a 31 de dezembro de 2002. Todos os dados foram colhidos e organizados pelo mesmo pesquisador, que no período também participou no atendimento ambulatorial.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu e aprovado (OF.68/2005-CEP).

A casuística compreende 261 pacientes portadores de prótese mecânicas, sendo 113 na posição aórtica, 125 na mitral e 23 na mitral e aórtica. Foram excluídos do trabalho os pacientes em que não foi possível a obtenção de dados suficientes ou confiáveis para o estudo.

Participaram 135 mulheres e 128 homens. Média de idade para mulheres de 40,60 anos e para os homens de 41,04 anos.

No grupo G1, encontraram-se 172 pacientes (65,9% dos pacientes) e, no grupo G2, 89 pacientes (34,1% dos pacientes).

Os modelos das próteses valvares mecânicas estão relacionados no Quadro 1. Em alguns pacientes, não foi possível a identificação do modelo implantado, porém só foram incluídos no estudo após a comprovação pelos registros hospitalares que se tratavam de próteses mecânicas. Os casos que eventualmente ocorreram dúvidas foram excluídos.

Quadro 1. Modelos de próteses valvares cardíacas mecânicas e sua distribuição segundo a posição.

Modelo	Total	Aórtica	Mitral	Mitro-aórtica
Bicarbon-Sorin	116	40	60	16
St Jude Medical	63	25	23	15
Omnicarbon	32	11	17	4
Omniscience	28	12	15	1
Starr-Edwards	12	12	0	0
Carbomedics	2	2	0	0
Lilliehi-Kaster	2	1	1	0
Edwards	1	0	1	0
Hall-Kaster	1	0	1	0
Mira	1	1	0	0
Não identificadas	26	9	7	10
TOTAL	284	113	125	46

Intervalo desejado da RNI

Consideraram-se os intervalos da RNI desejados em cada consulta, de acordo com as posições das próteses estudadas: prótese aórtica: RNI 2,00-3,50; mitral: RNI 2,50-3,50 e mitro-aórtica: RNI 2,50-3,50.

Tempo de acompanhamento dos pacientes

O estudo abrangeu o período entre 1 de janeiro de 1993 a 31 de dezembro de 2002, variando a duração do acompanhamento para cada paciente. A soma dos períodos considerados foi de 1139,78 anos.

Grupos

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o percentual do total de consultas em que a RNI estava dentro do intervalo desejado para a comparação de ocorrências de complicações:

GRUPO 1 (G1): Composto por pacientes que de 0% a 50,00% das consultas as RNI estavam dentro de intervalo desejado.

GRUPO 2 (G2): Composto por pacientes que de 50,01% a 100,00% das consultas as RNI estavam dentro de intervalo desejado.

Complicações

As complicações foram divididas em tromboembólicas (maior e menor) e hemorrágicas (maior e menor).

Complicação tromboembólica

Todo tipo de complicação em que os registros do paciente permitiram constatar a ocorrência de episódio tromboembólico.

Complicação tromboembólica maior

Episódios graves, que necessitaram tratamento com internação hospitalar, podendo ou não ter deixado sequelas. Tipos de ocorrência: acidente vascular cerebral isquêmico, oclusão arterial aguda em membros, trombose de prótese valvar cardíaca.

Complicação tromboembólica menor

Episódios de pouca gravidade, que permitiram tratamento e acompanhamento ambulatorial. Tipo de ocorrência: ataque isquêmico cerebral transitório.

Complicação hemorrágica

Todo tipo de complicação em que os registros do paciente permitiram constatar a ocorrência de episódio hemorrágico.

Complicação hemorrágica maior

Episódios graves que necessitaram tratamento com internação hospitalar, podendo ou não ter deixado sequelas. Tipos de ocorrência: hematuria intensa, sangramento muscular em MMII (hematomas), sangramento vaginal (uterino), hemoperitônio, hemopericárdio, hemorragia digestiva alta, acidente vascular cerebral hemorrágico, enterorragia, hematoma retroperitonal e sangramento grave em língua.

Complicação hemorrágica menor

Episódios de pouca gravidade que, geralmente, permitiram tratamento e acompanhamento ambulatorial. Tipos de ocorrência: equimoses, epistaxe, hematuria, sangramento vaginal, sangramento discreto nas fezes, sangramento ocular discreto, hemoptise discreta, sangramento gengival, hematoma em incisão cirúrgica de implante de marcapasso, sangramento gástrico discreto.

Elevação exacerbada da RNI

Consultas ambulatoriais em que foram constatados RNI igual ou maior a 7,0, sem sangramento efetivo, porém com potencial risco de sangramento importante.

As complicações foram analisadas em duas formas: 1) *Cálculos e curvas atuariais*, que demonstraram o porcentual de pacientes livres de eventos durante os anos de estudo; 2) *taxas linearizadas de ocorrência de eventos – cálculos de número de eventos pacientes-ano* (número de eventos ocorridos. Um paciente pode ter contribuído para mais de um evento).

Estudo estatístico

Nos cálculos atuariais, empregou-se o programa Cálculos Estatísticos for Windows V. 1.8, desenvolvido por Dr. Domingo Marcolino Braile e Dr. Moacir Fernandes de Godoy e implementado em Power Builder 6.5 por M. Sc. Djalma Domingos da Silva. Para construção das curvas atuariais foi utilizado o programa Microsoft Excel.

RESULTADOS

A Figura 1 demonstra a distribuição, em intervalos, do número de consultas de acordo com a RNI (Razão de Normalização Internacional) do TP (Tempo de Protrombina), obtida no Ambulatório de controle de Anticoagulação da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, no período entre 1 de janeiro de 1993 e 31 de dezembro de 2002, no total de 9714 consultas avaliadas. Pode-se observar na figura, que na maioria das consultas a RNI esteve no intervalo 2,0-3,5, adequado para anticoagulação dos pacientes com próteses valvares aórticas. Para os pacientes com próteses mitrais e mitro-aórticas, mesmo excluindo as consultas correspondentes ao intervalo da RNI entre 2,0 e 2,49, inadequado para estes pacientes, ainda observamos um

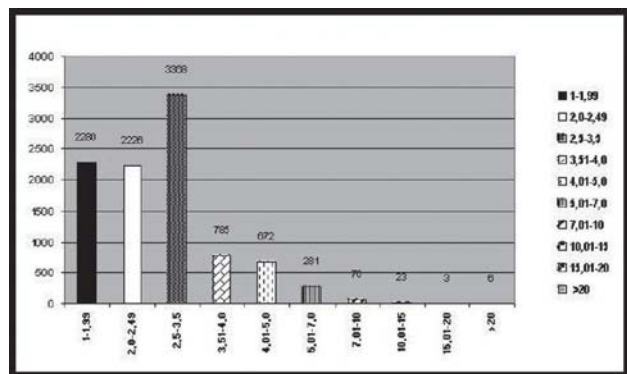


Fig. 1 - Número de consultas de acordo com o intervalo da RNI; eixo das ordenadas: intervalos do tempo de protrombina em RNI; eixo das abscissas: número de consultas

grande número de consultas dentro do intervalo 2,50-3,50 representado pela maior coluna do gráfico e satisfatório para todos pacientes em acompanhamento.

O comportamento dos pacientes livres de qualquer tipo de evento dos grupos G1 e G2 está apresentado na Figura 2.

A Figura 3 apresenta o comportamento dos pacientes livres de eventos tromboembólicos e hemorrágicos, incluindo os com exacerbação elevada da RNI.

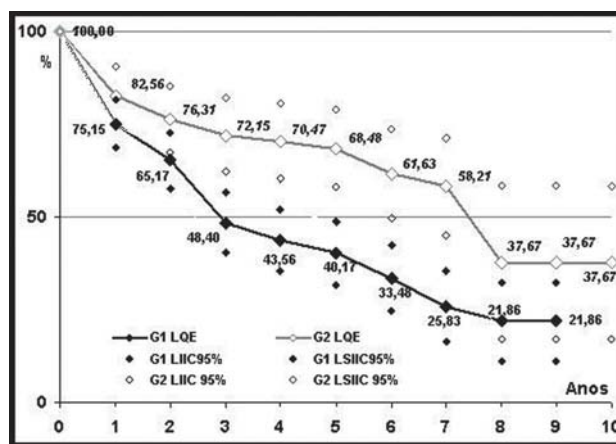


Fig. 2 - Curvas atuariais e pontos de limites superior e inferior do intervalo de confiança de 95%, de acordo com os conjuntos de grupos (G1 e G2); Livres de qualquer evento – LQE. Siglas: Limite inferior do intervalo de confiança 95% - LIIC 95%; Limite superior do intervalo de confiança 95% - LSIC 95%. Os números próximos aos pontos de inflexão das curvas são referentes ao porcentual de pacientes livre de eventos naquele momento

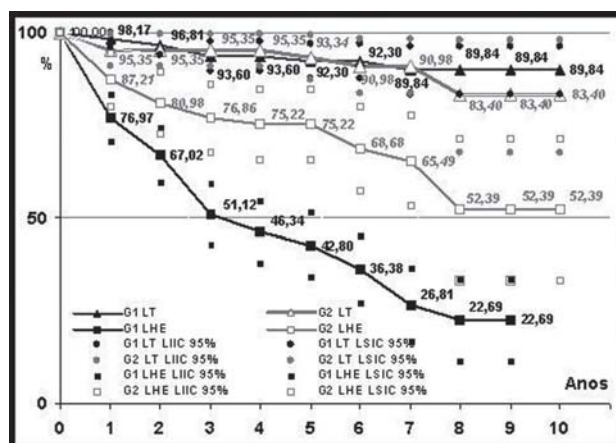


Fig. 3 - Curvas atuariais e pontos de limites superior e inferior do intervalo de confiança de 95%, de acordo com os conjuntos de grupos (G1 e G2); Livres de eventos tromboembólicos e hemorrágicos ou elevação exacerbada da RNI – LHE. Limite inferior do intervalo de confiança 95% - LIIC 95%; Limite superior do intervalo de confiança 95% - LSIC 95%. Os números próximos aos pontos de inflexão das curvas são referentes ao porcentual de pacientes livre de eventos naquele momento

As Figuras 4 e 5 apresentam o comportamento dos pacientes dos grupos 1 e 2, quanto aos eventos tromboembólicos maiores e menores.

A Figura 6 apresenta o comportamento dos pacientes do grupo 1 e 2 quanto à ocorrência de eventos hemorrágicos maiores. Os eventos hemorrágicos menores, incluindo ou não os aumentos exacerbados da RNI, estão apresentados na Figura 7.

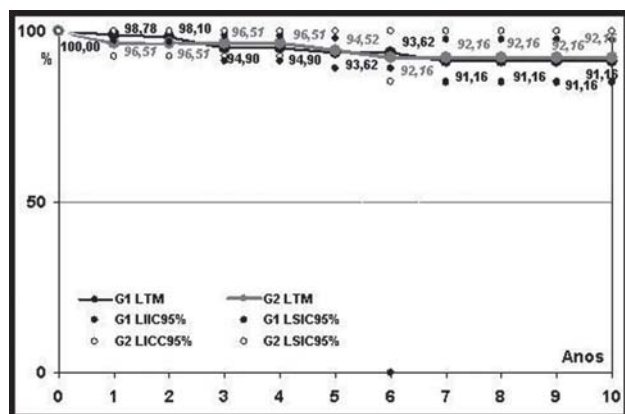


Fig. 4 - Curvas atuariais e pontos de limites superior e inferior do intervalo de confiança de 95%, de acordo com os conjuntos de grupos (G1 e G2); Livres de eventos tromboembólicos maiores – LTM. Limite inferior do intervalo de confiança 95% - LIIC 95%; Limite superior do intervalo de confiança 95% - LSIC 95%. Os números próximos aos pontos de inflexão das curvas são referentes ao percentual de pacientes livre de eventos naquele momento

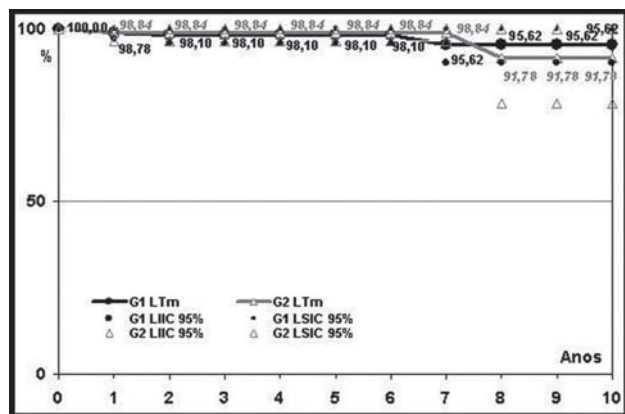


Fig. 5 - Curvas atuariais e pontos de limites superior e inferior do intervalo de confiança de 95%, de acordo com os conjuntos de grupos (G1 e G2) Livres de eventos tromboembólicos menores – LTm; Limite inferior do intervalo de confiança 95% - LIIC 95%; Limite superior do intervalo de confiança 95% - LSIC 95%. Os números próximos aos pontos de inflexão das curvas são referentes ao percentual de pacientes livre de eventos naquele momento

Os percentuais de pacientes dos grupos 1 e 2, com os respectivos erros padrão e limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, correspondentes aos diferentes tipos de complicações estudadas, estão apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3.

As taxas linearizadas por 100 pacientes/ano da ocorrência das deferentes complicações estudadas estão apresentadas na Tabela 4.

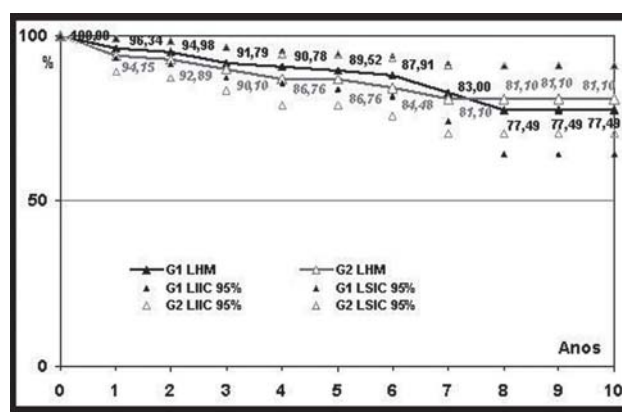


Fig. 6 - Curvas atuariais e pontos de limites superior e inferior do intervalo de confiança de 95%, de acordo com os conjuntos de grupos (G1 e G2); Livres de eventos hemorrágicos maiores (LHM). Limite inferior do intervalo de confiança 95% - LIIC 95%; Limite superior do intervalo de confiança 95% - LSIC 95%. Os números próximos aos pontos de inflexão das curvas são referentes ao percentual de pacientes livre de eventos naquele momento

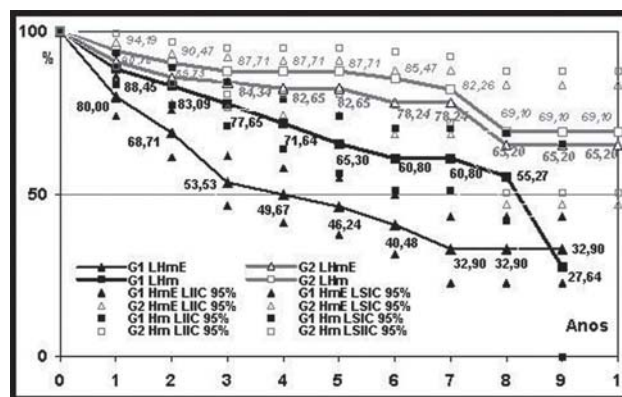


Fig. 7 - Curvas atuariais e pontos de limites superior e inferior do intervalo de confiança de 95%, de acordo com os conjuntos de grupos (G1 e G2); Livres de eventos hemorrágicos menores ou elevação exacerbada da RNI (LHmE) e Livres de eventos hemorrágicos menores (LHm). Limite inferior do intervalo de confiança 95% - LIIC 95%; Limite superior do intervalo de confiança 95% - LSIC 95%. Os números próximos aos pontos de inflexão das curvas são referentes ao percentual de pacientes livre de eventos naquele momento

Tabela 1. Dados atuariais de acordo com os conjuntos de grupos (G1 e G2)

G1												
Anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC95%		
	LQE	LT	LHE	LQE	LT	LHE	LQE	LT	LHE	LQE	LT	LHE
1	75,15	98,17	76,97	3,36	1,05	3,28	68,58	96,12	70,55	81,74	100,00	83,39
2	65,17	96,81	67,02	3,78	1,41	3,73	57,77	94,06	59,71	72,57	99,56	74,33
3	48,40	93,60	51,12	4,17	2,08	4,16	40,23	89,52	42,97	56,57	97,68	59,27
4	43,56	93,60	46,34	4,28	2,08	4,28	35,18	89,52	37,95	51,94	97,68	54,73
5	40,17	92,30	42,99	4,37	2,43	4,39	31,61	87,54	34,39	48,73	97,06	51,59
6	33,48	92,30	36,38	4,55	2,43	4,60	24,56	87,54	27,36	42,20	97,06	45,40
7	25,83	89,84	26,81	4,86	3,39	5,00	16,30	83,20	17,01	35,36	96,48	36,61
8	21,86	89,84	22,69	5,50	3,39	5,69	11,07	83,20	11,55	32,36	96,48	33,83
9	21,86	89,84	22,69	5,50	3,39	5,69	11,07	83,20	11,55	32,36	96,48	33,83
10	-	89,84	-	-	3,39	-	-	83,20	-	-	96,48	-

G2												
Anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC95%		
	LQE	LT	LHE	LQE	LT	LHE	LQE	LT	LHE	LQE	LT	LHE
1	82,56	95,35	87,21	4,09	2,27	3,60	74,59	90,90	80,15	90,58	99,80	94,27
2	76,31	95,35	80,98	4,64	2,27	4,29	67,21	90,90	72,57	85,41	99,80	89,39
3	72,15	95,35	76,86	4,97	2,27	4,68	62,41	90,90	67,68	81,89	99,80	86,04
4	70,47	95,35	75,22	5,13	2,27	4,86	60,41	90,90	65,69	80,53	99,80	84,75
5	68,48	93,34	75,22	5,36	2,98	4,86	57,98	87,50	65,69	78,98	99,18	84,75
6	61,63	90,98	68,68	6,11	3,73	5,72	49,66	83,68	57,47	73,60	98,28	79,89
7	58,21	90,98	65,49	6,66	3,73	6,28	45,16	83,68	53,18	71,26	98,28	77,80
8	37,67	83,40	52,39	10,47	8,02	9,69	17,15	67,68	33,40	58,19	99,12	71,38
9	37,67	83,40	52,39	10,47	8,02	9,69	17,15	67,68	33,40	58,19	99,12	71,38
10	37,67	83,40	52,39	10,47	8,02	9,69	17,15	67,68	33,40	58,19	99,12	71,38

Livres de qualquer evento - LQE , Livres de eventos tromboembólicos - LT e Livres de eventos hemorrágicos ou elevação exacerbada da RNI - LHE. Siglas dos dados atuariais: Porcentual de pacientes livre de eventos - PLE% ; Erro padrão - EP%, Limite inferior do intervalo de confiança 95% - LIIC 95%; Limite superior do intervalo de confiança 95% - LSIC 95%.

Tabela 2. Dados atuariais de acordo com os conjuntos de grupos (G1 e G2); Livres de qualquer evento - LQE, Livres de eventos tromboembólicos - LT e Livres de eventos hemorrágicos ou elevação exacerbada da RNI - LHE.

G1									
Anos	PLE%		EP%		LIIC95%		LSIC95%		
	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm	
1	98,78	98,78	0,86	0,86	97,10	97,10	100,00	100,00	
2	98,10	98,10	1,09	1,09	95,97	95,97	100,00	100,00	
3	94,90	98,10	1,89	1,09	91,19	95,97	98,61	100,00	
4	94,90	98,10	1,89	1,09	91,19	95,97	98,61	100,00	
5	93,62	98,10	2,26	1,09	89,19	95,97	98,05	100,00	
6	93,62	98,10	2,26	1,09	89,19	95,97	98,05	100,00	
7	91,16	95,62	3,28	2,67	84,73	90,38	97,59	100,00	
8	91,16	95,62	3,28	2,67	84,73	90,38	97,59	100,00	
9	91,16	95,62	3,28	2,67	84,73	90,38	97,59	100,00	
10	91,16	95,62	3,28	2,67	84,73	90,38	97,59	100,00	

G2									
Anos	PLE%		EP%		LIIC95%		LSIC95%		
	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm	
1	96,51	98,84	1,98	1,16	92,63	96,57	100,00	100,00	
2	96,51	98,84	1,98	1,16	92,63	96,57	100,00	100,00	
3	96,51	98,84	1,98	1,16	92,63	96,57	100,00	100,00	
4	96,51	98,84	1,98	1,16	92,63	96,57	100,00	100,00	
5	94,52	98,84	2,76	1,16	89,10	96,57	99,94	100,00	
6	92,16	98,84	3,56	1,16	85,17	96,57	99,15	100,00	
7	92,16	98,84	3,56	1,16	85,17	96,57	99,15	100,00	
8	92,16	91,78	3,56	6,89	85,17	78,28	99,15	100,00	
9	92,16	91,78	3,56	6,89	85,17	78,28	99,15	100,00	
10	92,16	91,78	3,56	6,89	85,17	78,28	99,15	100,00	

Livres de eventos tromboembólicos maiores - LTM e Livres de eventos tromboembólicos menores - LTm. Siglas: Porcentual de pacientes livre de eventos - PLE% ; Erro padrão - EP%, Limite inferior do intervalo de confiança 95% - LIIC 95%; Limite superior do intervalo de confiança 95% - LSIC 95%.

Tabela 3. Dados atuariais de acordo com os conjuntos de grupos (G1 e G2):

Anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC95%		
	LHM	LHmE	LHm	LHM	LHmE	LHm	LHM	LHmE	LHm	LHM	LHmE	LHm
1	96,34	80,00	88,45	1,47	3,11	2,49	93,47	73,90	83,57	99,21	86,10	93,33
2	94,98	68,71	83,09	1,73	3,69	2,98	91,59	61,48	77,26	98,37	75,94	88,92
3	91,79	53,53	77,65	2,29	4,15	3,42	87,29	45,39	70,95	96,29	61,67	84,35
4	90,78	49,67	71,64	2,48	4,28	3,94	85,92	41,29	63,92	95,64	58,05	79,36
5	89,52	46,24	65,30	2,75	4,41	4,49	84,13	37,59	56,49	94,91	54,89	74,11
6	87,91	40,48	60,80	3,14	4,65	4,88	81,76	31,77	51,24	94,06	49,99	70,36
7	83,00	32,90	60,80	4,48	5,18	4,88	74,26	22,76	51,24	91,90	43,04	70,36
8	77,49	32,90	55,27	6,79	5,18	6,89	64,19	22,76	41,77	90,79	43,04	68,77
9	77,49	32,90	27,64	6,79	5,18	19,85	64,19	22,76	0,00	90,79	43,04	65,54
10	77,49	-	-	6,79	-	-	64,19	-	-	90,79	-	-

Anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC95%		
	LHM	LHmE	LHm	LHM	LHmE	LHm	LHM	LHmE	LHm	LHM	LHmE	LHm
1	94,15	90,70	94,19	2,54	3,13	2,52	89,18	84,56	89,24	99,12	96,84	99,14
2	92,89	85,73	90,47	2,80	3,82	3,21	87,40	78,24	84,18	98,38	93,22	96,76
3	90,10	84,34	87,71	3,34	4,01	3,66	83,55	76,49	80,54	96,65	92,19	94,88
4	86,76	82,65	87,71	3,96	4,27	3,66	78,99	74,29	80,54	94,53	91,01	94,88
5	86,76	82,65	87,71	3,96	4,27	3,66	78,99	74,29	80,54	94,53	91,01	94,88
6	84,48	78,24	85,49	4,47	5,05	4,19	75,72	68,34	77,29	93,24	88,14	93,69
7	81,10	78,24	82,26	5,42	5,05	5,12	70,48	68,34	72,22	91,12	88,14	92,30
8	81,10	65,20	69,10	5,42	9,41	9,55	70,48	46,76	50,38	91,12	83,64	87,82
9	81,10	65,20	69,10	5,42	9,41	9,55	70,48	46,76	50,38	91,12	83,64	87,82
10	81,10	65,20	69,10	5,42	9,41	9,55	70,48	46,76	50,38	91,12	83,64	87,82

Livres de eventos hemorrágicos maiores (LHM), Livres de eventos hemorrágicos menores ou elevação exacerbada da RNI (LHmE) e Livres de eventos hemorrágicos menores (LHm). Siglas: Porcentual de pacientes livre de eventos - PLE%; Erro padrão - EP%, Limite inferior do intervalo de confiança 95% - LIIC 95%; Limite superior do intervalo de confiança 95% - LSIC 95%.

Tabela 4. Distribuição do número de eventos por 100 pacientes/ano, segundo os grupos -G estudados.

		Número de eventos por 100 pacientes/ano - Grupos	
		G1	G2
		708,68 anos	431,10 anos
NTE	Total	25,26	11,37
	Maior	2,40	1,86
	Menor	1,55	1,39
T	Total	0,85	0,47
	Maior	22,86	9,51
H	Maior ou ER	3,25	2,78
	Menor	19,61	6,73
	ER	8,18	4,87
		11,43	1,86

Total de eventos - **TE**; Eventos tromboembólicos - **T**, Eventos hemorrágicos - **H**; com elevação exacerbada da RNI (RNI igual ou maior a 7,0) - **E.R.**.

DISCUSSÃO

Na opinião de Rosendaal [15], o controle de anticoagulação oral deve ser realizado por clínicas especializadas para minimizar os riscos e aperfeiçoar esta prática. Este parecer foi endossado pelo “The American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy” [16].

Chiquette et al. [17] comparam o atendimento convencional (ACV) para controle de anticoagulação, isto é, atendimento regular em consultório e acompanhamento em clínicas especializadas para o controle de anticoagulação (CEA). Nas CEA foram encontradas taxas linearizadas de ocorrência de eventos menores tanto para acidentes tromboembólicos (maiores, menores e fatais), como para episódios hemorrágicos (maiores, menores e fatais).

Witt et al. [18] compararam 3323 pacientes acompanhados por CEA (362 por prótese valvar cardíaca mecânica) e 3322

acompanhados por ACV (370 por prótese valvar cardíaca mecânica) por um período de 6 meses. Esta CEA tem característica a qual a maioria dos acompanhamentos é feita por telefone. Os resultados mostraram que o grupo CEA permaneceu no intervalo de anticoagulação desejado em 63,5% do tempo de acompanhamento, enquanto que, no grupo ACV, a porcentagem correspondente foi de 55,2%. O percentual de consultas em que a RNI foi menor ou igual a 1,5 e maior ou igual a 4,0 foi significativamente menor no grupo CEA que no ACV (15,1% e 20,4%, respectivamente). As taxas lineares de ocorrência para o total de complicações: 3,26 eventos por 100 pacientes-ano em CEA e 5,19 eventos por 100 pacientes-ano em ACV. Os eventos tromboembólicos foram 62% menores nos pacientes acompanhados por CEA que os em ACV, enquanto que nos eventos hemorrágicos maiores, as diferenças não foram significativas entre os dois tipos de acompanhamento. Os autores concluíram que clínicas centralizadas especializadas melhoram a qualidade do controle da anticoagulação oral, reduzindo o risco de ocorrência de complicações.

Acreditamos que os objetivos de um ambulatório (clínica) específico de acompanhamento para anticoagulação oral serão alcançados, na medida em que os pacientes permanecerem a maior parte do tempo com o TP (RNI) dentro de intervalos desejados, ou que o percentual de exames em que o RNI esteja neste intervalo seja cada vez maior. Isto deverá se refletir em menor número de complicações.

Os resultados mostram (Figuras 2 a 7) que o grupo com melhor controle de anticoagulação (G2) apresentaram maior porcentagem dos pacientes livres de qualquer evento (LQE) e de eventos hemorrágicos ou elevação exacerbada da RNI (LHE) do que o grupo onde a qualidade de controle foi menos eficiente (G1). Para os pacientes livres de eventos tromboembólicos (LT), no entanto, a diferença foi discreta e ficou limitada aos dois últimos anos de acompanhamento. Ao analisarmos as curvas dos pacientes livres de eventos tromboembólicos maiores (LTM) e menores (LTm) separadamente (Figuras 4 e 5), notamos que as diferenças entre G1 e G2 foram mínimas ou inexistentes.

O número relativamente baixo de eventos tromboembólicos pode ter sido um fator que dificultou a comparação entre grupos. Quanto aos pacientes livres de eventos hemorrágicos maiores (LHM), os grupos G1 e G2, nos anos iniciais do acompanhamento, tiveram comportamento semelhante, mas nos anos finais, o percentual de pacientes livres destes eventos foi menor em G1 (Figura 6). Já as curvas dos pacientes livres de eventos hemorrágicos menores ou com elevação exacerbada da RNI (LHmE) e dos pacientes livres de hemorragias menores (LHm) mostram que esta diferença (menor percentual de eventos em G2) ocorreu de forma marcante em praticamente todo o período de seguimento (Figura 7).

A taxa linear de ocorrência para o total de eventos em

G1 foi mais que o dobro que a de G2. Também para os eventos tromboembólicos com suas subdivisões (total de eventos tromboembólicos: TMm; eventos tromboembólicos maiores: TM e menores: Tm) e hemorrágicos com suas subdivisões (hemorrágicos ou com elevação exacerbada da RNI: HP; hemorrágicos maiores: HM; menores ou com elevação exacerbada da RNI: HmE; menores: Hm e elevação exacerbada da RNI: ER), as taxas de ocorrência foram mais elevadas em G1 (Tabela 4).

CONCLUSÃO

Concluimos que, embora em mais de 50% do total das consultas realizadas no ambulatório a RNI estivesse dentro do intervalo desejado, quando se analisam os pacientes, pouco mais de um terço deles permaneceram em anticoagulação considerada estável, isto é com RNI dentro do intervalo desejado em mais de 50% de suas consultas, sendo que os pacientes mais estáveis apresentaram menor número de complicações. Observamos ainda que, mesmo por meio de ambulatório especializado, com boa adesão ao tratamento, atendimento agilizado e fornecimento do anticoagulante quando necessário, é difícil obter o controle ideal de anticoagulação.

Este estudo mostra que o controle dos pacientes anticoagulados é complexo e sugere que seria interessante criar, no Brasil, centros de controle de pacientes anticoagulados distribuídos regionalmente, como já existe em outros países.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos profissionais do Laboratório e Ambulatório de Controle de Anticoagulação, e do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

REFERÊNCIAS

1. Björk VO, Henze A. Management of thrombo-embolism after aortic valve replacement with the Björk-Shiley tilting disc valve. Medicament prevention with dicumarol in comparison with dipyridamole - acetylsalicylic acid. Surgical treatment of prosthetic thrombosis. Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1975;9(3):183-91.
2. Fuster V, Pumphrey CW, McGoon MD, Chesebro JH, Pluth JR, McGoon DC. Systemic thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prostheses: a 10-19 year follow-up. Circulation. 1982;66(2 Pt 2):I157-61.

3. Larsen G, Alexander JA, Stanford W. Thromboembolic phenomena in patients with prosthetic aortic valves who did not receive anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1977;23(4):323-6.
4. Limet R, Lepage G, Grondin CM. Thromboembolic complications with the cloth-covered Starr-Edwards aortic prosthesis in patients not receiving anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1977;23(6):529-33.
5. Myers ML, Lawrie GM, Crawford ES, Howell JF, Morris GC Jr, Glaeser DH, et al. The St. Jude valve prosthesis: analysis of the clinical results in 815 implants and the need for systemic anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(1):57-62.
6. Starr A, Bonchek LI, Anderson RP, Wood JA, Chapman RD. Late complications of aortic valve replacement with cloth-covered, composite-seat prostheses. A six-year appraisal. *Ann Thorac Surg.* 1975;19(3):289-300.
7. Braile DM, Ardito RV, Zaiantchick M, Santos JLV, Campos NLKL, Lorga AM, et al. Estudo comparativo entre válvulas biológicas e válvulas mecânicas nas posições mitral ou aórtica até 14 anos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1988;3(3):141-58.
8. Brandão CMA, Pomerantzeff PMA, Cunha CRC, Morales JIE, Puig LB, Stolf NAG, et al. Substituição valvar com próteses mecânicas de duplo folheto. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2000;15(3):227-33.
9. Lourenço DM, Lopes LHC, Vignal CV, Morelli VM. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68(5):353-6.
10. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1227-46.
11. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin J; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation.* 2003;107(12):1692-711.
12. Bussey H. Better delivery of standard antithrombotic care. *Am Heart J.* 2001;141(6):1038-42.
13. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease - native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):457S-82S.
14. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995;333(1):11-7.
15. Rosendaal FR. The Scylla and Charybdis of oral anticoagulant treatment. *N Engl J Med.* 1996;335(8):587-9.
16. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 1995;108(4 Suppl):231S-46S.
17. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med.* 1998;158(15):1641-7.
18. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest.* 2005;127(5):1515-22.