

**Nelson Leonardo Kerdahi Leite de Campos**

**ANÁLISE DO CONTROLE DE ANTICOAGULAÇÃO ORAL  
EM PACIENTES PORTADORES DE PRÓTESES VALVARES  
CARDÍACAS MECÂNICAS POR MEIO DE AMBULATÓRIO  
ESPECIALIZADO. EXPERIÊNCIA DE 10 ANOS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp,  
Programa de Pós-graduação em Bases gerais da Cirurgia para  
obtenção do título de Doutor

**Orientador: Prof. Adj. Marcos Augusto de Moraes Silva.**

Botucatu - SP

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Campos, Nelson Leonardo Kerdahi Leite de.

Análise do controle de anticoagulação oral em pacientes portadores de prótese valvares cardíacas mecânicas por meio de ambulatório especializado. Experiência de 10 anos / Nelson Leonardo Kerdahi Leite de Campos. – 2006.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2006.

Orientador: Marcos Augusto de Moraes Silva

Assunto CAPES: 40102041

1. Trombose 2. Anticoagulantes - Complicações e seqüelas 3.  
Prótese de valva cardíaca

CDD 616.157

Palavras-chave: Anticoagulantes; Embolia e trombose; Hemorragia;  
Prótese de valva cardíaca

A meu pai Nelson, já falecido, que com  
certeza está em paz, com Deus,  
A minha mãe Blanche, pelo apoio e  
carinho , e de forma especial, à minha  
filha Ligia Maria.

Para meu orientador, Prof. Adj. Marcos Augusto de Moraes Silva, pelo exemplo, amizade e apoio de tantos anos.

## AGRADECIMENTOS

No desenvolvimento desta tese, contamos com apoio de muitas pessoas direta e indiretamente, agradecemos a todas, e de forma especial:

\* ao Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, na pessoa do **Prof. Adj. José Eduardo Corrente**, do Departamento de Bioestatística da UNESP - Botucatu, pela orientação da análise estatística.

\* aos colegas da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp em especial ao **Prof. Dr. Rubens Ramos de Andrade**.

\* aos funcionários da Biblioteca da Unesp do Campus de Botucatu em especial às bibliotecárias **Rosemary Cristina da Silva e Selma Maria de Jesus**.

\* a todos os funcionários do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp;

\* ao **Sra. Maria de Lourdes da Rosa Pereira**, pela revisão gramatical do texto;

\* a todos amigos pelo apoio na realização deste trabalho.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ACV:** acompanhamento clínico convencional da anticoagulação.

**ADP:** Adenosina difosfato.

**AE:** átrio esquerdo.

**AM:** auto monitoramento da RNI e da dose de anticoagulante.

**Ao:** Prótese valvar aórtica ou paciente com prótese valvar aórtica.

**C:** número ou porcentagem (ou ambos) de pacientes com complicações.

**CEA:** Clínicas especializadas no controle de anticoagulação.

**CYP2C9:** Citocromo P450 2C9.

**CYP3A4:** Citocromo P450 3A4.

**D:** faixas de dosagem.

**D1:** pacientes em faixa de dosagem D1.

**D1D2:** pacientes nas faixas de dosagem D1 e D2.

**D2:** pacientes em faixa de dosagem D2.

**D3:** pacientes em faixa de dosagem D3.

**D3D4:** pacientes nas faixas de dosagem D3 e D4.

**D4:** pacientes em faixa de dosagem D4.

**EP:** erro padrão.

**FA:** fibrilação atrial.

**FAAE:** fibrilação atrial e/ou átrio esquerdo aumentado.

**Fen:** Fenprocumona.

**G:** grupos.

**G1:** grupo G1.

**G1G2:** grupo G1 mais o grupo G2.

**G2:** grupo G2.

**G3:** grupo G3.

**G3G4:** grupo G3 mais o grupo G4.

**G4:** grupo G4.

**GELIA:** *German Experience With Low Intensity Anticoagulation.*

**H:** eventos hemorrágicos; ou número e porcentagem de pacientes com complicações hemorrágicas.

**HM:** eventos hemorrágicos maiores.

**Hm:** eventos hemorrágicos menores.

**HMm:** eventos hemorrágicos maiores ou menores.

**HmP:** eventos hemorrágicos menores ou potencialmente hemorrágicos.

**HP:** evento hemorrágicos ou potencialmente hemorrágicos.

**L:** número ou porcentagem (ou ambos) de pacientes livres de complicações.

**LHM:** livres de evento hemorrágico maior.

**LHm:** livres de evento hemorrágico menor.

**LHmP:** livres de evento hemorrágico menor ou potencialmente hemorrágico.

**LHP:** livres de evento hemorrágico ou potencialmente hemorrágico.

**LIIC95%:** limite inferior de intervalo de confiança 95%.

**LQE:** livres de qualquer evento.

**LSIC95%:** limite inferior de intervalo de confiança 95%.

**LT:** livres de evento tromboembólico.

**LTm:** livres de evento tromboembólico menor.

**LTM:** livres de evento tromboembólico maior.

**M:** Prótese valvar mitral ou paciente com prótese valvar mitral.

**MiAo:** Prótese valvar mitral e aórtica ou paciente com próteses valvares mitral e aórtica.

**NTE:** número total de eventos.

**Ph:** eventos potencialmente hemorrágicos.

**PLE%:** porcentagem de pacientes livres de eventos.

**RNI:** Razão de Normatização Internacional (do Tempo de Protrombina).

**T:** eventos tromboembólicos; ou número e porcentagem de pacientes com complicações tromboembólicas.

**TM:** eventos tromboembólicos maiores.

**Tm:** eventos tromboembólicos menores.

**TMm:** eventos tromboembólicos maiores ou menores.

**TP:** Tempo de Protrombina.

**War:** Warfarina.

**mg:** miligramas.

**µg:** microgramas.

**kg:** quilogramas.

**$\chi^2$ :** Teste de Qui-quadrado.



## SUMÁRIO

<b>I.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>II.</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
1.	PACIENTES.....	23
1.1	Número de pacientes.....	23
1.2	Idade e sexo.....	24
1.3	Peso.....	24
1.4	Pacientes excluídos do estudo.....	24
2.	PRÓTESES VALVARES.....	25
3.	O AMBULATÓRIO DE CONTROLE DE ANTICOAGULAÇÃO.....	25
3.1	Rotina do ambulatório.....	25
3.2	Coleta de dados do ambulatório.....	27
3.2.1	Estudo estatístico.....	28
4.	INTERVALO DESEJADO DA RNI.....	28
5.	TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES.....	28
6.	GRUPOS.....	28
6.1	Grupo e posição da(s) prótes(es).....	29
6.1.1	Estudo estatístico.....	29
7.	ANTICOAGULANTES .....	29
7.1	Tipo de anticoagulante.....	29
7.2	Dose média/peso e faixas de dosagem (D).....	29
7.3	Comparação entre Fenprocumona e Warfarina em cada faixa de dosagem.....	30
7.3.1	Estudo estatístico.....	30
7.4	Faixas de dosagem e posição da(s) próteses.....	30
7.4.1	Estudo estatístico.....	31
7.4.2	Teste Exato de Fisher.....	31
7.5	Faixas de dosagem e distribuição por grupos.....	31
7.5.1	Estudo estatístico.....	31
8.	COLETA DE DADOS EM REGISTROS HOSPITALARES.....	32
9.	FIBRILAÇÃO ATRIAL E AUMENTO DE ÁTRIO ESQUERDO.....	32
10.	COMPLICAÇÕES.....	33
10.1	Presença ou ausência de complicações nos pacientes.....	33
10.1.1	Tipo de complicações.....	33
10.1.2	Número de pacientes quanto á presença, ausência e o tipo de complicação.....	34
10.1.3	Quanto à posição da(s) prótese(s).....	35
10.1.3.1	Estudo estatístico.....	35
10.1.4	Quanto à distribuição por grupos.....	35
10.1.4.1	Estudo estatístico.....	35
10.1.5	Quanto à posição da(s) prótese(s) e a distribuição por grupos.....	36
10.1.5.1	Estudo estatístico.....	36
10.1.6	Quanto ao tipo de droga anticoagulante utilizada.....	36
10.1.6.1	Estudo estatístico.....	36
10.1.7	Quanto às faixas de dosagem de droga.....	37
10.1.7.1	Estudo estatístico.....	37
10.1.8	Quanto à presença de fibrilação atrial e/ou aumento do átrio esquerdo .....	37
10.1.8.1	Estudo estatístico.....	37
10.2	Complicações – cálculos e curvas atuariais.....	38
10.2.1	Divisão de pacientes segundo á ocorrência de complicações, para o estudo atuarial.....	38
10.2.2.	Cálculos atuariais.....	39
10.2.3.	Estudos atuariais realizados.....	39
10.2.3.1	Complicações.....	39
10.2.3.2	Complicações e posição da(s) prótese(s).....	40
10.2.3.3	Complicações e grupos.....	40
10.2.3.4	Complicações e tipo de droga anticoagulante.....	40
10.2.3.5	Complicações e doses de anticoagulante.....	41
10.2.3.6	Complicações e presença de fibrilação atrial e/ou aumento de átrio esquerdo.....	41

10.3.	Complicações – taxas linearizadas de ocorrência de eventos.....	42
10.3.1	Divisão por tipo de eventos.....	42
10.3.2	Cálculos do número de eventos pacientes-ano.....	43
10.3.2.1	Complicações.....	43
10.3.2.2	Complicações e posição da(s) prótese(s).....	43
10.3.2.3	Complicações e grupos.....	43
10.3.2.4	Complicações e tipo de droga anticoagulante.....	43
10.3.2.5	Complicações e doses de anticoagulante.....	43
10.3.2.6	Complicações e presença de fibrilação atrial e/ou aumento de átrio esquerdo.....	44
<b>III.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
1.	INTERVALOS DE RNI - CONSULTAS.....	46
2.	PACIENTES E POSIÇÃO DA(S) PRÓTESE(S).....	47
2.1	Posição da(s) prótese(s) - consultas - intervalos de RNI.....	48
3.	DIVISÃO POR GRUPOS.....	49
4.	POSIÇÃO DA(S) PRÓTESE(S) - DIVISÃO POR GRUPOS.....	51
5.	ANTICOAGULANTES.....	52
5.1.	Tipo de anticoagulante – consultas e intervalos da RNI.....	53
5.2.	Posição da(s) prótese(s).....	54
5.3.	Faixas de dosagem.....	55
5.3.1	Faixas de dosagem e posição da(s)prótese(s).....	56
5.3.2.	Faixas de dosagem e distribuição por grupos.....	58
6.	FIBRILAÇÃO ATRIAL E AUMENTO DE ÁTRIO ESQUERDO.....	60
7.	COMPLICAÇÕES.....	62
7.1	Número de pacientes com complicações.....	62
7.1.1	Quanto à posição da(s) prótese(s) .....	62
7.1.2.	Quanto à distribuição por grupos.....	65
7.1.2.1	Quanto posição da(s) prótese(s) e a distribuição por grupos.....	67
7.1.3	Quanto ao tipo de anticoagulante.....	73
7.1.3.1	Quanto ao tipo de anticoagulante e às faixas de dosagem de droga.....	75
7.1.4.	Quanto à presença de fibrilação atrial e/ou aumento do átrio esquerdo.....	79
7.2	Estudo atuarial.....	81
7.2.1	Complicações no total de pacientes.....	81
7.2.2.	Complicações e posição da(s) prótese(s).....	84
7.2.3.	Complicações e grupos.....	89
7.2.4.	Complicações e tipo de anticoagulante.....	92
7.2.4.1	Complicações -tipo de anticoagulante e faixas de dosagem.....	95
7.2.5.	Complicações e presença de fibrilação atrial e/ou aumento de átrio esquerdo.....	98
7.3.	Freqüências linearizadas de ocorrência de eventos.....	101
7.3.1.	Complicações no total de pacientes.....	102
7.3.2.	Complicações e posição da(s) prótese (s).....	103
7.3.3.	Complicações e grupos.....	103
7.3.4.	Complicações e tipo de anticoagulante.....	104
7.3.4.1	Complicações - tipo de anticoagulante e faixas de dosagem.....	104
7.3.5.	Complicações e presença de fibrilação atrial e/ou aumento de átrio esquerdo.....	105
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>106</b>
1.	CONSULTAS NO AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO - POSIÇÃO DAS PRÓTESES	107
2.	DIVISÃO POR GRUPOS.....	110
3.	DROGAS ANTICOAGULANTES.....	111
4.	FIBRILAÇÃO ATRIAL E AUMENTO DE ÁTRIO ESQUERDO.....	117
5.	COMPLICAÇÕES.....	118
5.1	Total de Complicações .....	120
5.2	Complicações e posição da(s) prótese(s).....	125
5.3	Complicações e grupos.....	132
5.4	Complicações - tipo de anticoagulante e faixas de dosagem.....	139
5.5	Complicações e presença de fibrilação atrial e/ou aumento de átrio esquerdo.....	145
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	146
<b>V.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>148</b>

<b>VI.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>153</b>
<b>VII.</b>	<b>RESUMO.....</b>	<b>169</b>
<b>VIII.</b>	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>171</b>
<b>IX.</b>	<b>ANEXO.....</b>	<b>173</b>
<b>1.</b>	<b>APROVAÇÃO PELO COMITÉ DE ÉTICA E PESQUISA.....</b>	<b>174</b>

## 1 - INTRODUÇÃO

---

## INTRODUÇÃO

Os pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas estão sujeitos a complicações como os acidentes tromboembólicos. Nestes pacientes, a terapia com anticoagulante oral é necessária durante toda vida, visando à prevenção dos acidentes tromboembólicos desencadeados pela presença da prótese.

As condições para formação do trombo, como descrito na tríade de Virchow, são: mudanças nas paredes dos vasos sanguíneos e coração; mudanças nos padrões do fluxo sanguíneo; e mudanças nos constituintes do sangue, com lesão e ativação humoral e celular. As mudanças nas paredes dos vasos sanguíneos e coração resultam na liberação de agentes quimioestáticos e fatores liberadores de plaquetas, bem como a exposição da membrana basal trombogênica e tecido fibroelástico. O sangue possui propriedades intrínsecas, como sua viscosidade, que determinam sua habilidade de fluir nos vasos e coração. A alteração da viscosidade sanguínea juntamente com a presença de locais com aumento da resistência ao fluxo e turbilhonamento promovido por estenoses e bifurcações promovem situações favoráveis à trombose (NAVULURI , 2001; BLANN et al., 2002; MAKIN et al., 2002). A troca valvar promove mudanças pela linha de sutura da atriectomia, por lesão endotelial e do endocárdio, pela presença de anel de sutura da prótese e pela exposição de sangue às superfícies de materiais estranhos. A fibrilação atrial, o aumento do átrio esquerdo, a redução do débito cardíaco e a indução do fluxo turbulento com estresse resultante da prótese valvar geram alteração nos padrões de fluxo que estimulam células e fatores de ativação relacionados à coagulação sanguínea. (TIEDE et al., 1998).

Lesões plaquetárias causam aumento dos níveis séricos de produtos de liberação de plaquetas, com o fator 4 plaquetário, beta-tromboglobulina e tromboxane A, nos pacientes com prótese valvares cardíacas. As forças de estresse por turbulência excedem facilmente o

limiar de lesão - ativação para elementos figurados e plaquetas. As múltiplas áreas de estagnação e fluxo reverso presentes nas próteses valvares, aprisionam plaquetas lesadas e fatores ativados relacionados à coagulação, levando a condições ideais para formação de trombos com possibilidade de embolização.

O tromboembolismo nos pacientes com próteses valvares cardíacas está associado com a friabilidade do trombo, a flutuações no nível de anticoagulação e ao efeito da prótese.

Com relação à friabilidade do trombo, notamos que sua textura é determinada pela condição do fluxo sanguíneo, velocidade de crescimento, proteínas estabilizadoras e grau de organização. Em condições de fluxo rápido (arterial) ocorre aumento do número de plaquetas e fibrina na organização do trombo, com poucos eritrócitos emaranhados, sendo o coágulo formado lentamente. O fator XIII liga-se facilmente às fibras do trombo, formando um coágulo firme, inelástico e resistente à fibrinólise. Nas condições em que o fluxo é lento (venoso ou intra atrial) encontra-se menor quantidade de fibrina, menos plaquetas e mais eritrócitos, e o trombo é formado mais rapidamente. O fator XIII está mais escasso, devido ao maior espaçamento das moléculas nas fibras, formando-se, portanto, um trombo vermelho, friável e móvel, mais susceptível à embolia.

A ocorrência de oscilações temporárias na anticoagulação leva ao maior risco de embolia, pois o trombo se forma mais facilmente. Quando ocorrem quedas de anticoagulante a níveis sub-terapêuticos, seguido de aumentos para os níveis desejados, o trombo se torna menos aderente à superfície da valva, podendo embolizar mais facilmente (MADRAS et al., 1980).

Em pacientes com próteses valvares cardíacas, os trombos, em sua maioria, são formados no anel de sutura, no local de maior crescimento tecidual, em direção à abertura valvar, podendo resultar em embolia. Em próteses de gaiola, o trombo poderá se formar, também, no ápex da gaiola. Com o repetido impacto da bola, pedaços do trombo podem se

soltar, causando episódios embólicos de repetição, sendo que, neste tipo de prótese, a trombose com imobilização da bola é menos comum. Nas próteses de disco único ou de duplo folheto entretanto, o trombo pode se estender para os locais de suporte e articulações, causando o seu travamento, sendo a embolia menos freqüente (ACAR et al.,1984; METZDORFF et al.,1984; BJÖRK et al.,1988).

Os pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas necessitam anticoagulação contínua com objetivo de diminuir o risco de acidentes tromboembólicos, como foi demonstrado em muitas publicações. (BJÖRK & HENZE, 1975; STARR et al.,1975; STEIN et al., 1976; LARSEN et al.,1977; LIMET et al., 1977, MOGGIO et al., 1978; FUSTER et al., 1982; RIBEIRO et al., 1986; MYERS et al., 1989).

As drogas anti-vitamina K permanecem no grupo das mais utilizadas no mundo. A Warfarina é o anticoagulante oral mais estudado e o mais utilizado na América do Norte, Escandinávia e no Reino Unido. O uso da Fenprocumona acontece principalmente em países da Europa continental, dentre estes, a Alemanha. (UFER, 2005).

Na década de 1920, em regiões da América do Norte (North Dakota e Alberta, Canadá), cabeças de gado começaram a apresentar sangramento até a morte, após ingestão de feno constituído de algumas variedades de trevo doce, usado para alimentar os animais (passando este fato a ter a denominação de “a doença do trevo doce do gado”). No início da década de 1930, já se sabia que isso acontecia pela presença de componente da dieta com determinado tipo de feno, que interferia com o processo de coagulação. Em junho de 1939, a equipe do Wisconsin Alumni Research Foundation (em Madison, Wis – EUA) isola o Dicumarol, substância que foi a responsável pelo sangramento nos animais. Em 1941, já se encontrava disponível a versão sintética do Dicumarol (LINK, 1959).

O nome *Warfarin* (W: Wisconsin; A: Alumni; R: Research; F: Foundation; acrescido do sufixo “arin”) foi dado por Karl Paul Link, para outra versão sintética do Dicumarol,

obtida em 1948, para ser usada inicialmente como raticida. Após 1951, passa a ter uso clínico em humanos (*Coumadin Sodiun*), e é 5 a 10 vezes mais potente que o composto original (LINK, 1959).

O efeito anticoagulante da Warfarina ocorre pela interferência na interconversão cíclica da vitamina K e seu epóxido 2,3 (vitamina K epóxido). A vitamina K é um cofator para carboxilação dos resíduos de glutamato para gama-carboxiglutamato (Gla) nas porções N-terminais das proteínas vitamina K-dependentes. Essas proteínas, nas quais se incluem os fatores de coagulação II, VII, IX e X, requerem gama-carboxilação pela vitamina K para atividade biológica. Por inibir a interconversão cíclica da vitamina K, a Warfarina induz a produção hepática de proteínas parcialmente descarboxilizadas, com atividade coagulante reduzida. (FASCO et al., 1982; CHOONARA et al., 1988; TRIVERDI et al., 1988; FRIEDMAN et al., 1977; HIRSH et al., 2003).

De forma semelhante, a Fenprocumona exibe seu efeito anticoagulante pela inibição da vitamina K epóxi redutase, levando finalmente à depleção funcional dos fatores de coagulação vitamina K dependentes (UFER, 2005).

O efeito antitrombótico da droga anti-vitamina K tem sido atribuído ao seu efeito anticoagulante, o qual é mediado pela redução dos quatro fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Evidências mais recentes, no entanto, têm sugerido que os efeitos anticoagulante e antitrombótico podem estar dissociados, e que a redução da protrombina e possivelmente do fator X são mais importantes que a redução dos fatores VII e IX para o efeito antitrombótico. Para que a Warfarina exerça o efeito antitrombótico é necessária a redução da protrombina (Fator II) que possui meia-vida relativamente longa, de 60 a 72 hs, comparada com 6 a 24 hs dos outros fatores de coagulação vitamina K dependentes, que são responsáveis pelo efeito anticoagulante mais rápido. No modelo experimental em coelhos com fator tecidual induzindo coagulação intravascular, desenvolvido por Zivelin et al. (1993),



o efeito protetor da Warfarina foi, principalmente, em consequência da diminuição dos níveis de protrombina. Patel et al. (1996) demonstraram que coágulos formados pelo plasma do cordão umbilical continham cerca de metade da concentração de protrombina que os formados no plasma de adultos controles, gerando, significativamente, menos fibrinopeptídeo A que o plasma materno. O fato de que a Warfarina exerce seu efeito antitrombótico consiste nas observações que a trombina ligada aos coágulos é um importante mediador do crescimento do coágulo e que a redução dos níveis de protrombina diminui a quantidade de trombina gerada e ligada à fibrina, reduzindo, portanto, a trombogenicidade (ZIVELIN et al, 1993; PATEL et al.,1996; ANSELL et al., 2004).

O exame do tempo de protrombina (TP) é sensível às reduções dos fatores II, VII, e X. Durante os primeiros dias da terapia com a Warfarina, o TP reflete principalmente a redução do fator VII, que possui meia-vida de aproximadamente 6 horas. A seguir, ocorre a redução dos fatores X e II contribuindo para o aumento do TP.

A determinação da intensidade ideal de anticoagulação gerou controvérsia devido à marcada variabilidade de resposta das diferentes trombolastinas utilizadas nos laboratórios. Trombolastinas individuais diferem na sua responsividade aos fatores VII e X pela Warfarina. (POLLER & TABERNER, 1982; HIRSH, 1994). O TP é aumentado enquanto diminui a atividade dos fatores VII e X. Para cada nível específico de atividade de anticoagulação, o TP é maior quanto mais responsiva for a trombolastina. Por isso, uma redução maior nos fatores de coagulação dependentes de vitamina K é necessária antes de ser detectada por uma trombolastina menos responsiva, em comparação a outra onde a resposta é maior.

No século XX, durante a década de 80, procurou-se padronizar os valores da intensidade de anticoagulação. Um Índice Internacional de Sensibilidade (IIS ou ISI, na língua inglesa) foi estabelecido como medida da responsividade de cada trombolastina para reduções dos

fatores de coagulação vitamina K-dependentes. Em 1982, a Organização Mundial de Saúde designou o IIS de 1,0 com referência padrão para tromboplastina de tecido cerebral humano. Quanto maior o IIS, menos responsiva é a tromboplastina às reduções dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes. As tromboplastinas recomendadas devem ter valores de IIS próximos de 1,0. (TIEDE et al., 1988).

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. (HIRSH et al., 2003).

Segundo Bussey (2001), a literatura disponível informa que as taxas de tromboembolismo e sangramento importante, em pacientes com próteses valvares cardíacas poderiam ser reduzidas de 50% à 90% se a atual terapia anticoagulante fosse otimizada. Para o autor, existem quatro razões para que estes pacientes não recebam tratamento devido. Primeira, o intervalo adequado dos valores da RNI, para a maioria dos pacientes, é incerto. Segunda, os riscos e benefícios da terapia antiplaquetária ainda não estão claros. Terceira, o manuseio da anticoagulação é ineficiente para manter o controle da RNI. Finalmente, os resultados laboratoriais da RNI não são prontamente disponíveis ou confiáveis.

A Sétima Conferência em Terapia Antitrombótica e Trombolítica do *American College Of Chest Physicians* de 2004 estabelece recomendações para o uso de anticoagulantes orais em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas (SALEM et al., 2004).

Existem apenas pequenas diferenças entre os *guidelines* norte americanos e europeus para os portadores de prótese valvares cardíacas mecânicas, sendo que na Europa existe tendência para se manterem as metas e intervalos da RNI ligeiramente mais elevados (GOLDSMITH et al., 2002).

Fatores que limitam a qualidade dos dados disponíveis dos intervalos das RNI, incluem o erro na estratificação de risco dos pacientes, emprego do TP ao invés da RNI e uso da

análise da intenção de tratamento, sem considerar a intensidade de anticoagulação realmente atingida.

Muitos estudos não consideram fatores que influenciam a trombogenicidade, como: estrutura (tipo) da prótese, localização e presença de mais de uma prótese e presença de comorbidades (BUSSEY, 2001).

A associação de antiagregantes plaquetários aos anticoagulantes orais é discutida na literatura. Turpie et al. (1993) relatam que a adição de aspirina ao fármaco anti-vitamina K reduz significativamente os acidentes tromboembólicos maiores e morte, quando comparado ao uso de anti-vitamina K isoladamente, e causa pequeno e não significante aumento de sangramentos graves. Neste estudo as medidas da RNI estiveram dentro do intervalo desejado somente em 40% das consultas. No entanto, Cannegieter et al. (1995), em estudo que só empregou anti-vitamina K, com a RNI permanecendo na faixa desejada em 61% das vezes, obteve menos da metade das complicações encontradas no estudo de Turpie et al. (1993). Levando-se em conta os problemas inerentes à comparação de dois estudos, ainda não está claro se a adição de aspirina à anti-vitamina K promove melhores resultados que o uso do anti-vitamina K isoladamente (com melhor controle da RNI), nos portadores de próteses alvares cardíacas.

Segundo relato de Chiquete et al.(1988), há meio século Askey e Cherry afirmaram que “o sucesso do tratamento com anticoagulantes depende essencialmente da tríade : um médico vigilante, um paciente cooperativo e um laboratório prontamente disponível e confiável”.

Alguns estudos encontrados na literatura demonstram que os pacientes portadores das próteses valvares cardíacas, recebendo anticoagulantes orais, acompanhados por clínicas ou ambulatórios especializados em controle de anticoagulação, podem apresentar redução de 50% a 90% de complicações relevantes, quando comparados aos pacientes seguidos de modo usual, isto é, de forma independente pelos seus médicos. (GARABEDIAN-RUFALO et al.,

1985; CORTELAZZO et al.,1993; CHIQUETE et al., 1988; PUBENTZ et al., 1998; WITT et al., 2005). Os estudos apresentados por Wilt et al. (1995) e Chiquete et al. (1998); mostram redução significativa de gastos quando os pacientes em uso de anti-vitamina K são acompanhados por serviço de anticoagulação especializado.

Na maioria das situações, o controle de anticoagulação em consultório médico particular, o exame de TP é solicitado, sendo colhido em outro dia, em laboratório externo à clínica e o resultado avaliado pelo médico após um ou mais dias. Esta combinação de fatores determina um atraso que eleva, significativamente, o risco de tromboembolismo ou sangramento.

Cannegieter et al. (1994), em estudo de meta-análise sobre anticoagulação, encontraram 180 trabalhos publicados entre 1985 e 1992, sendo que apenas 46 puderam ser utilizados segundo o critério então empregado. Os autores enfatizam que, mesmo nos estudos selecionados, faltavam muitas informações importantes. Em apenas cinco trabalhos foi estabelecido o intervalo de RNI desejada, em outros, este intervalo não foi sequer referido. Informações sobre controle de tratamento, como a porcentagem do tempo em que os pacientes permaneceram dentro do intervalo desejado, foram apenas esporadicamente referidas. Por esses motivos, estes autores afirmam que os resultados apresentados nesta meta-análise, não puderam estar relacionados aos níveis de anticoagulação, e que esta considerável falta de dados elementares, provavelmente, reflete o fato de que, em muitos centros, a monitorização da anticoagulação não tem recebido a atenção merecida. Constatamos que, também, na literatura científica mais recente, os progressos em estudos nesta área têm ocorrido de forma parcial, isto é, em apenas alguns aspectos da anticoagulação.

Stein et al. (2001) afirmam que a maioria dos estudos publicados carece de dados que permitam firmar conclusões sobre qual é o melhor regime de prevenção de trombose para cada tipo de paciente portador de prótese valvar cardíaca. Afirmam que muitos estudos não

são randomizados, não possuem grupos-controle e que em boa parte os valores das RNI estão fora das faixas desejados em mais da metade das vezes. Estes autores indicam a necessidade de se intensificar a pesquisa nesta área, apontando as dificuldades e carências de estudos prospectivos.

Estudos prospectivos em profilaxia de trombose nos portadores de próteses cardíacas são escassos. Hering et al. (2005), desenvolveram o *German Experience With Low Intensity Anticoagulation* (GELIA), estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico, que comparou três intensidades diferentes de anticoagulação oral em portadores de próteses valvares cardíacas St. Jude Medical. Os autores comentam que estudo prospectivo e randomizado semelhante não foi realizado previamente.

Acreditamos que a falta de disponibilidade de estudos mais controlados neste assunto se deve ao risco, a complexidade da decisão de se introduzirem mudanças para testar novos caminhos e o tempo para se constatarem os resultados. Para que isso possa ser feito, é interessante reunir o maior número possível de dados sobre o comportamento do esquema de anticoagulação profilática implementado de rotina.

Dentre outros fatores, o controle de anticoagulação está relacionado às particularidades do país e a região onde é feito, às etnias (BUTCHART et al., 2001), ao estado nutricional da população, às comorbidades de caráter regional, ao estágio de desenvolvimento sócio-econômico e cultural, etc.

Assim nos pareceu oportuno desenvolver o presente estudo que foi realizado com base nos dados colhidos no ambulatório para controle de anticoagulação dos pacientes portadores de próteses valvares cardíacas do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no intervalo de dez anos, com os seguintes objetivos: avaliação da resposta à terapêutica profilática dentro das metas desejadas; quantificação das complicações tromboembólicas e hemorrágicas, com estratificação de sua gravidade;

comparação entre dois tipos de anticoagulantes orais utilizados, suas doses e efeitos; influência da posição da prótese, presença de fibrilação atrial e tamanho do átrio esquerdo; e análise da estratégia de anticoagulação adotada.

Acreditamos que este estudo poderá ser útil para vários profissionais como: pesquisadores em controle de anticoagulação, especialistas que trabalham em ambulatório de controle de anticoagulação rotineiramente, cardiologistas que acompanham os pacientes em seu consultório e que, geralmente, não estão habituados à rotina de controle dos ambulatórios especializados, médicos especialistas em saúde pública, clínicos gerais ou outros médicos especialistas que, eventualmente, se deparem com pacientes em uso de anticoagulantes.

## II - PACIENTES E MÉTODOS

---

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Este 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 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, no período de dez anos, entre 01 de janeiro de 1993 a 31 de dezembro de 2002. Todos os dados foram colhidos e organizados pelo mesmo pesquisador.

Este estudo foi aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista – UNESP (anexo 1).

### **1. PACIENTES**

#### **1.1 Número de Pacientes**

Foram incluídos, no estudo, 259 pacientes portadores de prótese aórtica, mitral e mitral e aórtica, Um paciente participou em parte do estudo, primeiramente, como portador de prótese mitral e depois recebeu implante de prótese aórtica, passando daí em diante a ser portador das próteses mitral e aórtica. Outro paciente entrou no estudo com prótese na posição aórtica e, após recebeu prótese na posição mitral, a partir de então considerado, também, como portador de próteses mitral e aórtica. Para efeito de estudos comparativos, consideramos estes dois pacientes como quatro pacientes, por sua mudança quanto à posição da prótese durante o período estudado (um com prótese aórtica, um com mitral, e dois com mitral e aórtica). Para o estudo, temos então o total considerado de 261 pacientes: 113 com prótese aórtica, 125 com mitral e 23 com próteses e mitral e aórtica.

A maioria dos pacientes estudados foram submetidos às cirurgias de implantes de prótese valvar cardíaca no Serviço de Cirurgia Cardíaca da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, sendo apenas 18 operados em outros serviços.



Durante o período estudado, vinte dos pacientes mudaram o tipo dentre os dois anticoagulantes utilizados (Fenprocumona e Warfarina). Para estudo comparativo entre os dois tipos de anticoagulantes e de doses, foi considerado o período de uso de cada anticoagulante pelo mesmo paciente, como se fossem dois pacientes diferentes. Portanto para estes estudos específicos (tipo de droga e dose) teremos o total de 281 pacientes: 64 em uso de Fenprocumona e 217 usando Warfarina.

## **1.2 Idade e Sexo**

Como o estudo faz acompanhamento dos pacientes em um período de tempo, foi considerada de referência para cada paciente, sua idade na data da cirurgia de implante da prótese. A média de idade dos pacientes foi de 40,82 anos.

Participaram 134 mulheres e 127 homens. Média de idade para mulheres de 40,60 anos e para os homens de 41,04 anos.

Os portadores de prótese aórtica apresentaram média de idade de 41,81 anos, mitral 40,99 anos e os com mitral e aórtica 34,96 anos.

## **1.3. Peso**

O peso dos pacientes foi obtido pela média de valores encontrados na pesquisa dos prontuários de cada um deles, sendo considerados os registros disponíveis em consultas ou internações.

## **1.4 Pacientes excluídos do estudo**

Foram excluídos deste trabalho os pacientes em que não foi possível a obtenção de dados suficientes ou confiáveis para o estudo.

## 2. PRÓTESES VALVARES

Foram estudados pacientes portadores de alguns modelos de prótese valvares mecânicas, exibidos no quadro1. Em alguns pacientes não foi possível a identificação do modelo implantado.

**Quadro1** - Modelos de próteses valvares cardíacas mecânicas, implantadas e sua distribuição segundo a posição.

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

## 3. O AMBULATÓRIO DE CONTROLE DE ANTICOAGULAÇÃO.

### 3.1 Rotina do ambulatório.

O Ambulatório de Controle de Anticoagulação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP funciona duas vezes por semana, atendendo pacientes de Botucatu, região e alguns de outros estados vizinhos, principalmente o norte do Paraná. O pesquisador trabalhou ativamente no atendimento ambulatorial durante todo o período considerado neste estudo.

Os pacientes chegam por volta das 12 horas para a coleta de sangue e receberão atendimento médico a partir das 14 horas do mesmo dia.

Em ficha padronizada, com dados do paciente (data e cirurgia realizada, tipo de prótese, cidade de procedência do paciente), são anotados os valores do Tempo de Protrombina e a RNI, o Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativado (TTPA), o medicamento e a dose

utilizada, as intercorrências (sangramentos, etc), a nova dose preconizada (caso seja alterada), data do próximo retorno e observações relevantes.

Durante a consulta são reforçadas as orientações sobre cuidados e importância da anticoagulação, procurando não deixar dúvidas na compreensão da dose de anticoagulante a ser utilizada.

Os pacientes são alertados sobre sinais de sangramento, e caso isso ocorra, deverão procurar o Pronto Socorro do Hospital das Clínicas imediatamente.

As outras queixas gerais que os pacientes apresentarem, e que necessitem de atendimento urgente, são devidamente encaminhadas ao Pronto Socorro para atendimento imediato. Caso não haja urgência no atendimento, faz-se o encaminhamento do paciente para atendimento eletivo.

Pacientes com queixas ou sinais importantes relacionados à anticoagulação, bem como RNI muito aumentadas (mesmo sem sangramento), são internados na enfermaria de Cirurgia Cardíaca. Quando não é necessária internação, porém há queixas de pequenos sangramentos ou outras alterações menos relevantes, é marcado retorno para mais breve, conforme a necessidade do caso.

Ao final da consulta é fornecida para os pacientes a medicação necessária para o uso até o próximo retorno. Caso haja necessidade, o ambulatório, também, entrega a medicação ao paciente fora do seu dia de consulta.

Quando a RNI do paciente está bem controlada, marca-se retorno mensal. Desvios da RNI exigem retornos em espaços menores de tempo. Em geral, os pacientes que tiverem cerca de quatro retornos com RNI satisfatória (quatro meses), passarão a ter retornos a cada dois meses. Os pacientes que, por algum motivo, vierem em busca de atendimento são atendidos, mesmo que não estejam agendados para aquele dia.

### 3.2 Coleta de dados do ambulatório.

Foram avaliadas 9714 consultas do Ambulatório de Controle da Anticoagulação. Para cada paciente, em cada consulta, foi anotado em planilha o valor da RNI, a dose diária em miligramas, tipo de anticoagulante utilizado e observações relevantes encontradas nas fichas ambulatoriais.

É prática comum no ambulatório o fracionamento de comprimidos e a alternância de doses para obtenção do nível terapêutico desejado. Nos casos em que os pacientes alternavam as doses, para cada consulta, calculou-se a dose média. Exemplo: o paciente que tomava Warfarina na dose de 5 mg alternada com 3,75 mg, tinha como dose média 4,37 mg/dia naquele retorno.

Após a coleta de todos os dados em planilha separada para cada paciente, os valores das RNI foram classificados em 10 intervalos: 1 - 1,99; 2,00 - 2,49; 2,50 - 3,50; 3,51 - 4,00; 4,01 - 5,00; 5,01 - 7,00; 7,01 - 10,00; 10,01 - 15,00; 15,01-20,00 e maior que 20,00.

Para cada paciente, também, foi calculada a dose média de todo acompanhamento, em miligramas (mg), dividindo-se a soma das doses de todas as consultas pelo número de consultas daquele paciente.

A seguir agrupou-se o número total de RNIs do estudo, em cada um dos dez intervalos pré-determinados. Após esta avaliação global dos intervalos, fez-se a avaliação, em separado, segundo as posições valvares estudadas (aórtica, mitral e mitro-aórtica) e o tipo de droga utilizado.

Para este estudo foram somente considerados os valores de RNI obtidos nas fichas de consultas do ambulatório. Quando ocorreu mais de um retorno em sete dias, por motivo de alterações na RNI, considerou-se apenas uma RNI neste intervalo, isto é, a primeira delas.

### **3.2.1 Estudo estatístico.**

Para comparação do número de consultas em cada intervalo da RNI, nas posições de prótese e nos dois tipos de droga utilizados, utilizou-se o teste de Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância de 5%.

## **4. INTERVALO DESEJADO DA RNI.**

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

## **5. TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES.**

O estudo abrangeu o período entre 01 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.

## **6. GRUPOS (G).**

Os pacientes foram divididos em quatro grupos, de acordo com o porcentual do total de consultas em que a RNI estava dentro do intervalo desejado:

GRUPO 1 (G1): Composto por pacientes que de 0% a 25,00% das consultas as RNI estavam dentro de intervalo desejado.

GRUPO 2 (G2): Composto por pacientes que de 25,01% a 50,00% das consultas as RNI estavam dentro de intervalo desejado.

GRUPO 3 (G3): Composto por pacientes que de 50,01% a 75,00% das consultas as RNI estavam dentro de intervalo desejado.

GRUPO 4 (G4): Composto por pacientes que de 75,01% a 100% das consultas as RNI estavam dentro de intervalo desejado.

### **6.1 Grupos e Posição da(s) prótese(s).**

Além do total de pacientes, foi feita a divisão por grupo de acordo com a posição da prótese (aórtica, mitral e mitro-aórtica). Na análise de cada grupo, detectou-se o percentual de desvio da RNI para cima e para baixo do intervalo desejado

#### **6.1.1 Estudo estatístico**

Para cada grupo, foram feitas comparações entre as posições da prótese: aórtica x mitral, aórtica x mitro-aórtica e mitral x mitro-aórtica, usando-se o Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância 5%.

## **7. ANTICOAGULANTES.**

### **7.1 Tipo de anticoagulante.**

Os pacientes fizeram uso de dois tipos de droga: Fenprocumona (Marcoumar ®) apresentado em comprimidos de 3mg e Warfarina (Marevan ®) apresentado em comprimidos de 5mg. Os dois tipos de comprimidos podem ser habitualmente fracionados em até quatro partes. O estudo envolvendo o tipo do anticoagulante e a dose de droga foi feito em separado para cada uma delas.

### **7.2 Dose média/ peso e faixas de dosagem (D).**

Para cada paciente, calculou-se a dose média de anticoagulante/peso, dividindo-se o a dose média da droga em todo acompanhamento, em mg, pelo peso do paciente em quilogramas (kg). O resultado foi multiplicado por 1000, tendo assim o valor final expresso

em  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso. Para cada tipo de droga, verificamos o menor e o maior valor encontrado em todo estudo. Estes valores serviram de referência para a divisão em quatro faixas de dosagem (D) entre os extremos.

Os pacientes foram classificados em uma das faixas de dosagem, segundo o tipo de anticoagulante em uso:

Fenprocumona: **D1**: pacientes com dose média entre 10,00 e 37,50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; **D2**: pacientes com dose média entre 37,51 e 65,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; **D3**: pacientes com dose média entre 65,01 e 92,50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; **D4**: pacientes com dose média entre 92,51 e 120,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso.

Warfarina: **D1**: pacientes com dose média entre 10,00 e 70,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; **D2**: pacientes com dose média entre 70,01 e 130,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; **D3**: pacientes com dose média entre 130,01 e 190,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; **D4**: pacientes com dose média entre 190,01 e 250,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso.

### **7.3 Comparação entre Fenprocumona e Warfarina em cada faixa de dosagem.**

Comparou-se o número de pacientes usuários de Fenprocumona e Warfarina para cada uma das faixas de dosagem.

#### **7.3.1 Estudo estatístico**

Empregou-se o Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância 5%, comparando-se Fenprocumona e Warfarina em D1, D2, D3 e D4.

### **7.4 Faixas de dosagem e posição da(s) próteses.**

A classificação em faixas de dosagens, para cada um dos dois anticoagulantes usados, foi feita separadamente nas três posições de próteses estudadas (aórtica, mitral e mitro-

aórtica). Calculou-se, também, o valor porcentual correspondente a cada faixa de dosagem na mesma posição de prótese.

#### **7.4.1 Estudo estatístico**

Utilizado o Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância 5% na comparação entre as posições da prótese: aórtica x mitral, aórtica x mitro-aórtica e mitral x mitro-aórtica, para cada faixa de dosagem de anticoagulante .

#### **7.4.2 Teste Exato de Fisher.**

Nesta comparação e em todas em que for citado neste trabalho, o Teste de Fisher foi considerado mais adequado que o Teste  $\chi^2$  quando o número referente a pelo menos uma das células da comparação era menor que 5 e em nenhuma outra célula excedia de 100. Nas comparações onde o Teste Exato de Fisher não é citado, somente o Teste  $\chi^2$  foi realizado.

### **7.5. Faixas de dosagens e grupos.**

A distribuição em faixas de dosagens, nos dois anticoagulantes usados, foi feita separadamente, nos quatro grupos do estudo. Calculou-se, também, o valor porcentual correspondente a cada faixa de dosagem no mesmo grupo.

#### **7.5.1 Estudo estatístico.**

Para cada faixa de dosagem foi feita a comparação entre grupos: G1x G2, G1x G3, G1xG4, G2xG3, G2xG4, G3xG4, pelo Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância 5%.



## **8. COLETA DE DADOS EM REGISTROS HOSPITALARES.**

A coleta de dados nos registros de prontuários do Hospital das Clínicas foi feita pela mesma pessoa (o pesquisador). Além de os dados pessoais, idade, peso, registrou-se a presença ou não de fibrilação atrial (FA), presença ou não de aumento de átrio esquerdo (AE) e complicações ocorridas relacionadas à anticoagulação. Os prontuários foram examinados em todo seu conteúdo, registros de Pronto Socorro, atendimentos e internações em outras especialidades.

## **9. FA E AUMENTO DE AE.**

Pelos dados de prontuários (eletrocardiogramas e registros de avaliações clínicas) identificaram-se os pacientes que apresentaram FA crônica durante o período de acompanhamento considerado para cada paciente. Considerou-se esta alteração quando foi possível constatar sua presença em pelo menos 75% do período considerado

Os exames ecocardiográficos e registros clínicos forneceram informações sobre o tamanho do AE. Foi considerado aumento de AE quando, no relatório ecocardiográfico, estava referido tamanho igual ou maior que 6 cm, e/ou “aumento importante”. Da mesma forma que para FA, o aumento do AE só foi considerado quando foi possível constatar sua presença em pelo menos 75% do período estudado.

Os pacientes foram separados em: a) pacientes sem FA e sem AE aumentado; b) pacientes com FA e sem aumento de AE; c) pacientes sem FA e com aumento de AE e d) pacientes com FA e aumento de AE.

Para tornar mais fácil a análise dos dados, os pacientes foram, também, rearranjados em dois segmentos: a) pacientes sem FA e sem AE aumentado (sem FAAE) e b) pacientes com FA e/ou aumento de AE (com FAAE).

## 10. COMPLICAÇÕES

### 10.1 PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE COMPLICAÇÕES NOS PACIENTES.

Nesta parte do estudo, foi analisada a presença ou não de complicações nos pacientes. Um único paciente pode ter contribuído para mais de um tipo de complicação, tromboembólica (maior ou menor) ou hemorrágica (maior ou menor). Todavia, se o mesmo tipo de complicação (em sua subdivisão maior e menor) ocorreu mais de uma vez, considerou-se apenas uma destas ocorrências.

#### 10.1.1 Tipo de 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 seqüelas. 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. As consultas ambulatoriais, em que foram constatados RNI igual ou maior a 7,0, foram consideradas como episódio potencialmente hemorrágico, sendo consideradas, neste momento do estudo, como complicação hemorrágica menor, embora não tenha ocorrido sangramento efetivo.

Complicação Hemorrágica maior: episódios graves que necessitaram tratamento com internação hospitalar, podendo ou não ter deixado seqüelas. Tipos de ocorrência: hematúria intensa, sangramento muscular em MMII (hematomas), sangramento vaginal (uterino), hemoperitônio, hemopericárdio, hemorragia digestiva alta, acidente vascular cerebral hemorrágico, enterorragia, hematoma retroperitoneal e sangramento grave em língua.

Complicação Hemorrágica menor: episódios de pouca gravidade que, geralmente, permitiram tratamento e acompanhamento ambulatorial. Tipos de ocorrência: manchas roxas na pele, epistaxe, hematúria, sangramento vaginal, sangramento discreto nas fezes, sangramento ocular discreto, hemoptise discreta, sangramento gengival, hematoma em incisão cirúrgica pós marcapasso, sangramento gástrico discreto, consultas ambulatoriais em que foram constatados RNI igual ou maior a 7,0, sem sangramento efetivo.

#### **10.1.2. Número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.**

Número de pacientes livre de complicações: número total de pacientes que não apresentaram nenhum episódio de complicação.

Número de pacientes com complicações: número total de pacientes com pelo menos um episódio de complicação, não importando qual tipo.

Número de pacientes com complicações tromboembólicas - total: número total de pacientes com pelo menos um episódio de complicação tromboembólica (maior ou menor).

Número de pacientes com complicações tromboembólicas maiores: número total de pacientes com pelo menos um episódio de complicação tromboembólica maior.

Número de pacientes com complicações tromboembólicas menores: número total de pacientes com pelo menos um episódio de complicação tromboembólica menor.

Número de pacientes com complicações hemorrágicas - total: número total de pacientes com pelo menos um episódio de complicação hemorrágica (maior ou menor).

Número de pacientes com complicações hemorrágicas maiores: número total de pacientes com pelo menos um episódio de complicação hemorrágica maior.

Número de pacientes com complicações hemorrágicas menores: número total de pacientes com pelo menos um episódio de complicação hemorrágica menor.

### **10.1.3. Posição da(s) prótese(s) - Número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.**

Foi efetuada a divisão do número de pacientes, quanto à presença e o tipo de complicação em cada uma das posições estudadas (aórtica, mitral e mitro-aórtica).

#### **10.1.3.1. Estudo estatístico.**

Para a ausência ou presença, e para cada tipo de complicação, foram comparados os pacientes de acordo com a posição das próteses: aórtica x mitral, aórtica x mitro-aórtica e mitral x mitro-aórtica, pelo Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância 5%.

### **10.1.4. Grupos - Número de pacientes quanto à ausência presença e o tipo de complicação.**

Para cada grupo foi feita divisão do número de pacientes, quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.

#### **10.1.4.1 Estudo estatístico.**

Para a ausência ou presença, e para cada tipo de complicação, foram comparados os grupos: G1x G2, G1x G3, G1xG4, G2xG3, G2xG4, G3xG4, pelo Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância 5%.

### **10.1.5 Posição da prótese - Número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação, distribuídos por grupos.**

Nas posições aórtica, mitral e mitro-aórtica, foi feita, separadamente, a divisão nos quatro grupos(G). Em cada grupo, foi avaliado o número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.

#### **10.1.5.1 Estudo estatístico.**

Em cada posição de prótese estudada, foram comparados os grupos: G1x G2, G1x G3, G1xG4, G2xG3, G2xG4 e G3xG4, quanto à a ausência, presença e cada tipo de complicação, pelo Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância 5%.

### **10.1.6 Droga anticoagulante utilizada - Número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.**

O uso de Fenprocumona e Warfarina, foi avaliado, segundo o número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.

#### **10.1.6.1 Estudo estatístico.**

Os pacientes em uso de Fenprocumona e de Warfarina foram comparados quanto à ausência, presença e cada tipo de complicação, pelo Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância 5%.

### **10.1.7 Faixas de dosagem de droga - Número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.**

Para os usuários de Fenprocumona e Warfarina, nas quatro faixas de dosagens estudadas, foi avaliado, separadamente, o número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.

#### **10.1.7.1 Estudo estatístico.**

Foram comparadas, em cada um dos dois tipos de anticoagulante oral utilizados, as faixas de dosagem: D1xD2, D1xD3, D1xD4, D2xD3, D2xD4 e D3xD4, quanto à ausência, presença e cada tipo de complicação, pelo Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância 5%.

### **10.1.8 FA e/ou aumento de AE - Número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.**

Os pacientes do estudo foram divididos em não portadores (sem FAAE) e portadores de fibrilação atrial e/ou aumento de átrio esquerdo (com FAAE) para o cálculo do número de pacientes quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.

#### **10.1.8.1 Estudo estatístico.**

O Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância 5% foi utilizado na comparação do número de pacientes com FAAE e s/FAAE, quanto à ausência, presença e o tipo de complicação.

## 10.2 COMPLICAÇÕES – CÁLCULOS E CURVAS ATUARIAIS.

No estudo da ocorrência de complicações, foram usados, também, cálculos e curvas atuarias, que demonstraram o percentual de pacientes livres de eventos durante os anos de estudo. Para auxílio 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.

### 10.2.1 Divisão dos pacientes segundo a ocorrência de complicações, para o estudo atuarial

Para o estudo atuarial, os pacientes foram divididos segundo a ocorrência de complicações da seguinte forma:

**Pacientes livres de qualquer evento:** livres de eventos tromboembólicos hemorrágicos e potencialmente hemorrágicos.

**Pacientes livres de eventos tromboembólicos:** livres de eventos com complicações tromboembólicas maiores ou menores, definidas no item 10.1.1 deste capítulo.

**Pacientes livres de eventos tromboembólicos maiores:** livres de eventos com complicações tromboembólicas maiores definidas no item 10.1.1 deste capítulo.

**Pacientes livres de eventos tromboembólicos menores:** livres de eventos com complicações tromboembólicas menores definidas no item 10.1.1 deste capítulo.

**Pacientes livres de eventos hemorrágicos ou potencialmente hemorrágicos:** livres de eventos com complicações hemorrágicas maiores ou menores, definidas no item 10.1.1 deste capítulo.

Ressalta-se que os pacientes, os quais apesar de não se ter constatado sangramento efetivo, a ocorrência de episódio com RNI igual ou maior a 7,0 em consulta do

Ambulatório de Controle de Anticoagulação foi considerada como complicação. No estudo atuarial, devido ao uso dos termos “livres de eventos”, preferiu-se, aqui, denominar estes episódios como: “episódios ou eventos potencialmente hemorrágicos”.

**Pacientes livres de eventos hemorrágicos maiores:** livres de eventos com complicações hemorrágicas maiores definidas no item 10.1.1 deste capítulo.

**Pacientes livres de eventos hemorrágicos menores ou potencialmente hemorrágicos:** considerando-se aqui o aumento de TP igual ou maior a 7,0 uma complicação menor, comparada aos sangramentos importantes, agruparam-se então os pacientes livres desse tipo de evento aos livres de eventos hemorrágicos menores ( definidas no item 10.1.1 deste capítulo) .

**Pacientes livres de eventos hemorrágicos menores :** pacientes que, efetivamente, não apresentaram eventos hemorrágicas menores (definidos no item 10.1.1).

### **10.2.2 Cálculos atuariais.**

Para os estudos atuariais, foram feitos os seguintes cálculos, apresentados em tabelas: Proporção de livres do evento (PLE%); Erro padrão do intervalo (EP%) Limite inferior do Intervalo de Confiança 95% (LIIC95%) e Limite Superior do Intervalo de Confiança 95% (LSIC95%).

### **10.2.3 Estudos atuariais realizados:**

Foram feitos os seguintes estudos e comparações:

#### **10.2.3.1 Complicações**

A) Pacientes livres de qualquer tipo de complicação.

B) Pacientes livres de eventos tromboembólicos.



- C) Pacientes livres de eventos tromboembólicos maiores.
- D) Pacientes livres de eventos tromboembólicos menores.
- E) Pacientes livres de eventos hemorrágicos ou potencialmente hemorrágicos.
- F) Pacientes livres de eventos hemorrágicos maiores.
- G) Pacientes livres de eventos hemorrágicos menores ou potencialmente hemorrágicos.
- I) Pacientes livres de eventos hemorrágicos menores.

#### **10.2.3.2 Complicações e posição da(s) prótese (s).**

Realizado o mesmo estudo descrito no item anterior (10.2.3.1), nas posições de próteses aórtica, mitral e mitro-aórtica, comparando-se as três posições estudadas em um mesmo gráfico e tabela para cada sub item.

#### **10.2.3.3 Complicações e Grupos.**

O estudo apresentado no item 10.2.3.1, comparando-se, agora, os grupos. Destacamos que, para maior conveniência de execução dos cálculos e apresentação dos resultados, foram unidos G1 com G2 (G1G2) e G3 com G4 (G3G4). No estudo atuarial, portanto, comparamos dois grupos maiores, sendo que G1G2 é composto pelos pacientes em que até 50% das consultas ambulatoriais apresentaram valores de RNI dentro do intervalo desejado e, G3G4 de pacientes nos quais os RNIs estiveram nestes intervalos, acima de 50% das consultas.

#### **10.2.3.4 Complicações e tipo de droga anticoagulante.**

Os cálculos e curvas atuariais descritos no item 10.2.3.1 foram feitos para os pacientes em uso de Fenprocumona e Warfarina, para comparação entre as drogas em cada sub-item.

#### **10.2.3.5 Complicações e doses de anticoagulante.**

Foi feita avaliação de dose anticoagulante e complicações separadamente para cada droga estudada.

De forma semelhante aos grupos, para melhor execução dos cálculos e curvas, e apresentação dos resultados, unificamos os pacientes com faixas de dosagem D1 com D2 (D1D2) e D3 com D4 (D3D4). Assim, o D1D2 é composto de pacientes que fizeram uso de menores doses médias de medicação por quilo de peso em contraste com D3D4, onde se utilizaram doses maiores.

Para o estudo das faixas de dosagem, foram feitas comparações somente envolvendo o número total de complicações, as complicações tromboembólicas totais e as hemorrágicas ou potencialmente hemorrágicas. As outras subdivisões nos tipos de complicações não foram consideradas aqui, para adequada execução dos cálculos e curvas.

#### **10.2.3.6 Complicações - ausência ou presença de fibrilação atrial crônica e/ou aumento do átrio esquerdo (FAAE).**

Os cálculos e curvas atuariais para as complicações e suas subdivisões apresentados no item 10.2.3.1 foram realizados com objetivo de comparar o comportamento dos pacientes não portadores e dos portadores de fibrilação atrial e/ou átrio esquerdo aumentado.

### **10.3 COMPLICAÇÕES – TAXAS LINEARIZADAS DE OCORRÊNCIA DE EVENTOS – CÁLCULOS DE NÚMERO DE EVENTOS PACIENTES -ANO.**

No cálculo de complicações paciente-ano, consideramos o número de eventos ocorridos. Destacamos que um mesmo paciente pode ter contribuído para mais de um evento. Cada paciente contribuiu com diferentes intervalos de tempo no estudo. A soma de anos de acompanhamento de cada paciente foi 1139,78 anos, com 228 eventos ocorridos no total.

#### **10.3.1 Divisão por tipos de eventos.**

Eventos tromboembólicos

Eventos tromboembólicos maiores.

Eventos tromboembólicos menores.

Eventos hemorrágicos ou potencialmente hemorrágicos.

Eventos hemorrágicos maiores.

Eventos hemorrágicos menores ou potencialmente hemorrágicos

Eventos hemorrágicos menores.

Eventos potencialmente hemorrágicos.

Observações:

- As definições sobre os eventos são as mesmas das encontradas no item referente aos Cálculos e Curvas atuariais.
- Para os Cálculos de Eventos Paciente-Ano, incluiu-se mais uma subdivisão das complicações hemorrágicas: “Eventos potencialmente hemorrágicos” isoladamente, isto é, consultas ambulatoriais em que foram constatados RNI igual ou maior a 7,0, sem sangramento efetivo.

### **10.3.2 Cálculos Número de Eventos Pacientes-Ano.**

Foram feitos os seguintes estudos e comparações:

#### **10.3.2.1 Complicações**

Foram feitos estudos e comparações para presença das complicações citadas no item 10.3.1.

#### **10.3.2.2 Complicações e posição da(s) prótese (s).**

Realizado o mesmo estudo descrito no item 10.3.1, nas posições de próteses aórtica, mitral e mitro-aórtica, comparando-se as três posições estudadas.

#### **10.3.2.3 Complicações e Grupos.**

Feitos os mesmos cálculos no item 10.3.1, comparando-se, agora, os grupos. Aqui, como no estudo atuarial, para maior conveniência de execução dos cálculos e apresentação dos resultados, foram unidos G1 com G2 (G1G2) e G3 com G4 (G3G4).

#### **10.3.2.4 Complicações e tipo de droga anticoagulante.**

Feitos os mesmos estudos, com número de eventos paciente-ano, descritos no item 10.3.1 para os pacientes em uso de Fenprocumona e Warfarina, visando a comparação entre as drogas em cada sub-item.

#### **10.3.2.5 Complicações e doses de anticoagulante.**

Foi feita avaliação de dose anticoagulante e complicações separadamente para cada droga estudada.

Como no estudo atuarial, unificamos os pacientes com faixas de dosagem D1 com D2 (D1D2) e D3 com D4 (D3D4). Assim, cálculos de número de eventos pacientes-ano foram realizados, como os descritos no item 10.3.1, em D1D2 e D3D4 para efeito comparativo.

#### **10.3.2.6 Complicações - ausência ou presença de fibrilação atrial crônica e/ou aumento do átrio esquerdo (FAAE).**

Os cálculos de número de eventos pacientes-ano para as complicações e suas subdivisões apresentados no item 10.3.1 foram realizados com objetivo de comparar o comportamento dos pacientes não portadores e dos portadores de FAAE.

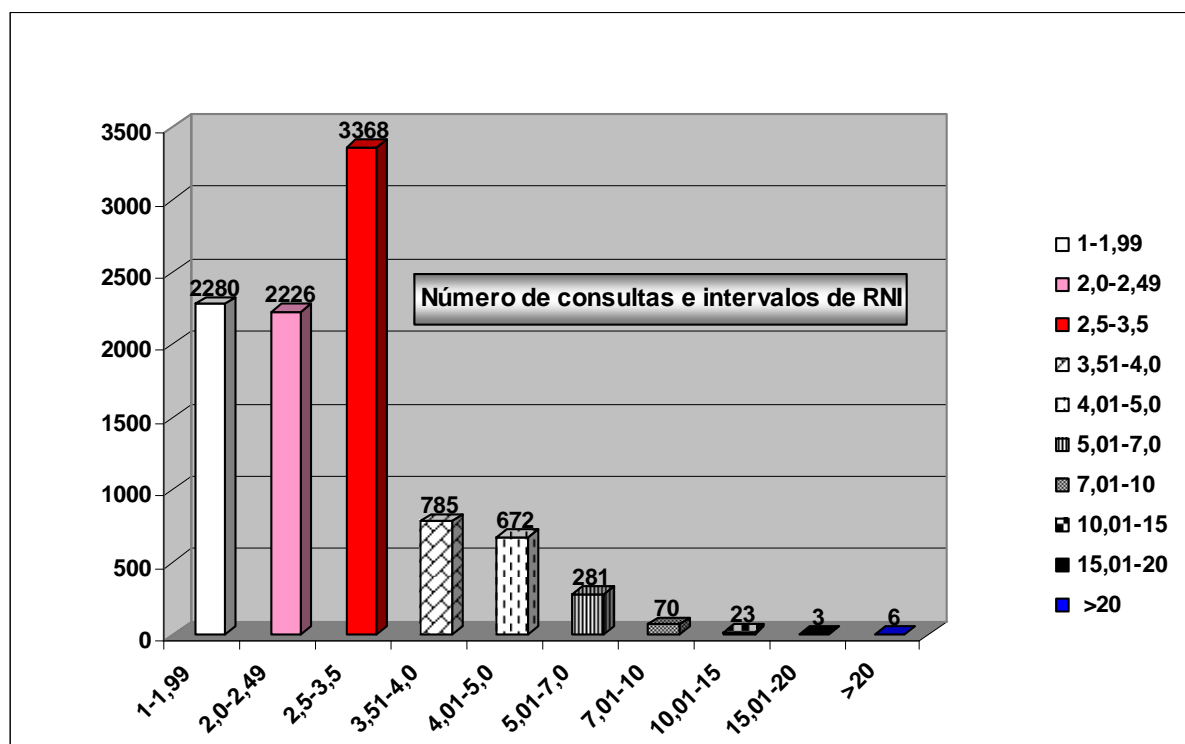
### III - RESULTADOS

---

## RESULTADOS

### 1. Intervalos de RNI - Consultas

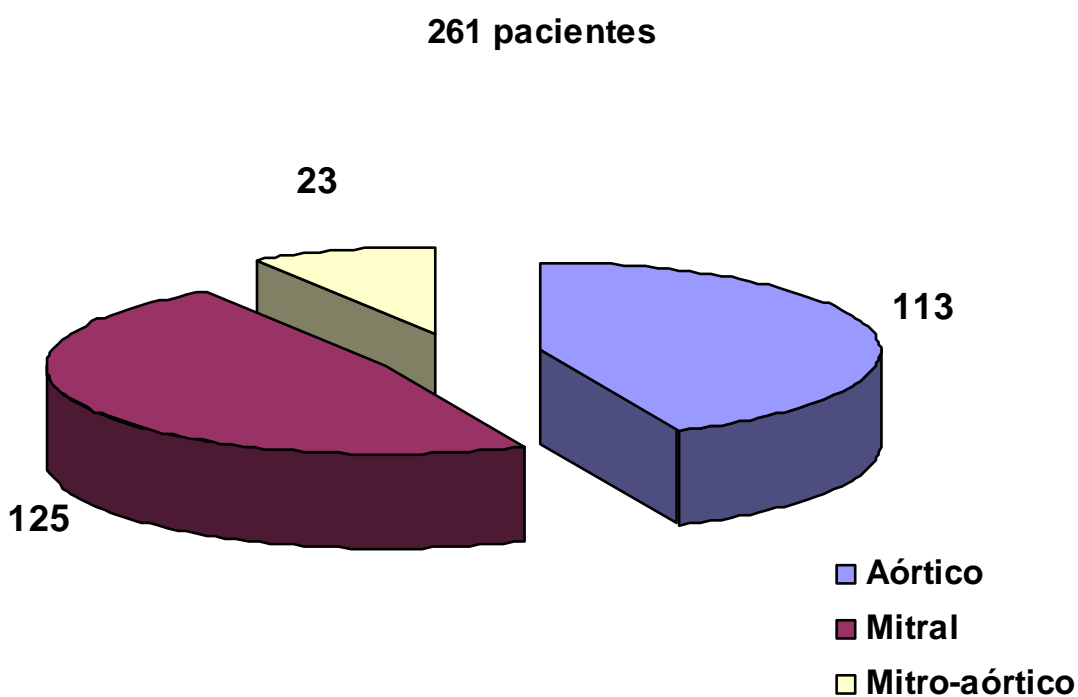
A figura 1 mostra a distribuição, em intervalos, do número de consultas de acordo com a RNI (Razão de Normalização Internacional) do TP (Tempo de Protrombina), obtido em cada consulta, no Ambulatório de Controle de Anticoagulação da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, no período entre 01 de janeiro de 1993 e 31 de dezembro de 2002. Total de 9714 consultas avaliadas.



**Figura 1.** Número de consultas de acordo com o intervalo da RNI.

## 2. Pacientes e posição da(s) prótese(s).

A figura 2 mostra a distribuição do número de pacientes segundo a posição da(s) prótese(s). Próximo a cada parte do gráfico, encontra-se a indicação do número de pacientes correspondente.

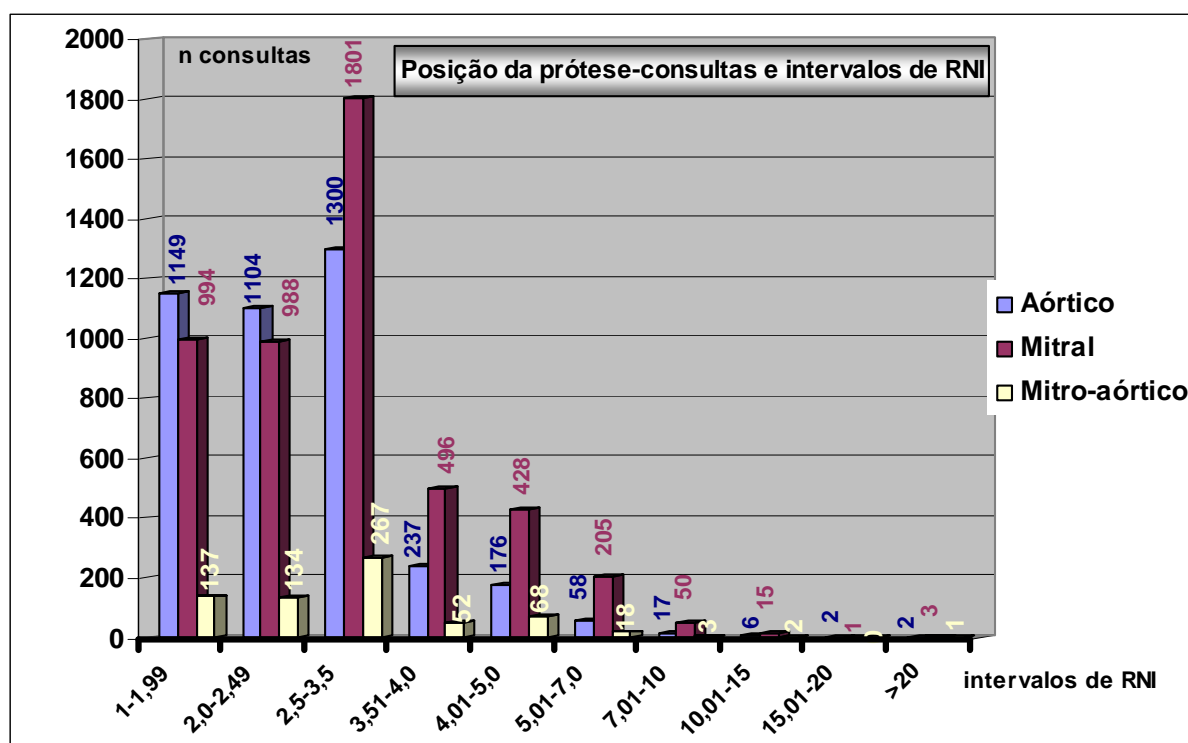


**Figura 2.** Distribuição do número de pacientes segundo as posições aórtica, mitral e mitro-aórtica das próteses valvares.



## 2.1. Posição da(s) prótese(s) – Consultas – Intervalos de RNI

Na figura 3, encontra-se a distribuição, em intervalos, do número de consultas de acordo com a RNI, avaliando-se, separadamente, os pacientes com prótese mitral, aórtica e mitro-aórtica.



**Figura 3.** Números de consultas de acordo com o intervalo da RNI, nos pacientes com prótese aórtica, mitral e mitro-aórtica.

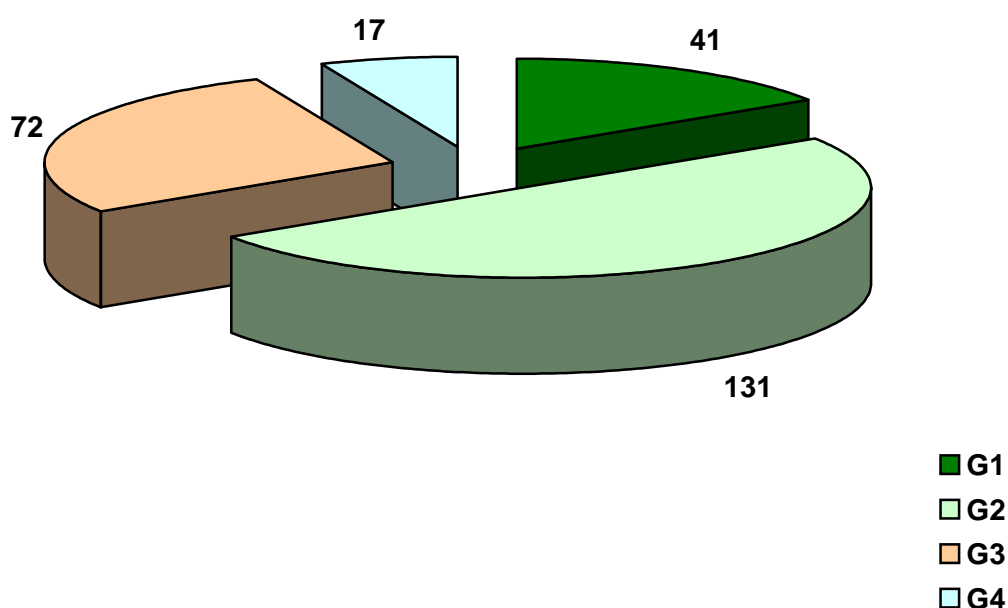
A tabela 1 mostra o número e percentual de consultas de acordo com o intervalo da RNI nas posições aórtica, mitral e mitro-aórtica.

**Tabela 1** - Número e percentual de consultas em cada intervalo da RNI para as posições aórtica, mitral e mitro-aórtica. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra, na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância de 5%.

POSIÇÃO RNI- INTERVALOS	AÓRTICO.	MITRAL.	MITRO-AÓRTICO.
	4051 consultas (100%)	4981 consultas (100%)	682 consultas (100%)
1,00 – 1,99	1149 28,36% <sup>a</sup>	994 19,96% <sup>b</sup>	137 20,09% <sup>b</sup>
2,00 – 2,49	1104 27,25% <sup>a</sup>	988 19,84% <sup>b</sup>	134 19,65% <sup>b</sup>
2,50 – 3,50	1300 32,09% <sup>a</sup>	1801 36,16% <sup>b</sup>	267 39,15% <sup>b</sup>
3,51 – 4,00	237 5,85% <sup>a</sup>	496 9,96% <sup>b</sup>	52 7,62% <sup>ab</sup>
4,01 – 5,00	176 4,34% <sup>a</sup>	428 8,59% <sup>b</sup>	68 9,97% <sup>b</sup>
5,01 – 7,00	58 1,43% <sup>a</sup>	205 4,12% <sup>b</sup>	18 2,64% <sup>b</sup>
7,01 – 10,00	17 0,42% <sup>a</sup>	50 1,00% <sup>b</sup>	3 0,44% <sup>ab</sup>
10,01 – 15,00	6 0,15% <sup>a</sup>	15 0,30% <sup>a</sup>	2 0,29% <sup>a</sup>
15,01 – 20,00	2 0,05% <sup>a</sup>	1 0,02% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
> 20,00	2 0,05% <sup>a</sup>	3 0,06% <sup>a</sup>	1 0,15% <sup>a</sup>

### 3. Divisão por grupos (G) – consultas com a RNI em intervalo desejado

A figura 4 apresenta os quatro grupos formados por pacientes, de acordo com a porcentagem do número de consultas em que a RNI encontrava-se em intervalo desejado. G1: 0% a 25,00%; G2: 25,01% a 50,00%; G3: 50,01% a 75,00% e G4: 75,01% a 100%. RNI desejada: prótese aórtica: 2,00 a 3,50; mitral: 2,50 a 3,50; mitro-aórtica: 2,50 a 3,50. Próximo a cada parte do gráfico, encontra-se a indicação do número de pacientes correspondente.



**Figura 4.** Distribuição dos pacientes por grupos (G), de acordo com a porcentagem das consultas em que a RNI encontrava-se em intervalo desejado.

A tabela 2 indica o número de pacientes por grupo e a porcentagem de cada grupo em relação ao total. Na tabela 3, estão apresentados os dados referentes aos desvios acima e abaixo nas consultas onde a RNI estava fora do intervalo desejado.

**Tabela 2-** Número de pacientes em cada grupo e seu percentual em relação ao total.

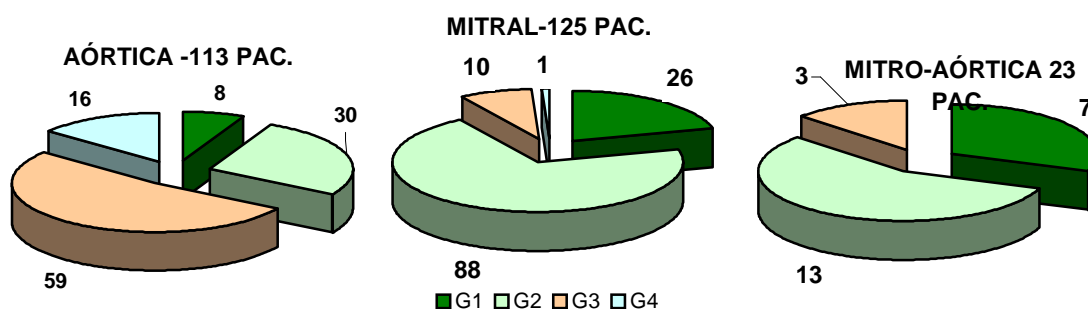
Grupos	Número de pacientes em cada grupo	% do total de pacientes
G1	41	15,71%
G2	131	50,19%
G3	72	27,59%
G4	17	6,51%
<b>Total</b>	<b>261</b>	<b>100%</b>

**Tabela 3-** Consultas com RNI em intervalo indesejado. Porcentuais de desvio abaixo e acima do desejado.

Grupos	% de consultas com RNI fora do intervalo desejado	
	< DESEJADO	> DESEJADO
G1	73,50%	26,50%
G2	62,49%	37,51%
G3	64,21%	35,79%
G4	74,31%	25,69%
<b>Total</b>	<b>64,90%</b>	<b>35,10%</b>

#### 4. Posição da(s) prótese(s) - Divisão por grupos

Na figura 5, está apresentada a distribuição por grupos dos pacientes de acordo com a posição aórtica, mitral e mitro-aórtica das próteses valvares. O número de pacientes está indicado ao lado de cada parte dos gráficos.



**Figura 5.** Distribuição por grupos dos pacientes de acordo com a posição das próteses.

A tabela 4 apresenta o número e o respectivo percentual de pacientes em cada grupo, de acordo com a posição aórtica, mitral e mitro-aórtica das próteses.

**Tabela 4** – Número e percentual de pacientes em cada grupo com a posição da prótese estudada. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância de 5%.

POSIÇÃO GRUPO	Número e percentual de pacientes em cada grupo		
	AORTICO 113 aórticos (100%)	MITRAL 125 mitrais (100%)	MITRO-AÓRTICO 23 mitro-aórticos (100%)
G1	8 - 7,08% <sup>a</sup>	26 - 20,80% <sup>b</sup>	7 - 30,43% <sup>b</sup>
G2	30 - 26,55% <sup>a</sup>	88 - 70,40% <sup>b</sup>	13 - 56,52% <sup>b</sup>
G3	59 - 52,21% <sup>a</sup>	10 - 8,00% <sup>b</sup>	3 - 13,05% <sup>b</sup>
G4	16 - 14,16% <sup>a</sup>	1 - 0,80% <sup>b</sup>	0 - 0,00% <sup>ab</sup>

De acordo com os grupos e posição das próteses, a tabela 5 apresenta, dentro do total de consultas com a RNI fora do intervalo desejado, o percentual de consultas em que o desvio aferido foi para baixo ou para cima da RNI desejada.

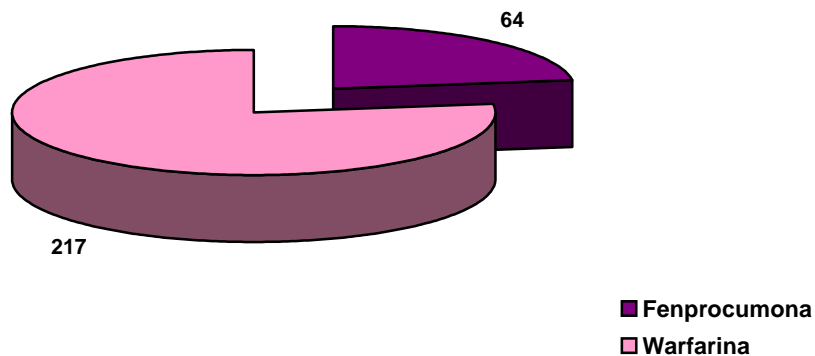
**Tabela 5** - Consultas com a RNI fora do intervalo desejado. Percentuais de consultas com desvio abaixo e acima do desejado de acordo com os grupos e posição das próteses.

	Consultas com RNI fora do intervalo desejado - % acima e abaixo deste intervalo					
	Aórtico		Mitral		Mitro-Aórtico	
	RNI abaixo da desejada	RNI acima da desejada	RNI abaixo da desejada	RNI acima da desejada	RNI abaixo da desejada	RNI acima da desejada
<b>G1</b>	84,30%	15,70%	71,75 %	28,25%	71,83%	28,17%
<b>G2</b>	71,51%	28,49%	59,93%	40,07%	66,90%	33,10%
<b>G3</b>	66,13%	33,87%	54,55%	45,45%	50,00%	50,00%
<b>G4</b>	74,31%	25,69%	0%	0%	-	-

## 5. Anticoagulantes

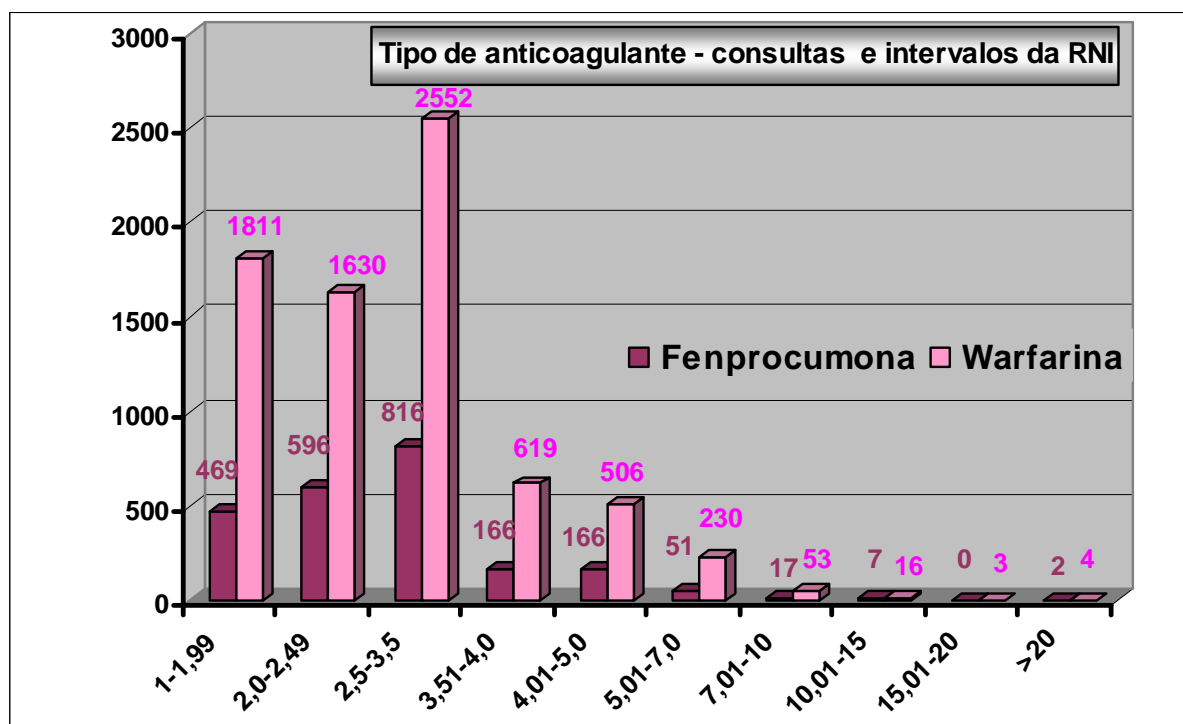
A figura 6 mostra a distribuição de pacientes conforme o tipo de anticoagulante utilizado, Fenprocumona ou Warfarina, pelos pacientes do estudo. Na figura 7, é apresentada a distribuição do número de consultas de acordo com os intervalos da RNI para os pacientes em uso de Fenprocumona e Warfarina separadamente.

A tabela 6 apresenta o número e o respectivo percentual de consultas em cada faixa da RNI nas posições de próteses estudadas para cada intervalo da RNI, nos pacientes em uso de Fenprocumona e Warfarina.



**Figura 6.** Distribuição dos pacientes segundo o tipo de anticoagulante utilizado. O número de pacientes está indicado ao lado de cada parte do gráfico.

### 5.1 Tipo de anticoagulante – consultas e intervalos da RNI



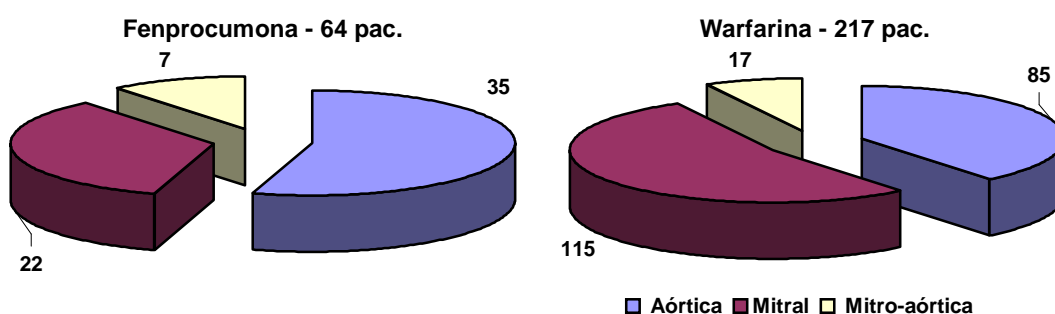
**Figura 7.** Número de consultas em cada intervalo da RNI para os usuários de Fenprocumona e Warfarina.

**Tabela 6** - Número e percentual de consultas em cada intervalo da RNI para o tipo de anticoagulante usado. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância de 5%.

DROGA RNI INTERVALOS	FENPROCUMONA	WARFARINA
	2290 consultas (100%)	7424 consultas (100%)
1,00 – 1,99	469 20,48% <sup>a</sup>	1811 24,39% <sup>b</sup>
2,00 – 2,49	596 26,03% <sup>a</sup>	1630 21,96% <sup>b</sup>
2,50 – 3,50	816 35,63% <sup>a</sup>	2552 34,38% <sup>a</sup>
3,51 – 4,00	166 7,25% <sup>a</sup>	619 8,34% <sup>a</sup>
4,01 – 5,00	166 7,25% <sup>a</sup>	506 6,82% <sup>a</sup>
5,01 – 7,00	51 2,23% <sup>a</sup>	230 3,10% <sup>b</sup>
7,01 – 10,00	17 0,74% <sup>a</sup>	53 0,71% <sup>a</sup>
10,01 – 15,00	7 0,31% <sup>a</sup>	16 0,22% <sup>a</sup>
15,01 – 20,00	0 0,00% <sup>a</sup>	3 0,04% <sup>a</sup>
> 20,00	2 0,09% <sup>a</sup>	4 0,05% <sup>a</sup>

## 5.2. Anticoagulantes – Posição da(s) prótese(s).

Na figura 8, está apresentada a distribuição dos pacientes de acordo com o anticoagulante utilizado e a posição da(s) prótese(s). O número da pacientes em cada porção do gráfico está indicado ao lado da porção correspondente.



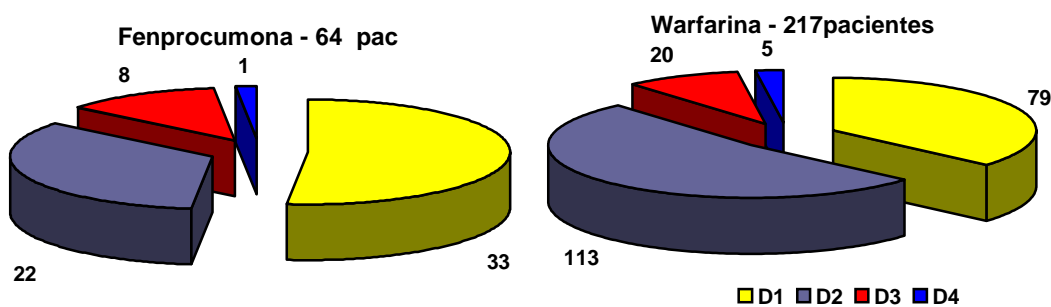
**Figura 8.** Tipo de anticoagulante e posição da(s) prótese(s).

### 5.3 Anticoagulantes – Faixas de dosagem (D).

Para cada tipo de droga utilizada, temos a divisão dos pacientes segundo a faixa de dosagem de uso ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso). Figura 9.

Os pacientes usuários de Fenprocumona foram divididos segundo as seguintes faixas de dosagem: D1: 10,00 – 37,50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; D2: 37,51 – 65,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; D3: 65,01 – 92,50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; D4: 92,51 – 120,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso.

Os pacientes usuários de Warfarina foram divididos segundo as seguintes faixas de dosagem: D1: 10,00 – 70,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; D2: 10,01 – 130,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; D3: 130,01 – 190,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso; D4: 190,01 – 250,00  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso.



**Figura 9.** Distribuição dos de pacientes de acordo com o tipo de anticoagulante utilizado e faixa de dosagem média de droga.



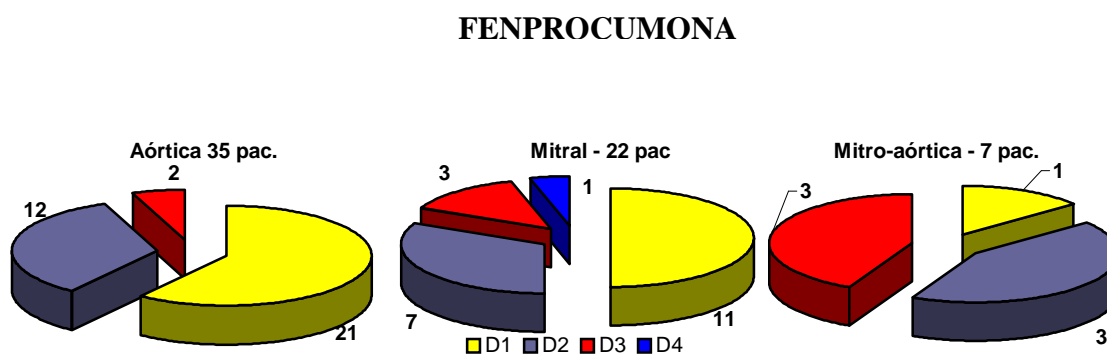
Na tabela 7 estão apresentados, para cada tipo de anticoagulante utilizado, Fenprocumona e Warfarina, o número e o respectivo percentual de pacientes conforme a faixa de dosagem da droga.

**Tabela 7-** Número e percentual de pacientes usuários de Fenprocumona e Warfarina, de acordo com a faixa de dosagem da droga. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância de 5%.

	FENPROCUMONA 64 pacientes		WARFARINA 217 pacientes	
	Número de pacientes em cada faixa de dose (D)	% dos total de dos usuários de Fenprocumona	Número de pacientes em cada faixa de dose (D)	% dos total de dos usuários de Warfarina
D1	33	51,56% <sup>a</sup>	79	36,415% <sup>b</sup>
D2	22	34,38% <sup>a</sup>	113	52,07% <sup>b</sup>
D3	8	12,50% <sup>a</sup>	20	9,22% <sup>a</sup>
D4	1	1,56% <sup>a</sup>	5	2,20% <sup>a</sup>

### 5.3.1 Anticoagulantes – Faixas de dosagem – Posição da(s) prótese(s).

**FENPROCUMONA.** A figura 10 mostra a distribuição dos pacientes usuários de Fenprocumona por faixas de dosagem, divididos segundo as posições aórtica, mitral e mitro-aórtica.



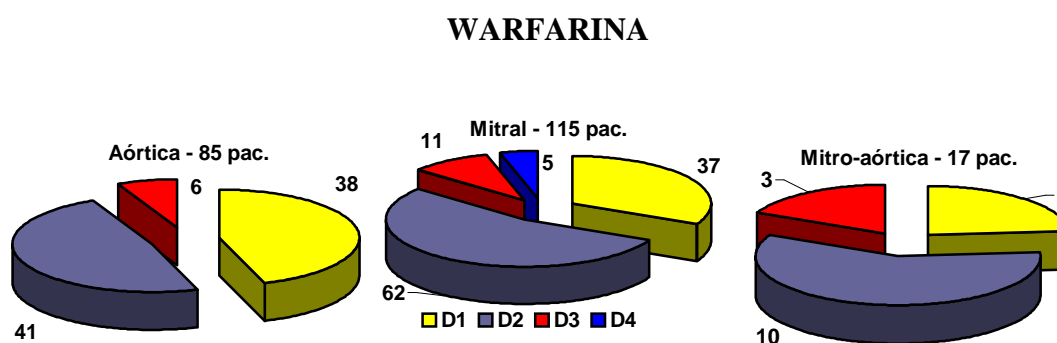
**Figura 10.** Distribuição dos pacientes usuários de Fenprocumona por faixas de dosagem, divididos segundo as posições áórtica, mitral e mitro-áórtica da(s) próteses(s).

Na tabela 8, estão apresentados o número e o respectivo percentual de pacientes usuários de Fenprocumona, de acordo com a faixa de dosagem da droga e a posição aórtica, mitral e mitro-aórtica da(s) prótese(s).

**Tabela 8** – Número e respectivo percentual de pacientes usuários de Fenprocumona, de acordo com a faixa de dosagem da droga e a posição da(s) prótese(s). Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância de 5%.

	AÓRTICOS 35 pacientes		MITRAIS 22 pacientes		MITRO-AÓRTICOS 7 pacientes	
	Número de pacientes	%do total de aórticos	Número de pacientes	% do total de mitrais	Número de pacientes	% do total de mitro-áorticos
D1	21	60,00% <sup>a</sup>	11	50,00% <sup>ab</sup>	1	14,28% <sup>b</sup>
D2	12	34,29% <sup>a</sup>	7	31,81% <sup>a</sup>	3	42,86% <sup>a</sup>
D3	2	5,71% <sup>a</sup>	3	13,64% <sup>ab</sup>	3	42,86% <sup>b</sup>
D4	0	0,00% <sup>a</sup>	1	4,55% <sup>a</sup>	0	0,00% <sup>a</sup>

**WARFARINA.** A figura 11 mostra a distribuição dos pacientes usuários de Warfarina por faixas de dosagem, divididos segundo as posições aórtica, mitral e mitro-aórtica.



**Figura 11.** Distribuição dos pacientes usuários de Warfarina por faixas de dosagem, divididos segundo as posições áortica, mitral e mitro-aórtica da(s) próteses(s).

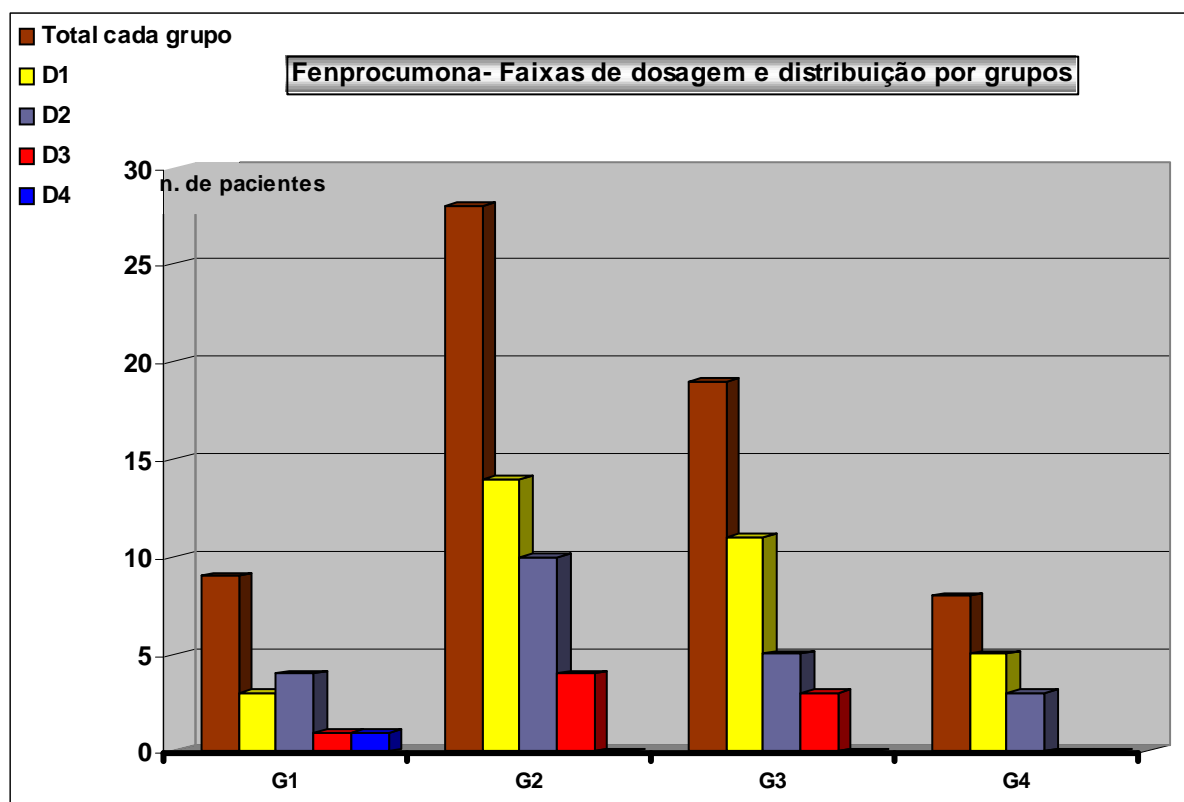
Na tabela 9, estão apresentados o número e o respectivo percentual de pacientes usuários de Warfarina, de acordo com a faixa de dosagem da droga e a posição aórtica, mitral e mitro-aórtica da(s) prótese(s).

**Tabela 9** - Número e respectivo percentual de pacientes usuários de Warfarina, de acordo com a faixa de dosagem da droga e a posição da(s) prótese(s). Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância de 5%

	AÓRTICO 85 pacientes		MITRAL 115 pacientes		MITRO-AÓRTICOS 17 pacientes	
	Número de pacientes	%do total de aórticos	Número de pacientes	% do total de mitrais	Número de pacientes	% do total de mitro-aórticos
D1	38	44,70% <sup>a</sup>	37	32,17% <sup>a</sup>	4	23,53% <sup>a</sup>
D2	41	48,24% <sup>a</sup>	62	53,91% <sup>a</sup>	10	58,82% <sup>a</sup>
D3	6	7,06% <sup>a</sup>	11	9,57% <sup>a</sup>	3	17,65% <sup>a</sup>
D4	0	0,00% <sup>a</sup>	5	4,35% <sup>a</sup>	0	0,00% <sup>a</sup>

### 5.3.2 Anticoagulantes – Faixas de dosagem – Distribuição por grupos

**FENPROCUMONA.** A figura 12 mostra a distribuição dos pacientes usuários de Fenprocumona de acordo com a faixa de dosagem da droga e o grupo.



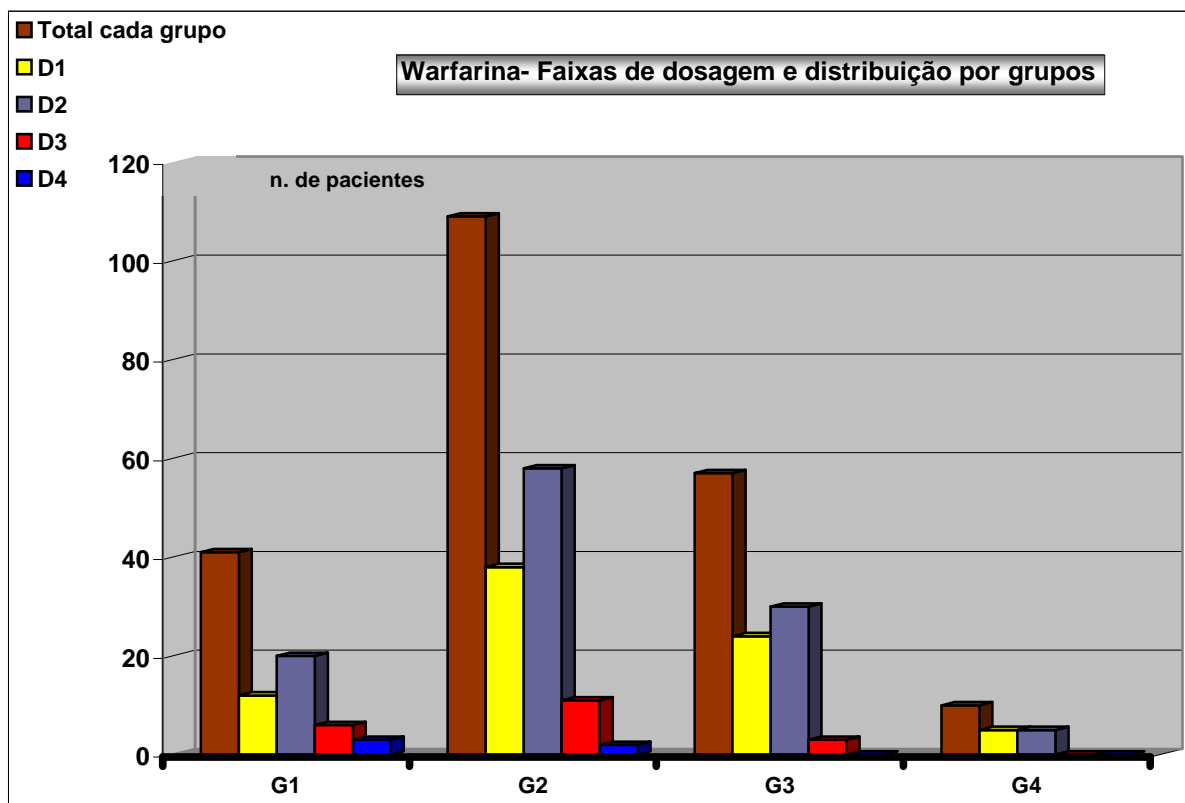
**Figura 12.** Distribuição dos pacientes usuários de Fenprocumona de acordo com a faixa de dosagem da droga e o grupo.

Na tabela 10, estão apresentados o número e o respectivo percentual de pacientes usuários de Fenprocumona, de acordo com a faixa de dosagem da droga e a distribuição por grupos.

**Tabela 10** - Número e respectivo percentual de pacientes usuários de Fenprocumona, de acordo com a faixa de dosagem da droga e a distribuição por grupos. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância de 5%.

	G1 9 pacientes		G2 28 pacientes		G3 19 pacientes		G4 8 pacientes	
	n <sup>o</sup> de pac.	% do total de G1	n <sup>o</sup> de pac.	% do total de G2	n <sup>o</sup> de pac.	% do total de G3	n <sup>o</sup> de pac.	% do total de G4
D1	3	33,33% <sup>a</sup>	14	50,00% <sup>a</sup>	11	57,89% <sup>a</sup>	5	62,50% <sup>a</sup>
D2	4	44,45% <sup>a</sup>	10	35,71% <sup>a</sup>	5	26,32% <sup>a</sup>	3	37,50% <sup>a</sup>
D3	1	11,11% <sup>a</sup>	4	14,29% <sup>a</sup>	3	15,79% <sup>a</sup>	0	0,00% <sup>a</sup>
D4	1	11,11% <sup>a</sup>	0	0,00% <sup>a</sup>	0	0,00% <sup>a</sup>	0	0,00% <sup>a</sup>

**WARFARINA.** A figura 13 mostra a distribuição dos pacientes usuários de Warfarina de acordo com a faixa de dosagem da droga e o grupo.



**Figura 13.** Distribuição dos pacientes usuários de Warfarina de acordo com a faixa de dosagem da droga e o grupo.

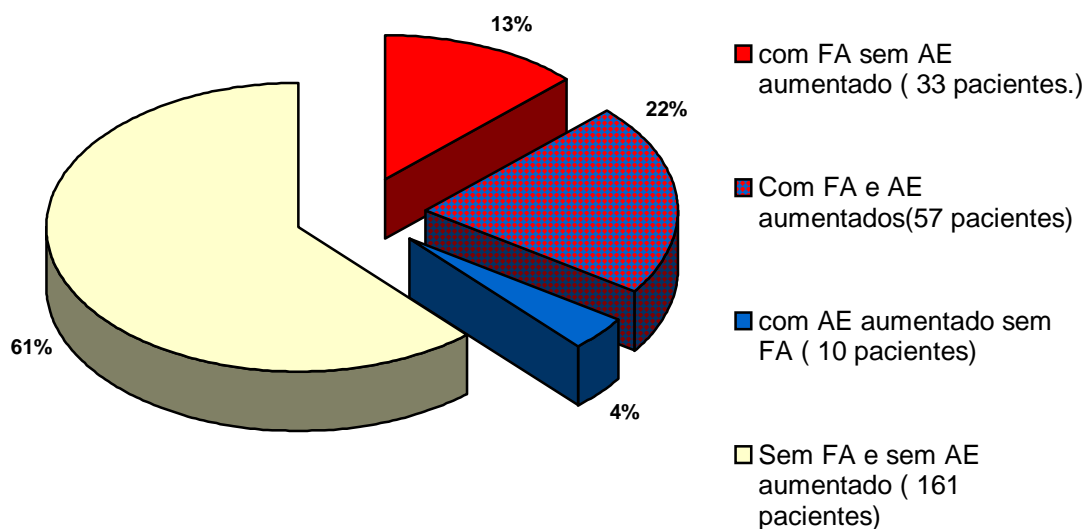
Na tabela 11, estão apresentados o número e o respectivo percentual de pacientes usuários de Warfarina, de acordo com a dosagem da droga e a distribuição por grupos.

**Tabela 11** - Número e respectivo percentual de pacientes usuários de Warfarina, de acordo com a faixa de dosagem da droga e a distribuição por grupos. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância de 5%.

	<b>G1</b> 41 pacientes		<b>G2</b> 109 pacientes		<b>G3</b> 57 pacientes		<b>G4</b> 10 pacientes	
	n° de pac.	% do total de G1	n° de pac.	% do total de G2	n° de pac.	% do total de G3	n° de pac.	% do total de G4
D1	12	29,27% <sup>a</sup>	38	34,86% <sup>a</sup>	24	42,11% <sup>a</sup>	5	50,00% <sup>a</sup>
D2	20	48,78% <sup>a</sup>	58	53,21% <sup>a</sup>	30	52,63% <sup>a</sup>	5	50,00% <sup>a</sup>
D3	6	14,63% <sup>a</sup>	11	10,09% <sup>a</sup>	3	5,26% <sup>a</sup>	0	0,00% <sup>a</sup>
D4	3	7,32% <sup>a</sup>	2	1,84% <sup>a</sup>	0	0,00% <sup>a</sup>	0	0,00% <sup>a</sup>

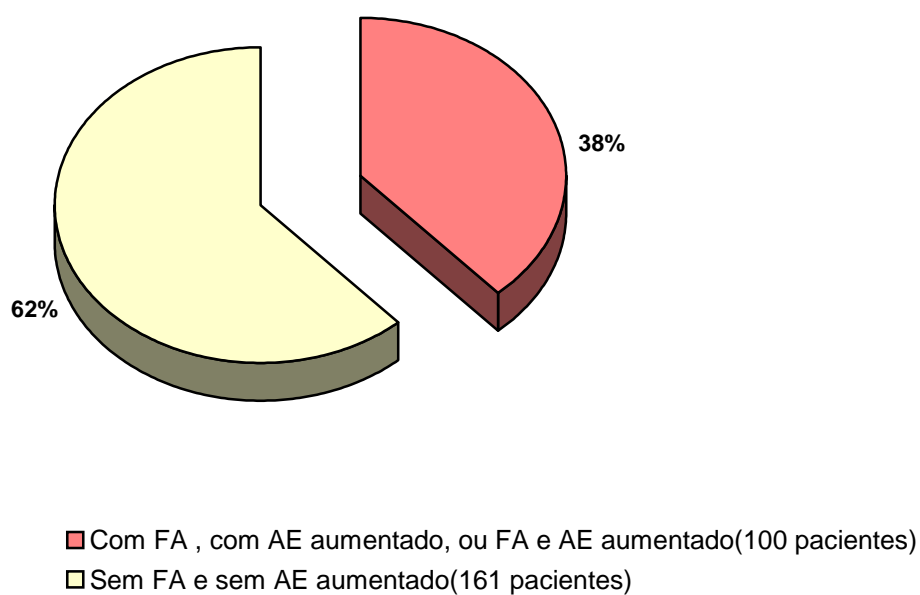
## 6. Fibrilação atrial (FA) e aumento de átrio esquerdo (AE).

Está apresentada abaixo, a figura 14 mostrando divisões com o número de pacientes de acordo com a presença ou não de fibrilação atrial crônica e átrio esquerdo aumentado aos ecocardiogramas, durante o acompanhamento ambulatorial no período do estudo. Ao lado das porções, está o valor percentual correspondente, em relação ao total de pacientes. Total de pacientes: 261; número de pacientes relativo à cada porção está expresso em parênteses na legenda correspondente.



**Figura 14.** Divisão dos pacientes do estudo de acordo com a presença ou não de fibrilação atrial e aumento de átrio esquerdo.

A figura 15, mostra a divisão dos pacientes que apresentaram fibrilação atrial, aumento de átrio esquerdo ou ambas alterações, comparados aos pacientes sem estas alterações. Ao lado das porções, está o valor percentual correspondente, em relação ao total de pacientes. Total de 261pacientes; número de pacientes relativo a cada porção está expresso em parênteses na legenda correspondente.



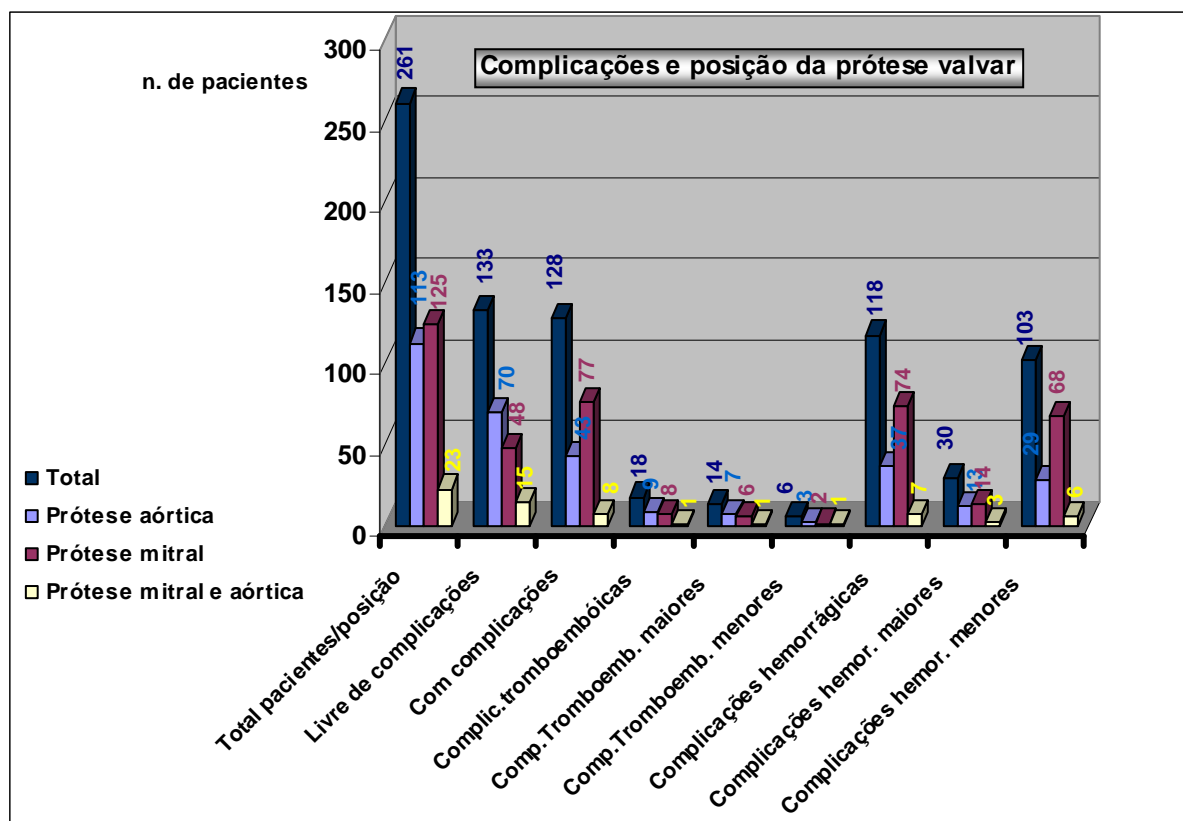
**Figura 15.** Divisão dos pacientes do estudo de acordo com a presença de fibrilação atrial, aumento de átrio esquerdo ou ambos, e os pacientes sem estas alterações.

## 7. Complicações

### 7. 1 Número de pacientes com complicações

#### 7. 1.1 Número de pacientes com complicações – Posição da prótese

Na figura 16, encontram-se os resultados referentes às complicações, no total e subdivididas em tromboembólicas (totais, maiores e menores) e hemorrágicas (totais, maiores e menores), de acordo com a posição da(s) prótese(s).



**Figura 16** - Distribuição das complicações, segundo a posição da(s)prótese(s). O primeiro conjunto de coluna mostra o total de pacientes em cada posição. A coluna em azul escuro (primeira coluna de cada conjunto de colunas indica o total de pacientes de cada conjunto de colunas (a soma das outras três colunas do conjunto).

Na tabela 12, estão apresentados os dados referentes às complicações segundo a posição da(s) prótese(s) valvar(es). Nas duas primeiras linhas, está o número e o percentual dos pacientes sem e com complicações (tromboembólicas e hemorrágicas). Destacamos que, na segunda linha, está indicado o número de pacientes que apresentaram pelo menos um episódio de complicação e não o número de complicações.

Nas linhas em que são especificadas as complicações tromboembólicas e hemorrágicas, está indicado na linha “Total”, o número e de pacientes que apresentaram pelo menos um episódio (maior ou menor) e não o número de episódios. Da mesma forma, nas linhas “Maior” e “Menor”, temos os pacientes que apresentaram pelo menos um episódio indicado. Portanto, que nesta tabela e nas tabelas a seguir, referentes às complicações tromboembólicas e hemorrágicas, um mesmo paciente poderá ser computado para dois ou mais tipos de eventos diferentes, tromboembólicos ou hemorrágicos, maiores ou menores.

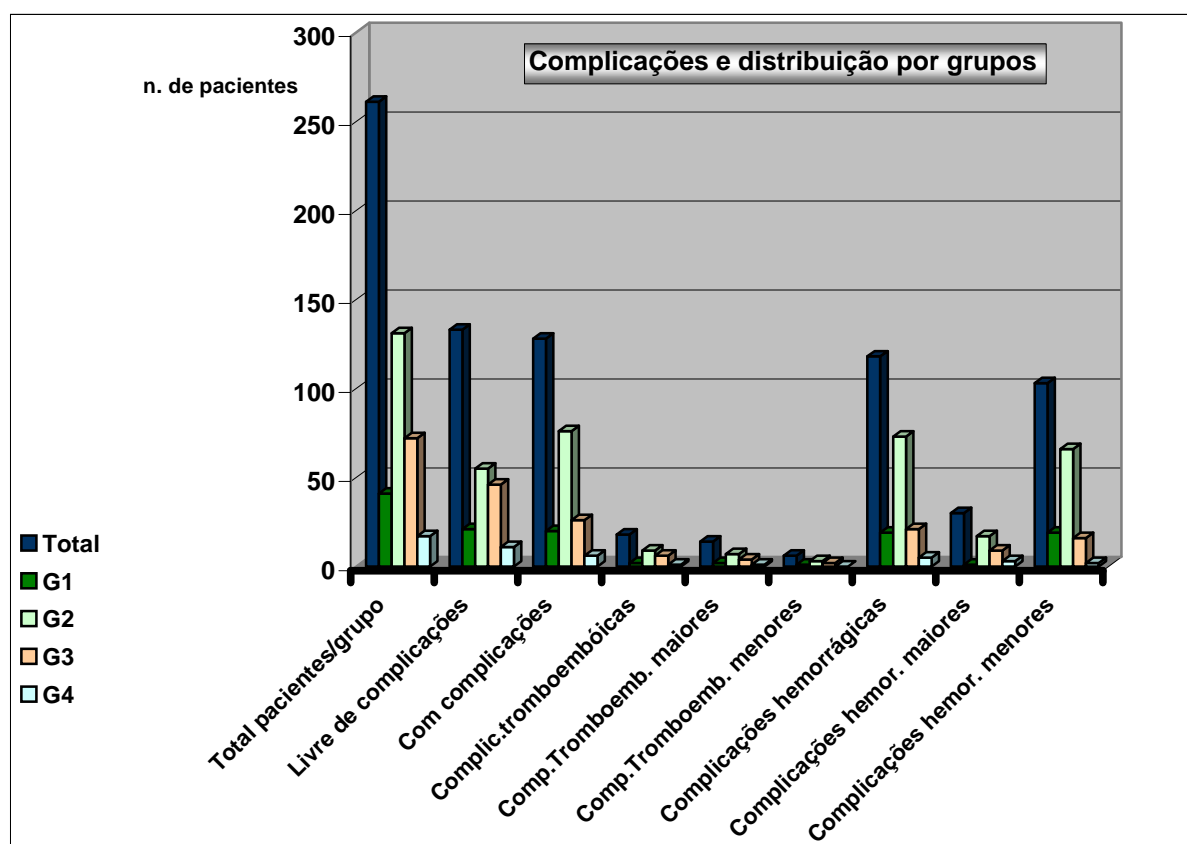


**Tabela 12** - Distribuição do número de pacientes (e sua porcentagem) que apresentaram ou não complicações, segundo a **posição da(s) prótese(s)**. **L**: número e porcentagem dos pacientes livres de complicações; **C**: número e porcentagem dos pacientes com complicações; **T**: número e porcentagem dos pacientes com complicações tromboembólicas e **H**: número e porcentagem dos pacientes com complicações hemorrágicas. Porcentagens: os valores indicados abaixo do número de pacientes são referentes ao percentual que este número de pacientes representa em relação ao total de pacientes indicado no topo da coluna. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância de 5%.

		Total 261 pacientes	AÓRTICO 113 pacientes	MITRAL125 pacientes	MITRO-AÓRTICO 23 pacientes
<b>L</b>		133 50,96%	70 61,95% <sup>a</sup>	48 38,40% <sup>b</sup>	15 65,22% <sup>a</sup>
	<b>C</b>	128 49,04%	43 38,05% <sup>a</sup>	77 61,60% <sup>b</sup>	8 34,78% <sup>a</sup>
<b>T</b>	Total	18 6,90%	9 7,96% <sup>a</sup>	8 6,40% <sup>a</sup>	1 4,35% <sup>a</sup>
	Maior	14 5,36%	7 6,19% <sup>a</sup>	6 4,80% <sup>a</sup>	1 4,35% <sup>a</sup>
	Menor	6 2,30%	3 2,65% <sup>a</sup>	2 1,60% <sup>a</sup>	1 4,35% <sup>a</sup>
<b>H</b>	Total	118 45,21%	37 32,74% <sup>a</sup>	74 59,20% <sup>b</sup>	7 30,43% <sup>a</sup>
	Maior	30 11,49%	13 11,50% <sup>a</sup>	14 11,20% <sup>a</sup>	3 13,04% <sup>a</sup>
	Menor	103 39,46%	29 25,66% <sup>a</sup>	68 54,40% <sup>b</sup>	6 26,09% <sup>a</sup>

### 7.1.2 Número de pacientes com complicações – Distribuição por grupos

Na figura 17, estão apresentados os resultados referentes às complicações, no seu total e subdivisões em tromboembólicas (totais, maiores e menores) e hemorrágicas (totais, maiores e menores), de acordo como os grupos.



**Figura 17** - Distribuição das complicações, segundo os grupos. O primeiro conjunto de colunas mostra o total de pacientes em cada grupo. A coluna em azul escuro (a primeira de cada conjunto de colunas) indica o total de pacientes de cada conjunto de colunas.

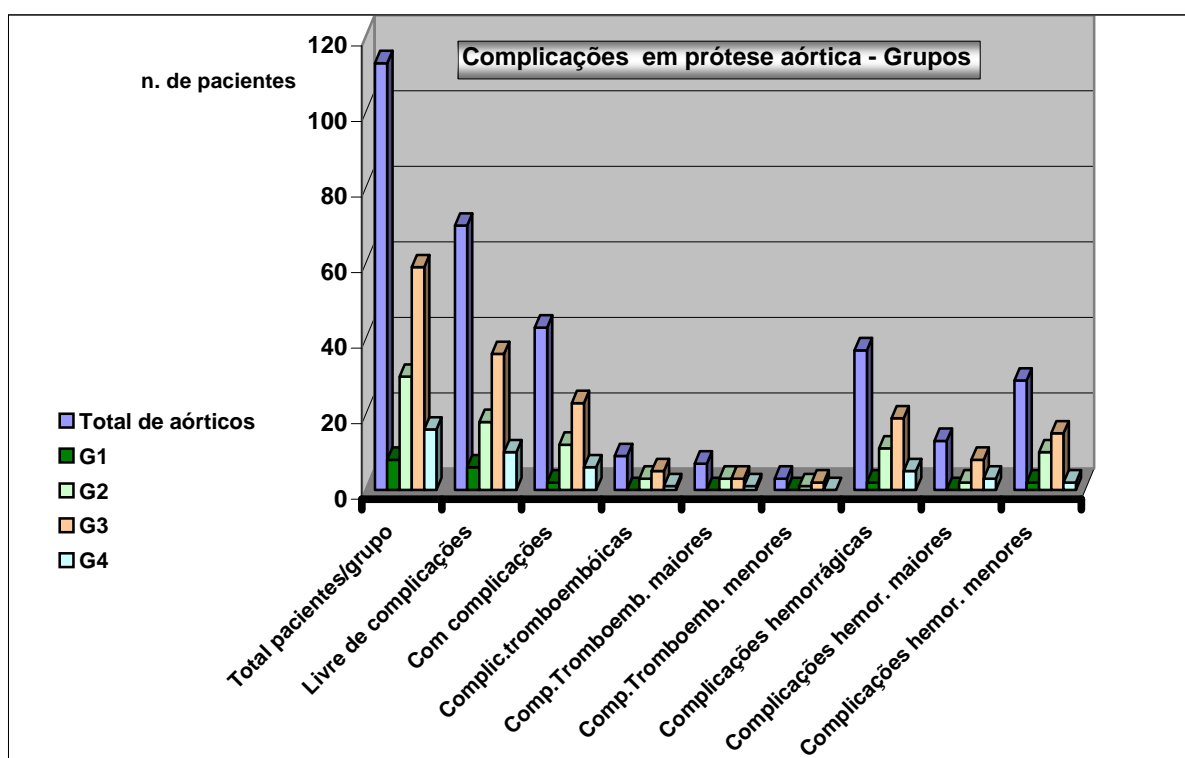
A tabela 13 é semelhante à tabela referente às complicações segundo a posição da prótese, só que apresentando os dados referentes às complicações de cada grupo.

**Tabela 13** - Distribuição do número e percentual de pacientes que apresentaram ou não complicações, segundo os **grupos**. **L**: número e percentagem dos pacientes livres de complicações; **C**: número e percentagem dos pacientes com complicações; **T**: número e percentagem dos pacientes com complicações tromboembólicas e **H**: número e percentagem dos pacientes com complicações hemorrágicas. Percentagens: os valores indicados abaixo do número de pacientes são referentes ao percentual que este número de pacientes representa em relação ao total de pacientes indicado no topo da coluna. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância de 5%.

		<b>G1</b> 41 pacientes	<b>G2</b> 131 pacientes	<b>G3</b> 72 pacientes	<b>G4</b> 17 pacientes
<b>L</b>		21 51,22% <sup>ab</sup>	55 41,98% <sup>a</sup>	46 63,89% <sup>b</sup>	11 64,71% <sup>ab</sup>
	<b>C</b>	20 48,78% <sup>ab</sup>	76 58,02% <sup>a</sup>	26 36,11% <sup>b</sup>	6 35,29% <sup>ab</sup>
<b>T</b>	Total	2 4,88% <sup>a</sup>	9 6,87% <sup>a</sup>	6 8,33% <sup>a</sup>	1 5,88% <sup>a</sup>
	Maior	2 4,80% <sup>a</sup>	7 5,34% <sup>a</sup>	4 5,56% <sup>a</sup>	1 5,88% <sup>a</sup>
	Menor	1 2,44% <sup>a</sup>	3 2,29% <sup>a</sup>	2 2,78% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
<b>H</b>	Total	19 46,34% <sup>ab</sup>	73 55,73% <sup>a</sup>	21 29,17% <sup>b</sup>	5 29,41% <sup>ab</sup>
	Maior	1 2,44% <sup>a</sup>	17 12,98% <sup>a</sup>	9 12,50% <sup>a</sup>	3 17,65% <sup>a</sup>
	Menor	19 46,34% <sup>a</sup>	66 50,38% <sup>a</sup>	16 22,22% <sup>b</sup>	2 11,76% <sup>b</sup>

### 7.1.2.1 Número de pacientes com complicações - - Posição da prótese - Distribuição por grupos

Na figura 18 estão apresentados os pacientes com **prótese valvar aórtica**, divididos por grupos e suas complicações.



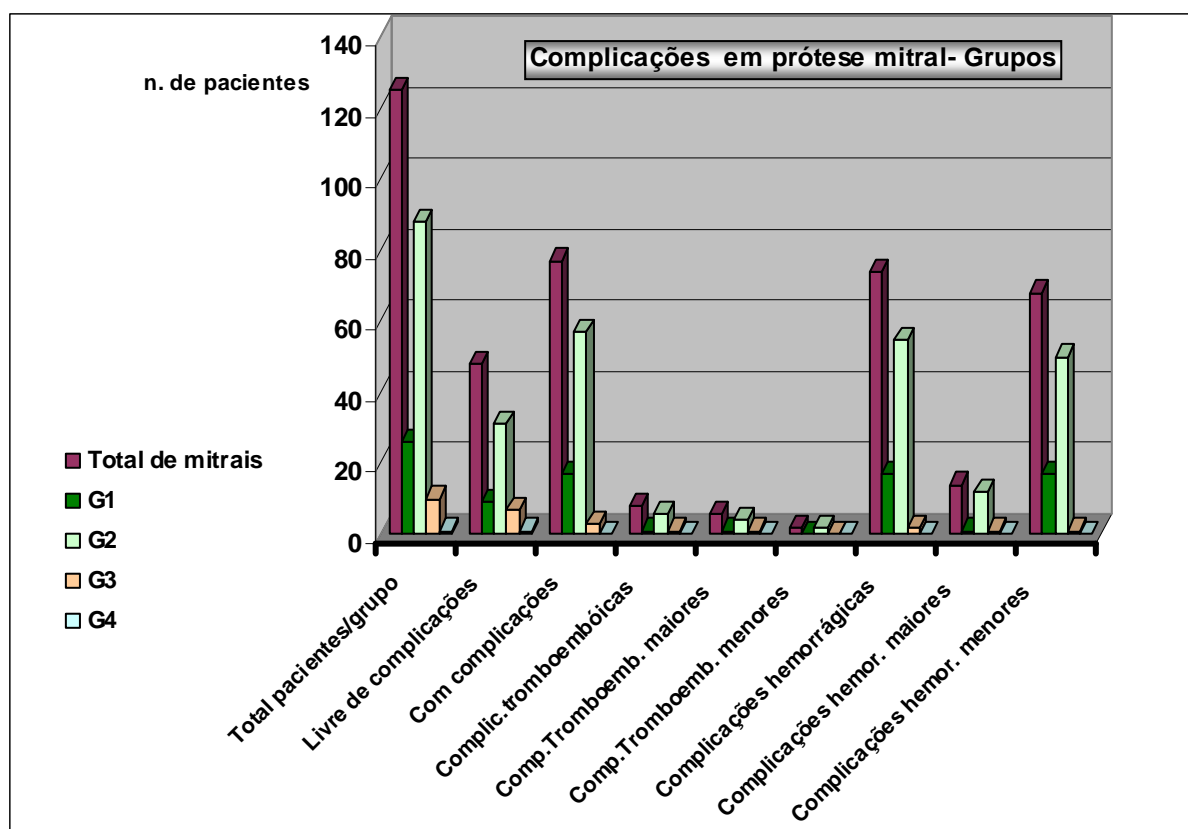
**Figura 18** - Distribuição das complicações nos portadores de **prótese valvar aórtica** em cada grupo. O primeiro conjunto de coluna mostra o total de pacientes com prótese aórtica em cada grupo. A coluna em azul clara (a primeira de cada conjunto de colunas) indica o total de pacientes de cada conjunto de colunas.

A tabela 14 mostra os dados referentes ao número e percentual de pacientes com e sem complicações, nos portadores de **prótese valvar aórtica**, divididos em grupos.

**Tabela 14** - Distribuição do número e percentual de pacientes que apresentaram ou não complicações, segundo os grupos nos pacientes com **prótese aórtica**. **L**: número e percentagem dos pacientes livres de complicações; **C**: número e percentagem dos pacientes com complicações; **T**: número e percentagem dos pacientes com complicações tromboembólicas e **H**: número e percentagem dos pacientes com complicações hemorrágicas. Percentagens: os valores indicados abaixo do número de pacientes são referentes ao percentual que este número de pacientes representa em relação ao total de pacientes indicado no topo da coluna. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância de 5%.

		<b>G1</b> 8 pacientes	<b>G2</b> 30 pacientes	<b>G3</b> 59 pacientes	<b>G4</b> 16 pacientes
<b>L</b>		6 75,00% <sup>a</sup>	18 60,00% <sup>a</sup>	36 61,02% <sup>a</sup>	10 62,50% <sup>a</sup>
	<b>C</b>	2 25,00% <sup>a</sup>	12 40,00% <sup>a</sup>	23 38,98% <sup>a</sup>	6 37,50% <sup>a</sup>
<b>T</b>	Total	0 0,00% <sup>a</sup>	3 10,00% <sup>a</sup>	5 8,47% <sup>a</sup>	1 6,25% <sup>a</sup>
	Maior	0 0,00% <sup>a</sup>	3 10,00% <sup>a</sup>	3 5,08% <sup>a</sup>	1 6,25% <sup>a</sup>
	Menor	0 0,00% <sup>a</sup>	1 3,33% <sup>a</sup>	2 3,39% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
<b>H</b>	Total	2 25,00% <sup>a</sup>	11 36,67% <sup>a</sup>	19 32,20% <sup>a</sup>	5 31,25% <sup>a</sup>
	Maior	0 0,00% <sup>a</sup>	2 6,67% <sup>a</sup>	8 13,56% <sup>a</sup>	3 18,75% <sup>a</sup>
	Menor	2 25,00% <sup>a</sup>	10 33,33% <sup>a</sup>	15 25,42% <sup>a</sup>	2 12,50% <sup>a</sup>

O gráfico na figura 19 mostra, nos pacientes portadores de **prótese valvar mitral**, sua divisão por grupos e suas complicações .



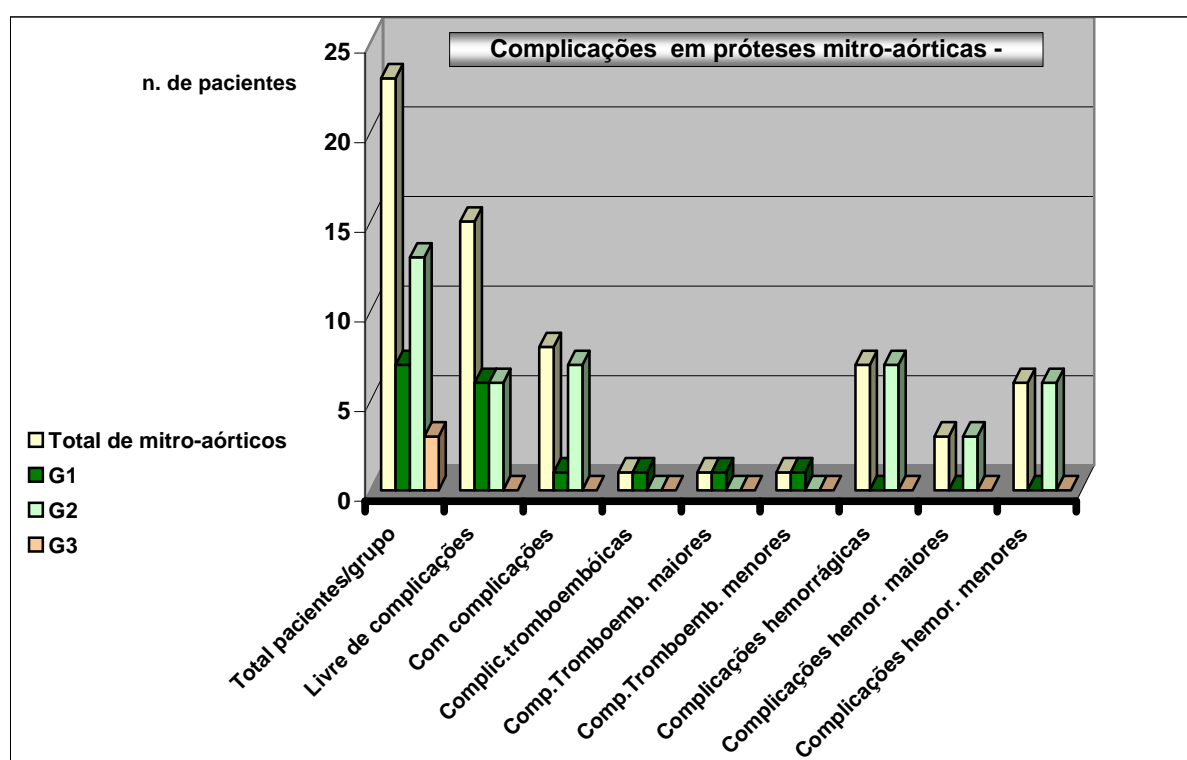
**Figura 19** - Distribuição das complicações nos portadores de **prótese valvar mitral** em cada grupo. O primeiro conjunto de coluna mostra o total de pacientes com prótese mitral em cada grupo. A coluna em vinho (a primeira de cada conjunto de colunas) indica o total de pacientes de cada conjunto de colunas.

Na tabela 15, encontram-se os dados referentes ao número e percentual de pacientes com e sem complicações, nos portadores de **prótese valvar mitral**, divididos por grupos.

**Tabela 15** - Distribuição do número e percentual de pacientes que apresentaram ou não complicações, segundo os grupos nos pacientes com **prótese mitral**. **L**: número e percentagem dos pacientes livres de complicações; **C**: número e percentagem dos pacientes com complicações; **T**: número e percentagem dos pacientes com complicações tromboembólicas e **H**: número e percentagem dos pacientes com complicações hemorrágicas. Percentagens: os valores indicados abaixo do número de pacientes são referentes ao percentual que este número de pacientes representa em relação ao total de pacientes indicado no topo da coluna. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o Teste  $\chi^2$  ou o Teste Exato de Fisher (quando mais apropriado) para proporção ao nível de significância de 5%.

		<b>G1</b> 26 pacientes	<b>G2</b> 88 pacientes	<b>G3</b> 10 pacientes	<b>G4</b> 1 paciente
<b>L</b>		9 34,62% <sup>ab</sup>	31 35,23% <sup>a</sup>	7 70,00% <sup>b</sup>	1 100,00% <sup>ab</sup>
	<b>C</b>	17 65,38% <sup>a</sup>	57 64,77% <sup>a</sup>	3 30,00% <sup>b</sup>	0 0,00% <sup>ab</sup>
<b>T</b>	Total	1 3,85% <sup>a</sup>	6 6,82% <sup>a</sup>	1 10,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
	Maior	1 3,85% <sup>a</sup>	4 4,55% <sup>a</sup>	1 10,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
	Menor	0 0,00% <sup>a</sup>	2 2,27% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
<b>H</b>	Total	17 65,38% <sup>a</sup>	55 62,50% <sup>a</sup>	2 20,00% <sup>b</sup>	0 0,00% <sup>ab</sup>
	Maior	1 3,85% <sup>a</sup>	12 13,64% <sup>a</sup>	1 10,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
	Menor	17 65,38% <sup>a</sup>	50 56,82% <sup>a</sup>	1 10,00% <sup>b</sup>	0 0,00% <sup>ab</sup>

A figura 20 mostra os pacientes portadores de **próteses valvares mitral e aórticas (mitro-aórticos)** divididos por grupos e suas complicações.



**Figura 20** - Distribuição das complicações nos **mitro-aórticos** em cada grupo. O primeiro conjunto de coluna mostra o total de pacientes mitro-aórticos em cada grupo. A coluna em amarelo (a primeira de cada conjunto de colunas) indica o total de pacientes de cada conjunto de coluna.



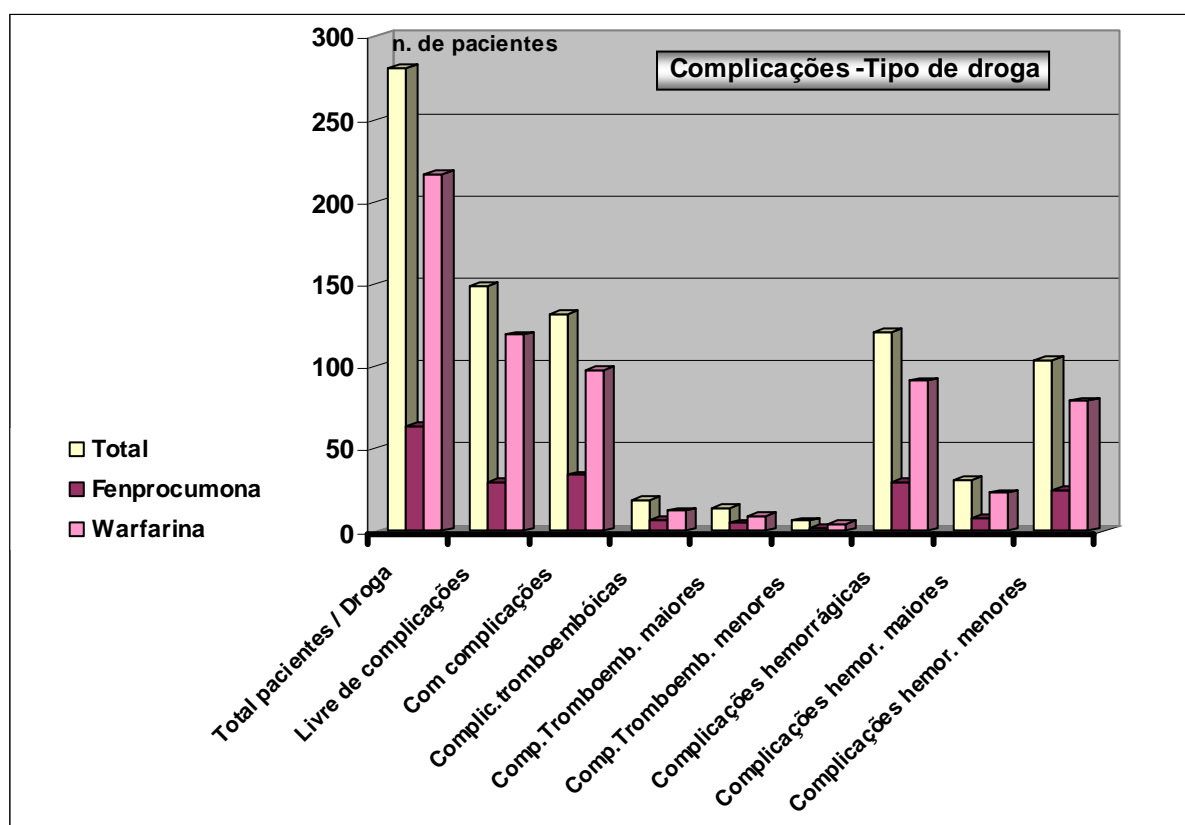
Na tabela 16 encontram-se os dados referentes ao número e percentual de pacientes com e sem complicações, nos **mitro-aórticos**, divididos por grupos.

**Tabela 16** – Distribuição do número e percentual de pacientes que apresentaram ou não complicações, segundo os grupos nos pacientes **mitro-aórticos**. **L**: número e percentagem dos pacientes livres de complicações; **C**: número e percentagem dos pacientes com complicações; **T**: número e percentagem dos pacientes com complicações tromboembólicas e **H**: número e percentagem dos pacientes com complicações hemorrágicas. Percentagens: os valores indicados abaixo do número de pacientes são referentes ao percentual que este número de pacientes representa em relação ao total de pacientes indicado no topo da coluna. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância de 5%.

		<b>G1</b> 7 pacientes	<b>G2</b> 13 pacientes	<b>G3</b> 3 pacientes	<b>G4</b> 0 pacientes
<b>L</b>		6 85,71% <sup>a</sup>	6 45,15% <sup>a</sup>	3 100% <sup>a</sup>	- -
	<b>C</b>	1 14,29% <sup>a</sup>	7 53,85% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	- -
<b>T</b>	Total	1 14,29% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	- -
	Maior	1 14,29% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	- -
	Menor	1 14,29% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	- -
<b>H</b>	Total	0 0,00% <sup>a</sup>	7 53,85% <sup>b</sup>	0 0,00% <sup>ab</sup>	- -
	Maior	0 0,00% <sup>a</sup>	3 23,08% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	- -
	Menor	0 0,00% <sup>a</sup>	6 46,15% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	- -

### 7.1.3 Número de pacientes com complicações – Tipo de anticoagulante

Na figura abaixo são apresentados os resultados referentes ao número de pacientes com complicações segundo o tipo de anticoagulante utilizado (figura 21).



**Figura 21** - Distribuição das complicações nos pacientes com uso de Fenprocumona e Warfarina. O primeiro conjunto de colunas mostra o total de pacientes do estudo, e o total de cada tipo de droga. A coluna em amarelo (a primeira de cada conjunto de colunas) indica o total de pacientes de cada conjunto de colunas.

Na tabela 17, estão apresentados os dados referentes ao número e porcentual de pacientes com e sem complicações, segundo o tipo de anticoagulante.

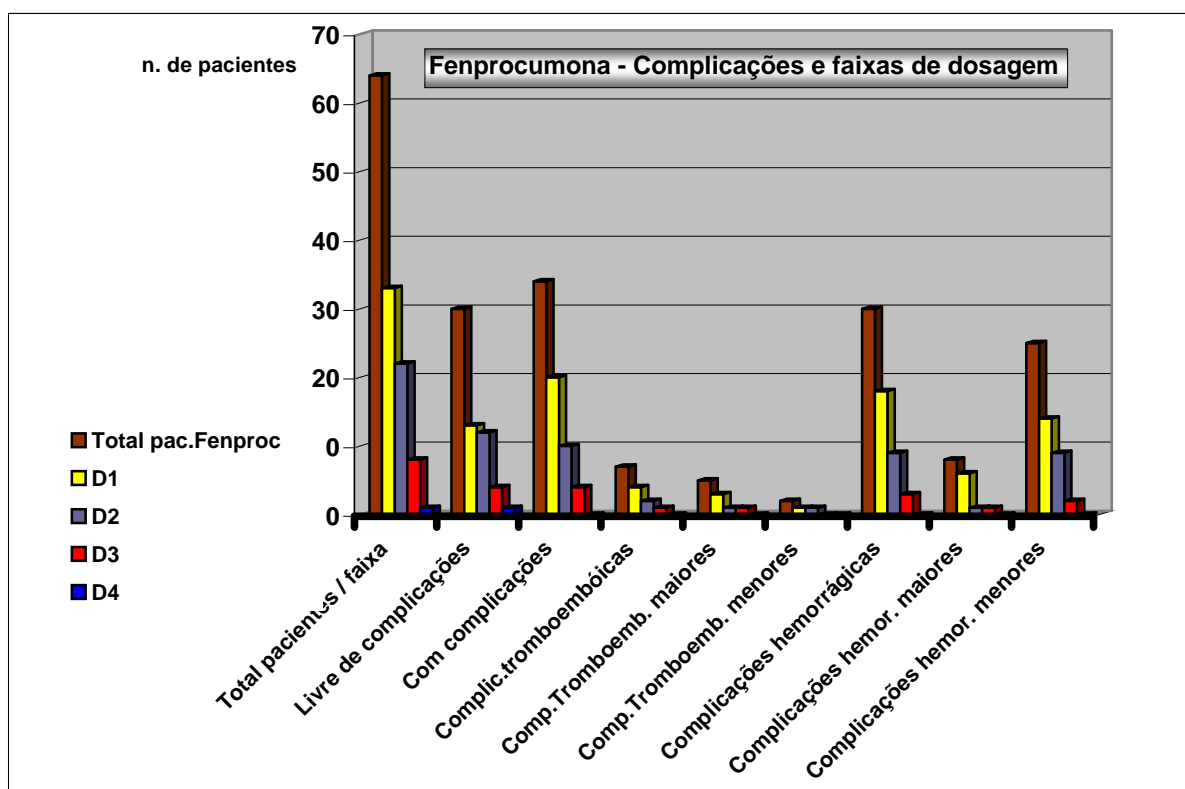
**Tabela 17** - Distribuição do número e porcentual de pacientes que apresentaram ou não complicações, segundo o **tipo anticoagulante**. **L**: número e porcentagem dos pacientes livres de complicações; **C**: número e porcentagem dos pacientes com complicações; **T**: número e porcentagem dos pacientes com complicações tromboembólicas e **H**: número e porcentagem dos pacientes com complicações hemorrágicas. Porcentagens: os valores indicados abaixo do número de pacientes são referentes ao porcentual que este número de pacientes representa em relação ao total de pacientes indicado no topo da coluna. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância de 5%.

		<b>FENPROCUMONA</b> 64 pacientes	<b>WARFARINA</b> 217 pacientes
<b>L</b>		30 46,88% <sup>a</sup>	119 54,84% <sup>a</sup>
	<b>C</b>	34 53,12% <sup>a</sup>	98 45,16% <sup>a</sup>
<b>T</b>	Total	7 10,94% <sup>a</sup>	12 5,33% <sup>a</sup>
	Maior	5 7,81% <sup>a</sup>	9 4,15% <sup>a</sup>
	Menor	2 3,13% <sup>a</sup>	4 1,84% <sup>a</sup>
<b>H</b>	Total	30 46,88% <sup>a</sup>	91 41,94% <sup>a</sup>
	Maior	8 12,50% <sup>a</sup>	23 10,60% <sup>a</sup>
	Menor	25 39,06% <sup>a</sup>	79 36,41% <sup>a</sup>

### 7.1.3.1 Número de pacientes com complicações - Tipo de anticoagulante - Faixas de dosagem de droga

Para cada um dos dois tipos de anticoagulantes utilizados, foram estudadas as complicações, segundo as faixas de dosagens respectivas (D).

A figura 22 mostra as complicações dos pacientes em uso de Fenprocumona de acordo com as faixas de dosagem.



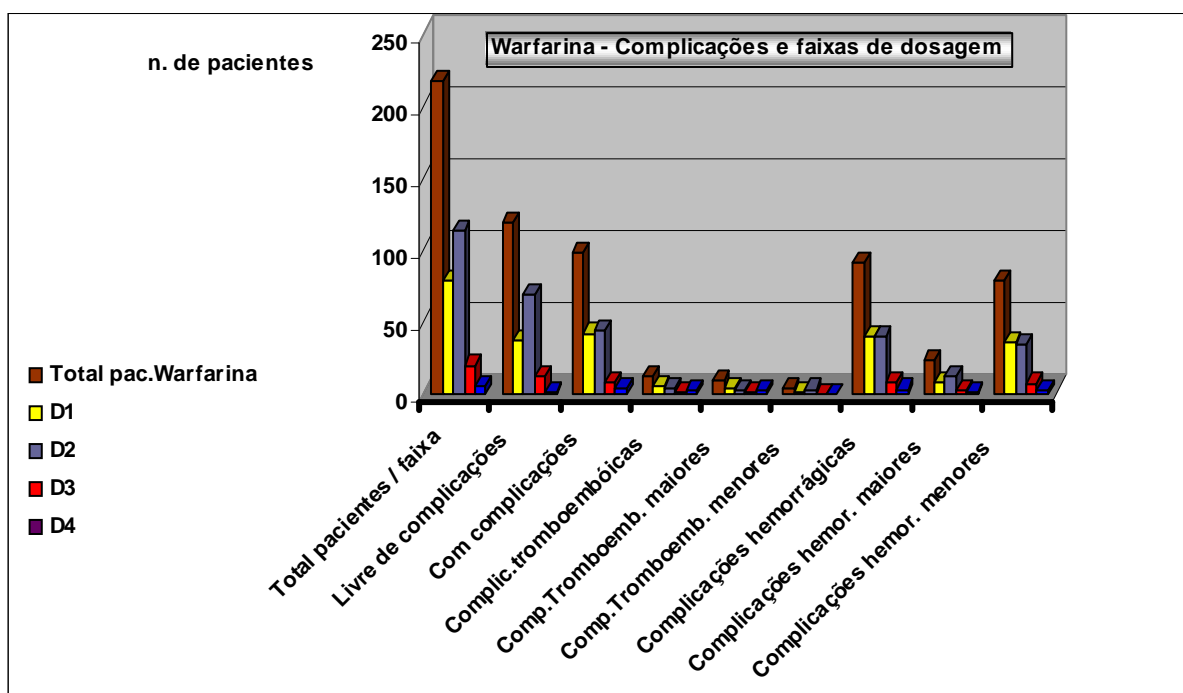
**Figura 22** - Distribuição das complicações nos pacientes em uso de Fenprocumona, segundo as faixas de dosagem. O primeiro conjunto de colunas mostra o total de pacientes em uso de Fenprocumona e a divisão por faixas de dosagem.

Na tabela 18, estão apresentados os dados referentes ao número e porcentual de pacientes em uso de Fenprocumona, com e sem complicações, subdivididos nas quatro faixas de dosagem.

**Tabela 18** – Distribuição do número e porcentual de pacientes que apresentaram ou não complicações, segundo as faixas de dosagens (D) nos pacientes em uso de **Fenprocumona**. **L**: número e porcentagem dos pacientes livres de complicações; **C**: número e porcentagem dos pacientes com complicações; **T**: número e Porcentagem dos pacientes com complicações tromboembólicas e **H**: número e porcentagem dos pacientes com complicações hemorrágicas. Porcentagens: os valores indicados abaixo do número de pacientes são referentes ao porcentual que este número de pacientes representa em relação ao total de pacientes indicado no topo da coluna. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  (ou Teste exato de Fisher, quando este foi mais adequado) para proporção ao nível de significância de 5%.

		D1 33 pacientes	D2 22 pacientes	D3 8 pacientes	D4 1 paciente
<b>L</b>		13 39,39% <sup>a</sup>	12 54,55% <sup>a</sup>	4 50,00% <sup>a</sup>	1 100% <sup>a</sup>
	<b>C</b>	20 60,61% <sup>a</sup>	10 45,45% <sup>b</sup>	4 50,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
<b>T</b>	Total	4 12,12% <sup>a</sup>	2 9,09% <sup>a</sup>	1 12,50% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
	Maior	3 9,09% <sup>a</sup>	1 4,55% <sup>a</sup>	1 12,50% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
	Menor	1 3,03% <sup>a</sup>	1 4,55% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
<b>H</b>	Total	18 54,55% <sup>a</sup>	9 40,91% <sup>a</sup>	3 37,50% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
	Maior	6 18,18% <sup>a</sup>	1 4,55% <sup>a</sup>	1 12,50% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
	Menor	14 42,42% <sup>a</sup>	9 40,91% <sup>a</sup>	2 25,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>

A figura 23 mostra as complicações dos pacientes em uso de Warfarina de acordo com as faixas de dosagem.



**Figura 23** - Distribuição das complicações nos pacientes em uso de Warfarina, segundo as faixas de dosagem. O primeiro conjunto de coluna mostra o total de pacientes em uso de Warfarina e a divisão por faixas de dosagem.

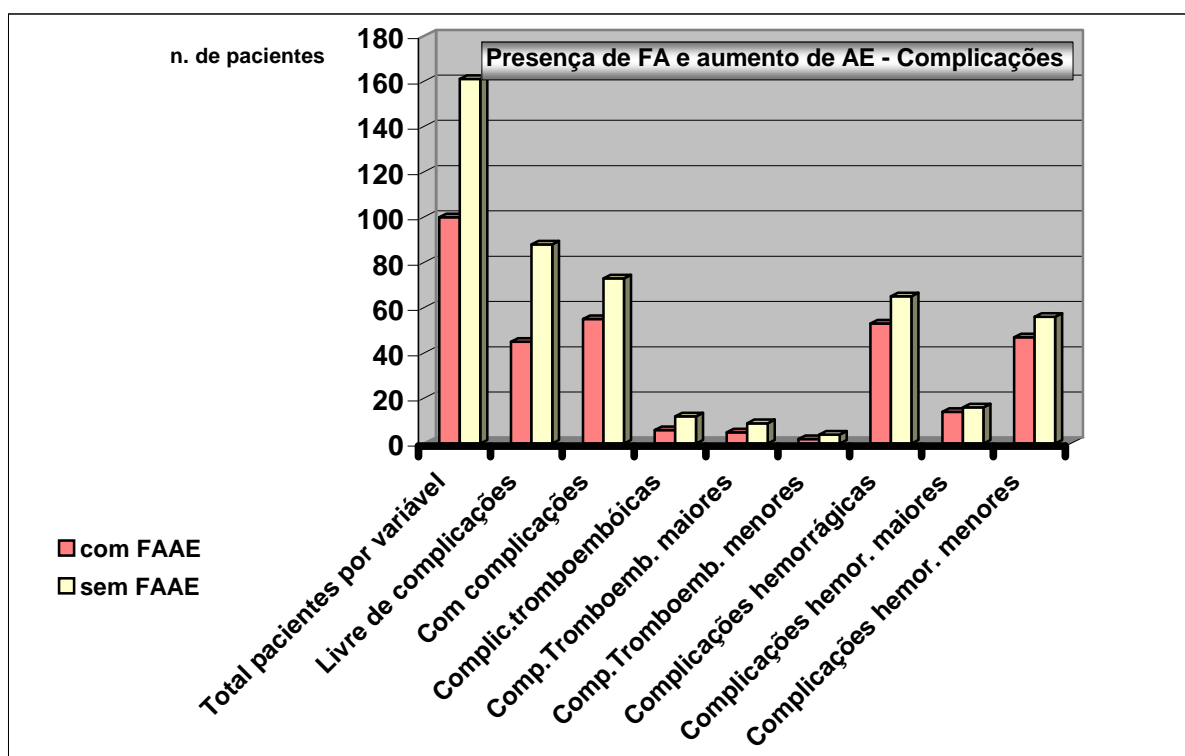
Na tabela 19, estão apresentados os dados referentes ao número e percentual de pacientes em uso de Warfarina, com e sem complicações, subdivididos nas quatro faixas de dosagem.

**Tabela 19** - Distribuição do número e percentual de pacientes que apresentaram ou não complicações, segundo as faixas de dosagens (D) nos pacientes em uso de **Warfarina**. **L**: número e porcentagem dos pacientes livres de complicações; **C**: número e porcentagem dos pacientes com complicações; **T**: número e porcentagem dos pacientes com complicações tromboembólicas e **H**: número e porcentagem dos pacientes com complicações hemorrágicas. Porcentagens: os valores indicados abaixo do número de pacientes são referentes ao percentual que este número de pacientes representa em relação ao total de pacientes indicado no topo da coluna. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  (ou Teste exato de Fisher, quando este foi mais adequado) para proporção ao nível de significância de 5%.

		D1 79 pacientes	D2 113 pacientes	D3 20 pacientes	D4 5 pacientes
<b>L</b>		37 46,84% <sup>a</sup>	69 61,06% <sup>a</sup>	12 60,00% <sup>a</sup>	1 20,00% <sup>a</sup>
	<b>C</b>	42 53,16% <sup>a</sup>	44 38,94% <sup>a</sup>	8 40,00% <sup>a</sup>	4 80,00% <sup>a</sup>
<b>T</b>	Total	5 6,33% <sup>ab</sup>	4 3,54% <sup>a</sup>	1 5,00% <sup>ab</sup>	2 40,00% <sup>b</sup>
	Maior	4 5,06% <sup>a</sup>	2 1,77% <sup>a</sup>	1 5,00% <sup>ab</sup>	2 40,00% <sup>b</sup>
	Menor	1 1,27% <sup>a</sup>	3 2,65% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>	0 0,00% <sup>a</sup>
<b>H</b>	Total	40 50,63% <sup>a</sup>	40 35,40% <sup>b</sup>	8 40,00% <sup>ab</sup>	3 60,00% <sup>ab</sup>
	Maior	8 10,13% <sup>a</sup>	12 10,62% <sup>a</sup>	2 10,00% <sup>a</sup>	1 20,00% <sup>a</sup>
	Menor	36 45,57% <sup>a</sup>	34 30,09% <sup>b</sup>	7 35,00% <sup>ab</sup>	2 40,00% <sup>ab</sup>

#### 7.1.4 Número de pacientes com complicações – Presença de fibrilação atrial e/ou átrio esquerdo aumentado

A figura 24 mostra a distribuição da presença de complicações em pacientes com fibrilação atrial crônica e/ou aumento de átrio esquerdo, em relação aos outros pacientes do estudo sem estas alterações.



**Figura 24** - Distribuição de complicações nos pacientes que apresentavam fibrilação atrial crônica e/ou aumento de átrio esquerdo, em relação aos outros pacientes do estudo. FFAE: fibrilação atrial e/ou aumento do átrio esquerdo.



Na tabela 20 estão apresentados os dados referentes aos pacientes com fibrilação atrial crônica e/ou aumento de átrio esquerdo comparados aos outros pacientes do estudo sem estas alterações.

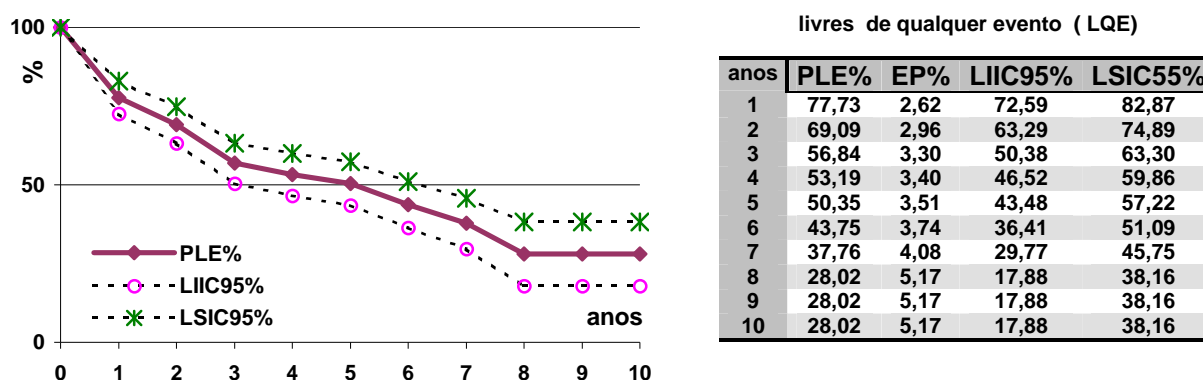
**Tabela 20** – Distribuição do número e percentual de pacientes que apresentaram ou não complicações, segundo a presença de **fibrilação atrial e/ou aumento do átrio esquerdo (FAAE)**. **L**: número e percentagem dos pacientes livres de complicações; **C**: número e percentagem dos pacientes com complicações; **T**: número e percentagem dos pacientes com complicações tromboembólicas e **H**: número e percentagem dos pacientes com complicações hemorrágicas. Percentagens: os valores indicados abaixo do número de pacientes são referentes ao percentual que este número de pacientes representa em relação ao total de pacientes indicado no topo da coluna. Estudo estatístico: proporções seguidas de mesma letra na mesma linha não diferem significativamente, utilizando-se o teste de Teste  $\chi^2$  para proporção ao nível de significância de 5%.

		<b>COM FAAE</b> 100 pacientes	<b>SEM FAAE</b> 161 pacientes
<b>L</b>		45 45,00% <sup>a</sup>	88 54,66% <sup>a</sup>
	<b>C</b>	55 55,00% <sup>a</sup>	73 45,34% <sup>a</sup>
<b>T</b>	Total	6 6,00% <sup>a</sup>	12 7,45% <sup>a</sup>
	Maior	5 5,00% <sup>a</sup>	9 5,59% <sup>a</sup>
	Menor	2 2,00% <sup>a</sup>	4 2,48% <sup>a</sup>
<b>H</b>	Total	53 53,00% <sup>a</sup>	65 40,37% <sup>a</sup>
	Maior	14 14,00% <sup>a</sup>	16 9,94% <sup>a</sup>
	Menor	47 47,00% <sup>a</sup>	56 34,78% <sup>a</sup>

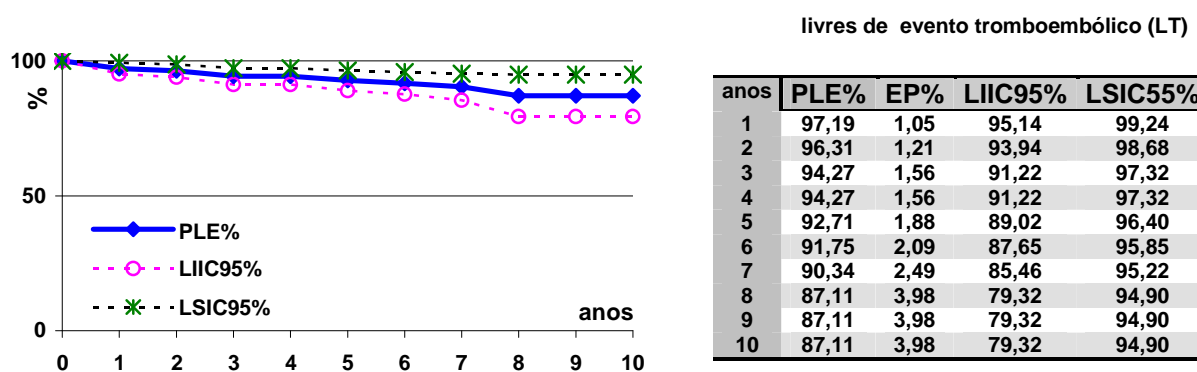
## 7.2. – Complicações – Estudo atuarial

### 7.2.1 Complicações – Estudo atuarial no total de pacientes

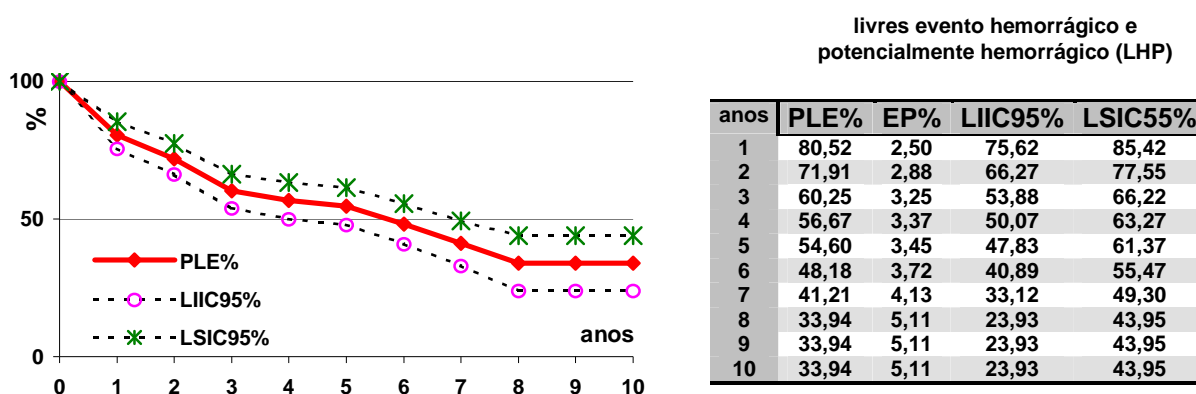
Nas figuras 25, 26 e 27, são apresentadas as curvas atuariais mostrando a porcentagem de pacientes livres de qualquer complicação (LQE), livres complicações tromboembólicas (LT) e livres de complicações hemorrágicas e potencialmente hemorrágicas (LHP). Ao lado das curvas, estão apresentados os cálculos atuariais correspondentes: Proporção de livres do evento (PLE); Erro padrão do intervalo (EP) Limite inferior do Intervalo de Confiança 95% (LIIC95%) e Limite Superior do Intervalo de Confiança 95%(LSIC95%). Destacamos que consideramos os pacientes com complicações potencialmente hemorrágicas aqueles que, apesar de não apresentarem sangramentos, tiveram RNI igual ou maior a 7,0 nas consultas.



**Figura 25.** Curva e cálculos atuariais, mostrando a porcentagem (ordenada) de pacientes livres de qualquer tipo de evento (LQE) com o tempo – anos (abscissa).

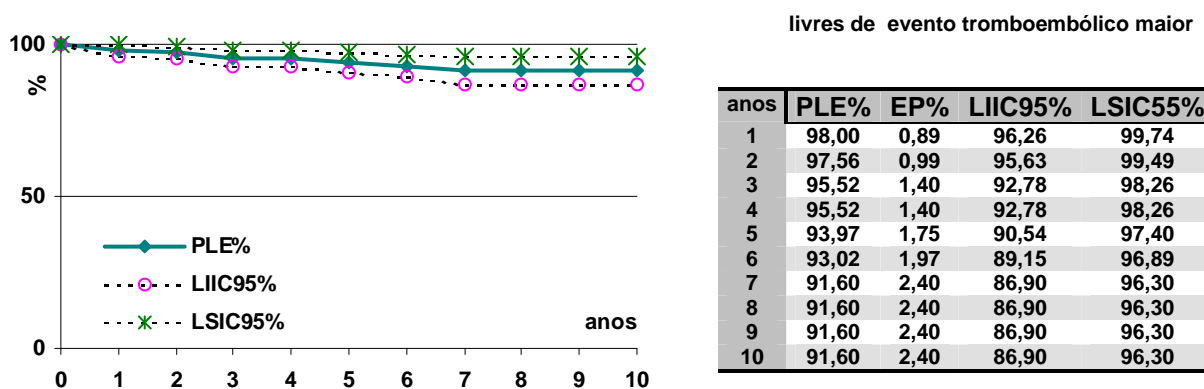


**Figura 26.** Curva e cálculos atuariais, mostrando a porcentagem (ordenada) de pacientes livres eventos tromboembólicos (LT) com o tempo – anos (abscissa).

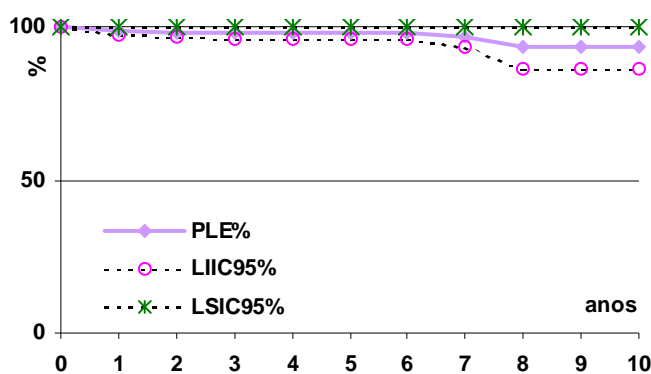


**Figura 27.** Curva e dados atuariais , mostrando a porcentagem(ordenada) de pacientes livres eventos hemorrágicos e potencialmente hemorrágicos (LHP) com o tempo – anos (abscissa).

As curvas atuariais dos LT foram divididas em: livres de eventos tromboembólicos maiores (LTM) e livres de eventos tromboembólicos menores (LTm). Nos eventos LHP a divisão foi feita em: livres de eventos hemorrágicos maiores (LHM), livres de eventos hemorrágicos menores e potencialmente hemorrágicos (LHmP) e livres de eventos hemorrágicos menores isoladamente (LHm). Estas curvas e cálculos atuariais são apresentadas na figuras de 28 a 32.



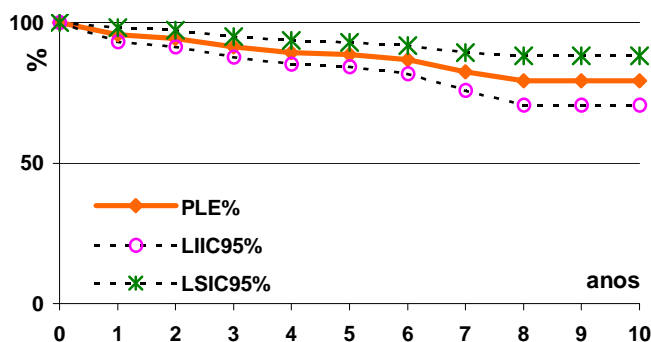
**Figura 28.** Curva e dados atuariais , mostrando a porcentagem de pacientes LTM (ordenada) com o tempo – anos (abscissa).



livres de evento tromboembólico menor

anos	PLE%	EP%	LIIC95%	LSIC55%
1	98,80	0,69	97,45	100,00
2	98,36	0,82	96,76	99,96
3	97,85	0,96	95,98	99,72
4	97,85	0,96	95,98	99,72
5	97,85	0,96	95,98	99,72
6	97,85	0,96	95,98	99,72
7	96,47	1,66	93,21	99,73
8	93,31	3,50	86,45	100,00
9	93,31	3,50	86,45	100,00
10	93,31	3,50	86,45	100,00

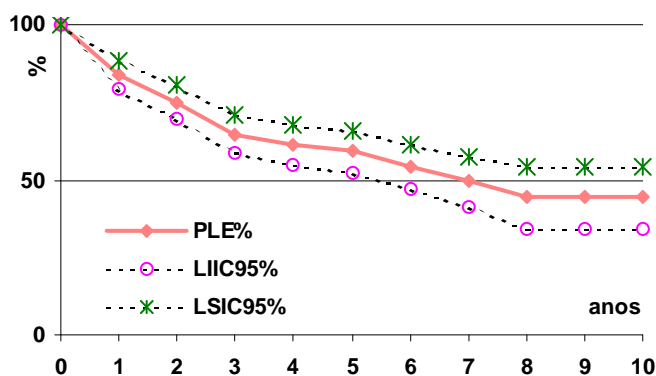
**Figura 29.** Curva e dados atuariais , mostrando a porcentagem de pacientes LTm (ordenada) com o tempo – anos (abscissa).



livres de evento hemorrágico maior

anos	PLE%	EP%	LIIC95%	LSIC55%
1	95,61	1,29	93,07	98,15
2	94,30	1,48	91,39	97,21
3	91,27	1,88	87,59	94,95
4	89,40	2,13	85,23	93,57
5	88,64	2,24	84,25	93,03
6	86,76	2,56	81,75	91,77
7	82,56	3,39	75,91	89,21
8	79,38	4,51	70,54	88,22
9	79,38	4,51	70,54	88,22
10	79,38	4,51	70,54	88,22

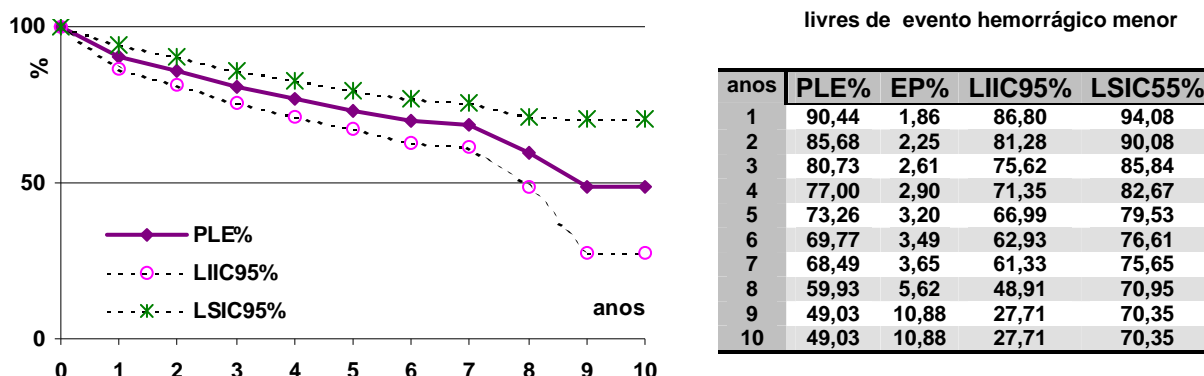
**Figura 30.** Curva e dados atuariais , mostrando a porcentagem de pacientes LHM (ordenada) com o tempo – anos (abscissa).



livres de evento hemorrágico menor e potencialmente hemorrágico

anos	PLE%	EP%	LIIC95%	LSIC55%
1	83,70	2,33	79,13	88,27
2	75,09	2,77	69,65	80,53
3	64,82	3,17	58,60	71,04
4	61,19	3,32	54,67	67,71
5	59,08	3,43	52,37	65,79
6	54,22	3,67	47,02	61,42
7	49,51	4,04	41,59	57,40
8	44,30	5,02	34,46	54,14
9	44,30	5,02	34,46	54,14
10	44,30	5,02	34,46	54,14

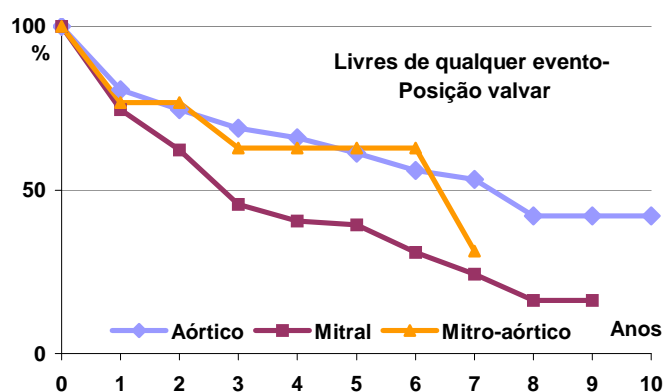
**Figura 31.** Curva e dados atuariais , mostrando a porcentagem de pacientes LHmP (ordenada) com o tempo – anos (abscissa).



**Figura 32.** Curva e dados atuariais, mostrando a porcentagem de pacientes LHM (ordenada) com o tempo – anos (abscissa).

### 7.2.2 Complicações – Estudo atuarial – Posição da(s) prótese(s)

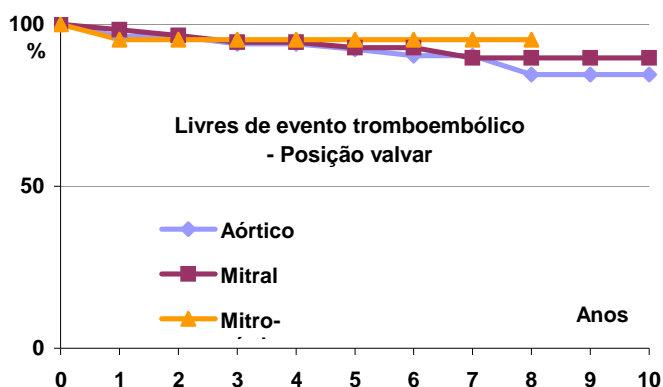
A seguir são apresentadas as curvas e cálculos atuariais referentes às complicações nos pacientes em cada posição de prótese estudada. (figura 33).



anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo
1	80,56	74,59	76,74	3,81	3,94	9,11	73,10	66,86	58,88	88,02	82,32	94,60
2	74,48	62,30	76,74	4,25	4,45	9,11	66,14	53,57	58,88	82,82	71,03	94,60
3	68,79	45,62	62,79	4,63	4,76	11,63	59,72	36,30	40,00	77,86	54,94	85,58
4	66,04	40,75	62,79	4,83	4,83	11,63	56,57	31,28	40,00	75,51	50,22	85,58
5	61,32	39,29	62,79	5,20	4,87	11,63	51,13	29,74	40,00	71,51	48,84	85,58
6	55,91	30,93	62,79	5,60	5,07	11,63	44,93	20,99	40,00	66,89	40,87	85,58
7	53,18	24,30	31,40	5,95	5,23	22,95	41,51	14,05	0,00	64,85	34,55	76,39
8	41,98	16,20	-	8,46	5,83	-	25,40	4,77	-	58,56	27,63	-
9	41,98	16,20	-	8,46	5,83	-	25,40	4,77	-	58,56	27,63	-
10	41,98	-	-	8,46	-	-	25,40	-	-	58,56	-	-

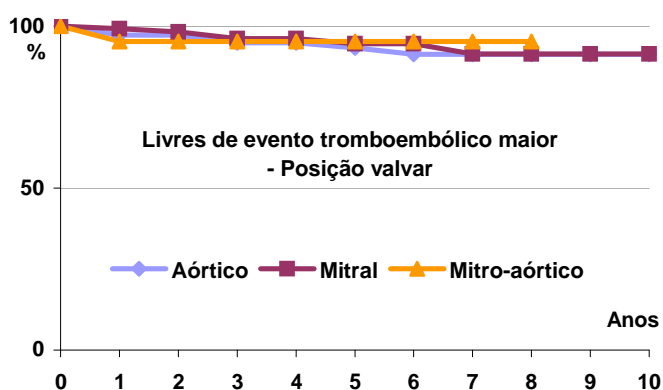
**Figura 33.** Curvas e dados atuariais, mostrando a porcentagem de pacientes LQE (ordenada) com o tempo – anos (abscissa) nas posições de prótese estudadas

Nas figuras 34, 35 e 36, são apresentados as curvas e os cálculos atuariais, específicos para os eventos tromboembólicos (LT, LTM e LTm) nas posições de próteses estudadas.



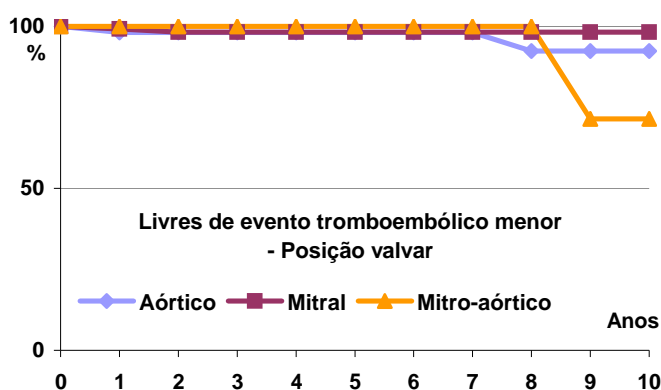
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo
1	96,28	98,35	95,24	1,83	1,16	4,65	92,70	96,08	86,13	99,96	100,00	100,00
2	96,28	96,54	95,24	1,83	1,71	4,65	92,70	93,20	86,13	99,96	99,88	100,00
3	93,96	94,43	95,24	2,41	2,23	4,65	89,24	90,07	86,13	98,68	98,79	100,00
4	93,96	94,43	95,24	2,41	2,23	4,65	89,24	90,07	86,13	98,68	98,79	100,00
5	92,28	92,79	95,24	2,89	2,73	4,65	86,61	87,44	86,13	97,95	98,14	100,00
6	90,34	92,79	95,24	3,42	2,73	4,65	83,63	87,44	86,13	97,05	98,14	100,00
7	90,34	89,64	95,24	3,42	4,06	4,65	83,63	81,68	86,13	97,05	97,60	100,00
8	84,51	89,64	95,24	6,48	4,06	4,65	71,80	81,68	86,13	97,22	97,60	100,00
9	84,51	89,64	-	6,48	4,06	-	71,80	81,68	-	97,22	97,60	-
10	84,51	89,64	-	6,48	4,06	-	71,80	81,68	-	97,22	97,60	-

**Figura 34.** Curvas e dados atuariais, mostrando a porcentagem de pacientes LT (ordenada) com o tempo – anos (abscissa) nas posições de prótese estudadas.



anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo
1	97,21	99,17	95,24	1,59	0,82	4,65	94,10	97,56	86,13	100,00	100,00	100,00
2	97,21	98,26	95,24	1,59	1,22	4,65	94,10	95,88	86,13	100,00	100,00	100,00
3	94,90	96,16	95,24	2,24	1,89	4,65	90,51	92,45	86,13	99,29	99,87	100,00
4	94,90	96,16	95,24	2,24	1,89	4,65	90,51	92,45	86,13	99,29	99,87	100,00
5	93,24	94,54	95,24	2,75	2,45	4,65	87,85	89,73	86,13	98,63	99,35	100,00
6	91,30	94,54	95,24	3,31	2,45	4,65	84,31	89,73	86,13	97,79	99,35	100,00
7	91,30	91,39	95,24	3,31	3,90	4,65	84,31	83,74	86,13	97,79	99,04	100,00
8	91,30	91,39	95,24	3,31	3,90	4,65	84,31	83,74	86,13	97,79	99,04	100,00
9	91,30	91,39	-	3,31	3,90	-	84,31	83,74	86,13	97,79	99,04	100,00
10	91,30	91,39	-	3,31	3,90	-	84,31	83,74	86,13	97,79	99,04	100,00

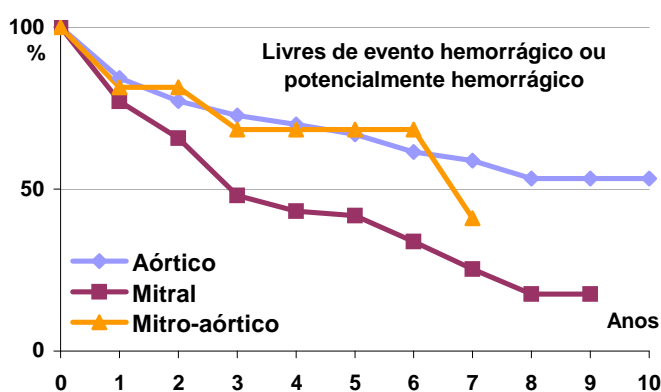
**Figura 35.** Curvas e dados atuariais, mostrando a porcentagem de pacientes LTM (ordenada) com o tempo – anos (abscissa) nas posições de prótese estudadas.



anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo
1	98,14	99,17	100,00	1,30	0,82	0,00	95,59	97,56	100,00	100,00	100,00	100,00
2	98,14	98,26	100,00	1,30	1,22	0,00	95,59	95,88	100,00	100,00	100,00	100,00
3	98,14	98,26	100,00	1,30	1,22	0,00	95,59	95,88	100,00	100,00	100,00	100,00
4	98,14	98,26	100,00	1,30	1,22	0,00	95,59	95,88	100,00	100,00	100,00	100,00
5	98,14	98,26	100,00	1,30	1,22	0,00	95,59	95,88	100,00	100,00	100,00	100,00
6	98,14	98,26	100,00	1,30	1,22	0,00	95,59	95,88	100,00	100,00	100,00	100,00
7	98,14	98,26	100,00	1,30	1,22	0,00	95,59	95,88	100,00	100,00	100,00	100,00
8	92,37	98,26	100,00	5,73	1,22	0,00	81,13	95,88	100,00	100,00	100,00	100,00
9	92,37	98,26	71,43	5,73	1,22	24,15	81,13	95,88	24,10	100,00	100,00	100,00
10	92,37	98,26	71,43	5,73	1,22	24,15	81,13	95,88	24,10	100,00	100,00	100,00

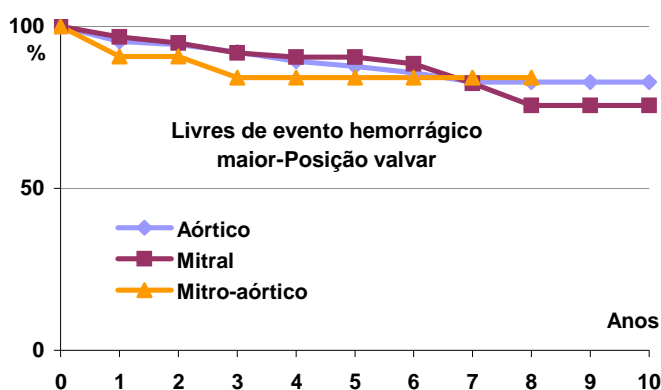
**Figura 36.** Curvas e dados atuariais, mostrando a porcentagem de pacientes LTm (ordenada) com o tempo – anos (abscissa) nas posições de prótese estudadas.

As curvas e cálculos atuariais referentes às complicações hemorrágicas nos portadores de próteses de próteses valvares, segundo sua posição, são mostrados nas figuras de 37 a 40.



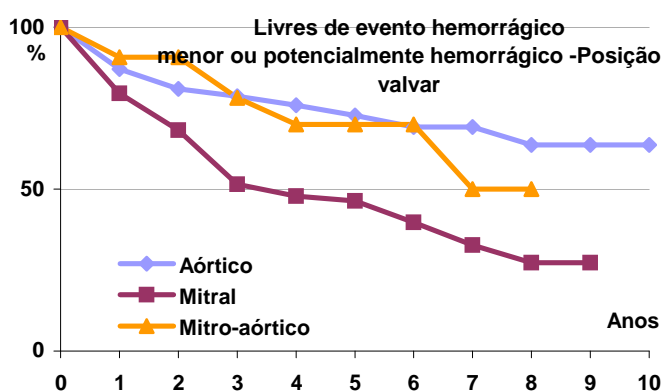
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo
1	84,26	77,05	81,40	3,50	3,81	8,39	77,39	69,59	64,95	91,13	84,51	97,85
2	77,20	65,67	81,40	4,10	4,36	8,39	69,19	57,12	64,95	85,24	74,22	97,85
3	72,69	48,03	68,38	4,44	4,78	11,00	63,99	38,67	46,52	81,89	57,39	89,94
4	69,97	43,23	68,38	4,67	4,87	11,00	60,81	33,69	46,52	79,13	52,77	89,94
5	66,86	41,84	68,38	4,95	4,91	11,00	57,15	32,22	46,52	76,57	51,46	89,94
6	61,51	33,79	68,38	5,44	5,11	11,00	50,86	23,77	46,52	72,16	43,81	89,94
7	58,84	25,34	41,03	5,82	5,30	22,00	47,43	14,95	0,00	70,25	35,73	84,53
8	53,24	17,54	-	7,49	5,87	-	38,55	6,03	-	67,93	29,05	-
9	53,24	17,54	-	7,49	5,87	-	38,55	6,03	-	67,93	29,05	-
10	53,24	-	-	7,49	-	-	38,55	-	-	67,93	-	-

**Figura 37.** Curvas e dados atuariais, mostrando a porcentagem de pacientes LHP (ordenada) com o tempo – anos (abscissa) nas posições de prótese estudadas.



anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo
1	95,37	96,69	90,70	2,02	1,63	6,26	91,41	93,50	78,42	99,33	99,88	100,00
2	94,36	94,88	90,70	2,24	2,04	6,26	89,97	90,89	78,42	98,75	98,87	100,00
3	92,06	91,75	84,22	2,71	2,65	8,53	86,74	86,55	67,50	97,38	96,95	100,00
4	89,25	90,48	84,22	3,28	2,90	8,53	82,82	84,79	67,50	95,68	96,17	100,00
5	87,60	90,48	84,22	3,61	2,90	8,53	80,52	84,79	67,50	94,68	96,17	100,00
6	85,65	88,45	84,22	4,02	3,48	8,53	77,77	81,63	67,50	93,53	95,27	100,00
7	82,80	82,45	84,22	4,79	5,22	8,53	73,40	72,21	67,50	92,20	95,09	100,00
8	82,80	75,58	84,22	4,79	8,14	8,53	73,40	59,63	67,50	92,20	91,53	100,00
9	82,80	75,58	-	4,79	8,14	-	73,40	59,63	-	92,20	91,53	-
10	82,80	75,58	-	4,79	8,14	-	73,40	59,63	-	92,20	91,53	-

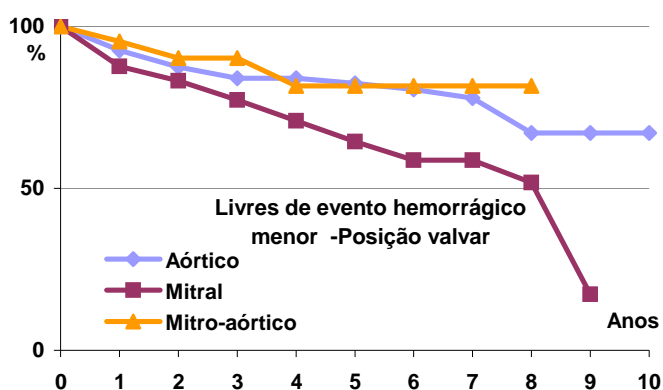
**Figura 38.** Curvas e dados atuariais, mostrando a porcentagem de pacientes LHM (ordenada) com o tempo – anos (abscissa) nas posições de prótese estudadas.



anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo
1	87,04	79,51	90,70	3,23	3,65	6,26	80,70	72,35	78,42	93,38	86,67	100,00
2	80,97	68,15	90,70	3,84	4,28	6,26	73,44	59,76	78,42	88,50	76,54	100,00
3	78,67	51,48	78,19	4,06	4,77	9,83	70,71	42,12	58,92	86,63	60,84	97,46
4	75,89	47,80	69,96	4,37	4,88	11,75	67,33	38,23	46,94	84,45	57,37	92,98
5	72,73	46,35	69,96	4,72	4,94	11,75	63,47	36,66	46,94	81,99	56,04	92,98
6	69,14	39,73	69,96	5,13	5,23	11,75	59,09	29,48	46,94	79,19	49,98	92,98
7	69,14	32,72	49,97	5,13	5,66	18,86	59,09	21,62	13,00	79,19	43,82	86,94
8	63,61	27,27	49,97	7,10	6,86	18,86	49,69	13,86	13,00	77,53	40,71	86,94
9	63,61	27,27	-	7,10	6,86	-	49,69	13,86	-	77,53	40,71	-
10	63,61	-	-	7,10	-	-	49,69	-	-	77,53	-	-

**Figura 39.** Curvas e dados atuariais, mostrando a porcentagem de pacientes LHmP (ordenada) com o tempo – anos (abscissa) nas posições de prótese estudadas.



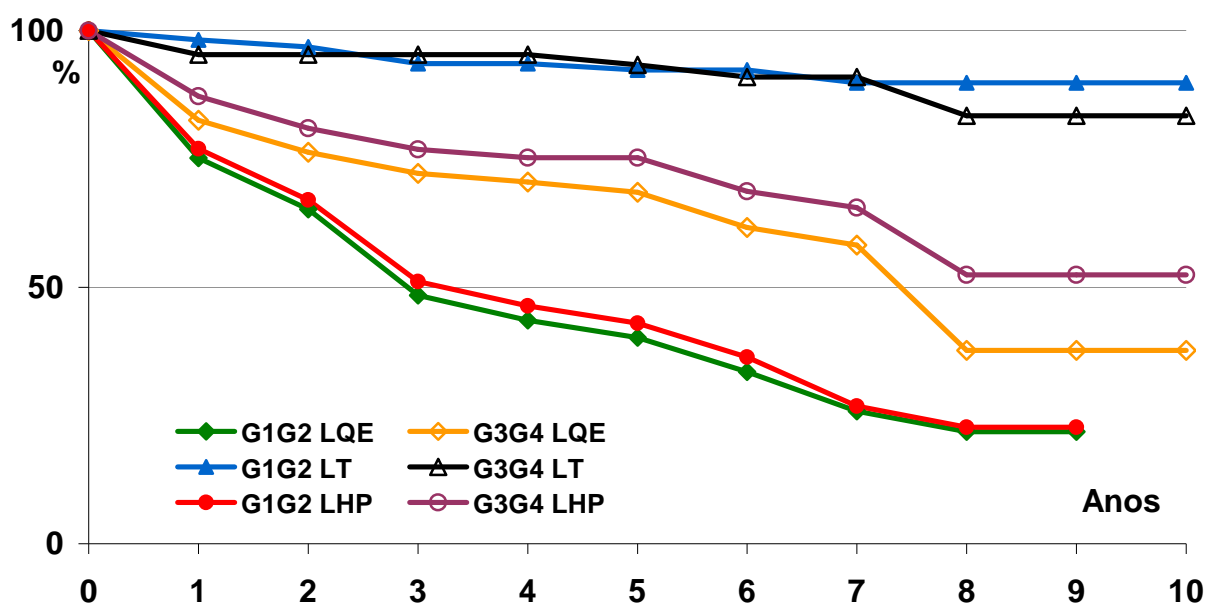


anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo	Ao	M	MiAo
1	92,54	87,65	95,35	2,52	2,98	4,54	87,65	81,80	86,45	97,53	93,50	100,00
2	87,50	83,25	90,20	3,25	3,42	6,60	81,13	76,54	77,26	93,87	89,96	100,00
3	84,02	77,23	90,20	3,69	3,96	6,60	76,79	69,47	77,26	91,25	84,99	100,00
4	84,02	70,85	81,61	3,69	4,55	10,12	76,79	61,94	61,77	91,25	79,76	100,00
5	82,42	64,41	81,61	3,95	5,15	10,12	74,68	54,32	61,77	90,16	74,50	100,00
6	80,57	58,73	81,61	4,27	5,64	10,12	72,19	47,67	61,77	88,95	69,79	100,00
7	77,88	58,73	81,61	4,90	5,64	10,12	68,27	47,67	61,77	87,49	69,79	100,00
8	67,14	51,82	81,61	8,22	8,18	10,12	51,02	35,79	61,77	83,26	67,85	100,00
9	67,14	17,27	-	8,22	20,13	-	51,02	0,00	-	83,26	56,72	-
10	67,14	-	-	8,22	-	-	51,02	-	-	83,26	-	-

**Figura 40.** Curvas e dados atuariais, mostrando a porcentagem de pacientes LHm (ordenada) com o tempo – anos (abscissa) nas posições de prótese estudadas.

### 7.2.3 Complicações – Estudo atuarial – Distribuição por grupos

Os cálculos e curvas atuariais para os grupos estudados são apresentados nas figuras 41, 42 e 43. Para o estudo atuarial, ressaltamos que, foram agrupados G1 com G2 (G1G2) e G3 com G4 (G3G4) para maior conveniência no desenvolvimento deste estudo.

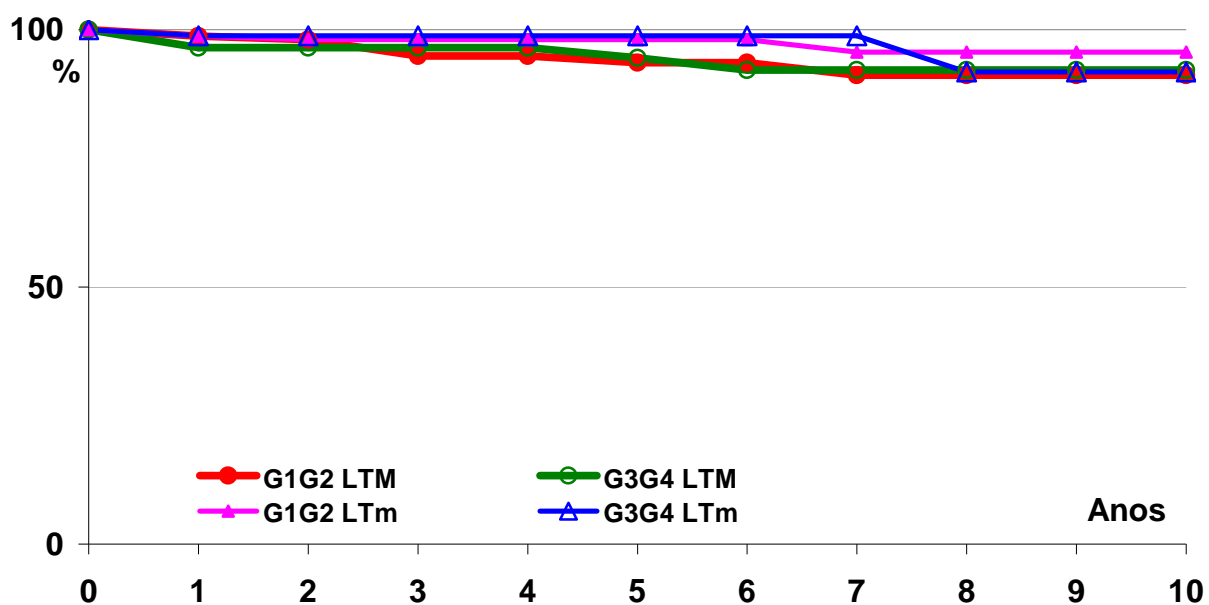


G1G2												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
1	75,15	98,17	76,97	3,36	1,05	3,28	68,58	96,12	70,55	81,74	100,00	83,39
2	65,17	96,81	67,02	3,78	1,41	3,73	57,77	94,06	59,71	72,57	99,56	74,33
3	48,40	93,60	51,12	4,17	2,08	4,16	40,23	89,52	42,97	56,57	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	-

G3G4												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
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

**Figura 41.** Curvas e dados atuariais de acordo com os conjuntos de grupos (G1G2 e G3G4): LQE, LT e LHP.

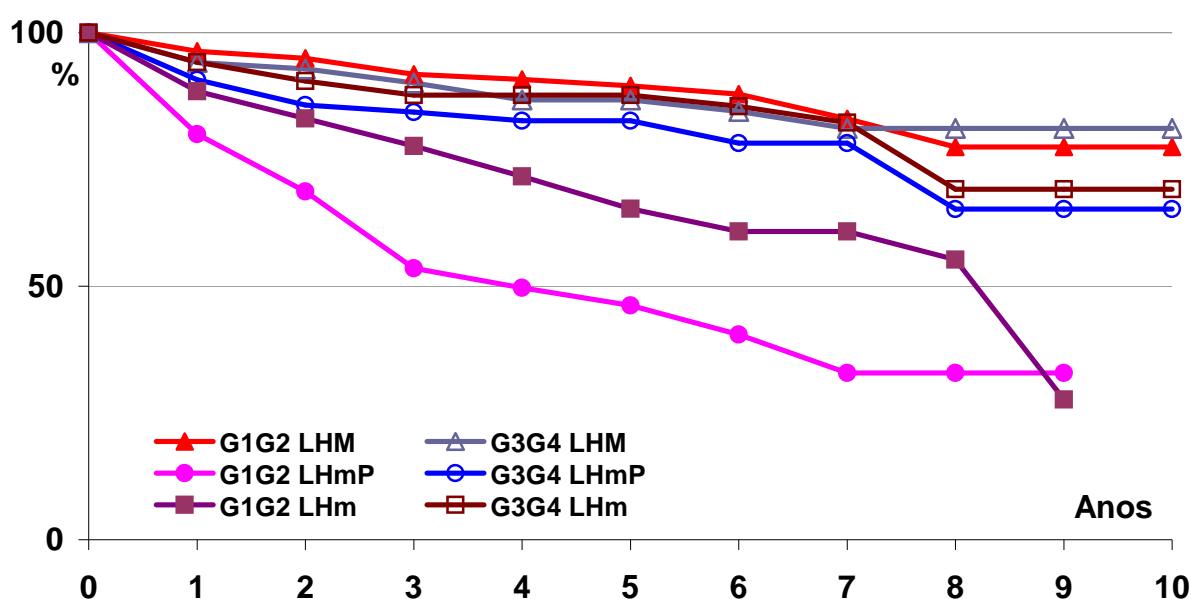


G1G2								
anos	PLE%		EP%		LIIC95%		LSIC55%	
	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm
1	98,78	98,78	0,86	0,86	97,10	97,10	100,00	100,00
2	98,10	98,10	1,09	1,09	95,97	95,97	100,00	100,00
3	94,90	98,10	1,89	1,09	91,19	95,97	98,61	100,00
4	94,90	98,10	1,89	1,09	91,19	95,97	98,61	100,00
5	93,62	98,10	2,26	1,09	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

G3G4								
anos	PLE%		EP%		LIIC95%		LSIC55%	
	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

**Figura 42.** Curvas e dados atuariais de acordo com os conjuntos de grupos (G1G2 e G3G4): LTM e LTm.



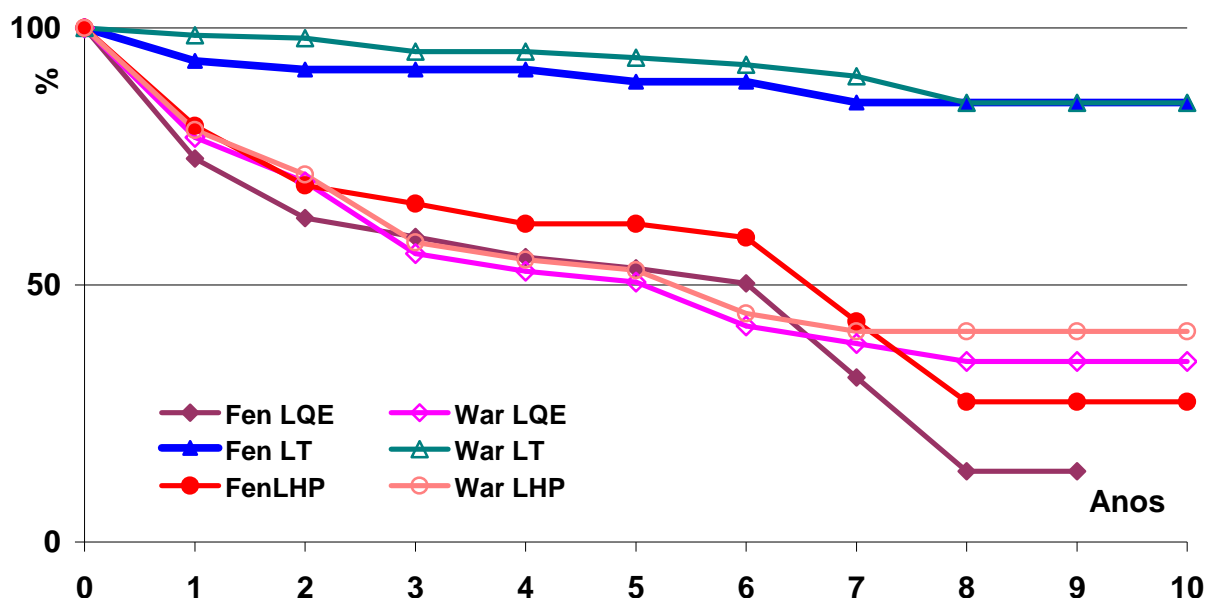
G1G2												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm
1	96,34	80,00	88,45	1,47	3,11	2,49	93,47	73,90	83,57	99,21	86,10	93,33
2	94,98	68,71	83,09	1,73	3,69	2,98	91,59	61,48	77,26	98,37	75,94	88,92
3	91,79	53,53	77,65	2,29	4,15	3,42	87,29	45,39	70,95	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	-	-

G3G4												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	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

Figura 43. Curvas e dados atuariais de acordo com os conjuntos de grupos (G1G2 e G3G4): LHM, LHP e LHm.

As curvas e cálculos atuariais, das complicações tromboembólicas e hemorrágicas, comparando-se os dois tipos de anticoagulantes utilizados, estão apresentados nas figuras 44,45 e 46.

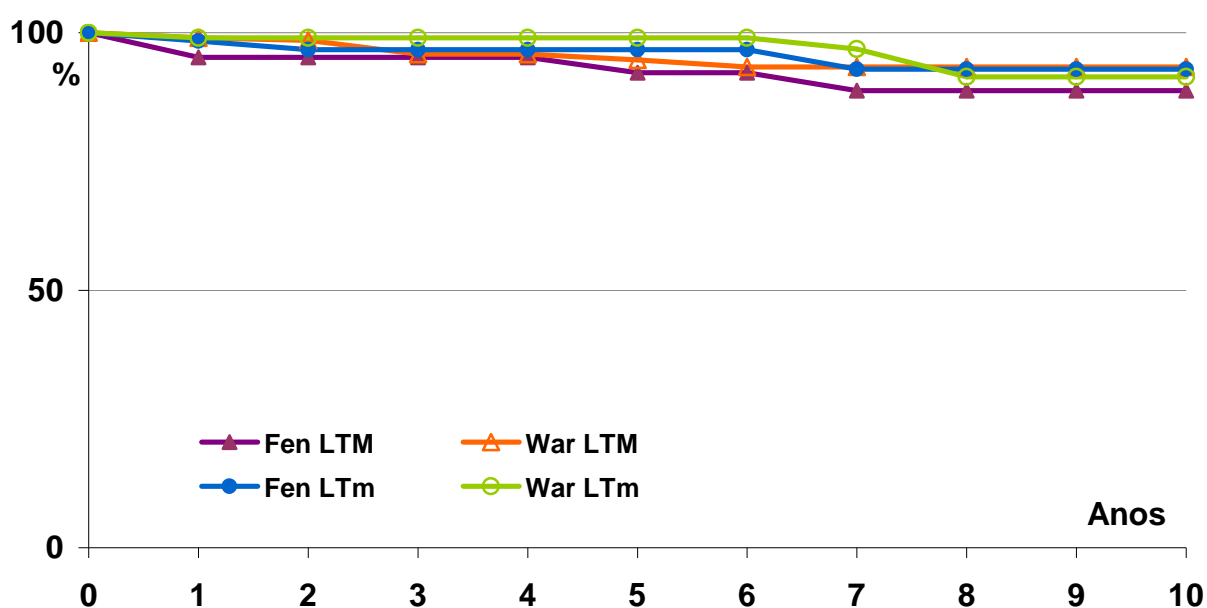


FENPROCUMONA												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
1	74,60	93,60	80,95	5,48	3,10	4,95	63,85	87,53	71,25	85,35	99,67	90,65
2	63,00	91,90	69,39	6,14	3,48	5,86	50,47	85,09	57,90	75,03	98,71	80,88
3	59,35	91,90	65,79	6,30	3,48	6,09	46,99	85,09	53,86	71,71	98,71	77,72
4	55,39	91,90	61,92	6,47	3,48	6,31	42,70	85,09	49,54	68,08	98,71	74,30
5	55,22	89,57	61,92	6,57	4,09	6,31	40,33	81,55	49,54	66,11	97,59	74,30
6	50,34	89,57	59,23	6,82	4,09	6,59	36,97	81,55	46,32	67,71	97,59	72,14
7	32,01	85,50	42,89	8,49	5,58	8,43	15,38	74,57	26,36	48,68	96,43	59,42
8	13,73	85,50	27,29	9,22	5,58	10,30	0,00	74,57	7,10	31,81	96,43	47,48
9	13,73	85,50	27,29	9,22	5,58	10,30	0,00	74,57	7,10	31,81	96,43	47,48
10	-	85,50	27,29	-	5,58	10,30	-	74,57	7,10	-	96,43	47,48

WARFARINA												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
1	78,69	98,54	80,15	2,85	0,84	2,78	73,11	96,40	74,71	84,27	100,00	85,59
2	70,04	97,99	71,51	3,26	1,00	3,21	63,66	96,04	65,22	76,42	99,94	77,80
3	56,10	95,37	58,28	3,73	1,62	3,69	48,80	92,20	51,04	63,40	98,54	65,52
4	52,70	95,37	54,93	3,87	1,62	3,84	45,12	92,20	47,40	60,28	98,54	62,46
5	50,59	94,24	52,86	3,94	1,95	3,97	42,77	90,41	45,00	58,41	98,07	60,64
6	42,06	92,81	44,45	4,43	2,39	4,43	33,37	88,13	35,77	50,75	97,49	53,13
7	38,63	90,60	40,96	4,69	3,19	4,72	29,44	84,34	31,71	47,82	96,86	50,21
8	35,12	85,42	40,96	5,42	5,86	4,72	24,49	73,93	31,71	45,75	96,91	50,21
9	35,12	85,42	40,96	5,42	5,86	4,72	24,49	73,93	31,71	45,75	96,91	50,21
10	35,12	85,42	40,96	5,42	5,86	4,72	24,49	73,93	31,71	45,75	96,91	50,21

Figura 44. Curvas e dados atuariais de acordo com droga utilizada (Fen: Fenprocumona e War: Warfarina): LQE, LT e LHP.

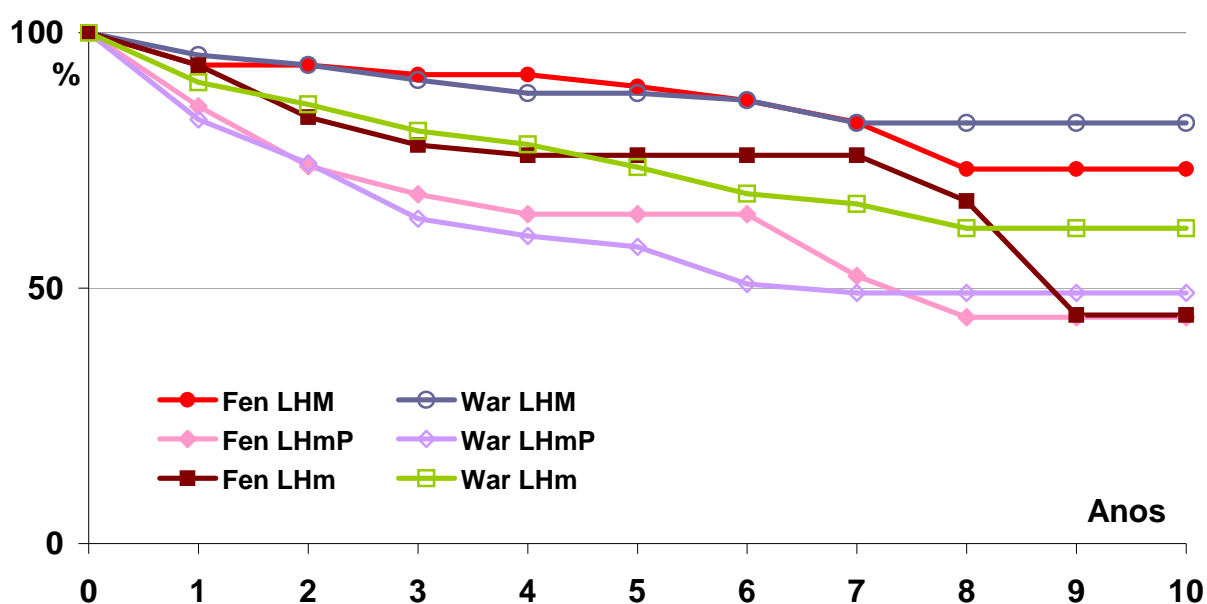


FENPROCUMONA								
anos	PLE%		EP%		LIIC95%		LSIC55%	
	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm
1	95,20	98,40	2,70	1,59	89,90	95,29	100,00	100,00
2	95,20	96,70	2,70	2,29	89,90	92,20	100,00	100,00
3	95,20	96,70	2,70	2,29	89,90	92,20	100,00	100,00
4	95,20	96,70	2,70	2,29	89,90	92,20	100,00	100,00
5	92,21	96,70	3,48	2,29	86,09	92,20	99,73	100,00
6	92,21	96,70	3,48	2,29	86,09	92,20	99,73	100,00
7	88,78	92,91	5,23	4,32	78,53	84,44	99,03	100,00
8	88,78	92,91	5,23	4,32	78,53	84,44	99,03	100,00
9	88,78	92,91	5,23	4,32	78,53	84,44	99,03	100,00
10	88,78	92,91	5,23	4,32	78,53	84,44	99,03	100,00

WARFARINA								
anos	PLE%		EP%		LIIC95%		LSIC55%	
	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm
1	99,03	99,03	0,68	0,68	97,69	97,69	100,00	100,00
2	98,48	99,03	0,87	0,68	96,77	97,69	100,00	100,00
3	95,86	99,03	1,55	0,68	92,83	97,69	98,89	100,00
4	95,86	99,03	1,55	0,68	92,83	97,69	98,89	100,00
5	94,74	99,03	1,89	0,68	91,03	97,69	98,45	100,00
6	93,32	99,03	2,34	0,68	88,74	97,69	97,90	100,00
7	93,32	96,80	2,34	2,30	88,74	92,29	97,90	100,00
8	93,32	91,42	2,34	5,66	88,74	80,83	97,90	100,00
9	93,32	91,42	2,34	5,66	88,74	80,83	97,90	100,00
10	93,32	91,42	2,34	5,66	88,74	80,83	97,90	100,00

**Figura 45.** Curvas e dados atuariais de acordo com droga utilizada (Fen: Fenprocumona e War: Warfarina): LTM e LTm.



FENPROCUMONA												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm
1	93,65	85,60	93,60	3,07	4,44	3,10	87,63	76,90	87,53	99,67	94,30	99,67
2	93,65	73,85	83,48	3,07	5,63	4,78	87,63	62,82	74,11	99,67	84,83	92,85
3	91,78	68,38	77,98	3,54	6,03	5,42	84,65	56,55	67,36	98,71	80,21	88,60
4	91,78	64,47	76,01	3,54	6,29	5,63	84,65	52,14	64,97	98,71	76,80	87,05
5	89,69	64,47	76,01	4,13	6,29	5,63	81,40	52,14	64,97	97,58	76,80	87,05
6	86,69	64,47	76,01	4,85	6,29	5,63	77,18	52,14	64,97	96,20	76,80	87,05
7	82,46	52,38	76,01	6,19	8,10	5,63	70,33	36,49	64,97	94,59	68,27	87,05
8	73,30	44,32	67,07	10,24	10,10	9,76	53,23	24,53	47,94	93,37	64,11	86,20
9	73,30	44,32	44,71	10,24	10,10	19,38	53,23	24,53	6,73	93,37	64,11	82,69
10	73,30	44,32	44,71	10,24	10,10	19,38	53,23	24,53	6,73	93,37	64,11	82,69

WARFARINA												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm
1	95,62	83,05	90,29	1,43	2,61	2,06	92,84	77,93	86,25	98,42	88,17	94,33
2	93,67	74,42	85,95	1,69	3,11	2,47	90,66	68,33	81,11	97,28	80,51	90,74
3	90,71	63,61	80,78	2,17	3,60	2,92	86,45	56,56	75,06	94,97	70,66	86,50
4	88,17	60,19	78,16	2,56	3,79	3,19	83,15	52,77	71,90	93,19	67,61	84,42
5	88,17	58,08	73,69	2,56	3,94	3,71	83,15	50,30	66,42	93,19	65,80	80,96
6	86,75	50,82	68,43	2,89	4,42	4,28	81,09	42,15	60,05	92,41	59,49	76,81
7	82,30	49,04	66,47	4,11	4,61	4,58	74,25	40,00	57,49	90,35	58,08	75,45
8	82,30	49,04	61,72	4,11	4,61	6,25	74,25	40,00	49,45	90,35	58,08	73,96
9	82,30	49,04	61,72	4,11	4,61	6,25	74,25	40,00	49,45	90,35	58,08	73,96
10	82,30	49,04	61,72	4,11	4,61	6,25	74,25	40,00	49,45	90,35	58,08	73,96

Figura 46. Curvas e dados atuariais de acordo com droga utilizada (Fen: Fenprocumona e War: Warfarina): LHM, LHmP e LHm.

#### 7.2.4.1 Complicações – Estudo atuarial – Tipo de anticoagulante – Faixas de dosagem

Para o estudo atuarial das complicações, conforme a dose de anticoagulante utilizada, as faixas de dosagem D1 e D2, foram unificadas em D1D2, e D3 com D4 em D3D4.

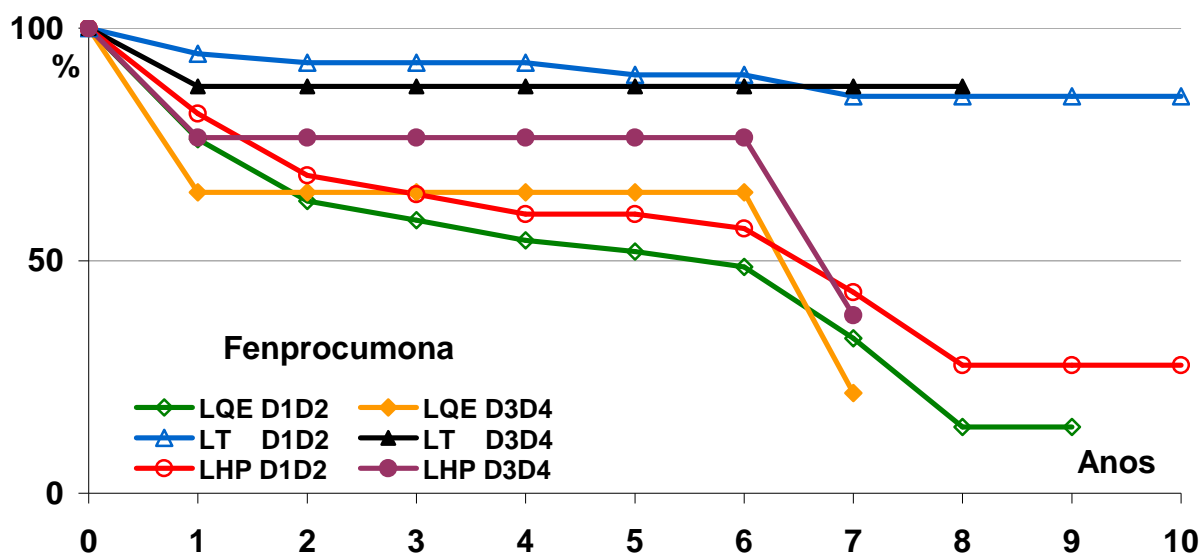
A comparação das dosagens e ocorrência de complicações foi realizada para cada droga separadamente. Por esse motivo, foram somente estudados o total de complicações, o total de complicações tromboembólicas e o total de complicações hemorrágicas e potencialmente hemorrágicas. Para a análise atuarial, o estudo das subdivisões das complicações (maior e menor) seriam com número reduzido de pacientes o que dificultaria a execução das curvas atuariais.

FENPROCUMONA- faixas de dosagem ;D1: 10,00 – 37,50 µg/ kg de peso; D2: 37,51 – 65,00 µg/ kg de peso; D3: 65,01 – 92,50 µg/ kg de peso; D4: 92,51 – 120,00 µg/ kg de peso.

WARFARINA - faixas de dosagem: D1: 10,00 – 70,00 µg/ kg de peso; D2: 10,01 – 130,00 µg/ kg de peso; D3: 130,01 – 190,00 µg/ kg de peso; D4: 190,01 – 250,00 µg/ kg de peso.



Nas figuras 47 e 48, são apresentados os gráficos e cálculos atuariais para os pacientes que usaram Fenprocumona e Warfarina respectivamente.

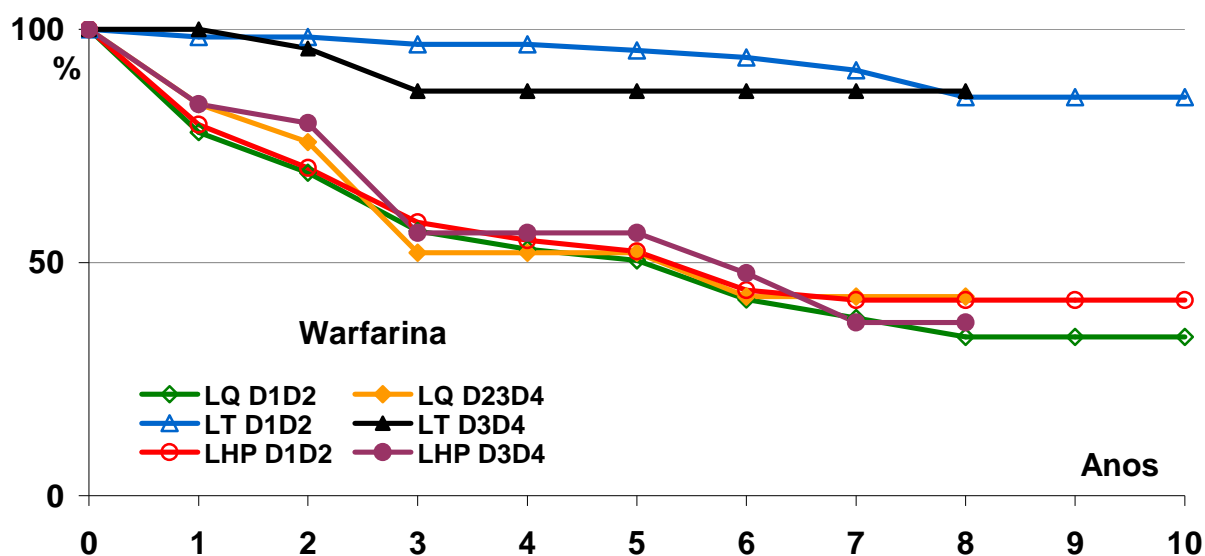


D1D2												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
1	76,15	94,50	81,65	5,77	3,09	5,24	64,83	88,44	71,37	84,47	100,00	91,92
2	62,82	92,59	68,36	6,60	3,57	6,36	49,88	85,60	55,90	75,76	99,58	80,82
3	58,70	92,59	64,28	6,78	3,57	6,60	45,41	85,60	51,35	71,99	99,58	77,21
4	54,35	92,59	59,99	6,94	3,57	6,82	40,74	85,60	46,62	67,96	99,58	73,36
5	51,93	89,98	59,99	7,04	4,32	6,82	38,13	81,52	46,62	65,73	98,44	73,36
6	48,68	89,98	56,91	7,31	4,32	7,13	34,35	81,52	42,94	63,01	98,44	70,88
7	35,31	85,37	43,25	8,88	6,08	8,75	15,90	73,45	26,09	50,72	97,29	60,41
8	14,28	85,37	27,52	9,60	6,08	10,47	0,00	73,45	6,99	33,10	97,29	48,05
9	14,28	85,37	27,52	9,60	6,08	10,47	0,00	73,45	6,99	33,10	97,29	48,05
10	-	85,37	27,52	-	6,08	10,47	-	73,45	6,99	-	97,29	48,05

D3D4												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
1	64,71	87,50	76,47	16,39	11,69	14,55	32,58	64,58	47,95	96,84	100,00	100,00
2	64,71	87,50	76,47	16,39	11,69	14,55	32,58	64,58	47,95	96,84	100,00	100,00
3	64,71	87,50	76,47	16,39	11,69	14,55	32,58	64,58	47,95	96,84	100,00	100,00
4	64,71	87,50	76,47	16,39	11,69	14,55	32,58	64,58	47,95	96,84	100,00	100,00
5	64,71	87,50	76,47	16,39	11,69	14,55	32,58	64,58	47,95	96,84	100,00	100,00
6	64,71	87,50	76,47	16,39	11,69	14,55	32,58	64,58	47,95	96,84	100,00	100,00
7	21,57	87,50	38,24	25,50	11,69	28,00	0,00	64,58	0,00	71,55	100,00	93,12
8	-	87,50	-	-	11,69	-	-	64,58	-	-	100,00	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Figura 47.** Curvas e dados atuariais de acordo com os conjuntos faixas de dosagem D1D2 e D3D4, para os usuários de Fenprocumona: LQE, LT e LHP.



D1D2												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
1	77,96	98,34	70,61	3,08	0,95	2,99	71,93	96,47	73,75	83,99	100,00	85,47
2	69,23	98,34	70,28	3,51	0,95	3,48	62,36	96,47	63,46	76,10	100,00	77,10
3	56,78	96,81	58,63	3,97	1,43	3,98	49,00	94,02	50,91	64,56	99,60	66,35
4	52,90	96,81	54,79	4,15	1,43	4,12	44,77	94,02	46,41	61,03	99,60	62,87
5	50,50	95,47	52,41	4,29	1,93	4,27	42,09	91,68	44,04	58,91	99,26	60,78
6	42,06	93,77	44,02	4,76	2,54	4,77	32,76	88,79	34,68	51,40	98,75	53,36
7	38,07	91,20	41,92	5,08	3,54	4,98	28,12	84,26	32,16	48,02	98,14	51,63
8	34,06	85,50	41,92	5,92	6,44	4,98	22,46	72,88	32,16	45,66	98,12	51,63
9	34,06	85,50	41,92	5,92	6,44	4,98	22,46	72,88	32,16	45,66	98,12	51,63
10	34,06	85,50	41,92	5,92	6,44	4,98	22,46	72,88	32,16	45,66	98,12	51,63

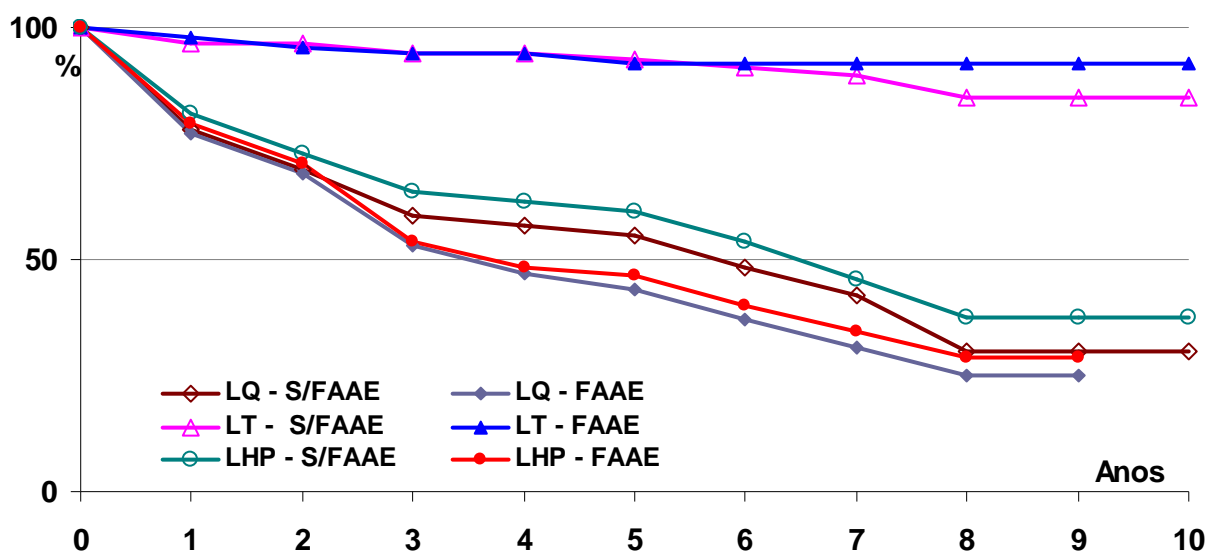
  

D3D4												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
1	84,00	100,00	84,00	7,33	0,00	7,33	69,63	100,00	69,63	98,37	100,00	98,37
2	75,80	95,92	79,90	8,61	4,00	8,04	58,93	88,08	64,19	92,67	100,00	95,65
3	52,11	86,78	56,40	10,59	7,13	10,50	31,35	72,81	35,83	72,87	100,00	76,97
4	52,11	86,78	56,40	10,59	7,13	10,50	31,35	72,81	35,83	72,87	100,00	76,97
5	52,11	86,78	56,40	10,59	7,13	10,50	31,35	72,81	35,83	72,87	100,00	76,97
6	42,64	86,78	47,72	12,19	7,13	11,94	18,75	72,81	24,32	66,53	100,00	71,12
7	42,64	86,78	37,12	12,19	7,13	13,18	18,75	72,81	11,28	66,53	100,00	62,98
8	42,64	86,78	37,12	12,19	7,13	13,18	18,75	72,81	11,28	66,53	100,00	62,98
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Figura 48.** Curvas e dados atuariais de acordo com os conjuntos faixas de dosagem D1D2 e D3D4, para os usuários de Warfarina: LQE, LT e LHP.

### 7.2.5 Complicações – Estudo atuarial – Presença de fibrilação atrial e/ou átrio esquerdo aumentado

As próximas três figuras, 49,50 e 51 mostram as curvas e cálculos atuariais referentes à presença de complicações em presença de FA e/ou aumento de AE (FAAE) e sem fibrilação atrial ou aumento de átrio esquerdo (S/FAAE).

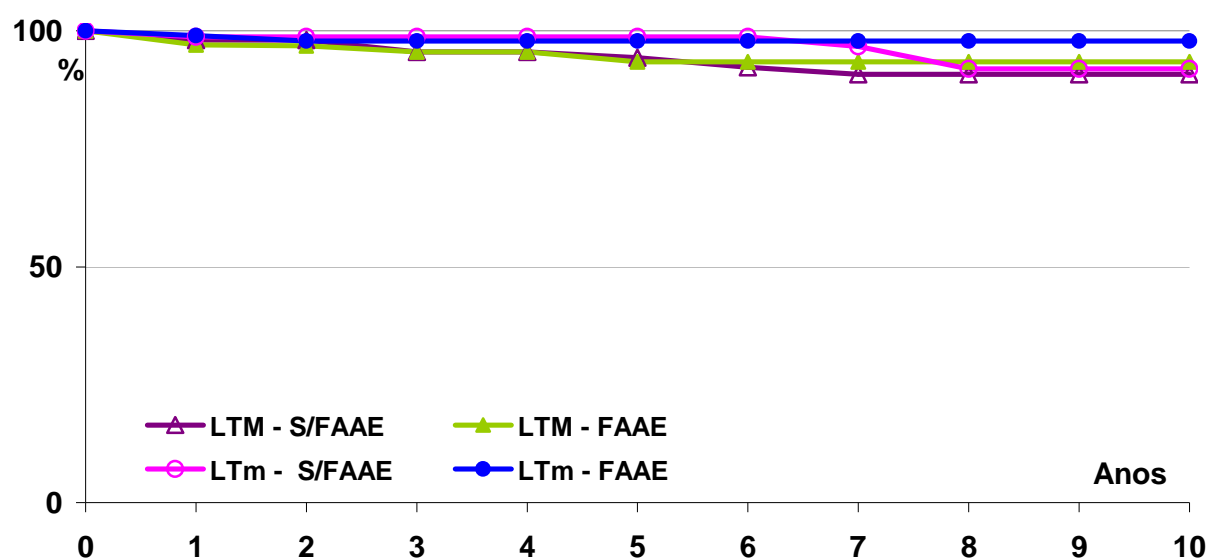


S/FAAE												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
1	78,06	96,75	81,29	3,32	1,43	3,13	71,55	93,95	75,15	84,57	99,55	87,43
2	69,51	96,75	72,77	3,77	1,43	3,64	62,13	93,95	65,63	76,99	99,55	79,91
3	59,58	94,22	64,59	4,18	2,01	4,05	51,39	90,29	56,65	67,77	98,15	72,53
4	57,54	94,22	62,60	4,28	2,01	4,16	49,16	90,29	54,44	65,92	98,15	70,76
5	55,19	93,00	60,32	4,41	2,32	4,31	46,54	88,46	51,87	63,84	97,54	68,77
6	48,38	91,57	53,69	4,81	2,69	4,75	38,96	86,30	44,39	57,80	96,84	62,99
7	42,33	89,51	45,74	5,32	3,32	5,46	31,89	83,00	35,03	52,77	96,02	56,45
8	30,24	84,80	37,42	7,02	5,56	6,95	16,48	73,90	23,80	44,00	95,70	51,04
9	30,24	84,80	37,42	7,02	5,56	6,95	16,48	73,90	23,80	44,00	95,70	51,04
10	30,24	84,80	37,42	7,02	5,56	6,95	16,48	73,90	23,80	44,00	95,70	51,04

FAAE												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP	LQE	LT	LHP
1	77,20	97,93	79,27	4,27	1,45	4,13	68,83	95,09	71,18	85,87	100,00	87,36
2	68,44	95,70	70,52	4,78	2,10	4,69	59,07	91,58	61,33	77,81	99,82	79,71
3	52,97	94,43	53,93	5,29	2,43	5,28	42,61	89,67	43,58	63,33	99,19	64,28
4	47,08	94,43	48,10	5,46	2,43	5,46	36,39	89,67	37,41	57,77	99,19	58,79
5	43,53	92,26	46,35	5,59	3,20	5,53	32,57	85,99	35,51	54,49	98,53	57,19
6	37,16	92,26	40,17	5,86	3,20	5,83	25,67	85,99	28,74	48,65	98,53	51,60
7	31,21	92,26	34,63	6,25	3,20	6,21	18,96	85,99	22,47	43,43	98,53	46,79
8	24,97	92,26	28,86	7,50	3,20	7,38	10,28	85,99	14,39	39,66	98,53	43,33
9	24,97	92,26	28,86	7,50	3,20	7,38	10,28	85,99	14,39	39,66	98,53	43,33
10	-	92,26	-	-	3,20	-	-	85,99	-	-	98,53	-

Figura 49. Curvas e dados atuariais dos pacientes, segundo a presença ou ausência de FA e/ou aumento de AE para: LQE, LT e LHP.

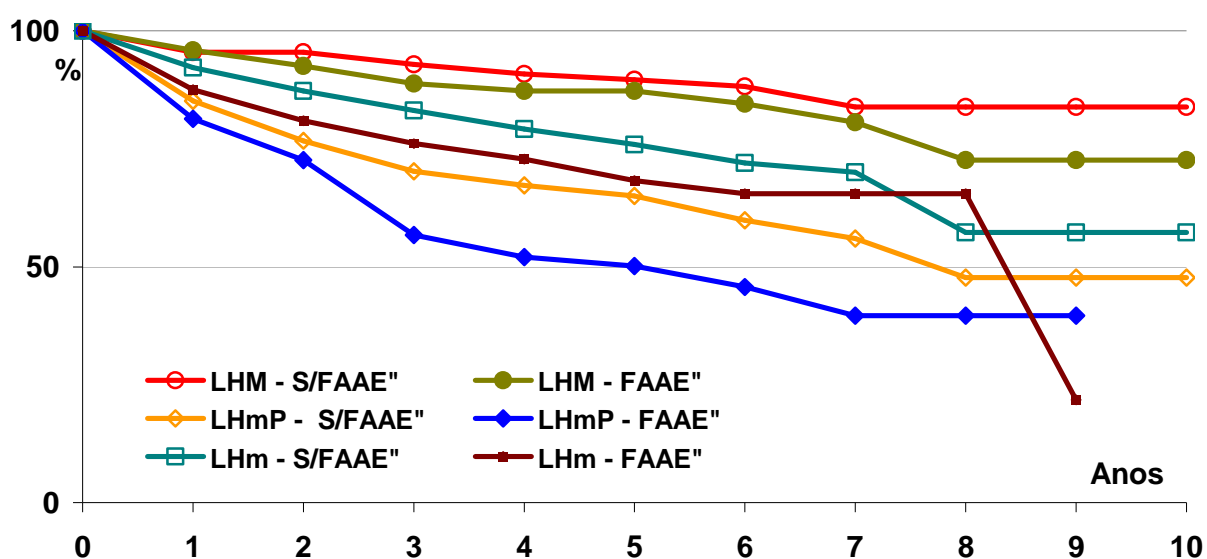


S/FAAE								
anos	PLE%		EP%		LIIC95%		LSIC55%	
	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm
1	98,05	98,70	1,11	0,91	95,87	96,91	100,00	100,00
2	98,05	98,70	1,11	0,91	95,87	96,91	100,00	100,00
3	95,53	98,70	1,80	0,91	92,00	96,91	99,06	100,00
4	95,53	98,70	1,80	0,91	92,00	96,91	99,06	100,00
5	94,33	98,70	2,14	0,91	90,13	96,91	98,53	100,00
6	92,20	98,70	2,54	0,91	87,92	96,91	97,88	100,00
7	90,80	96,66	3,23	2,20	84,48	92,94	97,14	100,00
8	90,80	91,94	3,23	5,05	84,48	82,04	97,14	100,00
9	90,80	91,94	3,23	5,05	84,48	82,04	97,14	100,00
10	90,80	91,94	3,23	5,05	84,48	82,04	97,14	100,00

FAAE								
anos	PLE%		EP%		LIIC95%		LSIC55%	
	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm	LTM	LTm
1	97,93	98,96	1,45	1,03	95,09	96,94	100,00	100,00
2	96,82	97,85	1,81	1,50	93,27	94,90	100,00	100,00
3	95,55	97,85	2,19	1,50	91,27	94,90	99,83	100,00
4	95,55	97,85	2,19	1,50	91,27	94,90	99,83	100,00
5	93,40	97,85	3,01	1,50	87,50	94,90	99,30	100,00
6	93,40	97,85	3,01	1,50	87,50	94,90	99,30	100,00
7	93,40	97,85	3,01	1,50	87,50	94,90	99,30	100,00
8	93,40	97,85	3,01	1,50	87,50	94,90	99,30	100,00
9	93,40	97,85	3,01	1,50	87,50	94,90	99,30	100,00
10	93,40	97,85	3,01	1,50	87,50	94,90	99,30	100,00

**Figura 50.** Curvas e dados atuariais dos pacientes, segundo a presença ou ausência de FA e/ou aumento de AE para: LTM e LTm.



S/FAAE												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm
1	95,45	85,16	92,23	1,68	2,86	2,15	92,16	79,56	88,01	98,74	90,76	96,45
2	95,45	76,68	87,24	1,68	3,47	2,74	92,16	69,89	81,87	98,74	83,47	92,61
3	92,92	70,19	83,14	2,18	3,86	3,16	88,65	62,63	76,94	97,19	77,75	89,34
4	90,87	67,24	79,23	2,57	4,05	3,57	85,83	59,30	72,23	95,91	75,18	86,23
5	89,67	65,00	75,88	2,80	4,22	3,91	84,17	56,74	68,22	95,17	73,26	83,54
6	88,22	59,85	71,99	3,11	4,60	4,30	82,13	50,83	63,35	94,31	68,87	80,43
7	83,86	55,49	70,04	4,21	5,05	4,61	75,60	46,09	61,01	92,12	65,89	79,07
8	83,86	47,70	57,31	4,21	6,92	7,64	75,60	34,15	42,33	92,12	61,25	72,29
9	83,86	47,70	57,31	4,21	6,92	7,64	75,60	34,15	42,33	92,12	61,25	72,29
10	83,86	47,70	57,31	4,21	6,92	7,64	75,60	34,15	42,33	92,12	61,25	72,29

FAAE												
anos	PLE%			EP%			LIIC95%			LSIC55%		
	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm	LHM	LHmP	LHm
1	95,85	81,35	87,56	2,03	3,97	3,36	91,87	73,58	80,98	99,83	89,12	94,14
2	92,53	72,56	80,99	2,72	4,60	4,04	87,20	63,35	73,08	97,86	81,57	88,90
3	88,80	56,71	76,08	3,35	5,29	4,48	82,23	46,33	67,31	95,37	67,09	84,85
4	87,24	52,05	72,77	3,64	5,50	4,85	80,11	41,27	63,25	94,37	62,83	82,29
5	87,24	50,16	68,22	3,64	5,62	5,51	80,11	39,15	57,41	94,37	61,17	79,03
6	84,56	45,70	65,44	4,41	5,94	5,95	75,92	34,06	53,78	93,20	57,34	77,10
7	80,63	39,61	65,44	5,69	6,52	5,95	69,47	26,82	53,78	91,79	52,40	77,10
8	72,57	39,61	65,44	9,21	6,52	5,95	54,52	26,82	53,78	90,62	52,40	77,10
9	72,57	39,61	21,81	9,21	6,52	25,26	54,52	26,82	0,00	90,62	52,40	71,32
10	72,57	-	-	9,21	-	-	54,52	-	-	90,62	-	-

Figura 51. Curvas e dados atuariais dos pacientes, segundo a presença ou ausência de FA e/ou aumento de AE para: LHM, LHmP e LHm.

### Freqüências linearizadas de ocorrência de eventos

O quadro 2 relaciona o número e os tipos de eventos ocorridos durante o estudo. São apresentados o número total de eventos, bem como suas divisões em tromboembólicos (maiores e menores) e hemorrágicos (maiores, menores e potencialmente hemorrágicos). Embora não tenha ocorrido sangramento efetivo nos eventos potencialmente hemorrágicos, estes foram incluídos no total de eventos hemorrágicos apresentado na tabela.

**Quadro 2** – Número e tipos de eventos e suas divisões em tromboembólicos e hemorrágicos. **T:** eventos tromboembólicos, **H:** eventos hemorrágicos, **Ph.:** evento potencialmente hemorrágico (RNI igual ou maior a 7,0).

EVENTOS			Número de eventos
Total 228			
T 25 eventos	Maior 17 eventos	Acidente vascular cerebral isquêmico	12
	Menor 8 eventos	Oclusão arterial aguda em membros	3
Menor 8 eventos		Trombose de prótese valvar cardíaca	2
	Menor 8 eventos	Ataque isquêmico cerebral transitório	8
H 203 eventos (inclui Ph)		Maior 35 eventos	Hematúria intensa
	Sangramento muscular em mmii (hematomas)		7
	Sangramento vaginal (uterino)		5
	Hemoperitônio		4
	Hemopericárdio		3
	Hemorragia digestiva alta		3
	Acidente vascular cerebral hemorrágico		2
	Enterorragia		1
	Hematoma retroperitoneal		1
	Sangramento em língua		1
	Menor 79 eventos	Manchas roxas na pele	19
		Epistaxe	14
		Hematúria	13
		Sangramento vaginal	11
		Sangramento discreto nas fezes	6
		Sangramento ocular discreto	5
		Hemoptise discreta	4
		Sangramento gengival	4
		Hematoma incisão cirúrgica pós marcapasso	2
	Sangramento gástrico discreto	1	
Ph 89 eventos	RNI > 7,0	89	

Serão apresentados a seguir os cálculos paciente – ano para as complicações. As complicações, também, serão classificadas como totais, tromboembólicas (total, maiores e menores). Para as complicações hemorrágicas, apresentamos as complicações hemorrágicas totais, hemorrágicas maiores, a soma das complicações hemorrágicas menores e potencialmente hemorrágicas, as menores e as potencialmente hemorrágicas separadamente.

Nas tabelas 21, 22, 23, 24, 25, 26 e 27, são apresentados os cálculos das análises de ocorrências por 100 pacientes/ano para o total de pacientes do estudo, para cada posição de prótese (aórtico, mitral e mitro-aórtico), por grupos (reunidos G1G2 e G3G4), por tipo de droga usada (Fenprocumona e Warfarina), por dose média utilizada (reunidas D1D2 e D3D4) e pela presença ou não de FA e/ou aumento de AE. Nas tabelas, o total dos pacientes hemorrágicos inclui também os eventos potencialmente hemorrágicos.

**Tabela 21-** Número de eventos por ano pacientes /ano. Dados obtidos pela inclusão de todos os pacientes do estudo. **NTE:** total de eventos; **T:** eventos tromboembólicos, **H:** eventos hemorrágicos, **P.h.:** evento potencialmente hemorrágico (RNI igual ou maior a 7,0).

Número de eventos por 100 pacientes/ano – total 1139,78 anos								
NTE	T			H				
	Total	Maior	Menor	Total	Maior	Menor ou Ph	Menor	Ph
20,00	2,19	1,49	0,70	17,81	3,07	14,74	6,93	7,81

]

**Tabela 22** - Distribuição do número de eventos por 100 pacientes/ano, segundo a posição da(s) prótese(s). **NTE**: total de eventos; **T**: eventos tromboembólicos, **H**: eventos hemorrágicos, **P.h.**: evento potencialmente hemorrágico (RNI igual ou maior a 7,0).

Número de eventos por 100 pacientes/ano - Posição da prótese				
		AÓRTICO 514,39 anos	MITRAL 542,33 anos	MITRO-AÓRTICO 83,06 anos
<b>NTE</b>		14,58	25,81	15,65
<b>T</b>	Total	2,53	1,84	2,41
	Maior	1,75	1,29	1,20
	Menor	0,78	0,55	1,20
<b>H</b>	Total	12,05	23,97	13,24
	Maior	2,72	3,13	4,82
	Menor ou Ph	9,33	20,84	8,43
	Menor	5,44	8,85	3,61
	Ph	3,89	11,99	4,82

**Tabela 23** - Distribuição do número de eventos por 100 pacientes/ano, segundo os grupos (G) Estudados. **TE**: total de eventos ; **T**: eventos tromboembólicos, **H**: eventos hemorrágicos, **P.h.**: evento potencialmente hemorrágico (RNI igual ou maior a 7,0). **G1G2**: grupos G1 + G2, **G3G4**: grupo G3 + G4.

Número de eventos por 100 pacientes/ano - Grupos			
		G1-G2 708,68 anos	G3-G4 431,10 anos
<b>NTE</b>		25,26	11,37
<b>T</b>	Total	2,40	1,86
	Maior	1,55	1,39
	Menor	0,85	0,47
<b>H</b>	Total	22,86	9,51
	Maior	3,25	2,78
	Menor ou Ph	19,61	6,73
	Menor	8,18	4,87
	Ph	11,43	1,86



**Tabela 24** - Distribuição do número de eventos por 100 pacientes/ano, segundo o tipo de Droga utilizada. **TE:** total de eventos; **T:** eventos tromboembólicos, **H:** eventos hemorrágicos, **P.h.:** evento potencialmente hemorrágico (RNI igual ou maior a 7,0).

Número de eventos por 100 pacientes/ano - Droga			
		FENPROCUMONA 312,34 anos	WARFARINA 827,44 anos
<b>NTE</b>		19,53	20,18
<b>T</b>	Total	2,88	1,93
	Maior	1,92	1,33
	Menor	0,96	0,60
<b>H</b>	Total	16,65	18,25
	Maior	3,20	3,02
	Menor ou Ph	13,45	15,23
	Menor	5,76	7,37
	Ph	7,69	7,86

**Tabela 25** - Distribuição do número de eventos por 100 pacientes/ano, segundo a dose de **Fenprocumona** utilizada. **TE:** total de eventos ; **T:** eventos tromboembólicos, **H:** eventos hemorrágicos, **P.h.:** evento potencialmente hemorrágico (RNI igual ou maior a 7,0). **D1D2:** faixas de dosagem D1 + D2, **D3D4:** grupo D3 + D4.

Número de eventos por 100 pacientes/ano – Dose de anticoagulante			
		FENPROCUMONA 312,34 anos	
		D1D2 284,91 anos	D3D4 27,43 anos
<b>NTE</b>		20,01	14,59
<b>T</b>	Total	2,81	3,65
	Maior	1,75	3,65
	Menor	1,06	0,00
<b>H</b>	Total	17,20	10,94
	Maior	3,16	3,65
	Menor ou Ph	14,04	7,29
	Menor	6,32	0,00
	Ph	7,72	7,29

**Tabela 26** - Distribuição do número de eventos por 100 pacientes/ano, segundo a dose de **Warfarina** utilizada. **TE**: total de eventos; **T**: eventos tromboembólicos, **H**: Eventos hemorrágicos, **P.h.**: evento potencialmente hemorrágico (RNI igual ou maior a 7,0). **D1D2**: faixas de dosagem D1 + D2, **D3D4**: grupo D3 + D4.

Número de eventos por 100 pacientes/ano – Dose de anticoagulante			
		WARFARINA	
		827,44 anos	
		D1D2	D3D4
		718,65 anos	108,79 anos
<b>NTE</b>		19,62	23,90
<b>T</b>	Total	1,67	3,68
	Maior	0,97	3,68
	Menor	0,70	0,00
<b>H</b>	Total	17,95	20,22
	Maior	3,06	2,76
	Menor ou Ph	14,89	17,46
	Menor	7,24	8,27
	Ph	7,65	9,19

**Tabela 27** - Distribuição do número de eventos por 100 pacientes/ano, segundo a ausência ou Presença de fibrilação atrial crônica (FA) e/ou aumento de átrio esquerdo. utilizada. **TE**: total de eventos; **T**: eventos tromboembólicos, **H**: eventos hemorrágicos, **P.h.**: evento potencialmente hemorrágico (RNI igual ou maior a 7,0). **FAAE**: fibrilação atrial e/ou aumento de átrio esquerdo.

Número de eventos por 100 pacientes/ano – FA e aumento de AE			
		FAAE ausente	
		720,84 anos	
		FAAE presente	418,94 anos
<b>NTE</b>		18,45	22,68
<b>T</b>	Total	2,08	2,39
	Maior	1,52	1,43
	Menor	0,56	0,96
<b>H</b>	Total	16,37	20,29
	Maior	2,64	3,82
	Menor ou Ph	13,73	16,47
	Menor	7,21	6,44
	Ph	6,52	10,03

## IV - DISCUSSÃO

---

## DISCUSSÃO

### 1. CONSULTAS NO AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO - POSIÇÃO DAS PRÓTESES.

A Sétima Conferência do *American College of Chest Physicians* 2004 (SALEM, et al., 2004), faz recomendações para anticoagulação oral com drogas antivitamina 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.

Cannegieter et al. (1995) 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.

A conduta do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, onde o presente estudo foi conduzido, tem por objetivo a manutenção das RNI com faixas variando de 2,0 a 3,0 para prótese na posição aórtica (os portadores serão chamados de aórticos) e de 2,5 a 3,5 em posição mitral (os portadores serão chamados de mitrais) e portadores de duas próteses (mitral e aórtica, os quais serão chamados de mitro-aórticos), não importando o modelo da prótese. Em mais de 50% das 9714 consultas

realizadas no Ambulatório de Controle de Anticoagulação, a RNI esteve entre 2,0 e 3,5, o que foi satisfatório para os pacientes portadores de prótese aórtica, e parte dos mitrais e mitro-aórticos. Nota-se que na maior parte das consultas, em que a RNI esteve fora do intervalo satisfatório, estes desvios foram para abaixo deste intervalo (figura 1). Na grande maioria das consultas, portanto, a RNI esteve abaixo de 3,5, o que sugere menor tendência à hiperanticoagulação.

Considerando o número de pacientes e a posição das próteses, observamos que o número de pacientes mitrais e aórticos foi aproximado (125 mitrais e 113 aórticos) enquanto que o de mitro-aórticos foi muito menor (23 pacientes). Outros autores, em estudos envolvendo grupos de pacientes portadores de duas próteses (mitro-aórticos), fazem referência a esta diferença no número de casos dos mitro-aórticos para os aórticos e os mitrais, o que dificultaria comparações (HERING et al., 2005). Optamos pela manutenção dos mitro-aórticos neste estudo, mesmo estes sendo em número inferior, pois acreditamos que eles possam produzir resultados que contribuam para avaliação da anticoagulação feita neste ambulatório específico do Hospital das Clínicas da UNESP.

Avaliando o número de consultas com a RNI dentro do intervalo desejado e as posições valvares estudadas, observamos, na figura 3 e na tabela 1, que somente os aórticos tiveram mais de 50% das consultas com a RNI dentro da faixa satisfatória. Nos mitrais e mitro-aórticos, as RNIs estavam fora (mais frequentemente abaixo) da faixa desejada em mais da metade das consultas.

A análise separada do intervalo da RNI 2,50-3,50 (intervalo satisfatório para todas as posições de prótese estudadas) mostrou que o percentual de consultas foi maior nos mitrais e mitro-aórticos em relação aos aórticos (com significância estatística), entretanto consideramos que os aórticos possuem um intervalo satisfatório adicional da RNI variando entre 2,00 e 2,49,

sendo que, nesta faixa, eles apresentaram porcentual de consultas significativamente maior que os mitrais e mitro-aórticos.

Verificamos, também, que os pacientes, em geral, quando não estavam dentro da faixa satisfatória, permaneceram mais hipoanticoagulados (RNI abaixo da desejada) que hiperanticoagulados (RNI acima da desejada).

No trabalho de Turpie et al. (1993), pacientes, portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas, em acompanhamento para controle de anticoagulação apresentaram 40% do tempo com RNI dentro do intervalo desejado, 12% do tempo abaixo, e 11% do tempo acima deste intervalo. Cannegieter et al. (1995) mostraram dados de acompanhamento de anticoagulação em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas em que os pacientes estiveram em 61% do tempo com RNI dentro do intervalo desejado, e 31% e 8% abaixo e acima do intervalo, respectivamente.

Torn et al. (2004) estudaram dois níveis de intensidade de anticoagulação (intervalos desejados da RNI) em várias indicações de anticoagulação oral, entre elas o uso de prótese valvar cardíaca mecânica. Para os objetivos de intervalos mais altos de RNI, 71% dos pacientes estiveram dentro, 21% abaixo e 8% acima deste intervalo durante o tempo de acompanhamento. Para os intervalos mais baixos, os percentuais foram de 58%, 14% e 28%, respectivamente.

No Brasil, Lourenço et al. (1997) 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.

## 2. DIVISÃO EM GRUPOS

A divisão por grupos permitiu a caracterização dos pacientes quanto à frequência de consultas com a RNI dentro da faixa desejada, indicando quais pacientes responderam melhor ao tratamento profilático proposto.

Dos grupos onde a resposta ao controle foi menos satisfatória: G1- 41 pacientes (0% a 25% das consultas com RNI desejada) e G2- 131 pacientes (25,01% a 50% das consultas com RNI desejada), podemos notar que G1 e G2 somados representaram 65,9% de todos pacientes, sendo que somente G2 foi responsável por 50,19% deles. Embora o grupo G2 reflita um controle de anticoagulação inadequado quanto à meta da RNI, ele é mais de três vezes maior que G1 (15,71% dos pacientes) (tabela 2).

Nos grupos em que a profilaxia anticoagulante foi mais adequada, isto é G3- 72 pacientes (50,01% a 75% das consultas com RNI desejada) e G4-17 pacientes (75,01% a 100% das consultas com RNI desejada), o G3 foi o segundo maior grupo do estudo (27,59% dos pacientes) e o G4, que teve a melhor resposta à anticoagulação, foi o menor grupo, com 6,51% dos pacientes (tabela 2).

Em todos os grupos, na maioria das consultas em que a RNI estava fora do intervalo desejado, estes valores estavam desviados para baixo, reforçando a idéia, já comentada no item anterior, que, quando os pacientes estavam fora dos níveis desejados de anticoagulação, estes permaneceram mais hipoanticoagulados que hiperanticoagulados (tabela 3).

Nota-se que os pacientes com o pior e o melhor desempenho de controle laboratorial da terapêutica anticoagulante foram minoria (grupos G1 e G4). Estes dados nos levam a supor que, mesmo em um ambulatório em condições em que se procura otimizar o atendimento, é difícil se conseguir um controle próximo do ideal (aumento do grupo G4), no entanto, o controle muito inadequado, também, é de certa forma evitado (grupo G1 relativamente pequeno).

### **Grupos e posição da(s) próteses.**

A divisão em grupos, segundo o percentual de consultas dentro do intervalo de RNI desejada dos pacientes aórticos, mitrais e mitro-aórticos, permitiu a comparação do comportamento do controle de anticoagulação, nas posições das próteses valvares estudadas.

Os grupos G3 e G4 representaram 66,37 % dos pacientes aórticos, 8,8% dos mitrais e 13,05% dos mitro-aórticos. Verificou-se e que a anticoagulação nos portadores de prótese em posição aórtica foi significativamente mais satisfatória que nas outras posições estudadas. Acreditamos que isto se deva ao fato de que o paciente aórtico, por ser potencialmente menos propenso ao tromboembolismo, permite um intervalo da RNI satisfatório um pouco maior em relação aos mitrais e mitro-aórticos, com menor necessidade de alteração na dose do anticoagulante oral durante o acompanhamento ambulatorial. Também por ser menor nos pacientes aórticos, a presença de fatores agravantes concomitantes, como átrio esquerdo grande e/ou fibrilação atrial, possivelmente o médico sinta maior segurança para o manuseio das doses no controle do paciente.

### **3. DROGAS ANTICOAGULANTES**

A Warfarina é constituída por uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos R e S e sua absorção se faz pelo trato gastrointestinal, atingindo máximas concentrações no sangue noventa minutos após administração oral. Tem meia vida de 36 a 42 horas, circula ligada às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina e acumula-se no fígado, onde seus isômeros são metabolizados por diferentes vias. A relação entre a dose e a resposta terapêutica é modificada por fatores genéticos e ambientais, que podem influenciar sua absorção, sua farmacocinética e sua farmacodinâmica. (KELLY & O'MALLEY , 1979; HIRSH et al., 2003).



Como fatores genéticos temos: a) mutações comuns no código genético para a enzima hepática microssomal Citocromo P450 2C9 (CYP2C9), que é responsável pelo metabolismo oxidativo do isômero-S, o mais potente. Esta mutação explica o fato de que, algumas vezes, pacientes, com pequenas doses de Warfarina, apresentarem complicações hemorrágicas importantes, o que normalmente não aconteceria com portadores de enzimas normais; b) resistência hereditária à Warfarina: em certos indivíduos, podem ser necessárias doses cinco a vinte vezes maiores que as habituais para se obter efeito anticoagulante, atribuindo-se este fato à alteração da afinidade do receptor de Warfarina, o que resulta na necessidade do aumento dos níveis plasmáticos da droga para se obter o efeito anticoagulante desejado; c) mutações no fator IX propeptídeo, causando sua redução seletiva durante o tratamento com drogas coumarínicas, sem o correspondente prolongamento do tempo de protrombina. A atividade do fator IX diminui para 1 a 3% do normal, enquanto que os níveis de outros fatores de coagulação vitamina K dependentes diminuem para 30% a 40% do normal. Dois tipos de mutações distintas estão envolvidos na região e na codificação do propeptídeo. Estima-se que isto ocorra em menos que 1,5% da população e se expresse pelo aumento da sensibilidade seletiva mediada pelos coumarínicos à redução da atividade do fator IX, o que pode levar ao aumento de risco de sangramento nos pacientes tratados com a droga. (ALVING et al., 1985; OLDENBURG et al., 1997; AITHAL et al., 1999; HIGASHI et al., 2002; LOEBSTEIN et al., 2001; ANSELL et al., 2004).

A Fenprocumona possui meia-vida maior que a Warfarina: 140 horas (GADISSEUR, 2002). Fatores genéticos e ambientais, também, podem influenciar a absorção, farmacocinética e farmacodinâmica deste anticoagulante, alterando, assim, a relação entre a dose e resposta terapêutica, porém para Ufer (2005), isto acontece com diferenças importantes em relação à Warfarina. O autor relata que o CYP2C9, também, é catalisador na hidroxilação da Fenprocumona, porém com importância muito menor para o clearance da droga, em

comparação à Warfarina. A menor importância no papel do CYP2C9 é devida ao envolvimento do Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) como catalisador adicional na hidroxilação da Fenprocumona, com excreção de quantidade significativa de droga inalterada na bile e urina, ao contrário do que acontece no caso da Warfarina, em que sua eliminação é feita por metabolização quase total da mesma. Sob o ponto de vista farmacocinético, Ufer (2005) considera que o uso de Fenprocumona seria mais apropriado, pois os efeitos do polimorfismo do CYP2C9 na farmacocinética e na resposta anticoagulante seriam menos pronunciados nos pacientes que fazem uso dela em relação aos usuários de Warfarina.

Embora tenha ocorrido diferença considerável entre o número de consultas para pacientes em uso de Fenprocumona e Warfarina, entendemos como oportuna a comparação do número de consultas para cada droga, de acordo com os intervalos da RNI.

Observamos que as diferenças do número de consultas, entre as duas drogas estudadas, foram estatisticamente significativas nos intervalos mais baixos de RNI. No intervalo 1,00-1,99, o percentual foi maior para as consultas dos pacientes que eram tratados com Warfarina, contudo, na faixa imediatamente superior (2,00-2,49), este percentual foi maior para os pacientes que usavam Fenprocumona. Como, nas outras faixas da RNI, não ocorreram diferenças significativas, acreditamos que o número de consultas nos intervalos de RNI para os usuários de Fenprocumona e Warfarina, de modo geral, não mostrou diferenças importantes entre estes dois anticoagulantes, quanto sua resposta em relação à RNI desejada (tabela 6).

A relação entre o tipo de anticoagulante e posição da prótese mostrou que os aórticos formaram a maioria dos usuários de Fenprocumona e os mitrais, a maior parte dos que usaram Warfarina.

Atribuímos que a diferença entre o número de pacientes em uso de Fenprocumona e Warfarina foi, principalmente, devido à disponibilidade da medicação em determinadas fases

do estudo, pois, em certos períodos, por questões administrativas, foi intensificado o fornecimento da Warfarina pelo ambulatório. O paciente que fazia uso de anticoagulante diferente do fornecido, era orientado a continuar com este, desde que tivesse condições para adquiri-lo.

### **Drogas anticoagulantes e suas faixas de dosagem.**

Poller & Taberner (1982) relatam que um estudo multicêntrico sobre anticoagulação oral foi realizado comparando a dose média de droga prescrita em centros médicos de 23 países. Os autores referem que foram notadas diferenças na respostas ao anticoagulante: na América do Norte a dose média prescrita foi maior e com intervalo terapêutico mais elevado que na Europa; os médicos em Hong Kong prescreveram doses menores que no resto do mundo, porém com intervalo terapêutico comparável à maioria dos outros centros; e, na África do Sul, foram dadas doses moderadas do medicamento, com intervalo terapêutico, também, semelhante à maioria dos outros países.

Como já comentamos anteriormente, segundo a literatura (UFER, 2005), as doses de anticoagulante podem variar para obtenção de mesmo efeito anticoagulante. Chan et al.(1994), estudando a disposição dos enantiômeros de metabólitos em 36 pacientes, tratados com Warfarina com o objetivo de se obter, aproximadamente, a mesma resposta anticoagulante, encontraram alta variabilidade de dosagens diárias (média de 6,1 mg/dia, com range variando de 2,5 a 12 mg/dia).

Lourenço et al.(1997) mostraram, em estudo retrospectivo, que a dose diária de anti-vitamina K para manutenção de anticoagulação adequada (RNI no intervalo satisfatório) foi semelhante para Warfarina e Fenprocumona.

No presente estudo, fizemos a divisão em quatro faixas de dosagem para cada anticoagulante. Optamos pela apresentação da dosagem relacionando a dose média por

quilograma de peso. No ambulatório de anticoagulação, o ajuste da dosagem é feito sem levar-se em conta o peso do paciente e suas variações. Na literatura, a maioria dos estudos que trataram com dosagem de anticoagulante oral, o peso do paciente, também, não foi considerado (LOURENÇO et al.,1997; CROWTHER et al.,1999).

Tenk et al.,(1987) estudaram a variação de dosagem de Fenprocumona, para manutenção do TP em um mesmo range, em 51 pacientes. Neste trabalho, as doses foram relacionadas com o peso dos pacientes ( $\mu$ /kg/dia). As taxas de dosagem encontradas variaram em até 7 vezes (10 a 70  $\mu$ /kg/dia). Os autores consideraram que a variação da dose foi devido, principalmente, às diferenças intrínsecas ao *clearance* da droga, e que o papel da sensibilidade individual de cada paciente foi de menor importância. Em nosso estudo, considerando todos os intervalos da RNI, as doses variaram em até quase 12 vezes (10 a 120  $\mu$ /kg/dia).

A maioria dos pacientes permaneceu nas faixas de dosagens mais baixas (D1 e D2) para as duas drogas. Para D1, o percentual dos pacientes usuários de Fenprocumona foi significativamente maior em relação ao percentual dos pacientes com Warfarina. Em D2, o percentual maior coube aos pacientes com Warfarina em relação à Fenprocumona. Como nas faixas de dosagem mais elevadas não houve diferenças estatisticamente significantes, podemos inferir que, de modo geral, com o uso de Fenprocumona os pacientes tendem a utilizar doses menores do que com a Warfarina (figura 9 e tabela 7).

### **Drogas anticoagulantes, suas faixas de dosagem e posição das próteses.**

#### *Fenprocumona.*

Constatamos que a maior parte dos pacientes aórticos e mitrais, que fizeram uso de Fenprocumona, estavam na faixa de dosagem menor (D1) e não mostraram diferença significativa na comparação dos percentuais em cada faixa de dose. O segmento mitro-aórtico (com a ressalva de tratar-se de um segmento pequeno) concentrou a maioria de seus pacientes

nas faixas D2 e D3, sendo o percentual destes pacientes, comparado ao dos aórticos, significativamente menor em D1 e maior em D3 (figura 10 e tabela 8).

#### *Warfarina.*

Para os usuários de Warfarina, em todas as posições valvares estudadas, a faixa D2 foi a de maior percentual de pacientes. Não ocorreram, porém, diferenças consideráveis na comparação entre as posições de prótese em cada faixa específica (figura 11 e tabela 9).

Considerando as posições de prótese, observamos que os pacientes que usaram de Fenprocumona necessitaram de menor dosagem de droga nas posições aórtica e mitral em comparação aos que usaram Warfarina com próteses em posições correspondentes. Portanto, na maioria das situações aqui analisadas, a posição valvar parece ter sido menos importante, para diferenças de doses encontradas, que o tipo de anticoagulante.

#### **Drogas anticoagulantes, suas faixas de dosagem e grupos.**

Tanto para a Fenprocumona quanto para a Warfarina, em cada uma das faixas de dosagem isoladamente, as diferenças entre o número de pacientes de cada grupo não foram estatisticamente significantes. No entanto, para a Fenprocumona foi em D1 que se concentrou a maioria dos pacientes, exceto no grupo G1 (maior número de pacientes na faixa D2). No segmento de pacientes que usou da Warfarina, o número de pacientes foi maior na faixa D2, exceto no grupo G4 (onde o número de D2 foi igual ao de D1).

Nos quatro grupos, as duas faixas de menores doses (D1 e D2) foram as mais importantes quanto ao número de pacientes. Verificou-se, entretanto, na maioria dos grupos, que as menores doses de anticoagulante foram usadas no caso da Fenprocumona (figuras 12 e 13; tabelas 10 e 11).

#### 4. FIBRILAÇÃO ATRIAL E AUMENTO DE ÁTRIO ESQUERDO.

Em doentes com valvopatias cardíacas, especialmente no caso da valva mitral, a elevação da pressão de átrio esquerdo (AE) leva ao aumento de seu tamanho, intensificando a estase sangüínea e criando condições para o desenvolvimento de fibrilação atrial (FA). Nos portadores de prótese valvar, a estase sangüínea e a FA são fatores, que além da presença da prótese, aumentam ainda mais a propensão para trombooses atriais, seguidas ou não de embolização (BECKER et al.,2001). As estratégias para prevenção de tromboembolismo nestes pacientes levam em consideração a presença de FA (SALEM et al., 2004; BUTCHART et al., 2001) e o aumento do AE (BECKER et al., 2001; BERKOWITZ et al., 2001 BUTCHART et al., 2001).

Neste estudo, consideramos, inicialmente, a seguinte divisão dos pacientes: a) com FA e com aumento de AE; b) com FA sem aumento de AE; c) sem FA com AE aumentado; d) sem quaisquer destas alterações. Desta maneira, a maioria dos pacientes (61%) se concentrou no segmento dos que não apresentavam aumento de AE e/ou FA, sendo os outros três segmentos menores. O menor número de pacientes foram os sem FA, porém com AE aumentado (4%). Como consideramos o aumento de AE sendo comprovadamente importante, optamos por uma divisão mais simples que será utilizada nas comparações discutidas no item *Complicações*: a) pacientes com FA e/ou aumento de AE; b) pacientes sem FA e/ou AE aumentado. Por motivo de exequibilidade e por serem estas alterações em sua grande maioria, relacionadas aos portadores de prótese mitral, não foram consideradas outras variáveis, como a localização da prótese.

## 5. COMPLICAÇÕES.

Várias publicações foram apresentadas focalizando as mais freqüentes complicações dos pacientes portadores de próteses valvares mecânicas: o tromboembolismo e os acidentes hemorrágicos relacionados à anticoagulação (FIHN et al., 1993; PERUGINI et al., 1997; NOTZOLD et al., 1997; LEVINE et al., 2001; DÜRRLEMMAN et al., 2004; HERING et al., 2005).

De todas as publicações, na língua inglesa, entre os anos de 1985 e 1992, sobre complicações tromboembólicas e hemorrágicas em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas, selecionadas inicialmente por Cannegieter et al. (1994), a definição sobre o grau da complicação, se maior ou menor, para os acidentes hemorrágicos não foi possível em 39 dos 180 estudos inicialmente analisados. Somente em duas publicações constavam *guidelines* relacionados às complicações, e em nenhuma delas havia a distinção entre acidentes tromboembólicos maiores e menores, o que os autores apontam como falta importante.

A classificação da intensidade dos eventos hemorrágicos varia com os trabalhos apresentados. Fihn et al. (1993) dividem os eventos hemorrágicos de acordo com a gravidade em: menor (que não necessitem de exames diagnósticos adicionais); sério (que requeiram tratamento, transfusão de até duas unidades de sangue); de risco de vida (que levariam, por exemplo, à necessidade de transfusões de três ou mais unidades de sangue, à hipotensão) e fatais (que levariam diretamente ao óbito). Os acidentes tromboembólicos, também, são classificados em: menores, sério (ataque isquêmico transitório ou suspeita de acidente vascular cerebral); de risco de vida (acidente vascular cerebral com seqüelas e embolia arterial sistêmica). Hering et al. (2005) dividem a intensidade da gravidade dos eventos tromboembólicos e hemorrágicos em: grau I (menor); grau II (moderado) e grau III (severo).

No entanto, a maioria dos autores apresenta a classificação da intensidade dos eventos, limitando quase sempre aos episódios hemorrágicos maiores e menores, e aos episódios

tromboembólicos maiores. Pouca ou nenhuma referência é feita às complicações tromboembólicas menores. (TURPIE et al., 1993; ALTMAN et al., 1996; GADISSEUR et al., 2001; STEIN et al., 2001; ANANTHASUBRAMANIAM et al., 2001).

Para maior objetividade nas comparações, optamos empregar, neste trabalho, a divisão entre eventos maiores e menores para as complicações tromboembólicas e hemorrágicas, como descritos anteriormente em *Pacientes e Métodos*. Esta classificação assemelha-se a da Federação Italiana de Clínicas de Anticoagulação empregada por Palareti et al. (2000).

Com a evolução das cirurgias de implante de prótese valvar cardíaca, percebeu-se, então a necessidade de se estudarem os eventos relacionados ao tempo, na avaliação das complicações tromboembólicas mais tardias (após alta hospitalar). Foram por isso introduzidos os estudos atuariais e a frequência linearizada (número de eventos/paciente ano) (BERKOWITZ, 2001).

Em *Resultados*, os dados referentes às complicações foram apresentados sob três formas: a) número de pacientes que apresentaram ou não determinada complicação, de acordo com suas variáveis (posição da prótese, grupos, droga e dose utilizadas, presença ou ausência de FA e/ou aumento de AE), comparados por meio de tratamento estatístico; b) estudo atuarial (curvas e cálculos atuariais), segundo as variáveis e com as respectivas comparações estatísticas; c) taxas linearizadas de ocorrência (número de eventos por 100 pacientes-ano). Em *Resultados*, optamos pela apresentação de cada uma das modalidades em conjunto, com objetivo facilitar ao leitor habituar-se ao método empregado em cada uma delas. A discussão das complicações, no entanto, foi feita abordando-se as três formas de apresentação de resultados em cada tipo de complicação, suas variáveis e comparações.



### 5. 1. Total de complicações.

Para avaliar a ocorrência de complicações, optamos pela análise dos resultados nas três formas descritas no item anterior, por permitir uma avaliação mais crítica.

Ao analisarmos o número de pacientes que apresentaram ou não determinada complicação, consideramos somente se o paciente apresentou ou não este tipo de evento, sem levar-se em conta o tempo que o paciente permaneceu no estudo, nem o número de eventos do mesmo tipo.

Do total de 261 pacientes, quase a metade (49,04%) apresentou pelo menos um episódio de complicação. A maioria deles apresentou complicação hemorrágica, sendo que dentre estes os episódios de hemorragia menor (Hm) foram muito mais frequentes em relação aos sangramentos maiores (HM). Para a minoria dos pacientes que apresentaram acidentes tromboembólicos, os episódios maiores (TM) foram mais frequentes que os menores (Tm).

O uso de drogas anti-vitamina K tem por objetivo prevenir o tromboembolismo, entretanto as complicações decorrentes deste uso (hemorragias ou episódios potencialmente hemorrágicos- HP) ocorreram em mais pacientes do que o tromboembolismo.

Quanto às complicações graves (maiores), observamos que os eventos hemorrágicos, também, foram mais frequentes que os tromboembólicos.

Entendemos que, dentre os tipos de eventos estudados, o Tm, por muitas vezes apresentar sinais e sintomas de caráter transitório, é o mais provável de não ser diagnosticado, ou mesmo devidamente valorizado pelo paciente. Esta talvez possa ser uma das razões para o baixo número de pacientes com estes episódios.

O estudo atuarial permitiu avaliar o percentual de pacientes que permaneceram livres de determinados tipos de eventos com o passar dos anos. Para cada paciente foi considerado o tempo de permanência no estudo até que ele venha a apresentar o evento (complicação); e

caso nenhum evento tenha ocorrido, o seu período total de permanência no estudo foi considerado.

Após o décimo ano de acompanhamento dos pacientes, constatamos, nas curvas e nos cálculos atuariais, que apenas 28,02% (intervalo de confiança: 17,88 - 38,16) dos pacientes estavam livres de qualquer tipo de evento estudado (LQE) (figura 25).

As curvas atuariais para as complicações tromboembólicas e hemorrágicas diferiram muito em nosso estudo. Após 10 anos, a maioria (mais de 87%) dos pacientes estava livre de acidentes tromboembólicos (LT), enquanto a minoria (quase 34%) dos pacientes ficou livre de qualquer tipo de hemorragia (LHP)(figuras 26 e 27).

Nos casos de tromboembolismo, as curvas atuariais são semelhantes para os episódios maiores e menores. Para os acidentes hemorrágicos, ao final de 10 anos, a grande maioria dos pacientes ficou livre de episódios maiores (LHM), enquanto que menos de 50 % ficaram livres dos menores ou potencialmente hemorrágicos (LHmP)(figuras 28, 29, 30, 31 e 32).

Comparando-se os dados e curvas atuariais entre complicações de maior importância clínica (LTM e LHM), observamos que os episódios hemorrágicos foram os responsáveis pela maior ocorrência de complicações graves. Devemos, no entanto ressaltar que, se os pacientes não estivessem anticoagulados, os resultados, quanto à ocorrência de tromboembolismo possivelmente, seriam muito piores, como, também, afirmaram outros autores. (BJÖRK & HENZE, 1975; STARR et al., 1975; STEIN et al.,1976; LARSEN et al.,1977; LIMET et al.,1977, MOGGIO et al., 1978; FUSTER et al.,1982; RIBEIRO et al.,1986; MYERS et al.,1989).

As taxas linearizadas de ocorrência de eventos permitiram quantificar a ocorrência de complicações, pois se focaram no número de eventos ocorridos durante a soma do o total de tempo de acompanhamento dos pacientes.

Dos 46 estudos sobre complicações tromboembólicas e hemorrágicas, em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas, reunidos por Cannegieter et al. (1994), 41 foram usados para análise da anticoagulação com coumarínicos, somando 11213 pacientes (49494 pacientes-ano). As taxas de incidência de trombose e embolia, apresentadas, foram de 0,2, 1,0 e 1,8 por 100 pacientes-ano, para trombose de prótese, TM e total de eventos tromboembólicos (TMm: incluindo trombose de prótese, tromboembolismo maior e tromboembolismo menor) respectivamente. Os autores encontraram taxas de 0,5 e 1,4 por 100 pacientes-ano, para sangramento no sistema nervoso central e outras HM, respectivamente.

Brandão et al. (1995) apresentaram a análise da evolução tardia de 291 pacientes submetidos à trocas valvares por próteses metálicas (201 aórticas, 77 mitrais, 15 mitro-aórticas, 2 tricúspides e 1 mitro-aórtico-tricuspídea) entre os anos de 1980 e 1993. As taxas linearizadas para TMm e de hemorragias relacionadas à anticoagulação (HMm) foram de 1,33 e 0,95 por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Torn et al. (2004) apresentaram publicação onde relatam complicações tromboembólicas e hemorrágicas observadas, durante três anos, em pacientes com anticoagulação oral, sendo 483 portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas, 2111 por fibrilação atrial crônica e 356 por isquemia cerebral. Para os pacientes tratados visando o intervalo de RNI 3,0-4,0, encontraram-se as taxas de 0,8 eventos TM por 100 pacientes-ano, e 2,7 eventos HM por 100 pacientes-ano. Nota-se que, embora aqui as indicações para anticoagulação sejam diversas, estes resultados de certa forma não diferem marcadamente dos anteriores.

Saour et al.(1990) compararam a eficácia e a ocorrência de complicações da anticoagulação com Warfarina em 247 pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas, em dois regimes diferentes de anticoagulação: “moderada intensidade” (meta de RNI de 2,65) e “alta intensidade” (meta de RNI de 9). Total de 421 e 433 pacientes-anos para os grupos de “moderada intensidade” e “alta intensidade” respectivamente.

Tromboembolismo (não especificado, se maior ou menor) esteve presente em taxas similares para os dois tipos de intensidade de anticoagulação: 4,0 e 3,7 por 100 pacientes-ano respectivamente, no entanto, o total de hemorragias de 6,2 por 100 pacientes-ano no grupo de moderada intensidade (sendo 5,2 por 100 pacientes-ano de Hm e 0,95 por 100 pacientes-ano de HM) e de 12,1 por 100 pacientes-ano no grupo anticoagulado em alta intensidade (sendo 10,1 por 100 pacientes-ano de Hm e 2,1 por 100 pacientes-ano de HM).

Fihn et al. (1993) apresentaram estudo multicêntrico em 928 pacientes (26% portadores de prótese valvar cardíaca mecânica), relativo às complicações hemorrágicas ocorridas em cinco clínicas dos Estados Unidos da América, em seguimento médio de 1,9 anos, com total 1950 pacientes-ano. As taxas lineares de ocorrência de eventos foram maiores que as encontradas em outros trabalhos (por 100 pacientes-ano): 54,9 para eventos de Hm, 11,6 para eventos de HM, 1,6 para eventos com risco de vida e 0,2 para os fatais. É de interesse salientar que neste estudo, o controle de anticoagulação teve por base o TP e não a RNI, e como foi realizado em centros diferentes, o tipo de tromboplastina e o seu ISS provavelmente variaram, o que certamente prejudicou a uniformidade do controle de anticoagulação.

No estudo AREVA, Acar et al. (1996), também, compararam um “modelo moderado” de anticoagulação (intervalo da RNI entre 2,0 e 3,0) - 188 pacientes e o “padrão habitual,” segundo os autores (intervalo da entre RNI 3,0 e 4,5) -192 pacientes, em portadores de prótese valvar cardíaca em uso de Acenocoumarol, com tempo de acompanhamento variando de um a quatro anos. No regime de “anticoagulação moderada”, para o total de tromboembolismo, a taxa linearizada de ocorrência foi de 3,1 por 100 pacientes-ano, sendo que para os eventos tromboembólicos sintomáticos foi de 1,9 por 100 pacientes-ano. Para a “anticoagulação habitual” os valores foram 1,9 e 1,7 por 100 pacientes ano, para todos eventos tromboembólicos e tromboembólicos sintomáticos, respectivamente. Quanto aos acidentes hemorrágicos, na “anticoagulação moderada”, encontraram 11,2 por 100 pacientes-ano (sendo

4,0 e 7,1 por 100 pacientes-ano, para HM e Hm, respectivamente). Na “anticoagulação habitual” a taxa linearizada de ocorrência foi de 20,5 por 100 pacientes-ano para todo tipo de sangramento, sendo de 5,6 e 15,0 por 100 pacientes-ano, para HM e Hm, respectivamente.

Algumas das séries descritas acima são referências para a publicação de Levine et al. (2004) sobre as complicações hemorrágicas do tratamento anticoagulante, para os portadores de prótese valvar cardíaca em uso de anticoagulantes orais, do “*The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*”, em 2004.

A ocorrência de complicações tromboembólicas e hemorrágicas em pacientes recebendo anticoagulantes orais foi avaliada em estudo retrospectivo, realizado em nossa Instituição, no período entre 2000 e 2002 no Ambulatório de Controle de Anticoagulação para pacientes de Cardiologia (com indicações clínicas para anticoagulação) e de Cirurgia Cardiovascular (portadores de próteses valvares). Os pacientes foram divididos em dois grupos: I – com idade inferior a 60 anos (243 pacientes) e II – com idade superior a 60 anos (82 pacientes). Os acidentes tromboembólicos ocorreram em 1,23% dos pacientes do grupo I e 2,4% do grupo II (diferença sem significância estatística com  $p > 0,05$ ). Para os acidentes hemorrágicos maiores, os percentuais de ocorrência foram igualmente de 2,4% para os dois grupos. Houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ) nos eventos hemorrágicos menores, com 9,4% e 41,6% para os grupos I e II respectivamente. Foram incluídos dentre os eventos hemorrágicos menores os pacientes com a RNI acima de 6 (PEREIRA, 2004).

No *German Experience With Low Intensity Anticoagulation (GELIA)*, apresentado por Hering et al. (2005), foram avaliadas complicações tromboembólicas e hemorrágicas em pacientes com próteses mecânicas St. Jude, sendo 2024 aórticos, 553 mitrais e 158 mitro-aórticos entre julho de 1993 e maio de 1999, compreendendo 6801 pacientes-ano. Foram comparados pacientes em três diferentes faixas de anticoagulação. A ocorrência de complicações tromboembólicas foi (por 100 pacientes-ano): 0,75 para o TMm, 0,32 para os

Tm, 0,15 para moderados e 0,28 para TM. Para as complicações hemorrágicas (por 100 pacientes ano): 24,8 para o HMm, 22,2 para os Hm, 2,06 para moderados e 0,56 para HM.

Florez et al. (2005), publicaram um estudo retrospectivo de 10 anos, em portadores de prótese valvar cardíaca mecânica modelo Omnicarbon (prótese de disco único). Houve 95 cirurgias de valva aórtica, 115 de mitral e 54 mitro-aórticas. A sobrevida livre de eventos tromboembólicos (não especificados, se maiores ou menores), após 10 anos, foi de  $99,5\% \pm 0,5\%$  e sendo a taxa linear de ocorrência de 0,1 por 100 pacientes-ano. A sobrevida atuarial livre de HM foi de  $96,1 \pm 2,5\%$ , com taxa linear de ocorrência de 0,4% por 100 pacientes-ano.

Os dados atuariais de Florez et al.(2005) mostram menor número de complicações tromboembólicas e hemorrágicas com o tempo de acompanhamento, em relação aos resultados por nós apresentados. Contudo, as taxas de incidência lineares destes autores, também, são muito menores que as referidas nas outras séries citadas (CANNEGIETER et al., 1994; TORN et al., 2004; ACAR et al, 1996).

As taxas linearizadas encontradas em nosso trabalho são próximas às da maior parte da literatura apresentada(CANNEGIETER et al., 1994; TORN et al., 2004; ACAR et al, 1996), tanto para os episódios tromboembólicos e hemorrágicos, mesmo levando-se em consideração algumas diferenças entre os tipos de estudo, como as definições de episódios (maiores ou menores), o tempo de acompanhamento e número de pacientes, fatores étnicos, culturais e sócio-econômicos.

## **5. 2. Complicações e posição da prótese.**

As condições que se mostram como pré-requisitos para trombose de prótese valvar cardíaca podem ser apresentadas conceitualmente no contexto da Tríade de Virchow, com modificações introduzidas por um quarto componente: a presença de uma superfície artificial.

Os componentes tradicionais de tríade (anormalidades da superfície endotelial vascular, estase do fluxo sanguíneo e anormalidades no sangue circulante) são conseqüências operacionais do implante da prótese e da cirurgia como um todo. Estes componentes variam, contudo, de acordo com os seguintes fatores: a) etiologia, presença, duração e extensão da doença valvar cardíaca prévia, b) materiais empregados na prótese e c) posição do implante da prótese (aórtica, mitral ou ambas) (BECKER et al., 2001).

A superfície trombogênica da prótese valvar cardíaca, inclui não somente o material artificial da mesma, mas também o tecido próximo da excisão da valva, pontos do anel, e outras suturas. No caso da prótese aórtica, o fluxo através da valva é tipicamente rápido e caracterizado por regiões de aceleração e estresse. Sob estas condições, as plaquetas são ativadas e as membranas dos eritrócitos são lesadas, levando à liberação de ADP com intensificação da ativação e agregação plaquetária (a contribuição dos fatores de coagulação para o potencial trombótico global é um fenômeno secundário, neste caso). Nas próteses mitrais, entretanto, o fluxo através da valva é comparativamente lento, particularmente nos casos de estenose mitral pré-existente, acompanhada de aumento do átrio esquerdo ou insuficiência mitral de longa duração, com dilatação do ventrículo esquerdo. Estas condições anatomopatológicas são caracterizadas por estase e contato prolongado dos fatores de coagulação com o endocárdio lesado ou com a superfície da prótese. Existe aqui, também, contribuição das plaquetas no potencial trombogênico, porém trata-se de um fenômeno de menor importância relativa (BECKER et al., 2001).

Neste estudo encontramos nos portadores de próteses mitrais os que mais apresentaram complicações (61,67%), diferindo significativamente dos aórticos (38,05%) e mitro-aórticos (37,78%). Observa-se que o percentual de pacientes com eventos tromboembólicos (total, maior e menor) não foi significativamente diferente nas três posições de prótese estudadas. As

diferenças ficaram por conta das complicações hemorrágicas, onde o percentual de pacientes com episódios (total, maior e menor) foi maior nos mitrais.

Para os pacientes LQE, os portadores de prótese mitral mostraram curva atuarial posicionada bem abaixo dos mitro-aórticos e, principalmente, dos aórticos. As curvas atuariais para os acidentes tromboembólicos mostram quase sobreposição nas três posições de prótese estudadas, ocorrendo diferenças discretas somente nos últimos anos de acompanhamento (onde os valores de erro padrão foram geralmente altos). Após 10 anos 84,51% dos aórticos 89,64% dos mitrais estavam LTMm, sendo que nos mitro-aórticos somente foi possível obter o percentual até oito anos: 95,24% (figuras 33, 34). Para os LTM, o comportamento das complicações nas posições estudadas foi semelhante aos LTMm (figura 35).

Misawa et al. (2001), avaliando a experiência de 14 anos de utilização da prótese Omnicarbon, em 168 pacientes (84 aórticos, 57 mitrais e 27 mitro-aórticos), encontraram ao final de 10 anos: 94% de aórticos, 80% de mitrais e 92% de mitro-aórticos estavam LT.

Butchart et al. (2001) apresentaram relato de vinte anos de experiência com a prótese valvar Meditronic Hall (prótese de disco único), com 736 próteses aórticas, 796 mitrais e 234 mitro-aórticas. Os cálculos atuariais mostraram após 10 anos que 84%, 77%, e 76% dos permaneceram LT, para os portadores de próteses aórticas, mitrais e mitro-aórticas, respectivamente.

Em nosso estudo, as curvas atuarias para os pacientes LHP, LHM, LHm ou LHmP, apresentaram diferenças importantes entre as posições de prótese, principalmente a dos mitrais, que sempre se mostrou com piores resultados em relação às outras duas posições. Para os pacientes LHP, o acompanhamento da curva atuarial mostrou que, após 7 anos, 58,84% dos áórticos, 25,34% dos mitrais e 41,03 % mitro-aórticos estiveram livres de eventos. Em reação aos LHM, após 8 anos 82,80% dos aórticos e 75,58% dos mitrais e



84,22% dos mitro-aórticos, estavam livres de eventos. As curvas dos pacientes LHmP mostraram que, após 8 anos, 63,81% dos aórticos, 27,27% dos mitrais e 48,97% dos mitro-aórticos estiveram livres de eventos. Quando comparamos os pacientes LHm, observamos que 67,14% dos aórticos, 51,82% dos mitrais e 81,81% dos mitro-aórticos permaneceram livres de eventos após 8 anos. Acreditamos que, das comparações citadas neste parágrafo, as de significado maior estejam entre os aórticos e mitrais, onde os erros padrão foram menores que nos mitro-aórticos (figuras 37, 38, 39 e 40).

Misawa et al. (2001) encontraram ao final de 10 anos: 86% de aórticos, 92% de mitrais e 100% de mitro-aórticos livres de hemorragias importantes (maiores).

No estudo de Butchart et al. (2001), os valores percentuais de pacientes livres de acidentes hemorrágicos maiores, após 10 anos, foi igualmente de : 87% nas três posições de prótese estudadas.

Os cálculos das taxas linearizadas de eventos do presente estudo, mostram, também, que as diferenças ocorreram principalmente na posição mitral em relação às outras posições. Nos mitrais aconteceu maior número total de eventos no total por 100 pacientes ano. Em relação aos eventos tromboembólicos, as diferenças foram pequenas entre as posições valvares, apresentando os mitrais, incidências um pouco menores que nos aórticos e os mitro-aórticos. Tivemos incidências de eventos TMm de 2,53, 1,84 e 2,41 por 100 pacientes-ano, nos aórticos, mitrais e mitro-aórticos, respectivamente. Para os eventos TM, estes valores foram: 1,75 por 100 pacientes-ano nos aórticos, 1,29 por 100 pacientes-ano nos mitrais e 1,20 por 100 pacientes-ano nos mitro-aórticos; e para os Tm, 0,78, 0,55 e 1,20 por 100 pacientes-ano, nos aórticos, mitrais e mitro-aórticos, respectivamente.

As taxas linearizadas de ocorrência para os eventos hemorrágicos diferiram de forma importante, sendo, geralmente, maiores nos mitrais (quase o dobro de eventos totais em relação às outras posições). Para os HM, no entanto as taxas mais elevadas foram no grupo

mitro-aórtico (com a ressalva de que nos mitro-aórticos o total de anos para o cálculo foi menor). Comparando-se, então, somente os aórticos e mitrais, encontramos nos mitrais as taxas significativamente maiores que nos aórticos, para todos HP. Nos sangramentos mais severos (HM), encontramos taxas de incidência de 2,72, 3,13 e 4,82 eventos por 100 pacientes-ano para aórticos, mitrais e mitro-aórticos, respectivamente.

Cannegieter et al.(1994), analisando as publicações de séries, sobre portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas, com terapia profilática antitrombótica com coumarínicos, relataram nos aórticos 0,8 episódios de TM por 100 pacientes-ano, enquanto que, para os mitrais e mitro-aórticos, a taxa correspondente foi de 1,3 e 1,4 episódios por 100 pacientes-ano, e para os episódios TMm, 1,1 , 2,7 e 2,1 episódios por 100 pacientes-ano para aórticos, mitrais e mitro-aórticos, respectivamente.

Na série de Misawa et al. (2001), foram calculadas as taxas de incidências linearizadas de eventos nos primeiros 5 anos. Para TMm, 0,54 episódios por 100 pacientes anos em aórticos e 2,28 e 1,02 episódios por 100 pacientes-ano, nos mitrais e mitro-aórticos respectivamente. Nos eventos hemorrágicos apresentaram: 0,72 episódios HM por 100 pacientes anos em aórticos e 1,02 e zero episódios HM por 100 pacientes-ano, nos mitrais e mitro-aórticos respectivamente.

Butchart et al. (2001) apresentaram as seguintes taxas de incidência linearizadas para os acidentes TMm em 20 anos: 2,3 por 100 pacientes-ano para áórticos, 4,0 e 3,4 por 100 pacientes-ano nos mitrais e mitro-aórticos, respectivamente. Os eventos TM foram, neste estudo, quase todos de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCI), sendo, por isso, apresentadas as taxas de incidência de AVCI: 0,6 por 100 pacientes-ano para aórticos, 0,8 e 0,6 por 100 pacientes-ano nos mitrais e mitro-aórticos, respectivamente. Para eventos Tm: 1,7 por 100 pacientes-ano para aórticos, 3,2 e 2,8 por 100 pacientes-ano nos mitrais e mitro-

aórticos respectivamente. As taxas linearizadas de incidência de HM foram de 1,2, 1,4 e 1,6 por 100 pacientes-ano para aórticos, mitrais e mitro-aórticos, respectivamente.

Esperava-se, nos resultados do presente estudo, que talvez ocorressem diferenças maiores entre os mitro-aórticos e os aórticos e menores entre os mitrais e mitro-aórticos. No entanto, geralmente, houve maior proximidade dos mitro-aórticos com os aórticos. Acreditamos que isso se deva, em grande parte, ao menor número de pacientes portadores de duas próteses, em relação aos aórticos e aos mitrais. Entretanto, a pequena diferença entre número de portadores próteses aórticas e os mitrais permitiu a comparação mais efetiva entre eles. Pode-se observar, na análise entre as posições de próteses, comportamento semelhante na série de Misawa et al. (2001), onde o grupo de pacientes mitro-aórticos, também, foi menor em relação aos aórticos e mitrais.

Ikonomidis et al. (2003) apresentaram publicação relatando a experiência sobre implante de próteses valvares cardíacas St. Jude Medical (duplo folheto) entre janeiro de 1979 a dezembro de 2000. Este estudo incluiu somente portadores de próteses nas posições aórtica ou mitral, isoladamente. Cálculos atuariais mostraram que, após 10 anos, 86% aórticos e 80% dos mitrais estiveram livres de qualquer evento tromboembólico; e, após 20 anos de acompanhamento, os valores correspondentes para aórticos e mitrais passaram a ser: 79% e 71%, respectivamente. 77% por cento dos aórticos e 86% dos mitrais estiveram livres de episódios hemorrágicos (não especificados se totais, maiores ou menores) após 10 anos; e, após 20 anos, os percentuais correspondentes foram 66% e 65% respectivamente. As taxas linearizadas de frequência para TMM após 20 anos foram de 2,0 eventos por 100 pacientes-ano para os aórticos e 3,4 por 100 pacientes-ano para os mitrais. Para episódios hemorrágicos (não especificados se, maiores ou menores), os autores apresentam resultados referentes ao final de 10 anos da série: 3,5 e 2,2 por 100 pacientes-ano para os aórticos e mitrais, respectivamente; e, após 20 anos: 2,5 e 1,8 por 100 pacientes-ano, respectivamente. Embora

os autores não afirmem com clareza, acreditamos que os episódios de sangramento a que se referem são os de gravidade (HM).

No estudo GELIA publicado em 2005, citado anteriormente, as taxas linearizadas de acidentes tromboembólicos foram significativamente menores nos aórticos que nos mitrais (0,53 e 1,64 por 100 pacientes-ano, respectivamente).

Algumas publicações apresentaram taxas linearizadas de ocorrência de complicações no Brasil. Braile et al. (1988) compararam próteses biológicas e mecânicas, onde 126 próteses eram mitrais mecânicas (49 Björk-Shiley, 71 Lilliehei-Kaster, 6 Hall-Kaster), e todos portadores receberam anticoagulante oral; 336 eram aórticas mecânicas, onde 30% dos pacientes receberam anticoagulante oral e o restante, recebeu aspirina e dipiridamol (92 Björk-Shiley, 111 Lilliehei-Kaster e 133 Hall-Kaster). Nos mitrais, a incidência de trombose e tromboembolismo foi 7,7 por 100 pacientes-ano para portadores de Björk-Shiley, 5,6 e 6,7 por 100 pacientes-ano para os com próteses Lilliehei-Kaster e Hall-Kaster, respectivamente. Nos aórticos as taxas foram 3,0, 2,3 e 2,5 por 100 pacientes-ano para os pacientes com Björk-Shiley, Lilliehei-Kaster e Hall-Kaster, respectivamente. Para 526 próteses biológicas, em que os pacientes não receberam anticoagulantes, as taxas foram de 1,0 e 0,3 por 100 pacientes-ano, para os mitrais e aórticos respectivamente.

Brandão et al. (2000) analisaram a experiência do Instituto do Coração de São Paulo em 300 portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas de duplo folheto (total de 323 próteses). Foram estudadas 186 próteses na posição aórtica, 89 na mitral, 22 mitro-aórticas, 2 tricúspides e 1 mitro-tricuspídea. Os aórticos e os mitrais apresentaram igualmente 1,1 episódios tromboembólicos por 100 pacientes-ano; para as outras posições estudadas, a taxa correspondente foi de 1,0 episódios por 100 pacientes-ano. Para hemorragia foram relatados 0,6 eventos por 100 pacientes-ano nos mitrais e 0,2 eventos por 100 pacientes-ano para os portadores de prótese em outras posições. A sobrevivência atuarial em 9 anos, livre de

tromboembolismo na posição aórtica foi de  $79,5 \pm 10,0\%$  e na mitral de  $79,1 \pm 17,7\%$ . No mesmo período, para hemorragia, a sobrevida livre de eventos foi de 100% nos aórticos e  $97,8 \pm 2,1\%$  nos mitrais.

De modo geral, os estudos citados referem que as próteses, na posição mitral, apresentam mais complicações tromboembólicas que as em posição aórtica.

Em nosso estudo, nas três posições de próteses estudadas, as complicações tromboembólicas foram semelhantes, ou mesmo, discretamente menores na posição mitral. Comparando-se a posição mitral e aórtica, podemos notar, na tabela 1, que o percentual do número de consultas em que os valores das RNIs estavam acima dos desejados (intervalos entre 3,51 e 10,00) foi significativamente maior nos mitrais que nos aórticos.

Para o total de eventos hemorrágicos e potencialmente hemorrágicos (HP), observamos que as diferenças mais marcantes entre as posições estudadas foram nos HmP, os quais foram muito mais frequentes na posição mitral. O fato de os mitrais terem tido maior ocorrência de complicações hemorrágicas menores e o maior percentual de consultas com RNI acima do desejado, por outro lado, possivelmente, propiciou condições de maior proteção contra os eventos tromboembólicos, levando inclusive a menor ocorrência deste tipo de complicação nestes pacientes em relação aos aórticos.

Como o maior número de eventos HP nos mitrais, em relação aos aórticos, foi principalmente devido aos HmP, a consequência clínica dessa maior incidência de eventos hemorrágicos, foi de pouca importância para estes pacientes.

### **5. 3. Complicações e grupos.**

Rosendal (1996) afirmou que o controle de anticoagulação oral deve ser realizado por clínicas especializadas para minimizar os riscos e otimizar esta prática. Este parecer foi endossado pelo “*The American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy*” (HIRSH et al., 1995), para quem as clínicas especializadas,

também, influenciariam na diminuição de gastos em cuidados de saúde e que a utilização deste tipo de seguimento, seria um fator de auxílio na defesa profissional do médico em determinadas situações (McINTYRE, 1998).

Alguns trabalhos, citados a seguir, mostraram a maior eficiência, das clínicas especializadas de anticoagulação (CEA) em relação ao acompanhamento clínico convencional em consultórios e ambulatórios médicos em geral (ACV), para o controle e redução do risco de ocorrência de complicações.

Chiquette et al. (1998) avaliaram 142 pacientes em ACV (total de 102 pacientes-ano) e 176 pacientes em CEA (total de 123 pacientes-ano). A taxa linear de tromboembolismo foi a) TMm: 11,8 eventos por 100 pacientes-ano para ACV e 3,3 eventos por 100 pacientes-ano para CEA; b) TM: 7,8 e 3,3 eventos por 100 pacientes-ano para ACV e CEA respectivamente; c) Tm: 1,0 e zero eventos por 100 pacientes-ano para ACV e CEA respectivamente; d) tromboembolismo com risco de vida: 1,0 e zero eventos por 100 pacientes-ano para ACV e CEA respectivamente; e) fatais: 2,0 e zero eventos por 100 pacientes-ano para ACV e CEA respectivamente. Nas complicações hemorrágicas: a) HM: 35,3 e 9,7 eventos por 100 pacientes-ano para ACV e CEA respectivamente; b) Hm: 27,5 e 18 eventos por 100 pacientes-ano para ACV e CEA respectivamente; c) com risco de vida: 2,9 e zero eventos por 100 pacientes-ano para ACV e CEA respectivamente; d) fatais (e maiores levanto às fatais): 4,9 e 1,6 eventos por 100 pacientes-ano para ACV e CEA respectivamente.

A clínica de anticoagulação no Denver Veteran Affairs Medical Center (Denver -CO - Estados Unidos da América) mostra taxas linearizadas de ocorrência de complicações em estudo comparando pacientes em uso de anti-vitamina K em ACV (197 pacientes) e CEA (246 pacientes), no período entre janeiro e setembro de 1994. Para HM a taxa de ocorrência foi de 2,0 eventos por 100 pacientes-ano para ACV e 1,1 eventos por 100 pacientes-ano para CEA. Em acidentes TMm: 3,1 eventos por 100 pacientes-ano para ACV e 0,9 eventos por

100 pacientes-ano para CEA. Considerando o total de complicações graves: 5,1 eventos por 100 pacientes-ano para ACV e 2,0 eventos por 100 pacientes-ano para CEA. A referida clínica promove visitas monitoradas ao laboratório com aulas para os pacientes e seus familiares, além de atendimento telefônico para esclarecimento de dúvidas sobre a anticoagulação (FOSS, et al., 1999).

O trabalho feito por Witt et al. (2005) comparou 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, nos 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 TMm foram 62% menores nos pacientes acompanhados por CEA que os em ACV, enquanto que nas HM, 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 um menor número de complicações.

Para Buttard et al.(1996) e Durleman et al.(2004) existe uma relação direta entre anticoagulação inadequada e trombose de prótese valvar cardíaca. Buttard et al. (1996) estudaram 29 casos consecutivos de trombose de prótese cardíaca, onde em 13 casos (45%) a anticoagulação estava inadequada na ocasião da complicação.

Durleman et al. (2004) avaliaram 5430 operações de valva cardíaca em 4924 pacientes entre fevereiro de 1981 e janeiro de 2001. Em 39 pacientes ocorreu trombose de prótese (95% em próteses mecânicas). Na ocasião destas complicações, a RNI estava abaixo de 2,5 em 21 (54% ) dos casos. Em 10 (26%) pacientes havia história de necessidade de manipulação da anticoagulação por necessidade de procedimento cirúrgico não cardíaco, em outros 10 (26%) constatou-se baixa adesão ao tratamento, levando às RNIs baixas. Para 9 (23%) dos pacientes, múltiplos fatores estavam associados (baixa adesão e arritmias), 2 (5%) pacientes com fibrilação atrial e em 8(21%) não foi possível identificar causa específica precipitante de trombose. Os autores concluíram que os fatores que mais influenciaram a trombose valvar cardíaca foram a anticoagulação inadequada e a baixa adesão ao tratamento.

Na Dinamarca Steffensen et al. (1997) verificaram o modo de ocorrência de complicações hemorrágicas por anticoagulação oral, em uma região de 488.000 habitantes, atendida por 314 médicos generalistas. Neste estudo, onde não aconteceu o atendimento por CEA, o acompanhamento totalizou 756 tratamentos-ano (em 682 pacientes), no período entre janeiro de 1992 e setembro de 1994. A taxa linearizada de ocorrência para eventos HM (45 eventos) foi de 6,0 eventos por 100 tratamentos-ano. Na presença destes eventos, os pacientes foram internados e foram realizados controles de anticoagulação. A intensidade da anticoagulação estava marcadamente alta na maioria dos casos. Em 27 das ocorrências (60%) a RNI estava acima de 4,5; em 8 delas (18%) estava entre 2,0 e 2,9 ; e em 2 (4%) abaixo de 2.

Na tabela 13 e figura 17, nota-se que em G3, 36,11% dos pacientes apresentaram algum tipo de complicação, enquanto que em G2 este percentual foi significativamente maior



( $p < 0,05$ ). Observa-se, também, que esta diferença se manteve para total dos eventos hemorrágicos. Para os Hm, sua ocorrência foi significativamente menor em G3 e G4 (22,22% e 11,75% ) que em G1 e G2 ( 46,34% e 50,36%).

van der Meer, et al. (1997), em estudo sobre adesão ao tratamento em ambulatório de anticoagulação oral, definem, como “instáveis para anticoagulação,” os pacientes que apresentarem pelo menos 50% das consultas com a RNI fora do intervalo desejado em um período de 6 meses. Acompanhando este critério, porém considerando o período de 10 anos, para o estudo atuarial e as taxas linearizadas de frequência de eventos, estudamos juntamente G1 e G2, considerados como pacientes “instáveis” e G3 e G4, os “estáveis”.

Os nossos resultados (figuras 41, 42, 43), mostram que os grupos com melhor desempenho no controle de anticoagulação (G3G4), apresentaram curvas atuarias em que a porcentagem dos LQE e LHP foi maior do que nos grupos onde a qualidade de controle foi menos eficiente (G1G2). Para os LT, no entanto, a diferença foi discreta e ficou limitada aos dois últimos anos de acompanhamento. Ao analisarmos as curvas LTM e LTm separadamente (figura 42), notamos que as diferenças entre G1G2 e G3G4 foram mínimas ou inexistentes. O número relativamente baixo de eventos tromboembólicos pode ter sido um fator que dificultou a comparação entre grupos. Para LHM, G3G4 foram menos comprometidos por eventos que G1G2 nos anos finais do acompanhamento, sendo semelhante nos iniciais. Já nas curvas dos LHmP e LHm, esta diferença (menor porcentual de eventos em G3G4), ocorreu de forma marcante em, praticamente, todo o período de seguimento (figura 43).

A taxa linear de ocorrência para o total de eventos em G1G2 foi mais que o dobro que a de G3G4. Também para os eventos tromboembólicos com suas subdivisões (TMm, TM e Tm) e hemorrágicos com suas subdivisões (HP, HM, HmP, Hm e Ph ), as taxas de ocorrência

foram mais elevadas em G1G2. Estes resultados mostram que os pacientes mais estáveis no controle de anticoagulação apresentaram menor número de complicações.

### **Complicações e grupos, em cada posição de prótese.**

Nas figuras 18, 19 e 20, e nas tabelas 14, 15 e 16, apresentamos os resultados comparativos entre os grupos, para cada posição de prótese em separado, no tocante ao número de pacientes que apresentaram ou não complicações tromboembólicas, hemorrágicas: a) nos pacientes aórticos observa-se que não houve diferenças significantes entre os grupos, para os dois tipos de complicação e suas subdivisões; b) nos pacientes mitrais, em G3 a presença de complicações foi significativamente menor que G1 e G2, e, também, mais pacientes que apresentaram eventos HT e Hm pertenciam aos grupos com anticoagulação mais instável (G1 e G2); c) nos pacientes mitro-aórticos, como os grupos foram bem menores, não ocorreu o G4, e a única diferença com significância estatística foi que em G2 mais pacientes apresentaram eventos HP que nos em G1.

Observa-se, portanto, que com relação à ocorrência de complicações nos pacientes aórticos e mitrais, as diferenças entre os grupos estiveram presentes somente nos mitrais, onde foi mais difícil o controle da anticoagulação (G1 e G2 maiores).

Destacamos, contudo, que, na análise comparativa entre os grupos, em cada posição de prótese em separado, não foi realizado estudo atuarial, nem foram calculadas as taxas linearizadas de frequência, devido ao número reduzido de pacientes em cada segmento.

### **Considerações sobre o controle de anticoagulação feito pelo próprio paciente -Auto-monitoramento da RNI e da dose de anticoagulante (AM).**

A anticoagulação oral prolongada é um processo dispendioso que exige trabalho intenso para o paciente e para o médico. Os pacientes em acompanhamento ambulatorial específico têm que atender, continuamente, as exigências deste sistema: necessidade frequente de

obtenção de acesso venoso para coleta de amostras de sangue, retornos ou visitas aos laboratórios com periodicidade elevada, eventuais dificuldades de comunicação médico-paciente e problemas de aderência ao tratamento.

Com a evolução tecnológica, tornou-se disponível o monitor portátil para medida do TP (RNI). No início de 2000, *The United States Food and Drug Administration* (FDA) aprovou três tipos de monitores para uso doméstico (nos quais a amostra de sangue é obtida com auxílio de estilete), porém todos instrumentos possuíam algum tipo de limitação (HIRSH et al., 2003).

Ansell, et al. (1995) publicaram estudo comparando o monitor de auto teste com acompanhamento por CEA. Os autores concluíram que o AM (auto-monitoramento da anticoagulação) do TP é tão ou mais eficiente que o acompanhamento por CEA. Entretanto, o resultado fornecido pelo monitor foi o TP, sendo depois convertido em RNI.

Sawicki (1999) apresentou estudo na Alemanha, realizado em cinco centros, comparando o AM do RNI e o controle convencional de anticoagulação (ACV). Segundo os autores, o controle e manuseio da anticoagulação feito pelos pacientes proporcionaram melhores resultados quanto às metas pretendidas e melhor qualidade de vida aos mesmos em relação ao ACV.

A comparação entre a anticoagulação oral acompanhada por CEA e AM foi feita na Holanda, onde o serviço de anticoagulação é bem estruturado em todo país. Gadisseur et al., (2003) avaliaram que o desempenho da AM pode ser igual ou superior às CEA. No entanto, os autores afirmam: “está claro que a modalidade de AM é válida para uma parcela relativamente pequena de pacientes de CEA, compreendida pelos mais jovens, ativos, e propensos a absorver novas tecnologias e informações. A qualidade do treinamento dos pacientes e a disponibilidade de apoio médico e para-médico contínuo são cruciais para o sucesso do AM”.

O intenso treinamento a que os pacientes foram submetidos para AM, certamente levou ao maior esclarecimento sobre os cuidados com a anticoagulação, o que pode ter sido um dos principais fatores do sucesso desse tipo de controle nos trabalhos citados acima.

Pensamos que, em nosso meio, a opção da AM, ainda que possível na prática, é difícil de ser implantada a curto e médio prazo. Entendemos que, em nosso país, neste momento, se deve dar prioridade à estruturação de serviços de controle especializado em anticoagulação mais organizados e com maior abrangência. Somente assim podemos criar condições para a introdução de um sistema como o AM, mesmo levando-se em conta os pacientes de melhor nível sócio-econômico e cultural, pois como explicitaram Gadisseur et al. (2003), para este sistema é indispensável o apoio das CEA.

Acreditamos que os monitores portáteis de anticoagulação possam ser úteis atualmente no Brasil, para uso em hospitais, postos de saúde ou clínicas, em situações que o TP (RNI) exija certa urgência ou em outras ocasiões especiais.

#### **5. 4. Complicações, tipo de droga anticoagulante e faixas de dosagens.**

No ambulatório de controle de anticoagulação onde efetuamos este trabalho, é evitada a mudança do tipo anticoagulante de uso habitual pelo paciente, pois a troca da medicação poderá favorecer a instabilidade na anticoagulação. No entanto, como o fornecimento pelo ambulatório geralmente é restrito a um tipo de medicamento, e quando o paciente está em uso de outro e não tem condições para adquiri-lo regularmente, passa a usar o disponível no ambulatório. Em outras situações, quando o paciente não consegue atingir o intervalo desejado após várias consultas (ficando com a RNI geralmente desviada para baixo), opta-se, então, pela mudança do tipo de anticoagulante na tentativa de se obter melhor resposta à medicação.

No ambulatório de controle de anticoagulação do serviço de Van der Meer et al.. (1997), a maioria dos pacientes faz uso de Fenprocumona. Por se tratar de droga com meia vida mais longa que a Warfarina, os autores esperavam maior estabilidade no controle de anticoagulação nos os usuários de Fenprocumona, entretanto, os pacientes em uso das duas drogas mostraram instabilidade semelhante no acompanhamento ambulatorial.

Sendo a meia-vida da Fenprocumona (140 horas) muito maior que a da Warfarina (40 horas), Kristiansen et al. (2000) propuseram um esquema terapêutico para quando se faz necessária a transição de Fenprocumona para Warfarina em determinado paciente. Segundo os autores, devido a significativa diferença entre as taxas de eliminação das duas drogas, poderá acontecer sobreposição de uma droga com a outra neste período. De acordo com a média de doses equipotentes, um aumento de dose de Warfarina foi calculado, baseado na meia-vida das duas drogas. Este esquema foi testado em um estudo piloto de 35 pacientes, sendo o método de conversão ajustado com bases neste estudo piloto. Este método foi empregado em 69 pacientes, sendo o fator de correção calculado de 2,3. Isto implica que a equipotência seria atingida quando a dose de Warfarina fosse 2,3 maior que a de Fenprocumona (em miligramas). Este esquema foi efetivo em 75% dos pacientes estudados. No ambulatório onde desenvolvemos nosso estudo, não adotamos nenhuma estratégia especial quando se faz necessária a mudança do anticoagulante. Embora este fato não tenha recebido enfoque no trabalho, acreditamos que este possa ser um fator, assim como a alteração nas doses, que favoreça aos desvios para fora do intervalo desejado da RNI, propiciando a ocorrência de complicações.

Não ocorreram diferenças significantes entre a Fenprocumona e a Warfarina quanto ao número total de pacientes com complicações, TMm e HMm, com suas respectivas subdivisões, como podemos notar na figura 21 e tabela17.

Nas curvas e cálculos atuariais, notamos que, somente a partir do sétimo ano de acompanhamento, mais pacientes em uso de Warfarina ficaram LQE do que os em uso de Fenprocumona, sendo que nos anos anteriores as curvas foram praticamente sobrepostas. Para os LT, as curvas atuariais foram quase superpostas para ambos tipos de drogas. Nas hemorragias, a partir do sétimo ano, os pacientes em uso de Warfarina ficaram mais LHP que os com Fenprocumona (figura 44).

Quando avaliamos os LTM e LTm separadamente, praticamente não ocorreu diferença entre os usuários dos dois medicamentos. Nos LHM e LHmP, pequena diferença ocorreu em favor da Warfarina nos anos finais (após o sétimo ano). Já para os LHm discreta diferença foi notada em favor da Fenprocumona, entre o terceiro e o oitavo ano de acompanhamento, invertendo esta diferença a partir de então. Observa-se que a maioria das diferenças ocorreu nos últimos anos de acompanhamento, onde o erro padrão foi geralmente maior (figuras 45 e 46).

Ao compararem-se as taxas linearizadas de ocorrência de eventos para os dois tipos de anti-vitamina K, constatam-se novamente pequenas diferenças, principalmente com as menores taxas de acidentes tromboembólicos para os usuários de Warfarina (tabela 24).

De uma forma geral, devido às discretas diferenças entre os resultados apresentados, pensamos não ser possível afirmar que um dos tipos de anticoagulante favoreceu maior ou menor ocorrência de qualquer tipo de complicação que o outro.

No trabalho de Steffensen et al. (1997), já citado anteriormente, foi avaliada a ocorrência de HM em 682 pacientes, onde 60% recebeu Fenprocumona e 40% Warfarina. Os autores não encontraram diferenças significantes nas taxas linearizadas de ocorrência entre os usuários dos dois tipos de droga: 5,80 eventos por 100 pacientes-ano para os pacientes que usaram Warfarina e 5,50 eventos por 100 pacientes-ano para os com Fenprocumona. Em

nosso estudo, as taxas correspondentes foram 3,02 e 3,20 eventos por 100 pacientes-ano para os pacientes que usaram Warfarina e Fenprocumona, respectivamente (tabela 24).

### **Faixas de dosagem das drogas anticoagulantes e ocorrência de complicações.**

#### *Fenprocumona.*

No caso da Fenprocumona não ocorreram diferenças significantes no número de pacientes para qualquer tipo de complicação (tabela 18). A grande maioria dos pacientes esteve concentrada nas faixas de dosagens menores (D1 e D2), e a minoria dos pacientes que necessitou usar dose maior da medicação para manter-se dentro do intervalo desejado da RNI, não apresentou mais complicações que o restante dos pacientes. O fato de o número de pacientes nas faixas de dosagens mais altas ser muito menor, pode ter prejudicado as comparações.

No entanto, a análise das curvas e cálculos atuariais (figura 47) mostrou que nas faixas de dosagens D3D4, os pacientes estiveram mais livres de qualquer complicação e de complicações hemorrágicas, em relação aos de D1D2 durante parte do acompanhamento (embora o erro padrão tenha sido mais alto em D3D4, o que dificulta uma comparação precisa). Para as complicações tromboembólicas, as curvas foram quase sobrepostas.

Para as taxas linearizadas de ocorrência de eventos, as complicações em geral foram maiores no grupo que recebeu menor dose de droga. No entanto, os TM foram maiores em D3D4 em relação a D1D2 (1,75 e 3,65 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente). Para hemorragias, os pacientes em que a dose foi menor (D1D2) apresentaram mais complicações, no entanto para os HM a diferença foi discreta (maior em D3D4) (tabela 25).

A diferença numérica de pacientes entre D1D2 e D3D4, dificultou as comparações propostas, entretanto alguns resultados podem ser considerados relevantes, principalmente em relação às taxas linearizadas de ocorrência. Observamos que os pacientes que mais

apresentaram complicações tromboembólicas graves, foram os que receberam a maior dose média de medicação, o que pode ser reflexo da dificuldade que tiveram para atingir o intervalo de RNI desejado, apesar do aumento na dose de Fenprocumona, sendo que, a maior dose de medicação não propiciou aumento de complicações hemorrágicas em relação aos pacientes das faixas D1D2.

### *Warfarina*

No caso da Warfarina, como na Fenprocumona, a dosagem de medicação não interferiu no número de pacientes que apresentaram ou não complicações no geral e a maioria dos pacientes, também, usou dosagem mais baixa da droga (D1 e D2). A faixa D4 apresentou maior número de pacientes com TMm que em D2 e com TM que em D1 e D2. A faixa D1 apresentou maior número de pacientes com HMm e Hm que em D2 (tabela 19 e figura 23).

Para cálculos e curvas atuariais, os pacientes com doses mais elevadas de Warfarina (D3D4) com o passar do tempo de acompanhamento, ficaram discretamente mais LQE que os pacientes com dosagem menor (D1D2), principalmente devido às diferenças encontradas nos LHP. Para o tromboembolismo, no entanto, na maior parte do tempo de acompanhamento, os pacientes em D1D2, estiveram mais LT do que os em D3D4, (figura 48).

Quanto às taxas linearizadas de ocorrência, as complicações relacionadas às doses tiveram comportamento semelhante ao observado para Fenprocumona, isto é, os TM incidiram mais nos pacientes com doses mais elevadas de Warfarina, e nas hemorragias as diferenças foram discretas quanto às faixas de dosagem (tabela 26).

Da mesma forma que para a Fenprocumona, a diferença de número de usuários de Warfarina entre D1D2 e D3D4 dificultou as comparações. Os resultados que merecem maior destaque estão nas taxas linearizadas de ocorrência. Os pacientes com maiores doses de



anticoagulante foram, também, os que apresentaram mais complicações tromboembólicas graves, pois provavelmente tiveram maior dificuldade de atingir a RNI desejada.

### **Considerações sobre novas drogas anticoagulantes.**

Novas drogas anticoagulantes têm sido descritas na literatura (HIRSH, 2001; WEITZ et al., 2004). Dentre elas, estão os inibidores diretos da trombina: a) Hirudin e Argatroban, ambos de uso parenteral, indicados, principalmente, como alternativa aos pacientes em que a heparina induz trombocitopenia; b) Bivalirudim, também, de uso parenteral, indicados em pacientes que se submetem a intervenções coronarianas percutâneas e c) Ximelagatran, de uso oral.

Destaque é dado ao Ximelagatran, por ser de utilização via oral. É absorvido no intestino delgado, onde rapidamente sofre biotransformação em Melagatram, via dois metabólitos (H338/57 e H415/04). O Ximelagatram tem meia vida plasmática de 3 a 4 horas e é administrado duas vezes ao dia. Não há evidências de que o tipo de alimentação ou outras drogas influenciem sua absorção. Pelo fato deste anticoagulante possuir tais predicativos, afirma-se que a monitorização da anticoagulação é desnecessária. O Melagatram, seu agente ativo, é eliminado pelos rins, conseqüentemente as doses devem ser ajustadas em pacientes idosos ou com algum grau de disfunção renal. O efeito colateral mais importante é o aumento das enzimas hepáticas, principalmente entre a sexta semana e o quarto mês de tratamento. Os resultados foram promissores em várias séries onde se comparou o Ximelagatram à Heparina de baixo peso molecular e à Warfarina, na profilaxia de tromboembolismo venoso e fibrilação atrial não valvar (WEITZ et al., 2004).

O uso na profilaxia antitrombótica em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas com segurança não pode ser recomendado no *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2004*. No entanto se considerou que, sem a

necessidade de se monitorar a anticoagulação, o Ximelagatram teria potencial de se difundir como alternativa de profilaxia, principalmente nos pacientes que vivem em regiões remotas sem acesso ao ambulatório de anticoagulação (WEITZ et al., 2004).

Apesar das perspectivas promissoras para a difusão do uso do Ximelagatran, em 14 de fevereiro de 2006 o laboratório AstraZeneca comunicou a decisão de cessar a produção do Exanta<sup>TM</sup> (Melagatran/Ximelagatran) devido à presença de efeitos adversos relativos à lesão hepática grave, observados nos pacientes em uso da medicação, por período superior a 35 dias, na série EXTEND (AstraZeneca, 2006).

### **5. 5. Complicações e presença de fibrilação atrial e/ou aumento de átrio esquerdo.**

Como foi referido anteriormente nesta *Discussão*, a presença de FA e/ou AE aumentado são fatores predisponentes aos acidentes tromboembólicos. Comparamos as ocorrências de complicações entre os portadores de uma ou ambas destas alterações com os isentos das mesmas. Não foram encontradas diferenças com significância estatística entre o número de pacientes com FAAE ou sem FAAE para complicações tromboembólicas e hemorrágicas ( e as suas subdivisões) (tabela 20)..

No estudo atuarial, as diferenças entre as curvas e cálculos atuariais mostraram que os pacientes com FAAE estiveram menos LQE. No caso das complicações tromboembólicas, as diferenças foram discretas ou praticamente inexistentes. Com relação às complicações hemorrágicas, as diferenças foram mais pronunciadas, onde os pacientes com FAAE com o decorrer do tempo estiveram menos LHP, LHmP e LHm (figuras 49,50 e 51).

As taxas linearizadas de ocorrência de eventos foram maiores para eventos hemorrágicos ( na maioria de suas subdivisões, especialmente os Ph) nos pacientes com FAAE . No entanto, para tromboembolismo, as diferenças foram discretas (tabela 27).

Seria esperado que os pacientes com átrio esquerdo aumentado e/ou com fibrilação atrial apresentassem maior taxa de complicações tromboembólicas, o que não ocorreu (as diferenças foram discretas e, inclusive para TM, a ocorrência foi um pouco menor que os pacientes sem FAAE). No entanto, estes pacientes apresentaram taxas mais elevadas para hemorragias, o que pode refletir um patamar de anticoagulação acima do desejado, o que direta ou indiretamente deve ter contribuído para proteção contra o tromboembolismo. A diferença mais representativa para os casos das complicações hemorrágicas foram em Ph. Assim, comparando-se os pacientes com e sem FAAE, a maioria das complicações hemorrágicas nos pacientes com FAAE, tiveram pouca ou nenhuma repercussão clínica.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.**

Houve acentuada evolução das próteses valvares cardíacas mecânicas com o decorrer dos anos. Todavia, mesmo com as próteses mais recentes e aperfeiçoadas, a necessidade do uso de anticoagulantes continua sendo um fator desfavorável ao procedimento. Muitas vezes, o cirurgião depara-se com casos em que a indicação para implante de prótese mecânica seria a melhor opção, no entanto, devido aos problemas com a anticoagulação, é adotada outra alternativa.

O uso contínuo de anticoagulantes orais é um procedimento que interfere intensamente na vida dos pacientes. É desconfortável e dispendioso, pois o controle da anticoagulação exige visitas contínuas às clínicas ou consultórios com repetidas coletas de sangue. O fator mais importante, no entanto, é o risco da ocorrência de complicações tromboembólicas e hemorrágicas a que estes pacientes estão constantemente expostos.

Dependendo do local e das condições sócio-econômicas e culturais do paciente, o uso contínuo de anticoagulantes orais torna-se muitas vezes impossível, ou ainda, um procedimento de maior risco do que o usualmente esperado.

Assim, a proposta deste estudo foi analisar, em pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas, os resultados do controle de anticoagulação realizado em ambulatório específico do Serviço de Cirurgia Cardiovascular em nossa Instituição. No período de dez anos de acompanhamento ambulatorial, computamos 9714 consultas com os controles da RNI e as doses de anticoagulante utilizadas. Foram estudados 259 pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas em busca de dados referentes à resposta à medicação e à ocorrência de complicações nos pacientes anticoagulados. Com os resultados obtidos observamos que um serviço especializado no controle de anticoagulação, entre outros fatores, propicia segurança e melhor qualidade de vida aos pacientes, além de oferecer ao médico condições mais adequadas para o controle neste procedimento. Acreditamos que este tipo de assistência é indispensável, e deveria estar disponível a todo paciente anticoagulado, meta que poderá ser atingida com uma política de sistematização regional para este tipo de atendimento no país.

V - CONCLUSÕES

---

## CONCLUSÕES

1. Em mais de 50% das consultas realizadas no ambulatório de controle de anticoagulação, os pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas se mantiveram com a RNI dentro do intervalo desejado. Quando consideramos a posição da prótese, em mais da metade das consultas, os pacientes mitrais e os mitro-aórticos, apresentaram desvios do intervalo de RNI desejado. Isto sugere que o controle da anticoagulação oral é mais satisfatório nos aórticos do que nos mitrais e mitro-aórticos.
2. Quando fora do intervalo de RNI desejado, existe maior tendência de que os desvios se façam no sentido da hipoanticoagulação (RNI abaixo do intervalo desejado).
3. Apenas pouco mais de um terço dos pacientes permanecem em anticoagulação estável, isto é, apresentam a RNI dentro do intervalo desejado em mais de 50% das consultas.
4. A minoria dos pacientes apresentam resposta à anticoagulação nos extremos de maior ou de menor estabilidade, indicando que em ambulatório especializado, se por um lado é difícil atingir o controle ideal, geralmente consegue-se evitar a anticoagulação de qualidade muito ruim.
5. Não há diferença entre os percentuais de consultas dos pacientes em uso de Fenprocumona e Warfarina na maioria dos intervalos da RNI estudados.

6. Tanto os pacientes em uso de Fenprocumona, com os de Warfarina, permanecem preferencialmente nas faixas de dosagem de droga mais baixas. A necessidade de doses muito altas de anticoagulante é excepcional e supomos que esteja relacionada a fatores genéticos de resposta à medicação ou às variações intrínsecas na excreção da droga.
7. De modo geral, o uso da Fenprocumona exige doses (em  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso) comparativamente menores do que quando se emprega a Warfarina.
8. No período de 10 anos, praticamente a metade dos pacientes (49,04%) apresentaram algum tipo de complicação. As complicações hemorrágicas foram mais freqüentes que as tromboembólicas em todos os níveis de gravidade. Para os eventos de maior gravidade (maiores), a diferença entre os dois tipos de complicação foi menor.
9. Os dados atuariais e as taxas linearizadas de ocorrência de eventos, encontradas neste trabalho, são equivalentes à maioria aos referidos na literatura, em estudos realizados por ambulatórios ou clínicas especializadas, de reconhecida experiência em anticoagulação.
10. Apesar do intervalo desejado da RNI mais restrito e a maior associação com a fibrilação atrial e átrio esquerdo aumentado, os pacientes portadores de prótese mitral apresentaram ocorrência de complicações tromboembólicas semelhante à dos aórticos. No entanto, complicações hemorrágicas menores e/ou potencialmente hemorrágicas foram mais freqüentes nos mitrais, sendo que, nestes pacientes foi

maior o porcentual de consultas com a RNI acima da desejada que nos aórticos. Para os eventos maiores, tromboembólicos e hemorrágicos, a diferença entre mitrais e aórticos foi menor. A maior presença de eventos hemorrágicos nos mitrais em relação aos aórticos foi constituída por eventos de pouca gravidade. Provavelmente, o maior nível de anticoagulação contribui para a redução de complicações tromboembólicas nos mitrais.

11. A ocorrência de complicações é menor nos pacientes que apresentam anticoagulação mais estável.
12. O tipo de droga anticoagulante utilizada parece não interferir na ocorrência de complicações.
13. Tanto para a Fenprocumona como para Warfarina, as complicações tromboembólicas maiores são mais freqüentes nos pacientes que utilizam doses maiores de medicamento. Estas doses mais elevadas não se refletem em aumento de complicações hemorrágicas.
14. A presença ou ausência de fibrilação atrial e/ou aumento do átrio esquerdo não influenciaram a ocorrência de complicações tromboembólicas. Os pacientes com fibrilação atrial e/ou aumento do átrio esquerdo diferiram dos outros somente com relação às complicações hemorrágicas, que foram mais freqüentes, especialmente os episódios potencialmente hemorrágicos. Isto provavelmente está relacionado ao fato de que nestes pacientes, geralmente a RNI esteve acima do intervalo desejado, o que reflete a maior preocupação com os episódios tromboembólicos.



15. É importante destacar com a conclusão deste trabalho, a sugestão de se criar no Brasil, centros de anticoagulação padronizados e distribuídos regionalmente, o que já ocorre em outros países. Como podemos observar, no quadro brasileiro atual, o controle ambulatorial de anticoagulação otimizado é limitado a apenas alguns centros, sem abrangência necessária ao atendimento de todos os pacientes em terapêutica anticoagulante.

## VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.<sup>1</sup>

ACAR, J.; ENRIQUEZ-SARANO, M.; FARAH, E.; KASSAB, R.; TUBIANA, P.; ROGER, V. Recurrent systemic embolic events with valve prosthesis. *Eur. Heart J.*, v.5 supl.D, p.35-38, 1984.

ACAR, J.; IUNG, B.; BOISSEL, J.P.; SAMAMA, M.M.; MICHEL, P.L.; TEPPE, J.P.; PONY, J.C.; BETON, H.L; THOMAS, D.; ISNARD, R.; deGEVIGNEY, G.; VIGUIER, E.; SFIHI, A.; HANANIA, G.; GHANNEM, M.; MIRODE, A.; NEMOZ, C. AREVA: Multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation*, v. 94, n.9, p.2107-2112, 1996.

AITHAL, G. P.; DAY, C. P.; KESTEVEN, P. J.; DALY, A.K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, v. 353, n. 9154, p.717-719, 1999.

ALTMAN, R.; ROUVIER, J.; GURFINKEL, E.; SCAZZIOTA, A.; TURPIE, A.G.G. Valvular heart disease / congestive hearth failure: comparison of high-dose with low-dose Aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treat with oral anticoagulant. *Circulation*, v. 94, n.9, p. 2113-2116, 1996.

---

<sup>1</sup>ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS NBR 6023 : informação e documentação– Referências – Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.  
NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. *List of journals indexed in Index Medicus*. Washington, 1997. 240p.

ALVING, B. M.; STRICKLER, M.P.; KNIGHT, R. D.; BARR, C.F.; BERENBERG, J. L.; PECK, C.C.. Hereditary warfarin resistance. Investigation of a rare phenomenon. *Arch. Intern. Med.*, v.145, n. 3, p.499-501, 1985.

ANANTHASUBRAMANIAM, K.; BEATTIE, J.N.; ROSMAN, H.S.; JAYAM, V.; BORZAK, S. How safety and for how long can Warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest*, v. 119, n.2, p. 478-284, 2001.

ANSELL, J.; HIRSH, J.; POLLER, L.; BUSSEY, H.; JACOBSON, A., HYLEK, E. The pharmacology and management of vitamin K antagonists. The seventh AACCP Conference On Antithrombotic and Thrombotic Therapy. *Chest*, v.126, n.3, p.204s- 233s, 2004.

ANSELL, J.E.; PATEL, N.; OSTROVSKY, D.; NOZZOLILLO, E.; PETERSON, A.; FISH, L. Long term patient self-management of oral anticoagulation. *Arch. Intern. Med.*, v.155, n. 20, p. 2185-2189, 1995.

ASTRAZENECA. AstraZeneca decides to withdraw Exanta<sup>TM</sup>. Media release: 14 Feb 2006. Available from URL: <http://www.astrazeneca.com> . Cited: 2006 May 30.

BECKER, R.C.; EISENBERG, P.; TURPIE, A.G.G. Pathobiologic features and prevention of thrombotic complications associated with prosthetic heart valves. Fundamental principles and contribution of platelets and thrombin. *Am. Heart J.*, v 141, n.6, p.1025-1037, 2001.

BERKOWITZ, S.D. Antithrombotic therapy after prosthetic cardiac valve implantation: Potential novel antithrombotic therapies. *Am. Heart J.*, v. 142 , n.1, p.7-13, 2001.

BJÖRK, V.O.; HENZE, A. Management of thromboembolism 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.*, v.9, n.3, p.183-191,1975.

BJÖRK, V.O.; WILSON, G. J.; STERNLIEB, J. J.; KAMINSKY, D.B. The porous metal-surfaced heart valve. Long-term study without long-term anticoagulation in mitral position in goats. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v. 95, n.6, p.1067-1082, 1988.

BLANN, A.D.; LANRAY, M.J.; LIP, G.Y.H. ABC of antithrombotic therapy. An overview of antithrombotic therapy. *BMJ*, v. 325, n.7367, p. 762-765, 2002.

BRAILE, D.M.; ARDITO, R.V.; ZAIANTCHICK, M.; SANTOS, J.L.V; CAMPOS, N.L.K.; JACOB, J.L.B.; SOUZA, D.R.S.; RADE, W.; MARTINS, M. I.; LORGA, A. M. Estudo comparativo entre valvulas biológicas e válvulas mecânicas nas posições mitral ou aórtica até 14 anos. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, v.3, n.3, p.141-158, 1988.

BRANDÃO, C.M.A.; POMERANTZEFF, P.M.A.; BRANDÃO, L.C.; GRINEMBREG, M.; STOLF, N.A.; VERGINELLI, G.; JATENE, A.D. Análise da evolução tardia de 291 pacientes submetidos à substituição valvar por próteses metálicas. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, v.10, n.1, p. 50-55, 1995.

BRANDÃO, C.M.A.; POMERANTZEFF, P.M.A.; CUNHA, C.R.C.; MORALES, J.I.E.; PUIG, L.B.; GRINEMBERG, M.; CARDOSO, L.F.C.; TARASOUTCHI, F.; STOLF, N.A.G.

Substituição valvar com próteses mecânicas de duplo folheto. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, v.15, n.3, p. 227-233, 2000.

BUSSEY, H., Better delivery of standard antithrombotic care. *Am. Heart J.*, v. 141, n. 6, p.1038-1042, 2001.

BUTCHART, E.G.; LI, H., PAYNE; N. BUCHAN, K.; GRUNKEMEIER, G. Twenty years' experience with the Medtronic Hall valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v.121, n.6, p. 1090-1100, 2001.

BUTTARD, P.; BONNEFOY, E.; CHEVALIER, P.; MARCAZ, P.B.; ROBIN, J.; OBADIA, J.F.; KIRKORIAN, G.; TOUBOUL, P. Mechanical cardiac valve thrombosis in patients in critical hemodynamic compromise. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, v.11, n.1977, p.710- 713, 1996.

CANNEGIETER, S. C.; ROSENDAAL, F. R.; BRIET, E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*, v. 89, n. 2, p.635-641, 1994.

CANNEGIETER, S. C.; ROSENDAAL, F. R.; WINTZEN, A.R.; VAN DER MEER, J.F.M.; VANDENBROUCKE, J.P.; BRIET, E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.*, v. 333, n.1, p.11-17, 1995.

CHAN, E.; McLACHIAN, A.J.; PEGG, M.; MacKAY A.D.; COLE, RB.; ROWLAND,

M. Disposition of warfarin enantiomers and metabolites in patients during multiple dosing with rac-warfarin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v.37, n.6, p. 563-569, 1994.

CHIQUETTE, E.; AMATO, M.G.; BUSSEY, H. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch. Intern. Med.*, v. 158, n.15, p. 1641-1647, 1998.

CHOONARA, I. A.; MALIA, R. G.; HAYENES, B. P.; HAY, C. R.; CHORLETON, S.; BECKENRIDGE, A. M.; PRESTON, F. E.; PARK, B.K. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3 – epoxide reductase and reduction of clotting factor reductase with warfarin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v.25, n.1, p.1-7, 1988.

CORTELAZZO, S.; FINAZZI, G.; VIERO, P.; GALLI, M.; REMUZZI, A.; PARENZAN, L.; BARBUI, T. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb. Haemost.*, v. 69, n.4, p.316-320, 1993.

CROWTHER, M.A.; GINSBERG, J.B.; KEARON, C.; HARRISON, L.; JOHNSON, J.; MASSICOTTE, M.P.; HIRSH, J. A randomized Trial Comparing 5-mg and 10 mg Warfarin Loading Doses. *Arch. Intern. Med.*, v. 159, n.1, p.46-48, 1999.

DURRLEMAN, N.; PELLERIN, M.; BOUCHARD, D.; HÉBERT, Y.; CARTIER, R.; PERRAUT, L. P.; BASMADJIAN, A.; CARRIER, M. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v.127, n.5, p.1388-1392, 2004.

FASCO, M. J.; HILDEBRANDT, E. F.; SUTTIE, J. W. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *J. Biol. Chem.*, v.257, n.19, p.11210-11212, 1982.

FIHN, S.D.; McDONELL, M.; MARTIN, D. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: A multicenter study. *Ann. Intern. Méd.*, v. 118, n.7, p. 511-520, 1993.

FLOREZ, S.; Di STEFANO, S.; CARRASCAL, Y.; BUSTAMANTE, J.; FULQUET, E.; ECHEVARRIA, J.R.; ELENA, C.; GUALIZ, J.; VALLADOLID, L.F. Troca de valva com prótese valvar modelo Omnicarbon. Seguimento clínico de 10 anos. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 84, n. 5, p.371-375, 2005.

FOSS, M.T.; SCHOCH, P. H.; SINTEK, C. Efficient operation of a high-volume anticoagulation clinic. *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, v.56, n.3, p.443-449, 1999.

FRIEDMAN, P. A.; ROSENBERG, R. FD.; HAUSCHKA, P. V.; FITZ-JAMES, A. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin-treated patients. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 494, n.1, p.271-276, 1977.

FUSTER, V.; PUMPHREY, C. W.; McGOON, M. D.; CHESEBRO, J. H.; PLUTH, J. R.; McGOON, D. C. Systemic thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prosthesis: a 10-19 year follow-up. *Circulation*, v. 66, n.2, pt.2, p.1157-1161, 1982.

GADISSEUR, A. P. A.; van der MEER, F. J.M.; ADRIAANSEN, H.J.; FIHN, S. D.; ROSENDAAL, F.R. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the



short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br. J. Haematol.*, v. 117, n.4, p.940-946, 2002.

GADISSEUR, A.P.A.; BREUKINK-ENGBERS, W.G.M; van der MEER, F.J.M; van der BESSELAR, A.M.H.; STURK, A.; ROSENDAAL, F.R. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands. *Arch. Intern. Med.*, v.163, n.21, p.2639-2646, 2003.

GARABEDIAN-RUFFALO, S.M.; GRAY, D. R.; SAX, M.J.; RUFFALO, R. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v. 42, n.2, p.304-308, 1985.

GOLDSMITH, I.; TURPIE, A.G.G.; GREGORY, Y H. Valvar heart disease and prosthetic heart valves. *BMJ*, v. 325, n.7374, p.1228-1231. 2002.

HERING, D.; PIPER, C.; BERGEMANN, R.; HILLENBACH, C.; DAHM, M.; HUTH, C.; HORSTKOTTE, D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical Valve replacement. Results of the German Experience With Low-intensity Anticoagulation Study. *Chest*, v.127, n.1, p.53-59, 2005.

HIGASHI, M. K.; VEENSTRA, D. I.; KONDO, I. M.; WITTKOWSKY, A. K.; SRINOUANPRACHANH, S. I.; FARIN, F. M.; RETTIE, A.E. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*, v.287, n. 13, p.1690-1698, 2002.

HIRSH, J. New anticoagulants. *Am. Heart J.*, v.142, n.2, p.s3-s8, 2001.

HIRSH, J.; DALEN, J.E.; DEYKIN, D.; POLLER, L.; BUSSEY, H. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, v.108, n.4, p.231s-246s, 1995.

HIRSH, J.; FUSTER, V. Special report: Guide to anticoagulant therapy part 2: Oral anticoagulants. *Circulation*, v. 89, n.3, p.1469-1480, 1994.

HIRSH, J.; FUSTER, V.; ANSELL, J.; HALPERIN, J. American Heart Association American College Of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation*, v.107, n. 12, p.1692-1711, 2003.

IKINOMIDIS, J. S.; KRATZ, J.M.; CRUMBIEY, A. J.; STROUD, M.R.; BRADLEY, S.M.; SADE, R.M.; CRAWFORD, F.A Jr. Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v.126, n.6, p.2022-2031, 2003.

KELLY, J.G.; O'MALLEY, K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. *Clin. Pharmacokinet.*, v.4, n.1, p.1-15, 1979.

KRISTIANSEN, C.; LASSEN, J.F.; DAHLER-ERIKSEN, B.S.; DAHLER-ERIKSEN, K.; LARSEN, T.B; BRANDSLUND, I.. Evaluation of a simple scheme for transition from Phenprocuomon to Warfarin in oral anticoagulation. *Thromb. Res.*, v.98, n.2 p.157-153, 2000.

LARSEN, G.; ALEXANDER, J. A.; STANFORD, W. Thromboembolic phenomena in patients with prosthetic aortic valves who did not receive anticoagulants. *Ann. Thorac. Surg.*, v. 23, n.4, p.323-326, 1977.

LEVINE, M.; RASKOB, G.; LANDEFELD, S.; KEARON, C. Hemorrhagic complications of anticoagulant Treatment. *Chest*, v.119, n.1, p.108s-121s, 2001.

LEVINE , M.N.; RASKOB, G.; BEYTH, R; KEARON, C.; SCHULMAN, S. Hemorrhagic complications of anticoagulant Treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, v.126, n.3, p.287s-310s, 2004.

LIMET, R.; LEPAGE, G.; GROUNDIN, C. M., Thromboembolic complications with the cloth-covered Starr-Edwards aortic prosthesis in patients not receiving anticoagulants. *Ann. Thorac. Surg.*, v.23, n.6, p.529-533, 1977.

LINK, K. P. The discovery of Dicumarol and its sequels. *Circulation*, v.19, n.1, p.97-107, 1959.

LOEBSTEIN, R.; YONATH, H.; PELEG, D.; ALMONG, S.; ROENBERG, M.; LUBETSKY, A.; ROITELMAN, J.; HARATS, D.; HALKIN, H.; ERZA, D. Interindividual variability in sensitivity to warfarin - Nature or nurture? *Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 70, n. 2, p.159-164, 2001.

LOURENÇO, D.M.; LOPES, L.H.C.; VIGNAL, C.V.; MORELLI, V.M. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.68, n.5, p. 353-356, 1997.

MADRAS, P. N.; THOMSON, C. L.; JONSON, W. R.. The effect of Coumadin upon thrombus forming on foreing surfaces. *Artif. Organs*, v. 4, n. 3, p.192-198, 1980.

MAKIN, A.; SILVERMAN, S.H.; LIP, G.Y.H.. Peripheral vascular disease and Virchow's triad for thrombogenesis. *Q.J. Med.*, v. 95, n.4, p.199-210, 2002.

McINTYRE, K.M. Medicolegal implications of the consensus conference, with special attention to the Fifth Antithrombotic Terapy Consensus Conference. *Chest*, v. 114, n.5, p742s-747s, 1998.

METZDORFF, M. T.; GRUNKEMEIER, G. L.; PINSON, C. W.; STARR, A. Thrombosis of mechanical cardiac valves: a qualitative comparison of the silastic ball valve and tilting disc valve. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 4, n.1, p 50-53, 1984.

MISAWA, Y.; FUSE, K.; SAITO, T.; KONISHI, H.; OKI, S. Fourteen year experience with the Omnicarbon Prosthetic Heart Valve. *ASAIO J.*, v.47, n.6, p.677-682, 2001.

MOGGIO, R.A.; HAMMOND, G. L.; STANSEL, H. C.; GLENN, W.W. Incidence of emboli with cloth-covered Starr-Edwards valve without anticoagulation and with varying forms of coagulation. Analysis of 183 patients followed for 3 ½ years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v. 75, n 2, p.296-299, 1978.

MYERS, M. L.; LAWRIE, G.M.; CRAWFORD, E. S.; HOWELL, J. F.; MORRIS, G. C.; GLAESER, D. H.; DeBAKEY, M. E. The St. Jude valve prosthesis: analysis of the clinical results in 815 implants and the need for systemic anticoagulation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 13, n. 1, p.57-62, 1989.

NAVULURI, R. Understanding homeostasis: an overview of the process. *Am. J. Nurs.*, v. 101, n.9, p.24b-24c, 2001.

NOTZOLD, A.; DROSTE, D.W.; HAGEDORN, G.; BERNDT, S.; KAPS, M.; GRAF, B.; SIEVERS, H.H. Circulating microemboli in patients after aortic valve replacement with pulmonary autografts and mechanical valve prostheses. *Circulation*, v.96, n.6, p. 1843-1846, 1997.

OLDENBURG, J.; QUENEL, E.M.; HARBRECHT, U.; FREGIN, A.; KRESS, W.; MÜLLER, C.R.; HERTFELDER, H.J.; SCHWAAB, R.; BRACKMANN, H.H.; HANFLAND, P. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy . *Br. J. Haematol.*, v. 98, n.1, p.240-244, 1997.

PALARETI, G.; HIRSH, J.; LEGNANI, C.; MANOTTI, C.; D'ANGELO A.; PENGO, V.; MOIA, M.; GUAZZALOCA, G.; MUSOLESI, S.; COCCHERI, S. Oral anticoagulation treatment in the elderly: A nested, prospective case-control study. *Arch. Intern. Med.*, v. 160, n.4, p. 470-478, 2000.

PATEL P.; WEITZ, J.; BROOKER, L.A.; PAES, B.; MITCHELL, L.; ANDREW, M. Decrease thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared with adult plasma. *Pediatr. Res.*, v. 39, n.5, p.826-830, 1996.

PEREIRA, R. M. L. *Uso ambulatorial de anticoagulantes orais em pacientes cardiológicos cirúrgicos e clínicos com idade inferior e superior a 60 anos: experiência em hospital geral*. 2004. 53 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

PERUGINI, R. A.; ORR, R. K.; PORTER, D.; DUMAS, E. M.; MAINI, B. Gastrointestinal complications following cardiac surgery: Analysis of 1477 cardiac surgery patients. *Arch. Surg.*, v.132, n. 4, p.352-357, 1997.

POLLER, L.; TABERNER, D. A. Dosage and control of oral anticoagulants: an international collaborative survey. *Br. J. Haematol.*, v. 51, n.3, p.479-485, 1982.

PUBENTZ, M.J.; CALCAGNO, D.E.; TEETERS, J.L. Improving warfarin anticoagulation therapy in a community health system. *Pharm. Pract. Manag. Q.*, v.18, n.3, p.1-16, 1998.

RIBEIRO, P. A.; AL ZAIBAG, M.; IDRIS, M.; AL KASSAB, S.; DAVIES, G.; MASHAT, E.; WAREHAM, E.; AL FAGIH, M. Antiplatelet drugs and the incidence of thromboembolic complications of the St. Jude Medical aortic prosthesis in patients with rheumatic heart disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v.91, n. 1, p.92-98, 1986.

ROSENDAL, F.R. The Scylla and Charybdis of oral anticoagulant treatment. *N. Engl. J. Med.*, v. 335, n.8, p.587-589, 1996.

SALEM, D. N.; STEIN, P. D.; AL-AHMAD, A.; BUSSEY, H. I.; HORSTKOTTE, D.; MILLER, N.; PAUKER, S.G. Antithrobotic therapy in valvular heart disease – Native and prosthetic. TheSeventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, v. 126, n.3, supl., p.457s-482s, 2004.

SAOUR, J.N.; SIECK, J.O.; MAMO, L.A; GALLUS, A.S. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N. Engl. J. Med.*, v. 322, n.7, p.428-432, 1990.

SAWICKI, P. T. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: A randomized controlled trial. *JAMA*, v. 281, n.2, p.145-150, 1999.

STARR, A.; BONCHEK, L. I.; ANDERSON, R. P.; WOOD, J. A.; CHAPMAN, R. D. Late complications of replacement with cloth-covered, composite seat prosthesis. A six-year appraisal. *Ann. Thorac. Surg.*, v.19, n.3, p.289-300, 1975.

STEFFENSEN, F.H.; KRISTENSEN, K.; EJLERSEN, E.; DAHLERUP, J. F.; SØRENSEN, H.T. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulatant therapy in a Danish population-based cohort. *J. Intern. Med.*, v.242, n.6, p.497-503, 1997

STEIN, D. W.; SELDEN, R.; STARR, A. Thrombotic phenomena with noncoagulated, composite-strut aortic prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v.71, n.5, p.680-684, 1976.

STEIN, P.D.; ALPERT, J.S.; BUSSEY, H.; DALEN, J. E.; TURPIE, A.G.G; Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*, v. 119, n.1, p.220s-227s, 2001.

TIEDE, D.J.; NISHIMURA, R.A.; GASTINEAU, D.A.; DENNIS, A.; MULLANY, C. J.; ORZULAK, T. A.; SCHAFF, H. V. Modern management of prosthetic valve anticoagulation. *Mayo Clin. Proc.*, v 73, n.7, p.665-680, 1998.

TORN, M.; van der MEER, F.; ROSENDAAL, F. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: Effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch. Intern. Med.*, v. 164, n. 6, p.668-673, 2004.

TRENK, D.; ALTHEN, H.; JAHCHEN, E.; MEINERTZ, T.; OIE, S. Factors responsible for individual differences in the dose requirement of phenprocoumon. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 33, n.1, p.49-54, 1987.

TRIVEDI, L.S.; RHEE, M.; GALIVAN, J. H.; FASCO, M. J. Normal and warfarin resistant rat hepatocyte metabolism of vitamin K 2,3-epoxide: evidence for multiple pathways of hydroxyvitamin K formation. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 264, n. 1, p.67-73, 1988.

TURPIE, A. G. G.; GENT, M.; LAUPACIS, A.; LATOUR, Y.; GUNSTENSEN, J.; BASILE, F.; KLIMEK, M.; HIRSH, J. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with Warfarin after heart-valve replacement. *N. Engl. J. Med.*, v. 329, n.8, p. 524-529, 1993.



UFER, M. A comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: Warfarin, Phenprocoumon and Acenocoumarol. *Clin. Pharmacokinet.*, v. 44, n. 12, p.1227-1246, 2005.

van der MEER, F.J.M; BRIET, E.; VANDENBROUCKE, J. P.; SRAMEK, D.I.; VERSLUIJS, M.H.P.M.; ROSENDAAL, F.R. The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Br. J. Haematol.*, v.98, n.4, pt.2, p.893-900, 1997.

WEITZ, J. I.; HIRSH, J.; SAMAMA, M. M . New anticoagulant drugs. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, v.126, n.3, p.265s-286s, 2004.

WILT, V. M.; GUMS, J. G.; AHMED, I.; MOORE, L.M. Outcome analysis of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy*, v.15, n.6, p.732-739, 1995.

WITT, D.M.; SADLER, M.A.; SHANAHAN, R. L.; MAZZOLI, G.; TILLMAN, D.J. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest*, v. 127, n. 5, p.1515-1522, 2005.

ZIVELIN, A.; RAO, L.; VIJAYA, M.; RAPAPORT, S. Mechanism of anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K –dependent clotting factors. *J. Clin. Invest.*, v.92, n.5, p.2131-2140,1993.

## VII - RESUMO

---

CAMPOS, N. L. K. L. *Análise do controle de anticoagulação oral em pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas por meio de ambulatório especializado. Experiência de 10 anos*. Botucatu, 2006. 174 p. Dissertação (Doutorado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## RESUMO

Estudo realizado, com base nos dados do ambulatório, para controle de anticoagulação nos pacientes portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no intervalo de dez anos, com os objetivos: avaliação da resposta à terapêutica profilática anticoagulante; quantificação das complicações tromboembólicas e hemorrágicas, com estratificação de sua gravidade; comparação entre tipos de anticoagulantes orais, doses e efeitos; influência da posição da prótese; presença de fibrilação atrial e tamanho do átrio esquerdo; e análise da estratégia de anticoagulação adotada. Foram incluídos, no estudo, 259 pacientes portadores de próteses mitrais (mitrais), aórticas (aórticos) e mitral e aórticas (mitro-aórticos). Foram analisadas 9714 consultas com valores do tempo de protrombina (em RNI) e dados dos registros hospitalares sobre complicações tromboembólicas e hemorrágicas com graus de gravidade. Os pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com o percentual de consultas em que a RNI se encontrava dentro do intervalo desejado. Foram estudados dois anticoagulantes (Fenprocumona e Warfarina) e suas dosagens. Foi, também, avaliada a ocorrência de complicações tromboembólicas e hemorrágicas. Os resultados estão apresentados em: número de pacientes com complicações, estudo atuarial e frequência linearizada de ocorrência de eventos. Os dados obtidos permitiram concluir que: a anticoagulação oral foi mais satisfatória nos aórticos do que nos mitrais e mitro-aórticos; os mitrais apresentaram ocorrência de eventos tromboembólicos semelhante a dos aórticos, porém com maior frequência de hemorragias; os grupos que tiveram anticoagulação mais estável apresentaram menos complicações; poucas diferenças quanto à ocorrência de complicações entre os usuários de Fenprocumona e Warfarina; a maioria dos pacientes necessitou de doses menores de anticoagulante; os pacientes com fibrilação atrial e/ou átrio esquerdo aumentado apresentaram ocorrência de complicações tromboembólicas semelhante aos outros, porém com maior frequência no total de hemorragias; é importante a criação de centros especializados de controle de anticoagulação com abrangência necessária ao atendimento de todos os pacientes com indicação de terapêutica anticoagulante.

Palavras-chave: Anticoagulantes; Embolia e trombose; Hemorragia; Prótese de valva cardíaca.

VIII - ABSTRACT

---

CAMPOS, N. L. K. L. *Control of oral anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves from specialized outpatient clinic*. Botucatu, 2006.174 p. Dissertação (Doutorado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## ABSTRACT

The study was held using outpatient data collected during 10 years for anticoagulation control of patients with mechanical prosthetic heart valves from the Cardiovascular Surgery Service at the Medical University Hospital in Botucatu city. The objectives were as follows: evaluation of prophylactic anticoagulation therapy, number of thromboembolic and hemorrhagic complications and their severity stratification, assessment of different oral anticoagulants, their effects and dosing, influence of prosthesis position, presence of atrial fibrillation and size of the left atrium, assessment of the anticoagulation strategy. Two hundred and fifty nine patients with mitral (M), aortic (A), mitral and aortic (M-A) prostheses were included in the study. Prothrombin time expressed in terms of international normalised ratio (INR) from 9714 consultations, medical data on thromboembolic and hemorrhagic complications as well as their severity were evaluated. Patients were allocated to four groups according to percentage of consultations which INR was within the target range. Two anticoagulants (Fenprocoumon and Warfarin), their dosing system, thromboembolic and hemorrhagic complications were also evaluated. Results were expressed as: number of patients with complications, actuarial study and linearized rate of events. Conclusions: oral anticoagulation was better in A than in M or M-A patients; M patients presented as many thromboembolic events as A patients although with higher hemorrhagic rate; groups presenting more steady anticoagulation showed fewer complications; there were few differences concerning complications among users of Fenprocoumon and Warfarin; most patients needed lower anticoagulant doses; patients with atrial fibrillation and/or enlarged left atrium presented as many thromboembolic complications as the other studied patients, although with higher hemorrhagic rate. More specialized centers for anticoagulation control should be available for patients undergoing anticoagulant therapy.

Key-words: Anticoagulants, Embolism and thrombosis, Hemorrhage, Prosthetic heart valve.

IX - ANEXO

---



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de  
abril de 1997

Botucatu, 04 de abril de 2.005

OF.68/2005-CEP

*Ilustríssimo Senhor  
Prof. Dr. Marcos Augusto Moraes Silva  
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da  
Faculdade de Medicina de Botucatu*

*Prezado Dr. Marcos,*

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Análise do comportamento da anticoagulação via oral e suas complicações em pacientes portadores de valvas cardíacas mecânicas, do ambulatório de anticoagulação do HC da UNESP de Botucatu-SP", de autoria de Nelson Leonardo Kerdahi Leite de Campos, orientado por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 04 de abril de 2.005.*

*Situação do Projeto: APROVADO.*

*Atenciosamente,*

*Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP*