

ANTICOAGULAÇÃO AMBULATORIAL

OUTPATIENT ANTICOAGULATION

Jordana Guimarães¹, Alcides José Zago²

RESUMO

Por mais de 50 anos, a disponibilidade de anticoagulantes orais tem tornado possível a prevenção primária e secundária efetiva de tromboembolismo arterial e venoso. O maior dilema do uso de anticoagulantes na prática clínica é balancear o benefício da prevenção de eventos tromboembólicos e o risco de complicações hemorrágicas. Apresenta-se neste artigo de revisão um enfoque do uso dos anticoagulantes orais nas seguintes entidades clínicas: tromboembolismo venoso, síndromes coronarianas agudas, fibrilação atrial e próteses valvares cardíacas.

Unitermos: Anticoagulantes orais, varfarina, femprocumona.

ABSTRACT

For more than 50 years, the availability of oral anticoagulants has promoted effective primary and secondary prevention of arterial and venous thromboembolism. A major dilemma of using anticoagulants in clinical practice is balancing the benefits of preventing thromboembolic events and the risks of hemorrhagic complications. This review article presents an approach to the use of oral anticoagulants in the following diseases: venous thromboembolism, acute coronary syndromes, atrial fibrillation and prosthetic heart valves.

Keywords: Oral anticoagulants, warfarin, phenprocoumon.

PRINCÍPIOS DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL

Os anticoagulantes orais, também conhecidos por agentes cumarínicos, são antagonistas da vitamina K, um importante co-fator para a síntese hepática dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X (1-3). Os representantes disponíveis no mercado brasileiro incluem a varfarina (Warfarin) e a femprocumona (Marcoumar). O uso da femprocumona tem diminuído progressivamente pelo fato de os grandes estudos serem realizados com varfarina.

Uso clínico

As indicações para terapia anticoagulante permanente incluem a prevenção primária de tromboembolismo na fibrilação atrial (FA) e em pacientes com próteses cardíacas, além da prevenção secundária de tromboembolismo venoso e síndromes coronarianas agudas. Na doença arterial periférica, na insuficiência cardíaca com ritmo sinusal e no aneurisma e dissecação da aorta, o uso desses fármacos é controversa (1).

Qualquer evidência clínica de sangramento ativo dos tratos gastrointestinal, respiratório e geniturinário contraindica o uso dos anticoagulantes orais (ACO). Hemorragia cerebrovascular, aneurisma cerebral, hipertensão arterial severa, pericardite e endocardite bacteriana também são situações de risco para sangramentos. Via de regra, pacientes alcoólatras, psicopatas ou que não possam ser supervisionados não têm indicação para o uso dessa classe de drogas, pois podem apresentar resultados clínicos graves. A terapia

com varfarina está fortemente relacionada com aborto, teratogenicidade e sangramento fetal quando usada durante a gestação. A terapia alternativa é com heparina não-fractionada ou com heparinas de baixo peso molecular. Não há, entretanto, contra-indicação durante a lactação, pois a quantidade excretada no leite materno é muito pequena.

A eficácia dos ACO geralmente é superior à da aspirina, mas o uso combinado desses dois agentes anti-trombóticos é mais efetivo para doença arterial e permite que a intensidade da ACO seja diminuída. A diferença do tratamento da doença arterial e venosa é explicada pela maior formação de agregados plaquetários no coágulo da doença arterial. As condições que apresentam baixo risco de tromboembolismo podem ser manejadas com aspirina apenas.

Em casos de risco elevado de novo tromboembolismo, a heparina é indicada até a terapia ACO alcançar o seu efeito, o que é usual ocorrer em 3 a 4 dias. A associação de heparina e ACO não está relacionada à maior ocorrência de sangramentos. Simultaneamente o período de tratamento com heparina é reduzido em cerca de 4 dias, diminuindo, com isso, o risco de trombocitopenia farmacológica (1).

A dose inicial de varfarina deve ser individualizada. Insuficiência hepática, idade avançada, desnutrição e risco de sangramento elevado são situações que requerem doses iniciais baixas, de 1-5 mg/dia, durante 2 a 4 dias. Doses de ajuste de 1 mg tanto para mais quanto para

¹ Acadêmica de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Médico cardiologista e hemodinamicista. Professor titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Chefe do Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Jordana Guimarães, Rua Vinte de Setembro, 351, CEP 94440-300, Viamão, RS, Brasil.
E-mail: jordana_sirius@yahoo.com.br.

menos são recomendadas (2). A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com o *international normalized ratio* (INR), alvo de cada condição clínica. Ela situa-se em geral entre 2,5 e 10 mg/dia (4). Alimentos podem diminuir a taxa de absorção. A varfarina também pode ser administrada por via endovenosa sem qualquer modificação na dose.

Quanto à femprocumona, a dose inicial no primeiro dia é de 12 mg, enquanto no segundo dia são administrados 9 mg. É aconselhado medir o INR no terceiro dia. A dose de manutenção é de 1,5-4,5 mg/dia, aproximadamente.

Controle laboratorial

Os pacientes que fazem uso de ACO têm sua terapia monitorizada por meio da medida do tempo de protrombina (TP). Esse teste mede o tempo de formação do coágulo desde a ativação do fator VII até a formação do coágulo de fibrina. Devido a variações na metodologia, reagentes e instrumentos usados em cada laboratório, foi estabelecido um índice de normalização para as medidas do TP (INR) (5). O INR é mais confiável que a simples relação do TP não-convertida (4).

O controle laboratorial deve ser feito a cada um ou dois dias até o INR terapêutico ser atingido. Quando o INR estabilizar, o controle deve ser semanal e, após, mensal (1,6). O risco de eventos tromboembólicos está aumentado quando o INR encontra-se abaixo do nível terapêutico; quando acima do mesmo, o risco de hemorragias aumenta dramaticamente, sobretudo em idosos (4,7).

A varfarina pode ser substituída com segurança pela apresentação genérica. Mas como foram documentadas mudanças no INR, é recomendado que durante a primeira semana após a troca se realize a monitorização laboratorial (1).

Fatores que afetam a resposta à varfarina

Diversas condições clínicas afetam a resposta à varfarina (Tabela 1). Além da lista de interações farmacológicas ser bastante extensa, seu aumento é contínuo (Tabela 2). Os pacientes devem ser educados para informar a retirada ou a adição de qualquer medicação.

Com a progressiva aderência à medicina alternativa, alguns fitoterápicos foram relacionados a mudanças na resposta à terapia anticoagulante. Ginko, dong quai e ipriflavona aumentam o risco de sangramentos. Por outro lado, ginseng antagoniza os efeitos da varfarina.

A ingestão de vitamina K é um fator independente maior que interfere com a estabilidade anticoagulante, sendo, por isso, um fator clinicamente relevante (8). A lista de alimentos ricos em vitamina K inclui abacate, brócolis, espinafre, couve-flor (1,4), mas a quantidade necessária para se opor ao efeito anticoagulante é bastante alta. O paciente deve ser informado que apenas a ingestão em grande excesso desses alimentos pode ser prejudicial (1,8).

Tabela 1 - Condições clínicas que afetam a resposta à varfarina

Resposta elevada	Diarréia, esteatorréia, hipertermia, desnutrição, hipertireoidismo, doença hepática, câncer, insuficiência cardíaca
Resposta reduzida	Edema, dislipidemia, hipotireoidismo

Tabela 2 - Interações farmacológicas

Potencializam o efeito anticoagulante	Acetaminofeno, álcool, amiodarona, andrógenos, aspirina, cefalosporinas, cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, estatinas, fenitoína, fibratos, fluconazol, fluoxetina, heparina, hormônio tireoidiano, indometacina, isoniazida, itraconazol, metronidazol, norfloxacina, omeprazol, propranolol, sulfametoxazol-trimetoprim, sulfonilurêias, tetraciclina, vacina para influenza
Diminuem o efeito anticoagulante	Azatioprina, barbitúricos, carbamazepina, ciclosporina, clordiazepóxido, colestiramina, estrógenos, rifampicina, sucralfato

Complicações

O problema inerente aos ACO é o risco de sangramentos. A incidência anual de hemorragia intracraniana está entre 0,5 e 4,2% nos ensaios clínicos. Episódios menores de sangramento ocorrem com uma incidência anual de 2 a 24 episódios a cada 100 pacientes. O risco de hemorragia está diretamente relacionado com a intensidade da anticoagulação, e pode ser maior durante o primeiro mês, pois é maior a

flutuação do TP nesse período; após, diminui gradualmente. Outros preditores de hemorragia incluem: pobre controle laboratorial, doença vascular periférica e doença cerebrovascular (1).

Os pacientes idosos estão entre os que mais se beneficiam com o tratamento anticoagulante; no entanto, também estão entre aqueles com maior risco de complicações hemorrágicas (1,4).

Perspectivas

Os desfechos inconvenientes que envolvem os atuais anticoagulantes têm estimulado a pesquisa clínica para o uso de opções que não provoquem os riscos elevados de sangramento, a extensa interação com outros fármacos, o início lento de ação e a necessidade de monitoração plasmática, mas que reproduzam efeitos antitrombóticos semelhantes aos dessa droga. As perspectivas para o uso do agente anticoagulante oral, ximelagatran, são extremamente auspiciosas, no sentido de reproduzir os efeitos satisfatórios da varfarina e reduzir efeitos adversos, sobretudo eventos hemorrágicos (9,10).

O ximelagatran é uma pró-droga convertida, após administração oral, em melagatran, um inibidor direto da trombina. O seu pico de efeito é em 2 horas, a meia-vida de 3 horas e a excreção é predominantemente renal. São necessárias duas administrações diárias. Um dos seus efeitos adversos é a elevação das transaminases séricas após 1 mês de uso (10).

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

O tromboembolismo venoso ainda é associado a significativa morbidade e mortalidade (11). Envolve duas entidades consideradas manifestações clínicas da mesma doença: a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) ou embolia pulmonar. No Ocidente, a incidência de embolia pulmonar é de 5/10.000 pacientes (12). A mortalidade nos primeiros três meses é > 15% (13), e quatro vezes maior quando o tratamento não é instituído

(14). Nos pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca congestiva, sem profilaxia adequada com heparina, a TVP pode estar presente em mais de 70% dos casos (15).

Fatores de risco para tromboembolismo venoso

As situações em que prevaleçam um ou mais componentes da tríade de Virchow (estase venosa, lesão endotelial e estados de hipercoagulabilidades) são propícias ao desenvolvimento da trombose. Os principais fatores de risco são citados na Tabela 3 (16,17).

A ocorrência de tromboembolismo prévio é considerada fator de risco importante. A alteração endotelial provocada pelo episódio inicial predispõe à formação de novos trombos, principalmente na presença de outros fatores de risco persistentes. As neoplasias de pâncreas, pulmão e trato gastrointestinal são aquelas em que a associação é mais freqüente. O emprego de estrogênios como método de anticoncepção ou como terapia de reposição hormonal é correlacionado com maior incidência de tromboembolismo. O risco é maior nos quatro primeiros meses após o início do uso do medicamento e desaparece após 3 meses da sua descontinuação.

Embora, como foi dito, o TEP e o TVP sejam apresentações do tromboembolismo venoso, os pacientes com embolia pulmonar parecem estar sob risco aumentado de recorrência de eventos fatais se comparados àqueles com TVP (18).

Tabela 3. Fatores de risco para tromboembolismo venoso

Estase venosa	Lesão endotelial	Hipercoagulabilidade
- Idade maior que 40 anos	- Trauma não-cirúrgico e cirúrgico, incluindo parto	- Doença maligna
- Imobilização	- Tromboembolismo prévio	- Obesidade
- Insuficiência cardíaca		- Tabagismo
- Infarto do miocárdio		- Gravidez
- Paralisia de membros inferiores		- Estrogênio
- Acidente vascular encefálico		- Trombofilias ^a
- Viagens aéreas de longas distâncias		

^a Deficiência das proteínas C e S, resistência à proteína C (fator V Leiden), deficiência de antitrombina III, mutação da protrombina, anticorpo antifosfolípido / anticardiolipina, desfibrinogenemias e desordens do plasminogênio.

Prevenção secundária de tromboembolismo venoso

No estudo *The Prevention of Recurrence of Venous Thromboembolism* (PREVENT), que avaliou 508 pacientes com tromboembolismo idiopático por cerca de 4 anos, a redução do risco de tromboembolismo recorrente foi de 76 a 81% no grupo que usou baixas doses de varfarina em relação ao grupo placebo. O INR médio do grupo em uso de varfarina foi de 1,5-2,0. O desfecho mostrado foi de que a terapia anticoagulante oral com varfarina, a longo prazo e em baixa

dose (INR de 1,5-2,0) é altamente eficaz na prevenção secundária de tromboembolismo venoso (19).

Recente metanálise, publicada em 2005 pelo *JAMA*, reuniu estudos randomizados publicados entre 1969 e 2004. A conclusão foi de que pacientes que receberam ACO a longo prazo estão protegidos de tromboembolismo recorrente. E o artigo vai além, ao afirmar que o benefício clínico é mantido mesmo após a interrupção da terapia, embora com uma menor eficácia (11).

Terapia anticoagulante oral no tromboembolismo venoso

O tratamento da TVP é semelhante ao do TEP. *Bolus* de 80 U/kg seguido de infusão contínua de 18 U/kg/hora de heparina não-fractionada é a primeira medida a ser adotada após o diagnóstico de tromboembolismo venoso (16). As heparinas de baixo peso molecular podem substituir a heparina não-fractionada, com a mesma eficácia e segurança (13,20,21). A varfarina deve ser iniciada junto com a heparina somente em casos confirmados (recomendação grau C) (22). O INR-alvo é de 2,0-3,0 (recomendação grau A) (4,16,20,23). Quando o alvo for atingido, a heparina pode ser descontinuada (20).

A duração do tratamento com anticoagulantes dependerá fundamentalmente dos fatores de risco e da possibilidade de serem removidos. Os pacientes que apresentam apenas fatores considerados removíveis poderão ser tratados por 3 meses, desde que suspensa a exposição a tais fatores (reco-

mendação grau A). A trombose idiopática, em seu primeiro episódio, requer tratamento por pelo menos 6 meses. Nos pacientes com trombose idiopática recorrente ou com fatores de risco não-removíveis, o tratamento pode se estender por 12 meses ou mais (recomendação grau B) (11,20,24). A Figura 1 esquematiza o tratamento com ACO no TVP e no TEP

Síndromes coronarianas agudas

Dentre os sobreviventes das síndromes coronarianas agudas, cerca de 10% morrem dentro do primeiro ano. Após essa fase, a mortalidade é de 2 a 5%. Proporção adicional apresenta novo infarto ou outras manifestações de cardiopatia isquêmica (25).

Fatores de risco para ocorrência de novos eventos isquêmicos

As evidências atuais preconizam o uso de anticoagulantes orais para os pacientes com alto risco de ocorrência de novos eventos. Os fatores de risco são citados na Tabela 4.

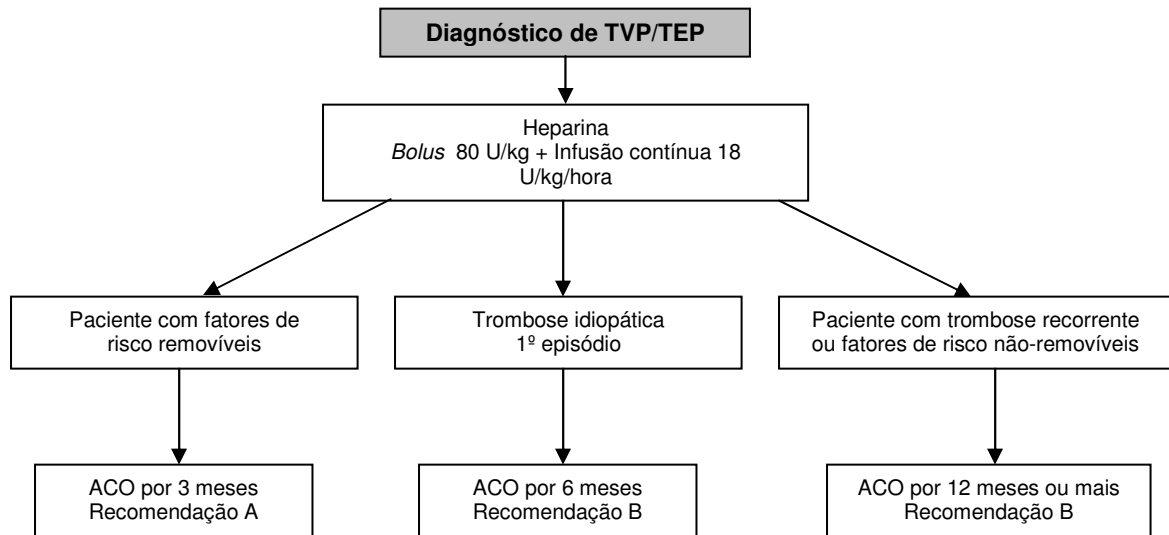


Figura 1. Terapia anticoagulante oral no tromboembolismo venoso

ACO = anticoagulante oral; TEP = tromboembolismo pulmonar; TVP = trombose venosa profunda.

Tabela 4. Fatores de risco para recorrência das síndromes coronarianas agudas

Infarto agudo do miocárdio anterior extenso
Angina pós-infarto ou evidência de isquemia em testes funcionais
Doença coronariana multiarterial
Trombo intracavitário visível à ecocardiografia
Disfunção ventricular
Arritmias ventriculares no fim da fase aguda
História de outros eventos tromboembólicos

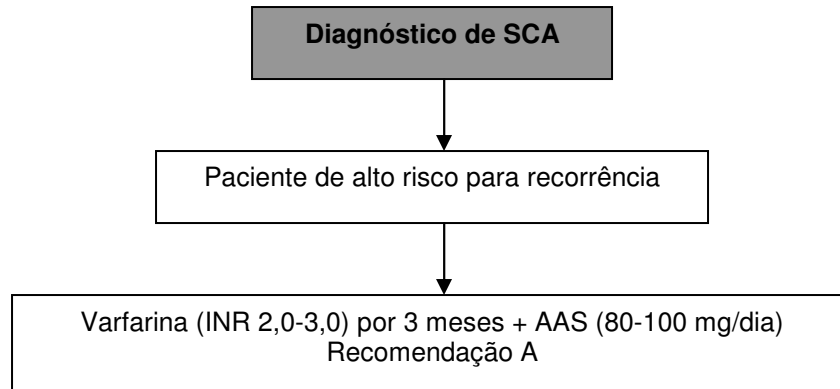


Figura 2. Terapia anticoagulante pós-síndromes coronarianas agudas

AAS = ácido acetilsalicílico; INR = *international normalized ratio*; SCA = síndrome coronariana aguda.

Prevenção secundária das síndromes coronarianas agudas

Os agentes antitrombóticos são componentes importantes do tratamento e prevenção secundária das síndromes coronarianas agudas. Indiscutivelmente, eles apresentam limitações. Os antiplaquetários como a aspirina e o clopidogrel, isolados ou combinados, muitas vezes falham em suprimir a ativação da cascata de coagulação e os pacientes voltam a ter novos episódios isquêmicos. As heparinas (tanto a não-fracionada quanto às de baixo peso molecular) apresentam restrições como a necessidade de uso parenteral e risco de trombocitopenia, entre outras limitações (26). Os ACO, em diversos *trials*, quando em combinação com a aspirina, têm mostrado benefício clínico superior na prevenção secundária se comparados ao tratamento com aspirina apenas (21,22,26,27). Essa classe de antitrombótico também tem suas limitações, como o risco de sangramentos e a necessidade de constante controle laboratorial, conforme já discutidos.

Os estudos *Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombosis* (APRICOT-2), *Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2* (ASPECT-2) e *Warfarin-Aspirin Reinfarction* (WARIS-2) mostraram coletivamente que a anticoagulação de moderada intensidade com varfarina em combinação com baixas doses de aspirina é superior à monoterapia com aspirina em pacientes com alto risco de desenvolver novos eventos (22,26). A anticoagulação de baixa intensidade juntamente com a aspirina não oferece nenhum benefício na prevenção de eventos isquêmicos. Já a anticoagulação de alta intensidade (INR > 4) mostra os mesmos desfechos clínicos da anticoagulação de moderada intensidade. Entretanto, o risco de sangramentos aumenta de forma drástica (22,26,27).

Terapia anticoagulante oral nas síndromes coronarianas agudas

A terapia anticoagulante inclui varfarina e ácido acetilsalicílico (80-100 mg), durante 3 meses após a ocorrência do evento isquêmico em pacientes de alto risco de recorrência e não submetidos à solução da coronariopatia através de intervenção coronariana percutânea (angioplastia e *stent* coronário). A dose da varfarina deve ser ajustada para um INR na faixa entre 2,0 e 3,0 (21,22,26,27) (recomendação grau A, nível de evidência II) (27) (Figura 2).

FIBRILAÇÃO ATRIAL

A FA é uma arritmia freqüente na prática clínica, com uma prevalência de 0,4% na população geral (2). A sua maior complicação são os eventos tromboembólicos. A FA é considerada a condição clínica isolada de maior risco relativo para a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) (9) e a terceira maior causa de morte nos Estados Unidos (2).

A estase no átrio esquerdo, principalmente no ápice, favorece a formação de trombos, os quais podem se fragmentar e liberar êmbolos na circulação sistêmica. O apêndice atrial esquerdo é quase que exclusivamente o local de origem de trombos intracavitários em pacientes com FA. Outro fator que implica o aumento de acidentes isquêmicos é o acelerado processo aterosclerótico presente nesses pacientes e/ou a coexistência de anormalidades valvares. Esses são os mecanismos pelos quais se originam cerca de dois terços de todos os eventos cerebrovasculares isquêmicos (2,23).

Com relação ao *flutter* atrial, estudos mais recentes têm demonstrado ocorrência de eventos tromboembólicos, tanto durante a arritmia quanto durante a pós-reversão a ritmo sinusal. Assim, para pacientes com *flutter* atrial, recomenda-se anticoagulação, com a utilização dos mesmos critérios indicados para FA (recomendação grau C, nível II) (9).

Tabela 5. Fatores de risco para embolismo em pacientes com fibrilação atrial

Evento embólico prévio, ataque isquêmico transitório
Idade
Diabetes melito
Hipertensão arterial
Disfunção ventricular esquerda ou fração de ejeção abaixo de 25%
Sexo feminino
Doença cardíaca reumática
Cardiopatía isquêmica
Próteses valvares

Fatores de risco e estratificação do paciente com FA

Nem todos os pacientes com FA estão sob o mesmo risco de desenvolver fenômenos tromboembólicos. Os principais fatores de risco identificados estão listados na Tabela 5.

A história de evento isquêmico prévio e idade são os mais fortes fatores preditores de aumento do risco de novos eventos em pacientes com FA de origem não-valvar (23). Tireotoxicose, terapia de reposição hormonal, tabagismo e alcoolismo são fatores de risco pouco definidos (24).

Pacientes com FA diagnosticada devem ser estratificados quanto ao seu risco de desenvolver eventos tromboembólicos. Considerando que muitas estratificações foram propostas, sugere-se a classificação da American College of Chest Physicians (24):

- **Alto risco:** 75 anos ou mais; história de hipertensão associada a outros fatores de risco listados na Tabela 5.
- **Moderado risco:** 65-75 anos; diabetes; doença arterial coronariana.
- **Baixo risco:** 60 anos ou menos; FA isolada.

Prevenção de eventos tromboembólicos na FA

A opção disponível, hoje, para a prevenção de eventos vasculares em pacientes com FA é a terapia antitrombótica (nível de evidência I) (4,23). De modo geral, as evidências atuais são de que a anticoagulação nesses pacientes reduz em cerca de 65 a 80% a incidência de AVC (9). O benefício absoluto da anticoagulação varia nos estudos controlados com placebo de acordo com o risco de eventos embólicos na população envolvida: quanto maior o risco, maior é o benefício preventivo absoluto da anticoagulação oral. A mortalidade total também sofre diminuição significativa, com redução do risco relativo de 26% e redução de risco absoluto de 1,6% por ano. Apesar das evidências e recomendações, apenas metade dos pacientes com FA é corretamente tratada (23).

A prevenção antitrombótica primária em pacientes com FA de causa não-valvar foi avaliada no estudo meta-analítico de Hart et al., que reuniu os seis principais ensaios randomizados, comparando varfarina com placebo em uma população total de 2.900 pacientes. A redução de risco de AVC foi de 62% (9,25). Com relação aos pacientes com FA e AVC prévio (prevenção secundária), o estudo *European Atrial Fibrillation Trial* (EAFT), que comparou o uso de aspirina, placebo e varfarina, demonstrou a superioridade da varfarina em relação à aspirina na redução de AVC (9).

Embora não designados de modo específico para avaliar a eficácia dos anticoagulantes após a restauração do ritmo sinusal, dois recentes ensaios clínicos mostram a importância da terapia anticoagulante mesmo em pacientes cujo ritmo sinusal foi restaurado com sucesso. Os estudos *Rate Control vs. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation* (RACE) e *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM), com 522 e 4.099 pacientes, respectivamente, avaliaram a terapia de controle da frequência cardíaca associada à anticoagulação em relação à terapia de controle do ritmo em indivíduos com FA, com a possibilidade de interrupção da terapia ACO (7).

Terapia anticoagulante oral na FA

A anticoagulação oral é recomendada para pacientes com FA de qualquer intensidade ou duração e com outros fatores de risco para eventos embólicos associados, ou seja, para pacientes de alto risco (7,24,25) (recomendação grau A, nível I) (4). Quanto aos pacientes sob risco moderado, os *guidelines* diferem. Assim, a diretriz do American College of Cardiology / American Heart Association / European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC) recomenda anticoagulação com varfarina; já o American College of Chest Physicians (ACCP) permite tanto a anticoagulação com varfarina como também o uso de aspirina nesse grupo. Pacientes com baixo risco podem ser tratados com aspirina (24).

1. FA aguda (ou seja, com início há menos de 48 horas). A necessidade de anticoagulação para cardioversão ainda não está bem estudada e a decisão deve ser individualizada, conforme a presença de fatores de risco para tromboembolismo.

Quando o quadro for de alto risco, recomenda-se a administração prévia de heparina (iniciar com *bolus*, seguido de infusão contínua, com ajuste da dose até atingir o valor de duas vezes o tempo de tromboplastina parcial ativada – TTPA – basal) e, se necessário, a introdução do ACO no momento da cardioversão.

Nos casos de FA com instabilidade hemodinâmica (choque ou edema agudo de pulmão), infarto do miocárdio ou angina do peito, recomenda-se a heparinização imediata e posterior avaliação da necessidade de ACO (recomendação grau C, nível I).

2. FA persistente (ou seja, intervenção requerida para restaurar o ritmo sinusal) há mais de 48 horas. Terapia com ACO durante 3 semanas antes (recomendação grau B, nível I) e durante 4 semanas após a cardioversão elétrica ou farmacológica (recomendação grau C, nível I). Antes da cardioversão é imperativo o ecocardiograma transesofágico (ECOT) para afastar tromboembolismo atrial esquerdo.

Os mecanismos trombogênicos pré e pós-cardioversão da FA são distintos. Após 48 horas em FA, a estase sanguínea intra-atrial, conseqüente à ausência de contração efetiva, favorece a formação de trombos. Nesse caso, a ACO, antes do procedimento, por 3 semanas, com INR entre 2,0 e 3,0, estabiliza o trombo na cavidade e impede a formação de novos trombos. Por outro lado, a própria cardioversão (farmacológica ou elétrica) provoca “atordoamento” atrial por 4 semanas e, conseqüentemente, estase atrial, responsável pela formação de novos trombos. Daí a necessidade de se manter, sempre, a anticoagulação (INR entre 2,0 e 3,0) durante esse período pós-cardioversão, independentemente do resultado do ECOT e do tipo de cardioversão.

A duração da anticoagulação pré-cardioversão, entretanto, pode ser abreviada, na ausência de trombo intracavitário, ao ECOT (recomendação grau B, nível II), visto a comprovação de que a heparinização plena, até atingir TTPA duas vezes o basal, geralmente obtido em menos de 24 horas, permite a imediata cardioversão (9).

Em alguns pacientes, mesmo após a cardioversão, a ACO é aconselhada indefinidamente, devido ao risco de recaídas (2).

3. FA paroxística (intermitente) e crônica. ACO indefinida, sobretudo em pacientes com fatores de risco associados (recomendação grau A, nível I). Sujeitos com FA paroxística parecem estar sob o mesmo risco de eventos tromboembólicos que as formas crônicas. Recomenda-se que os esquemas de anticoagulação sejam idênticos, bem como a necessidade do ECOT quando se completar a cardioversão elétrica (9) (Figura 3).

As evidências acumuladas indicam certamente a superioridade da varfarina sobre o tratamento com aspirina apenas em pacientes com FA e sob alto risco de AVC (23). Os *guidelines* mais recentes preconizam a faixa de 2,0-3,0, com um alvo de 2,5 (9,23).

A aspirina 325 mg/dia é alternativa à ACO crônica apenas em pacientes com risco leve a moderado de desenvolver eventos tromboembólicos ou naqueles cujas contra-indicações à terapia com ACO estão presentes (2,23). Entretanto, devido às limitações com o uso da varfarina, pacientes sem possibilidade de terem o INR monitorizado periodicamente, tem com frequência usado aspirina 325 mg/dia (grau de recomendação D) (9,23).

Caso embolismo sistêmico ocorra durante a terapia com varfarina, a adição de 80-10 mg/dia de aspirina e clopidogrel 75 mg/dia é recomendado (2).

PRÓTESES VALVARES

A trombogenicidade difere entre as valvas: as mais modernas apresentam menor risco (26). A incidência de eventos tromboembólicos com as próteses mecânicas do tipo *ball cage*, *tilting disk* e *bileaflet* é estimada em 2,5, 0,7 e 0,5% por ano, respectivamente (27). Terapia permanente com ACO oferece a mais consistente proteção em pacientes com valva mecânica. Agentes antiplaquetários sozinhos não protegem de forma consistente pacientes com esse tipo de prótese (recomendação grau C, nível I). Quando a terapia anticoagulante é realizada com adequação, o risco de tromboembolismo com bioprótese cai para praticamente zero (26). Entretanto, muitos resultados sobre a profilaxia antitrombótica advêm de casos não-randomizados ou controlados.

Fatores de risco para tromboembolismo nas próteses cardíacas

Os fatores de risco para eventos tromboembólicos com a presença de valva prostética são apresentados na Tabela 6. Finalmente, o risco é maior durante os primeiros meses, até a prótese ser endotelizada (27).

Terapia anticoagulante oral na prótese valvar

A terapia anticoagulante no paciente com prótese valvar varia de acordo o tipo e a posição da mesma.

Todos os pacientes com valvas metálicas requerem terapia anticoagulante contínua com varfarina ou outro cumarínico (nível de evidência I). Os *guidelines* atuais recomendam INR de 2,0-3,0 para valvas *bileaflet* na posição aórtica e 2,5-3,5 para as demais valvas (incluindo as valvas *disk* e *Starr Edwards*) em posição aórtica ou mitral (nível de evidência I) (6,27).

Para a bioprótese, é recomendada a terapia com varfarina durante os primeiros 3 meses após a substituição da valva defeituosa, principalmente para pacientes de alto risco (nível de evidência I). Após esse período, descontinuar a varfarina se o paciente for de baixo risco (24,27). Aqueles de alto risco devem receber varfarina, e o INR mantido entre 2,0-3,0 (nível de evidência I) (24). A Figura 4 esquematiza o tratamento com varfarina em pacientes com próteses cardíacas.

Há evidências de que, na maioria dos casos (exceto nos pacientes intolerantes à aspirina), a adição diária de aspirina 75-100 mg à anticoagulação traz benefício na redução dos eventos tromboembólicos (recomendação A, nível II), com apenas um pequeno aumento do risco de sangramento (24,26,27). A adição de aspirina à varfarina deve ser fortemente considerada em pacientes de alto risco. O INR deve ser mantido entre 3,5-4,5 em indivíduos de alto risco que não podem receber aspirina (recomendação A, nível II) (26).

Em pacientes que apresentam um evento embólico prévio durante adequada terapia antitrombótica, o tratamento ACO deve ser aumentado para alcançar um INR de 2,5-3,5 (se o nível prévio era de 2,0-3,0) ou mesmo 3,5-4,5

(se o nível prévio era de 2,5-3,5). A aspirina deve ser aumentada ou adicionada (24).

Tabela 6. Fatores de risco para tromboembolismo com próteses cardíacas

Períodos de insuficiente anticoagulação

Posição mitral da valva, seja ela mecânica ou biológica (a posição mitral apresenta risco duas vezes maior)

Baixo débito cardíaco

Fibrilação atrial

Episódios embólicos prévios

Estados de hipercoagulabilidade, incluindo gestação

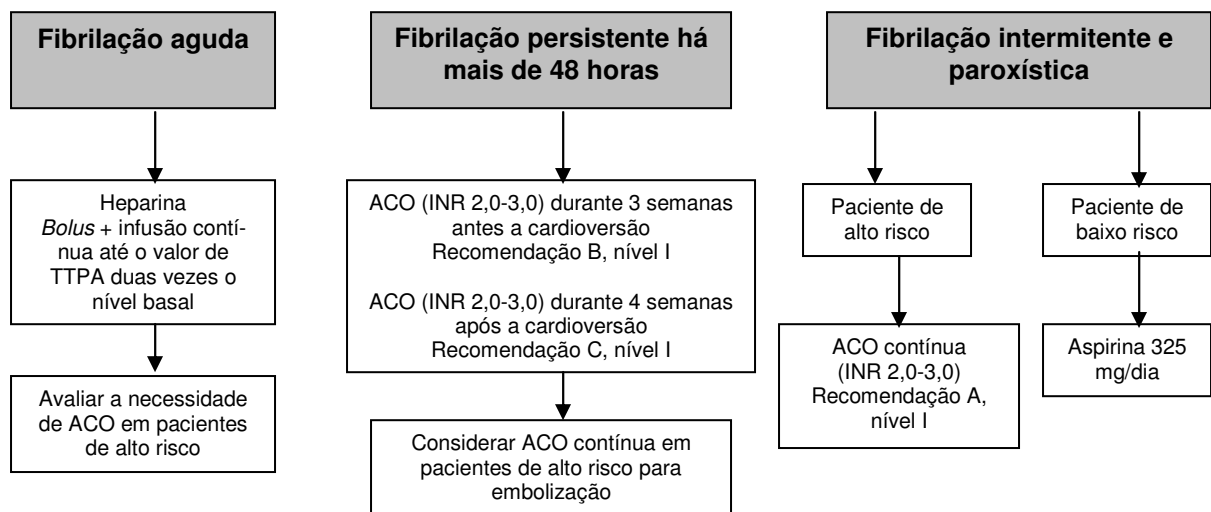


Figura 3. Terapia anticoagulante na fibrilação atrial

ACO = anticoagulante oral; INR = *international normalized ratio*; TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada.

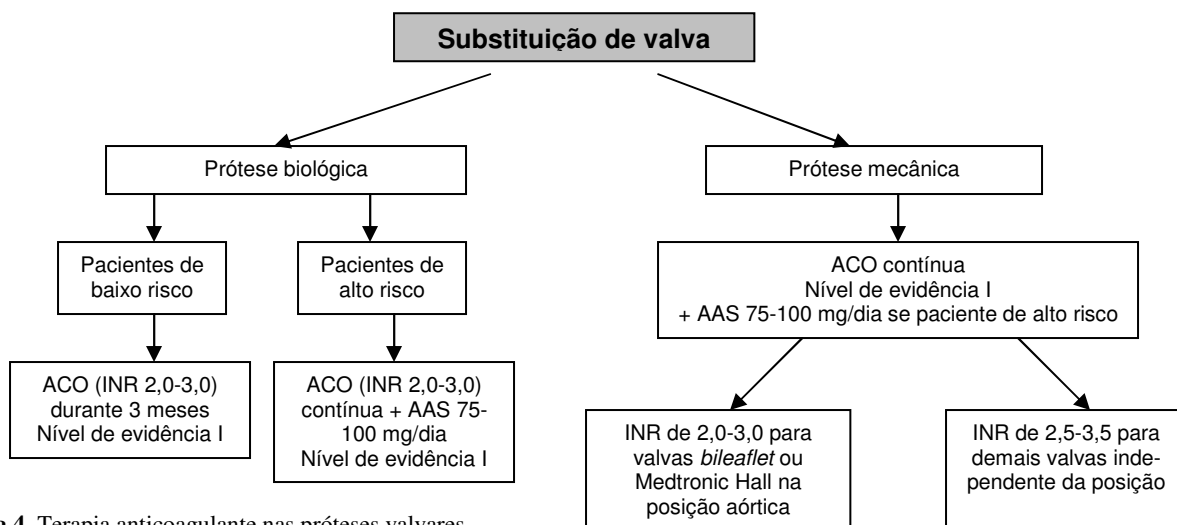


Figura 4. Terapia anticoagulante nas próteses valvares

AAS = ácido acetilsalicílico; ACO = anticoagulante oral; INR = *international normalized ratio*.

REFERÊNCIAS

1. Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med.* 2003;349:675-83.
2. Ezekowitz MD, Netrebko PI. Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2003;18:26-31.
3. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 2001;119:8S-21S.
4. Amon LC, Gazzana MB. Manejo ambulatorial do paciente anticoagulado. In: Duncan B, Schmidt MI, Giugliani E, editores. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências.* Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 735-43.
5. Xavier RM, Albuquerque GC, Barros E, orgs. *Laboratório na prática clínica: consulta rápida.* Porto Alegre: Artmed; 2005.
6. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation.* 1998;98:1949-84.
7. Ezekowitz MD, Falk RH. The increasing need for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:904-13.
8. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin k intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med.* 2004;116:651-6.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Departamento de Arritmias. Diretrizes de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2006;81:1-24.
10. Francis CW. Ximelagatran: a new oral anticoagulant. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2004;17:139-52.
11. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism. *JAMA.* 2005;294:706-15.
12. Caramelli B, Gottschall CAM, Blacher C, et al. Diretrizes de embolia pulmonar. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(Supl.1):1-9.
13. Goldhaber S, Elliott C. Acute pulmonary embolism: Part I. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003;108:2726-9.
14. Goldhaber S, Elliott C. Acute pulmonary embolism: Part II. Risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation.* 2003;108:2834-8.
15. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003;139:19-25.
16. Ridker P, Goldhaber S, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348:1425-34.
17. Ramzi D, Leeper K. DVT and pulmonary embolism: Parte II. Treatment and prevention. *Am Fam Physician.* 2004;69:2841-8.
18. Polanczyk C, Gus M, Fuchs F. Fármacos usados em cardiopatia isquêmica. In: Fuchs F, Wannmacher L, Ferreira M, editores. *Farmacologia clínica.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 644-67.
19. Antman EM. The re-emergence of anticoagulation in coronary disease. *Eur Heart J Suppl.* 2004;6(B):B2-3.
20. Harrington R, Becker R, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease. *Chest.* 2004;126:513S-48S.
21. Lip G, Chin B, Prasad N. Antithrombotic therapy in myocardial infarction and stable angina. *BMJ.* 2002;325:1287-9.
22. Anand S, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:62S-9S.
23. Crystal E, Connolly SJ. Role of oral anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Heart.* 2004;90:813-7.
24. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:929-35.
25. Nixdorff U. Antithrombotic strategies for the management of non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2005;100:191-8.
26. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patient with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):220S-7S.
27. Seiler C. Management and follow-up of prosthetic heart valves. *Heart.* 2004;90:818-24.