

# Varfarina previne obstruções venosas pós-implante de dispositivos cardíacos em pacientes de alto risco: análise parcial

*Warfarin prevents venous obstruction after cardiac devices implantation in high-risk patients: partial analysis*

Kátia Regina da SILVA<sup>1</sup>, Roberto COSTA<sup>2</sup>, Roberto Abi RACHED<sup>3</sup>, Martino MARTINELLI FILHO<sup>4</sup>, José Guilherme Mendes Pereira CALDAS<sup>5</sup>, Francisco César CARNEVALE<sup>6</sup>, Luiz Felipe Pinho MOREIRA<sup>7</sup>, Noedir Antonio Groppo STOLF<sup>8</sup>

RBCCV 44205-1030

## Resumo

**Objetivos:** Avaliar a utilidade da varfarina na prevenção dessas complicações nos pacientes de alto risco.

**Métodos:** Estudo clínico prospectivo, randomizado, cego, em pacientes submetidos ao primeiro implante transvenoso de DCEI, com FEVE < 0,40 e/ou MPT ipsilateral ao implante definitivo. Após o procedimento, os pacientes foram randomizados para o uso diário de placebo ou varfarina. Avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas periodicamente. A pesquisa de obstruções venosas foi feita pela venografia por subtração digital, seis meses após o implante. De fevereiro de 2004 a novembro de 2006, foram selecionados 101 pacientes, havendo homogeneidade das características clínicas e operatórias de ambos os grupos ( $P=NS$ ).

**Resultados:** No grupo Varfarina, 31,4% dos pacientes apresentaram obstruções venosas em comparação a 57,1% do grupo Placebo (RR= 0,57; IC 95%= 0,33 a 0,98;  $P= 0,015$ ). No grupo Varfarina, 72% dos exames de INR realizados encontraram-se em nível terapêutico. Houve um caso de sangramento gastrointestinal, que justificou a interrupção do uso da varfarina e mudança para o grupo Placebo.

**Conclusão:** Os resultados preliminares mostraram que o uso profilático da anticoagulação mostrou-se seguro e reduziu significativamente a incidência de obstruções venosas pós-implante de DCEI nos pacientes de alto risco.

**Descritores:** Estimulação cardíaca artificial. Complicações pós-operatórias. Trombose venosa. Anticoagulantes. Ensaio Clínico.

## Abstract

**Objectives:** To evaluate the efficacy of prophylactic use of warfarin in patients with high risk of lead-associated thrombosis.

**Methods:** Clinical, prospective, randomized and blinded study, in patients submitted to first transvenous leads implantation with LVEF < 0.40 and/or previous ipsilateral temporary pacing. After device implantation, patients were randomly assigned to placebo or warfarin. Periodical clinical and laboratorial evaluations were performed to anticoagulant management. After a six-month period, every patient was submitted to a digital subtraction venography.

1. Doutora em Ciências - Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular da FMUSP; Enfermeira.
2. Professor Livre-Docente da FMUSP; Diretor da Unidade Cirúrgica de Estimulação Elétrica e Marca-passo do Instituto do Coração - FMUSP.
3. Pós-Doutorado em Hematologia; Médico Assistente do Serviço de Hemostasia e Trombose do Instituto do Coração - FMUSP.
4. Professor Livre-Docente da FMUSP; Médico Supervisor da Unidade Clínica de Marca-passo do Instituto do Coração.
5. Professor Livre-Docente da FMUSP; Diretor do Serviço de Radiologia Vascular Intervencionista do Hospital das Clínicas da FMUSP.
6. Doutor em Ciências - Programa de Pós-Graduação em Radiologia da FMUSP; Chefe de Serviço de Radiologia Intervencionista do Hospital das Clínicas da FMUSP.
7. Professor Livre-Docente da FMUSP; Médico Pesquisador da Unidade Cirúrgica de Pesquisa do Instituto do Coração.

8. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da FMUSP; Diretor da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração.

Trabalho realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Endereço para correspondência:

Roberto Costa. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44, 2º andar - Cerqueira César - São Paulo, SP, Brasil - CEP 05403-000,

E-mail: katia.regina@incor.usp.br

Artigo recebido em 24 de abril de 2008  
Artigo aprovado em 10 de outubro de 2008

From February 2004 to November 2006, 101 patients underwent randomization. Baseline characteristics were similar in both groups ( $P=NS$ ).

**Results:** Venographic analysis showed 31.4% of venous obstructions in patients assigned to warfarin as compared with 57.1% in patients assigned to placebo (RR= 0.57 [95% CI, 0.33 to 0.98];  $P=0.015$ ). In the warfarin group, 72% of the PT/INR tests were in therapeutic INR range. Only one patient required warfarin discontinuation and cross-over to

placebo group due to gastrointestinal bleeding.

**Conclusions:** These preliminary results showed that the anticoagulation therapy has been safe and reduced the frequency of venous thrombosis after transvenous cardiac devices implantation in high risk patients.

**Descriptors:** Cardiac pacing, artificial. Postoperative complications. Venous thrombosis. Anticoagulants. Clinical trial.

## INTRODUÇÃO

Obstruções venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos têm sido descritas como a complicação mais comumente relacionada com esta via de acesso [1-12], sendo a disfunção ventricular e a presença de marca-passo temporário ipsilateral ao implante definitivo fatores de risco para sua ocorrência [6].

Em virtude da alta incidência dessas lesões venosas, 3% a 10% dos pacientes apresentam manifestações clínicas, dentre as quais, a trombose venosa profunda do membro superior é a complicação mais freqüente [1-12]. Complicações graves, como o tromboembolismo pulmonar e a síndrome da veia cava superior têm sido pouco relatadas na literatura, variando de 0,6% a 5% [13-17]. Usualmente, essas obstruções se desenvolvem precocemente, entre o primeiro e terceiro mês, havendo redução gradativa na sua incidência seis meses após o implante do dispositivo [1-4,9,10].

A prevenção dessas complicações é justificada tanto pela elevada incidência e manifestações clínicas, quanto pelas dificuldades que acarretam nas reoperações para substituição ou implante de cabos-eletrodos adicionais e na realização de outras intervenções diagnósticas ou terapêuticas, que dependam desse acesso venoso [1-18]. A falta de evidências contundentes que justifiquem o uso de estratégias profiláticas e demonstrem sua eficácia e segurança, no entanto, impedem sua aplicação rotineira.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel da anticoagulação oral em comparação ao placebo, durante seis meses, na prevenção das complicações tromboembólicas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos em pacientes de alto risco, analisando a influência na incidência das obstruções venosas, a segurança, a eficácia e as complicações da terapia profilática.

## MÉTODOS

### População

No período de fevereiro de 2004 a novembro de 2006, foram estudados 101 pacientes adultos submetidos ao primeiro implante transvenoso de marca-passos convencionais, cardioversores-desfibriladores implantáveis ou ressinchronizadores cardíacos, que apresentassem

disfunção ventricular com fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 0,40$  e/ou tivessem sido submetidos a implante de marca-passo temporário transvenoso ipsilateral ao implante do dispositivo definitivo.

Não foram incluídos pacientes com história progressiva de tromboembolismo venoso, portadores de fibrilação atrial, coagulopatia ou trombofilia, neoplasias malignas, hemorragia digestiva ou úlcera gastroduodenal ativa nos últimos seis meses, pacientes com alterações no tempo de protrombina (TP)/tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) superiores a 40% apresentando INR (*International Normalized Ratio*)  $\geq 1,5$  e pacientes em uso obrigatório de anticoagulantes.

Os pacientes concordaram em participar do protocolo de pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo, aprovado pelo Comitê de Ética, sob protocolo nº 468/03, foi realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

### Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, randomizado, simples-cego e controlado. A dinâmica do estudo encontra-se sumarizada na Figura 1.

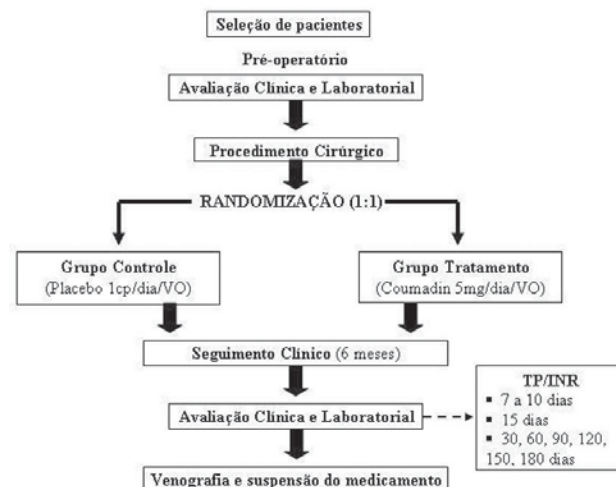


Fig. 1 - Fluxograma do estudo

A análise pré-operatória dos pacientes recrutados incluiu: avaliação clínica (idade, sexo, fatores de risco para trombose, doenças progressas, medicamentos em uso, classe funcional para insuficiência cardíaca segundo os critérios da *New York Heart Association* - NYHA); avaliação laboratorial (hemograma completo, plaquetas e coagulograma); e avaliação por exames de imagem (radiografia torácica e ecocardiograma transtorácico).

#### **Procedimento cirúrgico para implante dos dispositivos**

Os procedimentos de implante foram realizados sempre pela via transvenosa. Utilizou-se anestesia geral ou local sob sedação, na dependência das condições clínicas do paciente. A profilaxia antimicrobiana foi realizada com dose única de cefazolina (1g). O acesso venoso para implante dos cabos-eletrodos foi obtido pela dissecação da veia cefálica ou punção da veia subclávia, do lado direito ou esquerdo, de acordo com a preferência do cirurgião. Da mesma forma, o local onde os eletrodos foram implantados foi decisão exclusiva da equipe cirúrgica, de acordo com a necessidade do paciente e com o modo de estimulação indicado. O gerador de pulsos foi implantado em posição submuscular ou subcutânea, por decisão exclusiva da equipe cirúrgica, tendo como objetivo principal, acomodar o tamanho do gerador de pulsos à espessura do tecido celular subcutâneo. Antes do fechamento, uma dose de gentamicina (80 mg) era injetada na loja do gerador de pulsos. O fechamento foi sempre realizado por planos com sutura absorvível (polivicril 3-0) para o tecido subcutâneo e de nylon mono-filamentar com pontos separados para a pele.

#### **Definição dos grupos e início da terapia medicamentosa**

Após o procedimento cirúrgico e retorno à Unidade de Internação, os pacientes foram separados em dois grupos por intermédio de uma lista com distribuição aleatória gerada por computador: 1) Grupo controle: composto pelos pacientes que receberam medicamento placebo inerte; 2) Grupo tratamento: composto pelos pacientes que receberam varfarina sódica cristalina (Coumadin®), ajustada conforme controle laboratorial do TP/INR, buscando-se mantê-lo dentro da variação de 2 a 3,5 vezes do valor normal. A terapia anticoagulante foi iniciada no primeiro dia após o procedimento de implante do dispositivo.

#### **Seguimento clínico dos pacientes**

Foram realizadas avaliações clínicas e laboratoriais periódicas nos seguintes intervalos: sete a 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 dias após o procedimento cirúrgico.

A avaliação clínica priorizou a identificação de dor ou edema no membro superior, dispnéia, dor torácica e a determinação da classe funcional de insuficiência cardíaca pelos critérios da NYHA. Complicações relacionadas à terapia anticoagulante foram ativamente pesquisadas,

procurando-se, especificamente, sinais clínicos de hematoma de loja, sinais radiológicos de hemotórax e hemopericárdio e histórico de sangramento (gengival, nasal, gastrintestinal ou geniturinário). A avaliação laboratorial periódica visou ao ajuste da intensidade da anticoagulação (determinação do TP/INR) e a detecção precoce de complicações relacionadas à terapia de anticoagulação (dosagem da hemoglobina e hematócrito).

#### **Padronização da terapia de anticoagulação oral**

O controle da intensidade da anticoagulação foi realizado mediante as recomendações do consenso internacional de terapia antitrombótica [19,20], sendo estabelecida uma padronização que visava ao ajuste da dose semanal de acordo com o valor do INR. À exceção do profissional responsável pelo ajuste da terapia anticoagulante, os demais profissionais envolvidos no protocolo de pesquisa (cirurgiões, clínicos responsáveis pelo seguimento dos pacientes, radiologistas que realizaram e avaliaram as venografias) não tinham conhecimento do grupo em que pacientes estavam alocados. Após o período de seis meses do estudo, a terapia medicamentosa foi suspensa e os pacientes submetidos a venografia por subtração digital ipsilateral ao implante do dispositivo.

#### **Venografia por subtração digital**

A aquisição das imagens em subtração digital foi realizada por aparelho Philips® modelo DVI, com matriz 1024 X 1024 e arco para múltiplas incidências. A infusão contínua do contraste foi feita por bomba injetora Angiomat 6.000 com volume e velocidade controlados. As aquisições de imagens com subtração digital foram obtidas seqüencialmente, permitindo a análise das veias axilar, cefálica, subclávia, inominada e cava superior. As imagens encontradas foram classificadas em normais ou com estenoses venosas. Todos os exames foram avaliados por dois médicos do Serviço de Radiologia Vascular Intervencionista e a definição dos achados radiológicos foi realizada por consenso entre ambos os avaliadores.

#### **Variáveis estudadas e análise estatística**

Analisou-se a frequência de obstruções venosas avaliadas pela venografia por subtração digital e as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes segundo a distribuição da randomização empregando-se os testes t de Student, qi-quadrado ou exato de Fisher. A análise de variância para medidas repetidas foi empregada para estabelecer o comportamento dos achados dos exames laboratoriais ao longo do estudo.

Os dados foram analisados segundo o princípio de "intenção-de-tratar", utilizando-se o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 15.0, sendo considerados como significantes os valores de  $P \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

### Análise das características demográficas, clínicas e operatórias dos pacientes

Da população selecionada para o estudo, 49 pacientes foram alocados no Grupo Varfarina e 52 pacientes no Grupo Placebo. Não foram observadas diferenças significativas entre as características basais dos pacientes dos dois grupos (Tabela 1).

### Incidência de obstruções venosas pós-implante

Foram realizadas venografias por subtração digital ipsilateral ao implante do dispositivo definitivo em 70 pacientes. A análise das venografias identificou um total de 31 casos de lesões venosas estenóticas de graus variados, envolvendo o território das veias subclávia (74,2%), inominada (16,1%), a transição da veia subclávia com a veia inominada (6,5%) e a transição da veia inominada com a veia cava superior (3,2%) - Figura 2.

Dos pacientes randomizados no grupo Varfarina, 31,4% apresentaram obstruções venosas em comparação a 57,1% do grupo Placebo, com redução de 23,5% do risco absoluto (Risco relativo= 0,57; intervalo de confiança de 95%= 0,33 a 0,98) - Tabela 2.

### Análise da terapia farmacológica

O valor médio do INR dos pacientes do grupo Placebo durante o período de seis meses de seguimento foi 1,1±0,4, enquanto que no grupo Varfarina o valor médio do INR foi 2,6±1,2, sendo que esta diferença manteve-se ao longo de todo o período de seguimento (Figura 3).

No grupo Varfarina, do total de 220 exames de TP/INR realizados, 72% mostravam níveis adequados de anticoagulação, com INR variando de 2 a 3,5. Anticoagulação insuficiente, com INR < 2,0, foi observada em 17% dos exames, e excessiva com INR > 3,5, foi verificada em 9,7% das avaliações.

Durante o período de seguimento clínico, os valores médios da hemoglobina e do hematócrito foram semelhantes em ambos os grupos, sendo, respectivamente, 14,0±1,4g/dL e 41,9±3,7% no Grupo Varfarina e 13,9±1,6g/dL e 41,2±4,6% no Grupo Placebo, embora um paciente do Grupo Varfarina tenha recebido transfusão de hemoderivados. A análise de variância com medidas repetidas mostrou que os grupos não apresentaram diferenças significativas de comportamento ao longo das avaliações realizadas e também não apresentaram diferenças significativas em cada uma das médias.

### Óbitos e complicações

Durante o período de seguimento clínico, ocorreram cinco óbitos, três diretamente relacionados com progressão da doença cardíaca de base e duas mortes súbitas. Do total

de óbitos, três pacientes eram do grupo Varfarina e dois do grupo Placebo.

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e operatórias dos pacientes segundo a randomização.

Variáveis	Varfarina (n=49)	Placebo (n=52)	P
Idade (Média±DP)	59,9±11,6	62,0±11,8	0,379
Gênero feminino	65,3%	50,0%	0,120
Critérios de inclusão			
Disfunção ventricular	59,2%	51,9%	
Marca-passo temporário	38,8%	44,2%	0,655
Ambos	2,0%	3,8%	
Classe Funcional IC (NYHA)			
I - II	55,1%	51,9%	
III - IV	44,9%	48,1%	0,749
Diagnóstico na internação			
BAV total ou avançado	30,6%	32,7%	
Cardiomiopatia isquêmica	26,5%	15,4%	0,372
Cardiomiopatia não-isquêmica	42,9%	51,9%	
Antecedentes pessoais			
Hipertensão arterial sistêmica	79,6%	86,5%	0,351
Diabetes mellitus	24,5%	17,3%	0,374
Infarto agudo do miocárdio	32,7%	17,3%	0,074
Insuficiência cardíaca	55,1%	42,3%	0,199
Doença de Chagas	16,3%	21,2%	0,535
Tabagismo (atual)	6,1%	5,8%	1,00
Uso de agentes antiplaquetários	38,8%	42,3%	0,718
FEVE (Média±DP)	0,39±0,17	0,43±0,21	0,248
Tipo de procedimento			
Marca-passo convencional	44,9%	48,1%	
Marca-passo multisítio	38,8%	28,8%	
CDI convencional	6,1%	13,5%	0,376
CDI multisítio	10,2%	9,6%	
Via de acesso			
Punção de veia subclávia	98,0%	92,3%	0,363
Dissecção de veia cefálica	31,3%	31,3%	0,846
Ambas	28,6%	22,4%	0,388
Lado da via de acesso			
Lado direito	40,8%	46,2%	0,589
Lado esquerdo	59,2%	53,8%	
Material de revestimento dos eletrodos			
Silicone	51,0%	61,5%	
Poliuretana	32,7%	17,3%	0,201
Ambos	16,3%	21,2%	
n° de eletrodos transvenosos			
Um	-	9,6%	
Dois	59,2%	55,8%	0,098
Três	40,8%	34,6%	

DP= Desvio padrão; CF IC NYHA= classe funcional para insuficiência cardíaca segundo os critérios da NYHA; BAV= bloqueio atrioventricular; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Convencional= modo de estimulação ventricular ou atrioventricular; CDI= cardioversor-desfibrilador implantável

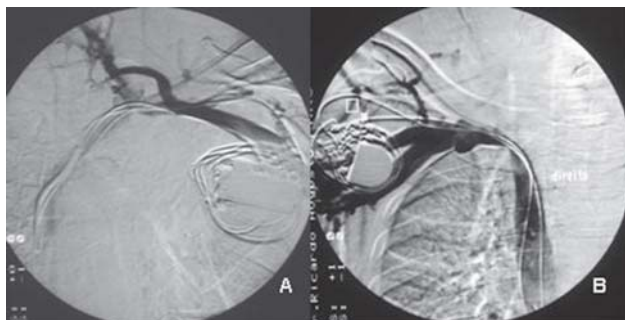


Fig. 2 - Obstruções venosas observadas pela venografia por subtração digital: A. Oclusão da veia subclávia esquerda; B. Estenose moderada da junção da veia subclávia com a veia jugular interna direitas

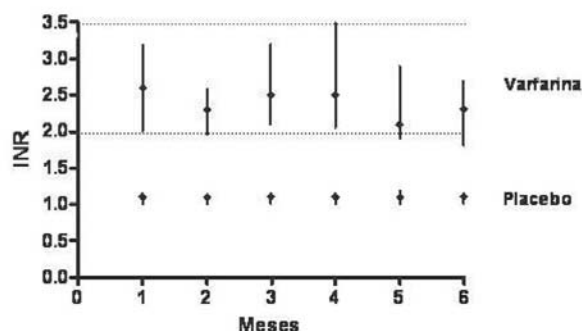


Fig. 3 - Distribuição do INR médio durante o período de seis meses de seguimento, segundo a randomização

Tabela 2. Distribuição da incidência das obstruções venosas pós-implante de dispositivos transvenosos para estimulação cardíaca artificial segundo a randomização

Obstruções venosas	Grupo Varfarina	Grupo Placebo	P	RR	RRA
Presente	11 (31,4%)	20 (57,1%)	0,015	0,57	23,5%
Ausente	24 (68,6%)	15 (42,9%)			

RR= risco relativo; RRA= redução do risco absoluto

Não houve casos de hematoma de loja. Um paciente do grupo Varfarina apresentou sangramento gastrointestinal que justificou a interrupção do uso do anticoagulante e mudança do paciente para o grupo Placebo. Um paciente do grupo Placebo apresentou manifestações clínicas precoces de trombose venosa no membro superior ipsilateral ao implante do dispositivo, com evidências de redução do fluxo sanguíneo detectadas pela ultra-sonografia com Doppler, justificando o tratamento anticoagulante e mudança para o grupo Varfarina.

## DISCUSSÃO

A prevenção do desenvolvimento de obstruções venosas relacionadas aos dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis tem se tornado um assunto relevante a ser considerado pelos profissionais atuantes na área da estimulação cardíaca artificial [1-18]. Até o presente momento, entretanto, a eficácia de estratégias para a profilaxia dessas complicações ainda permanece desconhecida.

Considerando-se os mecanismos fisiopatológicos relacionados com a ocorrência dessas obstruções, os aspectos inerentes à técnica operatória, como a via de acesso, o número de cabos-eletrodos, o material de revestimento e a lesão endotelial provocada pela passagem do cabo-eletrodo, dificilmente seriam passíveis de mudanças, uma vez que esses fatores dependem exclusivamente das

características do paciente, do tipo de dispositivo implantado, assim como, da experiência da equipe cirúrgica.

Por outro lado, tem sido demonstrado que os pacientes podem apresentar estado de hipercoagulabilidade com elevação significativa de marcadores da ativação da coagulação e da inibição da fibrinólise após o implante de cabos-eletrodos transvenosos [21,22], corroborando com a hipótese de que a terapia anticoagulante poderia exercer alguma função na minimização desses mecanismos fisiopatológicos.

Dentre os estudos que permitiram o achado de fatores preditores, Costa et al. [6], em 2002, verificaram que pacientes com disfunção ventricular e/ou cabo-eletrodo temporário ipsilateral ao implante definitivo apresentavam maior risco de obstruções venosas, fatores que definiram os critérios de inclusão do presente estudo. Recentemente, outros fatores de risco, entretanto, também foram descritos, como a presença de infecção [7], a ausência de terapia de anticoagulação [9,12], o uso de hormônios femininos [9], a história prévia de trombose [9], a presença de múltiplos eletrodos [9], fibrilação atrial [11], marca-passo multissítio [11], implante prévio de marca-passo definitivo [8] e cabo-eletrodo de CDI com duplo coil [8].

### Incidência de lesões venosas pós-implante

Embora a incidência de obstruções venosas pós-implante tenha sido elevada, os resultados preliminares deste estudo clínico randomizado mostraram que o uso da

terapia anticoagulante oral reduziu significativamente a incidência de obstruções venosas em pacientes considerados de maior risco. Podemos supor que o principal motivo para essa elevada incidência refere-se ao fato dos pacientes avaliados no presente estudo constituírem uma população de alto risco, seja pela presença de disfunção ventricular esquerda grave ou pelo uso prévio de cabo-eletrodo temporário.

A larga variação da incidência de lesões venosas pós-implante transvenoso de cabos-eletrodos, observada nos diferentes estudos já publicados, pode ser decorrente de diferenças nas definições e nos critérios diagnósticos utilizados. A venografia por subtração digital, utilizada nos estudos mais recentes, tem permitido a avaliação mais precisa do território venoso, ampliando os achados diagnósticos, que anteriormente estavam restritos somente às obstruções graves e totais. Com essa metodologia, a incidência estimada das lesões varia de 14 a 64% dos implantes [1-12]. A incidência de lesões venosas de 57,1%, observada no grupo Placebo do presente estudo, portanto, encontra-se em consonância com os resultados reportados pela maioria desses estudos [1-12].

Alguns estudos que avaliaram o uso da terapia anticoagulante ou antiplaquetária não permitiram estabelecer o real valor dessas modalidades terapêuticas, por não apresentarem delineamento apropriado a essa finalidade [3,9,12,17]. O primeiro estudo, realizado por Seeger et al. [17], em 1986, mostrou que o uso de doses baixas de heparina após o implante de marca-passos reduziu significativamente a ocorrência de tromboembolismo pulmonar. Devido à pequena casuística desse estudo, entretanto, não foi possível estabelecer, de forma segura e definitiva, o papel dessa profilaxia.

O efeito preventivo da terapia anticoagulante oral ou antiagregante plaquetária foi avaliado inicialmente por Goto et al. [3], em portadores de marca-passo que já faziam uso desses fármacos devido a outras indicações clínicas. A falta de padronização da terapia, contudo, impossibilitou o estabelecimento de conclusões consistentes para dose, tipo de fármaco e tempo de uso. Com metodologia semelhante, dois estudos recentes [9,12] verificaram que pacientes que utilizavam terapia anticoagulante oral e/ou de antiagregação plaquetária apresentaram menor risco de trombose venosa pós-implante transvenoso de DCEI. De maneira similar ao estudo descrito anteriormente [3], os pacientes faziam uso desses fármacos devido a outras indicações clínicas, havendo falta de padronização da terapia.

#### **Análise da terapia de anticoagulação oral**

O medicamento escolhido para o presente estudo foi a varfarina, agente cumarínico que atua como antagonista da vitamina K, devido seu baixo custo, efetividade e segurança comprovadas por diversos estudos clínicos

[19,20]. A dificuldade de ajustar a intensidade da anticoagulação, contudo, que pode oscilar entre o risco de complicações hemorrágicas ou a ocorrência de eventos tromboembólicos, é a sua principal desvantagem, obrigando à instituição de um controle terapêutico rigoroso. Experiências grandes, principalmente em portadores de fibrilação atrial ou próteses valvares cardíacas, têm confirmado a efetividade e a segurança da terapia anticoagulante oral na profilaxia primária de eventos tromboembólicos [19,20,23-25].

A manutenção da efetividade e da segurança da dose de varfarina é extremamente dependente do controle laboratorial do INR, que deverá estar em nível terapêutico para cada indicação clínica. Níveis terapêuticos entre 2,0 a 3,0 têm sido recomendados para a maioria das situações, exceto em assistência circulatória mecânica, prótese valvar metálica em posição mitral e na síndrome antifosfolípídica, quando tem sido recomendada a manutenção de níveis de INR entre 2,5 a 3,5 [19,20]. Não existe consenso quanto ao nível de anticoagulação recomendado para pacientes portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos.

O fato de ser uma prótese implantada no sistema venoso profundo e endocárdio, que sugeriria nível de anticoagulação de até 3,5 se contrapõe ao fato desse sistema permanecer nas câmaras direitas. Em função desses aspectos, o presente estudo objetivou manter o paciente com níveis de INR de 2,0 a 3,0, considerando aceitáveis, entretanto, valores de até 3,5.

A qualidade da terapia anticoagulante oral foi avaliada por Ansell et al. [25], em estudo multicêntrico. Do total de 18.148 exames de INR realizados em 1234 pacientes, a porcentagem de exames em níveis adequados de anticoagulação variou de 50,8 (Estados Unidos) a 60% (Itália). No presente estudo, o percentual de pacientes do Grupo Varfarina mantidos em nível terapêutico foi superior aos valores descritos anteriormente, mostrando que a anticoagulação oral, sob um controle terapêutico adequado, é uma estratégia factível e segura para prevenção de complicações tromboembólicas em pacientes submetidos a implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos. O baixo índice de complicações hemorrágicas observado corrobora essa afirmação.

#### **Abrangência e limitações**

Os resultados preliminares do nosso estudo sugerem efeito benéfico da terapia anticoagulante na profilaxia das obstruções venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos em pacientes de alto risco para esses eventos. O impacto dessas medidas em pacientes de menor risco ainda é desconhecido, assim como a utilidade da associação com agentes antiplaquetários.

A dificuldade do acompanhamento do paciente sob anticoagulação, no que se refere ao custo dos exames

laboratoriais, à necessidade de retornos frequentes, assim como, quanto ao risco de complicações hemorrágicas inerente a esse tratamento, são os principais fatores desfavoráveis ao uso dessa medida preventiva. Acreditamos que o seguimento clínico, a longo prazo, dos pacientes deste estudo, pautado na busca ativa de complicações clínicas, será fundamental para o conhecimento do prognóstico tardio dessas obstruções venosas e para a implementação da terapia profilática na prática diária.

### CONCLUSÃO

Os resultados preliminares deste estudo mostraram que o uso profilático da terapia anticoagulante oral mostrou-se seguro e reduziu significativamente a incidência de obstruções venosas observadas pela venografia por subtração digital em pacientes de alto risco.

### AGRADECIMENTOS

Agrademos a colaboração dos médicos Dr. Wagner Tetsuji Tamaki, Dra Elizabeth Sartori Crevelari (Unidade Cirúrgica de Estimulação Elétrica e Marca-passo do Instituto do Coração), Dra Silvana Angelina D'Ório Nishioka (Clínica de Marca-passo do Instituto do Coração) e Dr. Cyrillo Cavaleiro Filho (Serviço de Hemostasia e Trombose do Instituto do Coração).

Esse estudo recebe suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). A empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda realizou a doação da medicação Coumadin® (varfarina sódica cristalina) necessária para a condução de todo o estudo.

### REFERÊNCIAS

1. Spittell PC, Hayes DL. Venous complications after insertion of a transvenous pacemaker. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(3):258-65.
2. Antonelli D, Turgeman Y, Kaveh Z, Artoul S, Rosenfeld T. Short-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker insertion. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1989;12(2):280-2.
3. Goto Y, Abe T, Sekine S, Sakurada T. Long-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21(6):1192-5.
4. Sticherling C, Chough SP, Baker RL, Wasmer K, Oral H, Tada H, et al. Prevalence of central venous occlusion in patients with chronic defibrillator leads. *Am Heart J.* 2001;141(5):813-6.
5. Oginosawa Y, Abe H, Nakashima Y. The incidence and risk factors for venous obstruction after implantation of transvenous pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(11):1605-11.
6. Costa SS, Scalabrini Neto A, Costa R, Caldas JG, Martinelli Filho M. Incidence and risk factors of upper extremity deep vein lesions after permanent transvenous pacemaker implant: a 6-month follow-up prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(9):1301-6.
7. Bracke F, Meijer A, van Gelder B. Venous occlusion of the access vein in patients referred for lead extraction: influence of patient and lead characteristics. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(8):1649-52.
8. Lickfett L, Bitzen A, Arepally A, Nasir K, Wolpert C, Jeong KM, et al. Incidence of venous obstruction following insertion of an implantable cardioverter defibrillator. A study of systematic contrast venography in patients presenting for their first elective ICD generator replacement. *Europace.* 2004;6(1):25-31.
9. van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, Schali J, Meinders AE, Huisman MV. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(11):1258-62.
10. Rozmus G, Daubert JP, Huang DT, Rosero S, Hall B, Francis C. Venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;13(1):9-19.
11. Korkeila P, Nyman K, Ylitalo A, Koistinen J, Karjalainen P, Lund J, et al. Venous obstruction after pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(2):199-206.
12. Haghjoo M, Nikoo MH, Fazelifar AF, Alizadeh A, Emkanjoo Z, Sadr-Ameli MA. Predictors of venous obstruction following pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a contrast venographic study on 100 patients admitted for generator change, lead revision, or device upgrade. *Europace.* 2007;9(5):328-32.
13. Goudevenos JA, Reid PG, Adams PC, Holden MP, Williams DO. Pacemaker-induced superior vena cava syndrome: report of four cases and review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1989;12(12):1890-5.
14. Lin CT, Kuo CT, Lin KH, Hsu TS. Superior vena cava syndrome as a complication of transvenous permanent pacemaker implantation. *Jpn Heart J.* 1999;40(4):477-80.
15. Sbragia P, Nait-Saïdi L, Trigano JA, Saadjan A, Barnay P, Lévy S. Intra-atrial thrombosis and pulmonary embolism

- complicating pacemaker leads for cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2003;9(1):25-7.
16. Aryana A, Sobota KD, Esterbrooks DJ, Gelbman AI. Superior vena cava syndrome induced by endocardial defibrillator and pacemaker leads. *Am J Cardiol*. 2007;99(12):1765-7.
17. Seeger W, Scherer K. Asymptomatic pulmonary embolism following pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1986;9(2):196-9.
18. Wilkoff BL. Lead-induced venous thrombosis: consequences? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(11):1263-4.
19. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin k antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):204S-233S.
20. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107(12):1692-711.
21. Abe H, Takahara K, Nakashima Y, Kuroiwa A. Effect of low dose aspirin on augmented plasminogen activator inhibitor type 1 activity in patients with permanent pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(2):146-51.
22. Ito T, Tanouchi J, Kato J, Nishino M, Iwai K, Tanahashi H, et al. Prethrombotic state due to hypercoagulability in patients with permanent transvenous pacemakers. *Angiology*. 1997;48(10):901-6.
23. Albers GW, Sherman DG, Gress DR, Paulseth JE, Petersen P. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a review of prospective randomized trials. *Ann Neurol*. 1991;30(4):511-8.
24. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, Horstkotte D, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*. 1998;114(5 Suppl):602S-10S.
25. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(2):83-91.