Anticoagulação na insuficiência cardíaca e valvopatias

Mauricio Marson[1], André Bento[2], José Francisco Kerr Saraiva[3]

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(3):21-29
RSCESP (72594)-2133

A insuficiência cardíaca e as valvopatias são entidades patológicas representativas de expressiva parte do universo das cardiopatias em nosso meio. No curso de sua evolução, têm como denominador comum o risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos, responsáveis muitas vezes por graves sequelas neurológicas. Os mecanismos descritos por Virchov (hipercoagulabilidade, estase, e alteração da função do endotélio - parede vascular) estão presentes nestes pacientes e explicam a maior incidência desses eventos. Embora a compreensão do risco seja algo claro na literatura atual, menos claro é o real benefício da anticoagulação e ou antiagregação plaquetária para prevenção dos eventos tromboembólicos nessa população. Particularmente na presença de fibrilação atrial, ambas as entidades expõem os pacientes ao risco de fenômenos embólicos. Na eventual presença de próteses valvares, este risco pode ser ainda superior. A opção por uma terapia anticoagulante para a prevenção de um evento trombótico ou embólico deve ser baseada na avaliação particular do risco de um paciente e nos possíveis benefícios que a anticoagulação pode oferecer. Portanto, a prevenção do tromboembolismo deve fazer parte do manejo dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca e doença valvar. Nesse artigo, procuramos revisar sumariamente aspectos epidemiológicos e os mecanismos envolvidos na gênese do risco trombótico desses pacientes e buscamos com base em estudos clínicos relevantes, meta-análises, revisões de literatura e diretrizes vigentes, identificar as situações de benefício da terapia antitrombótica nos pacientes com IC e valvopatias.

Descritores: doenças das valvas cardíacas/epidemiologia, fibrinolíticos/uso terapêutico, insuficiência cardíaca, prevenção de doenças.

Anticoagulation in heart failure and valvulopathies

Heart failure (HF) and cardiac valvular disease are major representatives of the pathological cardiovascular diseases. In the natural course of these diseases, they share a major denominator, the risk of thromboembolism, which in turn are responsible for severe neurological damage. The mechanisms described by Virchov (hypercoagulability, stasis and alteration of the endothelium function - the vascular wall) are present in these patients and explain the higher incidence of these events. Although the understanding of the risk of thromboembolism is clear in the literature, it is not well known the real benefit of anticoagulation and/or antiplatelet therapy for the prevention of thromboembolic events in patients at risk. Particularly, in the presence of atrial fibrillation, both entities expose these individuals to the risk of severe thromboembolism. When valvular prosthesis are present, this risk can be increased several times. The choice of the best regimen of the anticoagulant and antiplatelet therapies to the prevention of thromboembolism should be based in the individual risk of patients and in the possible benefits offered by the anticoagulation. As both heart failure and cardiac valvular diseases share the necessity of anticoagulation, this article reviews the epidemiology and mechanisms involved in the genesis of thrombotic risk in these patients. Relevant clinical trials, meta-analysis, literature reviews and current guidelines are the foundation to identify the benefits of antithrombotic therapy in this population.

Descriptors: disease prevention, fibrinolytic agents/therapeutic use, heart failure, heart valve diseases/epidemiology.

[1] Professor Assistente da Disciplina de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
[2] Assistente Doutor Coordenador do Ambulatório de Cardiologia e Anticoagulação Oral do Hospital Universitário da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
[3] Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Coordenador do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
Endereço para correspondência:
José Francisco Kerr Saraiva. Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário da Pontifícia Universidade Católica de Campinas . Av. John Boyd Dunlop, s/nº. Jardim Ipaussurama. Campinas - SP. Brasil. CEP: 013060-904.
E-mail: jfsaraiva@uol.com.br

Terapia antitrombótica na insuficiência cardíaca

Pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) apresentam risco elevado de eventos tromboembólicos se comparados à população geral[1].

A presença de estase intracavitária e venosa, alterações endoteliais e ativação de fatores procoagulantes estão envolvidas na gênese de trombos e aumentam o risco embólico[2].

Algumas etiologias apresentam maior propensão para formação de trombos intracavitários, especialmente os infartos anteriores com grandes áreas acinéticas ou aneurisma ventricular, a presença de não compactação miocárdica e a doença de Chagas. A utilização de anticoagulantes nessas entidades carece ainda de estudos específicos e suas recomendações de tratamento seguem as mesmas de outras formas de cardiopatia[3].

A profilaxia primária dos eventos tromboembólicos na IC é controversa, especialmente na presença de ritmo sinusal, e foi alvo de estudos nos últimos anos com grande número de pacientes.

A presença de fibrilação atrial (FA) associada à IC eleva substancialmente o risco tromboembólico e a anticoagulação nessa situação foi referendada por estudos randomizados em grande número de pacientes.

Novos anticoagulantes foram introduzidos na prática clínica, e exceto no contexto da FA, sua utilização no cenário da IC não foi avaliada[4-6].

Epidemiologia

Alguns aspectos epidemiológicos foram revisados pelo Grupo de Trabalho em Trombose da Sociedade Europeia de Cardiologia[1].

Elevada incidência de eventos tromboembólicos foi relatada, especialmente em pacientes com grave comprometimento da função sistólica ventricular. Dados provenientes de estudos clínicos apontam para uma incidência de acidente vascular cerebral (AVC) ao redor de 1,2 a 1,8% ao ano. Há, contudo, algumas evidências de maior risco também em pacientes com IC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) preservada. O estudo I-PRESERVE[7] avaliou o papel do bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), Ibersartana, em pacientes com FEVE ≥ 45% e sintomas classe III-IV da *New York Heart Association* (NYHA). Foi relatada a incidência de AVC de 0,9% ao ano. O estudo *CHARM Preserved*[8] avaliou o efeito de outro BRA, Candesartan, em pacientes com FEVE preservada (> 40%) e sintomas de IC classe II-III da NYHA. Nesse estudo, o risco de AVC não mostrou relação com o grau de comprometimento da FEVE.

Nos estudos observacionais, como o "*Framingham Heart Study*"[9], o elevado risco de AVC foi bem estabelecido em pacientes com IC em 24 anos de seguimento. Outras séries mostraram maior risco no primeiro mês de diagnóstico com uma diminuição ao longo do seguimento. Um estudo observou risco elevado em 17,4 vezes nos primeiros 30 dias, com incidência de 16% em pouco mais de 4 anos de seguimento[10].

Etiopatogenia

A clássica tríade descrita por Virchov se aplica ao entendimento dos fenômenos tromboembólicos nos pacientes com IC.

Estado de hipercoagulabilidade, disfunção endotelial e estase intracardíaca ou venosa estão presentes, contribuindo para tais eventos.

Algumas substâncias relacionadas a estados de hipercoagulabilidade foram identificadas em níveis elevados nos indivíduos com IC, como: D- dímero, fibrinogênio, antitrombina III, fator de von Willebrand[11,12]. O aumento de citoquinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral, parece também estar relacionado ao aumento de fato tecidual, e contribui para o efeito protrombótico.

A presença de disfunção endotelial com desequilíbrio entre fatores antitrombóticos e protrombóticos foi reportada em vários estudos envolvendo indivíduos com IC[13].

O aumento da pressão venosa nos membros inferiores, a imobilidade e as alterações contráteis globais e segmentares dos ventrículos predispõem à estase, contribuindo para formação de trombos e aumento no risco de tromboembolismo pulmonar e sistêmico, respectivamente.

Insuficiência cardíaca e fibrilação atrial

A presença de FA é fator de risco tromboembólico, especialmente com efeitos catastróficos, uma vez que se relacionam com maior incidência de AVC[14].

A associação de FA e IC é frequentemente observada na prática clínica. Escores de risco foram desenvolvidos a partir de grandes estudos clínicos e nos auxiliam na identificação dos pacientes de alto risco para eventos trombolembólicos e o benefício do uso de terapia anticoagulante. O escore CHADS2[15] e posteriormente o CHA2DS2vasC[16] têm a capacidade de identificar a presença de risco elevado para eventos. A IC é fator de risco utilizado em ambos os escores. Outras variáveis são hipertensão arterial, idade ≥ 75 anos, *diabetes mellitus* e história prévia de AVC, e todas somam 1 ponto, exceto para AVC prévio, que se deve somar 2 pontos. NO CHA2DS2VASc, idade ≥ 65 anos soma 1 ponto e ≥ 75 anos soma 2 pontos, pontua também a presença de AVC prévio com 2 pontos, o gênero feminino e a presença de doença vascular periférica ou placa em aorta. O alto risco é identificado com pontuação ≥ a 2 pontos.

As Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia[17] indicam a anticoagulação com antagonistas da vitamina K como classe I e nível de evidência A em pacientes com FA e IC com piora recente ou redução da FEVE inferior a 35% e escore CHADS2/ CHA2DS2VASc superior ou igual a 2 pontos. Recomenda o uso de antiagregantes plaquetário (AAS ou Clopidogrel)

para pacientes com CHADS2 escore maior de 1 ponto e com contraindicação para anticoagulação oral. A utilização de anticoagulantes antagonistas da vitamina K em pacientes com IC e escore de CHADS2/CHA2DS2VASc igual a 1, sem outros fatores de risco é recomendada como classe IIa e nível de evidência A.

O risco hemorrágico deve sempre ser considerado e definido juntamente ao benefício da anticoagulação. O HAS-BLED escore (PAS ≥ 160 mmHg, alteração da função hepática ou renal, AVC, sangramento, RNI lábil e idade > 75 anos) é ferramenta útil nessa avaliação. Pontuação maior de 3 pontos mostra risco elevado de sangramento em um ano.

Insuficiência cardíaca e ritmo sinusal

A presença de disfunção sistólica está associada a maior incidência de AVC e tromboembolismo, guardando correlação com o maior comprometimento da FEVE.

A terapia antitrombótica nesse grupo de pacientes, que se apresentam em ritmo sinusal, com o objetivo de reduzir eventos e mortalidade, é controversa[18,19].

Estudos observacionais e análises retrospectivas de alguns estudos clínicos mostraram dados conflitantes. Pequenas séries identificaram menor incidência de AVC nos pacientes em uso de anticoagulação[20,21], mas o mesmo não foi observado em subanálises dos estudos SOLVD e V-Heft[22,23].

A hipótese de redução de AVC e eventos tromboembólicos nesses indivíduos foi testada em dois estudos clínicos, HELAS (*The Heart Failure Long-term Antithrombotic Study*) e WASH (*The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure*). O papel do AAS nesse contexto também foi avaliado. Posteriormente, dados relevantes envolvendo pacientes em ritmo sinusal e IC quanto ao benefício de fármacos antitrombótico e anticoagulantes vieram dos importantes estudos WATCH (*The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart failure*) e WARCEF (*Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction*).

O estudo HELAS[18] avaliou 197 pacientes com FEVE < 35% quanto à utilização de aspirina 325 mg ou varfarina quando a etiologia era isquêmica e varfarina ou placebo se fosse cardiomiopatia dilatada. Não foi identificada diferença significativa em eventos embólicos entre os grupos.

O estudo WASH[24] randomizou 279 pacientes para receberem aspirina 300 mg ao dia ou varfarina, objetivando alvo de RNI 2,5, ou nenhuma terapia antitrombótica. O objetivo primário foi morte, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal. Não se observou benefício da varfarina na presença de ritmo sinusal. O uso da aspirina mostrou tendência de piora em objetivos secundários, com maior número de hospitalização. A possível interação inibitória do efeito do antagonismo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela aspirina foi postulada como possível mecanismo fisiopatológico dos desfechos desfavoráveis.

No estudo WATCH[25], pacientes em classe funcional NYHA II-IV e FEVE ≤ 35% foram randomizados para receberem varfarina, aspirina 162 mg ao dia ou clopidogrel 75 mg ao dia. Inicialmente desenhado para envolver 4.500 pacientes, apresentou baixa inclusão, contemplando 1587 pacientes (540 para varfarina, 523 para aspirina, e 524 para clopidogrel). Não se observou diferença significativa entre os grupos para o objetivo primário de morte de todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal. O grupo varfarina apresentou menor número de AVC que os grupos clopidogrel e aspirina, contudo, ao incluir as hemorragias intracranianas ocorridas, o benefício da varfarina não se sustentou. Outra vez, o uso da aspirina mostrou maior taxa de hospitalização e piora da IC.

O estudo WARCEF[26] randomizou 2305 pacientes com FEVE ≤ 35% para receberem aspirina ou varfarina. Não houve diferença entre os grupos quanto ao objetivo primário composto de morte, AVC isquêmico ou hemorragia intracerebral. Não foi observada piora da IC e maior taxa de hospitalização relacionada ao uso da aspirina, contrapondo-se aos dados dos estudos WASH e WATCH.

Meta-análise desses estudos[27] não mostrou diferença significativa entre varfarina e aspirina para o objetivo composto de morte ou AVC, nem para morte de todas as causas. Os eventos hemorrágicos maiores foram mais relacionados ao uso da varfarina, o que atenuou o benefício da redução de AVC isquêmico.

Diante desses dados, não há indicação de uso de anticoagulação oral ou antiagregação plaquetária rotineira, como prevenção primária de eventos tromboembólicos, em pacientes com IC em ritmo sinusal.

As Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia[17] recomendam o uso de anticoagulante antagonista da vitamina K na presença de trombos intracavitários (Classe I - nível de evidência C) e uso de aspirina na cardiomiopatia isquêmica com risco moderado a alto de evento coronariano, com risco reduzido de hospitalização por IC (Classe I - nível evidência A).

Miocardiopatia não compactada e eventos tromboembólicos

Descrita no início da década de 90, trata-se de doença genética heterogênea.

A miocardiopatia não compactada isolada do ventrículo esquerdo cursa com elevado risco de eventos tromboembólicos devido à presença de trabeculações ventriculares exuberantes e profundas que predispõem a estase intracavitária. Em metade dos casos, há também comprometimento do ventrículo direito[28].

O tratamento dessa doença difere pouco daquele aplicado à cardiomiopatia dilatada, exceto pela maior atenção aos riscos de morte súbita com implante precoce de cardiodesfibrilador nos pacientes com importante comprometimento sistólico e prevenção de eventos tromboembólicos com a anticoagulação[29].

A presença de FA eleva o risco substancialmente, sendo indicada a anticoagulação oral conforme escores de risco previamente discutidos (CHADS2/CHA2DS2VASs).

Nos pacientes em ritmo sinusal, muitos autores indicam anticoagulação com varfarina na presença de FEVE < 40%.

Doença de Chagas e eventos tromboembólicos

A morte súbita e a progressão da insuficiência cardíaca são as principais causas de morte na cardiopatia chagásica crônica. O AVC responde por 10 a 15% das mortes nesta fase da doença[30].

A FEVE rebaixada, alterações segmentares e a presença de aneurisma apical estão relacionados a maior risco de morte e ventos embólicos em uma revisão sistemática com 4277 pacientes[31].

Um escore de risco para eventos embólicos cerebrais foi desenvolvido especificamente para doença de Chagas pela Fundação Osvaldo Cruz-Instituto de pesquisa clínica Evandro Chagas[32]. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo soma 2 pontos. Aneurisma apical, alteração da repolarização ventricular e idade superior a 48 anos somam 1 ponto cada. A utilização de anticoagulação com varfarina deve ser considerada nos indivíduos com 4 a 5 pontos. Em pacientes com 3 pontos, pode-se utilizar varfarina ou aspirina, naqueles com 2 pontos o uso de aspirina ou nenhuma profilaxia pode ser considerado.

As recomendações das Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia[17] consideram os escores CHADS2/CHA2DS2VASc úteis nos pacientes em ritmo de FA, tornando a presença de disfunção sistólica com FA ou escore > 2 indicação classe I com nível de evidência C para o uso de anticoagulação oral. Presença de trombose mural e eventos embólicos prévios também têm recomendação Classe I com nível de evidência C. A presença de aneurisma de ponta do ventrículo esquerdo sem trombose tem recomendação classe IIb com nível de evidência C e um escore da IPEC/FIOCRUZ ≥ 3 recebe recomendação IIb com nível de evidência B.

O uso de antiagregantes plaquetários na doença de Chagas tem recomendação IIa na presença de FA com escore CHADS 1 ponto (nível de evidência C) e IIb se o escore FIOCRUZ for maior ou igual a 2 (nível de evidência B).

Utilização de novos anticoagulantes na IC

Estes novos fármacos foram testados apenas no contexto da IC associada à FA.

O estudo ROCKET utilizou um inibidor direto do fator X ativado, a rivaroxabana. Neste estudo, 62% dos pacientes eram portadores de IC e a rivaroxabana não foi inferior à varfarina[4].

A dabigatrana, um inibidor competitivo da trombina, foi testado no estudo RE-LY que incluiu 18.113 pacientes com FA, dos quais 5.793 apresentavam IC. Pacientes com IC sintomáticos foram avaliados em subgrupo pré-especificado e as doses testadas de 110 mg e 150 mg 2x ao dia não foram inferiores ou superiores à varfarina para desfecho primário do estudo[5].

Outro fármaco, inibidor do fator X ativado, a apixabana, foi investigada em 18.201 pacientes portadores de FA no estudo ARISTOTLE, 6.451 portadores de IC. Os dados do estudo mostraram redução do desfecho primário de 1,6% para 1,27% (p = 0,01) e sangramento importante de 3,09% para 2,13% (p < 0,001). Na análise de subgrupo dos pacientes com IC, a apixabana não foi superior à varfarina[6].

As Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia[17] atentam para o fato da falta de estudos fase IV para definir segurança nessa população específica e também ao fato de não haver pacientes com doença de Chagas incluída nos principais estudos. A atenção à função renal e hepática deve ser redobrada para minimizar riscos hemorrágicos ao se utilizar esses novos fármacos.

Referências

1. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, et al.; ESC Task Force. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. Eur J Heart Fail. 2012;14(7):681-95. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs073
2. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. J Am Coll Cardiol. 1999;33(5):1424-6.
3. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 supl. 1):1-71.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. PMID: 21830957 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. PMID: 21870978 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039
7. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al.; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008;359(23):2456-67. PMID: 19001508 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805450
8. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al.; Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. Circulation. 2005;112(24):3738-44. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423
9. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study. JAMA. 1983;250(21):2942-6. PMID: 6227757 DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.1983.03340210040022
10. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. Am Heart J. 2006;152(1):102-9. PMID: 16824838 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.10.018
11. Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, Irokawa M, Nakayama T, Shimada K. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1995;25(7):1634-40. PMID: 7539015 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00049-A
12. Sbarouni E, Bradshaw A, Andreotti F, Tuddenham E, Oakley CM, Cleland JG. Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure. Am Heart J. 1994;127(3):607-12. PMID: 8122609 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(94)90670-X

13. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. Eur Heart J. 2005;26(1):65-9. PMID: 15615801 DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi001
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22(8):983-8. PMID: 1866765 DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983
15. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001;285(22):2864-70. PMID: 11401607 DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.22.2864
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137(2):263-72. PMID: 19762550 DOI: http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1584
17. Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2013;101(3Supl.3):1-93.
18. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK; HELAS Investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. Eur J Heart Fail. 2006;8(4):428-32. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.02.012
19. Falk RH, Foster E, Coats MH. Ventricular thrombi and thromboembolism in dilated cardiomyopathy: a prospective follow-up study. Am Heart J. 1992;123(1):136-42. PMID: 1729816 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(92)90757-M
20. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1981;47(3):525-31. PMID: 7468489 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(81)90534-8
21. Kyrle PA, Korninger C, Gössinger H, Glogar D, Lechner K, Niessner H, et al. Prevention of arterial and pulmonary embolism by oral anticoagulants in patients with dilated cardiomyopathy. Thromb Haemost. 1985;54(2):521-3. PMID: 4082088
22. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. J Am Coll Cardiol. 1997;29(5):1074-80. PMID: 9120162 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00019-3
23. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. N Engl J Med. 1997;336(4):251-7. PMID: 8995087 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199701233360403
24. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. Am Heart J. 2004;148(1):157-64. PMID: 15215806 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2004.03.010
25. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, et al.; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation. 2009;119(12):1616-24. PMID: 19289640 DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.801753
26. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al.; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med. 2012;366(20):1859-69. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1202299
27. Lee M, Saver JL, Hong KS, Wu HC, Ovbiagele B. Risk-benefit profile of warfarin versus aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm: a meta-analysis. Circ Heart Fail. 2013;6(2):287-92. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971697
28. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. J Am Coll Cardiol. 1999;34(1):233-40. PMID: 10400016 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00170-9
29. Stanton C, Bruce C, Connolly H, Brady P, Syed I, Hodge D, et al. Isolated left ventricular noncompaction syndrome. Am J Cardiol. 2009;104(8):1135-8. PMID: 19801037 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.062
30. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol. 2001;76(1):75-96. PMID: 11175486
31. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation. 2007;115(9):1101-8. PMID: 17339568 DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627265
32. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol. 2008;91(5):306-10. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008001700004

Terapia antitrombótica nas valvopatias

Descritores: doenças das valvas cardíacas, fibrinolíticos/uso terapêutico, prevenção de doenças, tromboembolia.

As valvopatias, principalmente na presença de fibrilação atrial, expõem a risco de fenômenos embólicos. Na eventual presença de próteses valvares, este risco pode ser ainda superior. A formação de trombos, compostos por fibrina e células presentes na circulação sanguínea, pode ocorrer em qualquer porção do sistema cardiovascular, incluindo veias, artérias, coração e microcirculação. A opção por uma terapia anticoagulante para a prevenção de um evento trombótico ou embólico deve ser baseada na avaliação particular do risco de um paciente e nos possíveis benefícios que a anticoagulação pode oferecer.

Portanto, a prevenção do tromboembolismo deve fazer parte do manejo dos pacientes portadores de doença valvar.

Considerações a respeito dos agentes anticoagulantes na doença valvar

Antagonistas da vitamina K

Os antagonistas da vitamina K são as medicações mais estudadas para a anticoagulação oral a longo prazo. O efeito anticoagulante dos antagonistas da vitamina K é mediado pela inibição da gama-carboxilização dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, resultando na síntese de proteínas biologicamente inativas.

O agente mais representativo dessa família e mais difundido na prática clínica é a varfarina. Sua administração deve ser acompanhada de um controle regular da coagulação, por meio do tempo de protrombina e da razão normalizada internacional (INR). No entanto, seu uso possui diversas dificuldades. Em primeiro, trata-se de uma medicação de faixa terapêutica bastante estreita, com grande variação individual da dosagem, de lento início de ação farmacológica e com interação medicamentosa com inúmeras famílias de medicações e com produtos alimentares. Isso faz com que em vários centros estudados a taxa de permanência dentro da faixa adequada de anticoagulação seja próxima a 55%[1,2]. Em segundo lugar, as consequências do insucesso da manutenção dentro da faixa terapêutica podem ser drásticas. O excesso de anticoagulação pode levar a distúrbios hemorrágicos, enquanto que, por outro lado, a falta de anticoagulação expõe o paciente aos riscos de um evento embólico.

Essas dificuldades foram amenizadas com a experiência na prática médica (a varfarina é certamente o anticoagulante mais utilizado) e com a formação de centros especializados de anticoagulação. Nesses locais, sua equipe assistencial, muitas vezes multiprofissional, é treinada e experiente na área de monitorização de anticoagulantes orais. Além disso, os pacientes recebem educação continuada a respeito do uso da varfarina, suas interações medicamentosas e alimentares, seus efeitos indesejáveis, seus riscos e benefícios, entre outras informações. Nesses centros, a manutenção do tratamento dentro da faixa terapêutica pode chegar a impressionantes 88%[3].

Descriptors: disease prevention, fibrinolytic agents/therapeutic use, heart valve diseases, thromboembolism.

Inibidores diretos da trombina e inibidor do fator Xa

Diante de toda dificuldade encontrada no uso dos inibidores da vitamina K, novos anticoagulantes de uso oral surgiram como opção para pacientes que necessitam de um tratamento antitrombótico. Suas principais vantagens são não necessitarem de ajustes regulares baseados no monitoramento do INR ou coleta de exames. Além disso, possuem menor interação medicamentosa e alimentar.

Dentre os agentes estudados e aprovados para uso na prevenção de embolia em pacientes com fibrilação atrial, estão: apixaban, dabigatran e rivaroxaban. O primeiro é um inibidor direto da trombina, enquanto os demais são inibidores do fator Xa. A maior parte, mas não todas as pesquisas envolvendo o uso desses agentes, excluiu pacientes portadores de próteses valvares, estenose mitral e descompensação da doença valvar com perspectiva de necessidade de cirurgia em um futuro próximo. O estudo RE-LY excluiu portadores de próteses valvares e de lesão valvar hemodinamicamente importante[4]. No estudo ROCKET, pacientes com estenose mitral significativa ou próteses valvares não foram incluídos[5]. Por fim, no estudo ARISTOTLE portadores de estenose mitral moderada ou importante ou de próteses mecânicas foram excluídos[6]. Assim, dabigatran, rivaroxaban e apixaban foram indicados especificamente para o tratamento antitrombótico da fibrilação atrial de origem não valvar.

A única medicação que teve seu efeito estudado em portadores de próteses valvares foi a dabigratana[7]. Seus efeitos foram comparados ao uso da varfarina, em pacientes portadores de próteses mecânicas mitrais ou aórticas. Esse estudo foi interrompido precocemente, após 252 pacientes incluídos, devido ao excesso de eventos trombóticos e sangramentos no grupo que recebeu dabigratana. A agência que regula o uso de medicações nos Estados Unidos da América não aprova o uso da dabigratana para pacientes portadores de doença valvar e contraindica seu uso naqueles com prótese valvar mecânica.

Com base nessas informações, os novos agentes anticoagulantes orais não devem ser prescritos para pacientes portadores de algumas condições valvares específicas. Os antagonistas da vitamina K são os únicos anticoagulantes orais aprovados para anticoagulação em longo prazo em pacientes com valvopatia importante com perspectiva de tratamento cirúrgico, próteses mecânicas ou biológicas ou estenose mitral hemodinamicamente significativa.

Heparinas

A heparina não fracionada (HNF) é um inibidor indireto da trombina. Se liga à antitrombina III e aumenta a capacidade deste cofator em inativar a trombina, fator Xa e, numa menor intensidade, os fatores XIIa, XIa e IXa. A monitorização do

efeito anticoagulante é realizada por meio da determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Em geral, o TTPA ideal é de 1,5 a 2,5 vezes o valor do controle ou do limite superior da normalidade. No entanto, a adequação da dose da HNF é de difícil realização e em até 50% dos pacientes em terapia intravenosa o TTPA ideal não é atingido nas primeiras 24 horas. Seu uso é exclusivamente injetável e, quando se necessita de um efeito terapêutico, é feito rotineiramente endovenoso. Habitualmente, se inicia o tratamento com uma dose de ataque de 60 a 80 U por quilo, seguida por manutenção de ao redor de 12 U por quilo por hora. Deve-se coletar o TTPA cerca de 6 horas após o início da infusão e ajustar a velocidade de infusão de acordo com o resultado.

Assim como a HNF, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) também se liga à AT III, inativando o fator Xa. Sua melhor biodisponibilidade faz com que seu uso não necessite de controle rotineiro do efeito anticoagulante. Habitualmente, duas doses diárias aplicadas de modo subcutâneo são suficientes para uma anticoagulação eficaz. Com isso, dentre os agentes injetáveis, tornou-se a primeira escolha, tanto pela sua eficácia quanto por sua praticidade na aplicação.

Na prática, devido ao uso exclusivamente injetável, essas medicações habitualmente não são utilizadas de forma continuada. Sua utilidade se concentra nos pacientes internados em ambiente hospitalar, principalmente no período próximo ao da realização de procedimentos invasivos.

Anticoagulação na doença valvar

Fibrilação atrial e doença valvar

A prevenção de fenômenos embólicos em pacientes valvopatas, particularmente naqueles com estenose mitral ou fibrilação atrial, é um aspecto de suma importância no tratamento clínico. As consequências de um evento embólico podem ser devastadoras e podem ocorrer até mesmo em pacientes previamente assintomáticos. Esses pacientes devem ser avaliados quanto à necessidade de uso uma estratégia de redução de risco tromboembólico por meio da anticoagulação.

Os pacientes portadores de disfunção valvar mitral, estenose ou insuficiência, em ritmo sinusal e sem evidência de evento tromboembólico prévio, habitualmente, não necessitam de prevenção medicamentosa. Por outro lado, o valvopata portador de fibrilação atrial, trombo atrial esquerdo ou evento tromboembólico prévio deve ser candidato ao uso de anticoagulantes.

A doença valvar se caracteriza pela presença de um risco aumentado de fenômenos embólicos, principalmente na vigência de fibrilação atrial. Esta arritmia, por sua vez, muitas vezes faz parte da evolução das valvopatias. As dilatações e hipertrofias das câmaras cardíacas decorrentes das alterações estruturais impostas pela desadaptação hemodinâmica favorecem um desarranjo elétrico dos átrios e, consequentemente, a fibrilação atrial. Desse modo, a associação entre doença valvar e fibrilação atrial faz parte da prática cotidiana da cardiologia. Certamente, quanto mais acentuada e maior o tempo de evolução da doença valvar, maior será a alteração estrutural e, portanto, maior a chance de ocorrer a arritmia. Estudos de pacientes portadores de doença reumática acompanhados clinicamente descrevem uma incidência de fibrilação atrial que chega a 30 a 40%[8,9]. Na presença de insuficiência mitral por rotura de cordoalha, a fibrilação atrial ocorre em 18% e 48% dos pacientes em 5 e 10 anos, respectivamente[10]. Um risco ainda maior foi encontrado naqueles com idade superior a 65 anos, portadores de insuficiência mitral e dilatação do átrio esquerdo. Nesse caso, quando acompanhados por 10 anos, a fibrilação atrial foi observada em 75% dos pacientes[10].

Dentre as valvopatias, a lesão da valva mitral está mais frequentemente associada à fibrilação atrial devido à grande sobrecarga imposta ao átrio esquerdo. Na estenose mitral, condição associada a um grande aumento do volume atrial esquerdo e à lentidão do fluxo sanguíneo nessa câmara, a presença de trombo intracavitário é descrita mesmo na ausência de fibrilação atrial. A presença de trombo em átrio esquerdo se mostrou uma vez e meia mais frequente nos pacientes portadores de estenose mitral em relação àqueles com refluxo mitral[11]. Por outro lado, os portadores de valvopatia aórtica isolada apresentam menor frequência dessa arritmia, sendo infrequente, sobretudo naqueles sem disfunção do ventrículo esquerdo[9].

Importante citar que a ocorrência de fibrilação atrial está independentemente associada ao aumento do risco de evolução adversa em pacientes portadores de valvopatias. O incremento da mortalidade está, em grande parte, relacionado ao maior risco de acidente vascular cerebral[10,12]. Portanto, o portador de doença valvar significativa tem alto risco de eventos tromboembólicos. Vale ressaltar que os principais escores de risco como o CHADS 2 e o CHADS-VASC foram desenvolvidos para pacientes com fibrilação atrial de origem não valvar. Portanto, os pacientes com doença valvar, particularmente aqueles com estenose mitral, doença reumática e prótese valvar, não devem ser avaliados por esses escores. Na presença de fibrilação atrial, esses pacientes devem ser tratados com anticoagulação para a prevenção de eventos tromboembólicos, exceto haja contraindicação.

Anticoagulação nas próteses valvares mecânicas

O uso de anticoagulantes nos pacientes portadores de próteses mecânicas está bem estabelecido. Além da trombogenicidade do material protético, as valvas mecânicas possuem condições de fluxo especiais, com regiões de baixo fluxo entre seus componentes, assim como áreas de alto estresse de cisalhamento, que podem provocar a ativação plaquetária, podendo levar à trombose da prótese e eventos embólicos. A incidência de trombogênese na posição aórtica é menor do que mitral (12% *versus* 22%) em razão da maior pressão do fluxo de sangue sobre a superfície valvar, reduzindo o depósito de fibrina[13].

De um modo geral, há concordância entre as diretrizes de diferentes organizações a respeito da necessidade da anticoagulação para os pacientes portadores de próteses valvares mecânicas[14-16]. As recomendações aderem na indicação de continuada anticoagulação e na variação da sua intensidade de acordo com o tipo de prótese, sua posição e outros fatores de risco adicionais como a presença de fibrilação atrial, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, antecedente de tromboembolismo e estados de hipercoagulação. Por outro lado, algumas diferenças surgem na indicação do uso associado de AAS, recomendado na diretriz norte-americana em pacientes com baixo risco de sangramento[16], mas não na diretriz brasileira[14] e na europeia[15] (exceção feita aos portadores de doença aterosclerótica concomitante).

Para os pacientes portadores de prótese mecânica na posição aórtica sem outros fatores de trombogenicidade, as diretrizes concordam com a indicação do uso de um antagonista da vitamina K com INR alvo de 2,5 (entre 2,0 e 3,0).

Em pacientes portadores de prótese mecânica mitral ou naqueles com prótese aórtica com fator de risco trombogênico (fibrilação atrial, disfunção ventricular esquerda, evento trombótico prévio ou estado de hipercoagulação), o INR alvo deve ser de 3,0 (entre 2,5 e 3,5).

O período de maior risco para eventos tromboembólicos ocorre no primeiro mês após o implante da prótese e a anticoagulação deve ser iniciada assim que as condições clínicas no pós-operatório permitam. Isso geralmente ocorre a partir do segundo dia pós-operatório e é realizado, inicialmente, com o uso de heparina (fracionada ou não) em doses terapêuticas. Ainda no ambiente hospitalar, deve ser iniciado o uso de antagonistas da vitamina K. A associação entre o anticoagulante oral e a heparina em dose terapêutica deve ser mantida até que se alcance um INR seguro, de 1,8 para aqueles de menor risco ou de 2,2 naqueles com maior risco trombogênico.

Como já foi dito anteriormente, o uso de novos anticoagulantes esteve associado a maior incidência de eventos trombóticos. Desse modo, nos portadores de próteses mecânicas, essas medicações não têm seu uso recomendado.

Anticoagulação nas próteses biológicas

Uma das vantagens do uso de biopróteses é sua menor trombogenicidade. No entanto, alguns autores consideram os primeiros 3 meses após a cirurgia como um período de maior risco, devido aos pontos de sutura e tecidos ainda não endotelizados. Pelas evidências disponíveis, o uso de anticoagulação nesse período em pacientes com prótese biológica e sem outras indicações de anticoagulação ainda é incerto. Isso acaba por refletir nas recomendações das diretrizes que diferem de forma clara a este respeito. A diretriz da Sociedade Americana de Cardiologia[16], nos primeiros 3 meses após o implante de próteses biológicas, recomenda o uso de anticoagulação na posição mitral e sugere sua consideração para posição aórtica. A diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia orienta a anticoagulação com antagonistas da vitamina K para aqueles com próteses mitral e tricúspide, enquanto a aspirina é recomendada nos pacientes com prótese aórtica[15]. Por fim, a Sociedade Brasileira de Cardiologia, baseada na baixa incidência de eventos tromboembólicos nesse período, não recomenda o uso de anticoagulação de forma indiscriminada, deixando apenas para aqueles com outra indicação para seu uso, como os portadores de fibrilação atrial[14].

Cuidados perioperatórios

A terapia anticoagulante no paciente portador de valvopatia e fibrilação atrial ou de prótese mecânica é realizada por tempo indefinido. Eventualmente, o paciente está sujeito ao surgimento de situações que necessitem de procedimentos invasivos, e a manutenção ou não da anticoagulação deve ser avaliada. Anualmente, cerca de 10% da população que faz uso de agentes antitrombóticos é submetida a procedimentos cirúrgicos ou invasivos que necessitam da suspensão temporária dessa terapia[17]. A decisão sobre a melhor estratégia antitrombótica no período próximo a procedimentos invasivos deve levar em consideração o risco de sangramento caso o tratamento seja mantido *versus* o risco trombótico da suspensão da terapia. Em geral, um indivíduo que será submetido a um procedimento de baixo risco de sangramento pode continuar a terapia antitrombótica, principalmente se for considerado um paciente de alto risco trombótico. Seguindo esse raciocínio, a Diretriz Brasileira de Valvopatia sugere que para procedimentos de baixo risco de sangramento (inferior a 0,2%) ou naquelas nos quais a hemostasia mecânica é eficaz, tais como a exodontia de até 2 dentes, remoção de catarata e pequenas cirurgias de pele, não há necessidade de suspensão do anticoagulante oral[14]. Nessa situação, um valor de INR entre 2,0 e 2,5 nas 24 horas antes liberam a realização do procedimento.

A decisão fica mais complicada quando os pacientes de risco trombótico moderado a alto, como habitualmente são os valvopatas e portadores de prótese, principalmente as mecânicas, vão ser submetidos a procedimentos de alto risco de sangramento. Para a decisão mais apropriada, devemos levar em consideração a avaliação do risco trombótico do paciente, o risco de sangramento perioperatório, os conceitos da ponte de heparina e o momento ideal para a suspensão e reinício da terapia antitrombótica.

Definição do risco trombótico

O risco de evento trombótico perioperatório é extrapolado do risco que ocorre fora desse período. Para os pacientes portadores de fibrilação atrial de origem não valvar, os escore $CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc são capazes de estimar o risco trombótico. Já a fibrilação atrial de origem valvar não se encaixa nesses escores. A existência de doença valvar significativa, prótese mecânica ou cirurgia mitral prévia é considerada como uma situação de maior risco trombótico. No paciente portador de prótese mecânica, há certa discordância entre as recomendações sugeridas pelas diferentes diretrizes. Enquanto a revisão brasileira sugere que todos pacientes com

próteses mecânicas sejam considerados como de alto risco trombótico[14], as recomendações das diretrizes norte-americana e europeia sugerem uma avaliação da posição da prótese e de presença de ouros fatores trombogênicos como a fibrilação atrial, disfunção ventricular esquerda e evento trombótico prévio[15,16]. Nessas últimas diretrizes, um paciente portador de prótese mecânica em posição aórtica, sem outros fatores trombogênicos, pode ser considerado como de baixo risco trombótico. Por outro lado, caso possua fatores trombogênicos, ou seja, portador de prótese mecânica em posição mitral, deve ser considerado de alto risco trombótico.

Ponte de heparina

De uma forma geral, pacientes de baixo risco trombótico com programação de procedimentos cirúrgicos de alto risco de sangramento não se beneficiam do uso de ponte de heparina. Nesse caso, 5 dias antes do procedimento proposto, deve-se suspender o anticoagulante oral e não se necessita de uma terapia adjuvante. Inversamente, para pacientes portadores de alto risco trombótico com programação de procedimento de alto risco de sangramento perioperatório recomenda-se o uso da ponte de heparina. A ponte de heparina visa fornecer proteção antitrombótica no período em que o INR não se encontrar num valor eficaz. Desse modo, se recomenda inicialmente a suspensão da varfarina 5 dias antes do procedimento. Após 2 dias, deve-se iniciar o uso de HNF por via intravenosa ou HPBM em doses terapêuticas. A dose da HNF deverá ser ajustada para um valor de TTPA de 1,5 a 2,0. A suspensão da heparina antes do procedimento deverá ser realizada de acordo com sua meia vida. A HNF deverá ser suspensa de 4 a 6 horas antes do procedimento, enquanto a última dose de HBPM deverá ser aplicada 24 horas antes do horário programado da cirurgia.

Após a realização do procedimento, a HNF ou a HBPM deve ser reiniciada o mais breve possível, desde que se considere o risco de sangramento e a adequação da hemostasia cirúrgica. Após pequenos procedimentos invasivos e com hemostasia adequada, o uso de heparina pode ser sugerido após 12 a 24 horas. Nos casos com maior risco de sangramento pós-operatório, se preconiza que o intervalo até o uso de heparina deve ser de 48 a 72 horas.

O retorno do anticoagulante oral deve ser realizado o mais precoce possível e em comum acordo com o cirurgião. Habitualmente, esse anticoagulante pode ser utilizado cerca de 24 horas após o procedimento. A associação entre heparina e anticoagulante oral deve ser mantida até que se alcance um INR terapêutico, a partir de quando a heparina pode ser suspensa.

Referências

1. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4(1):22-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957738
2. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J Manag Care Pharm. 2009;15(3):244-52.
3. Wieloch M, Själander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA. Eur Heart J. 2011;32(18):2282-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr134
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. PMID: 21830957 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(1):981-92. PMID: 21870978
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al.; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206-14. PMID: 23991661 DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300615
8. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. Ann Intern Med. 1960;52:741-9. PMID: 14439687 DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-52-4-741
9. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Celreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. Am J Cardiol. 1996;77(1):96-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)89145-X
10. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. J Am Coll Cardiol. 2002;40(1):84-92. PMID: 12103260 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01922-8
11. Beppu S. Hypercoagulability in the left atrium: Part I: Echocardiography. J Heart Valve Dis. 1993;2(1):18-24.
12. Abernathy WS, Willis PW 3rd. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. Cardiovasc Clin. 1973;5(2):131-75.
13. Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, Deykin D, Lau J. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a metaanalysis. Am Heart J. 1995;130(3 Pt 1):547-52. PMID: 7661074 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(95)90365-8
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Bacelar AC, Lopes AS, Fernandes JR, Pires LJ, Moraes RC, Accorsi TA, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/. I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. Arq Bras Cardiol.2011;97(5 supl.1):1-67.
15. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-96.
16. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):e57-185.
17. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al.; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy And Prevention Of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;(2Suppl):e326S-50S. DOI: http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2298