

Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo

Complications of anticoagulant therapy with warfarin in patients with peripheral vascular disease: a cohort prospective study

Fernada Cardoso Santos¹, Francisco Humberto de Abreu Maffei², Lidia Raquel de Carvalho³, Izoete Aparecida Tomazini-Santos⁴, Mariangela Gianini⁵, Marcone Lima Sobreira⁶, Paulo Eduardo Arbex⁷, Ana Paula Mórbio⁸

Resumo

Objetivo: Estudar prospectivamente a frequência de complicações em pacientes tratados com warfarina e acompanhados no Ambulatório de Anticoagulação da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista.

Métodos: Pacientes sorteados entre os agendados para consulta de junho de 2002 a fevereiro de 2004. Na primeira consulta, foi preenchida ficha com dados de identificação e clínicos. A cada retorno, ou quando o paciente procurou o hospital por intercorrência, foi preenchida ficha com a razão normatizada internacional, existência e tipo de intercorrência e condições de uso dos antagonistas da vitamina K.

Resultados: Foram acompanhados 136 pacientes (61 homens e 75 mulheres), 99 com tromboembolismo venoso e 37 com doença arterial; 59 pacientes eram de Botucatu, e 77, de outros municípios. Foram registradas 30 intercorrências: nove não relacionadas ao uso da warfarina e 21 complicações hemorrágicas (38,8 por 100 pacientes/ano). Uma hematemese foi considerada grave (1,9 por 100 pacientes/ano). As demais foram consideradas moderadas ou leves. Não houve óbitos, hemorragia intracraniana ou necrose cutânea. A única associação significativa foi da frequência de hemorragia com nível médio de razão normatizada internacional.

Conclusão: Nossos resultados mostram a viabilidade desse tratamento em pacientes vasculares em nosso meio, mesmo em população de baixo nível socioeconômico, quando tratados em ambulatório especializado.

Palavras-chave: Anticoagulantes, warfarina, efeitos adversos, doenças vasculares, trombose venosa, embolia pulmonar.

Abstract

Objective: To prospectively study the frequency of complications in patients treated with warfarin followed at Botucatu Medical School.

Methods: Patients randomly selected among those with appointments scheduled from June 2002 to February 2004. At the first appointment, a protocol was filled with identification and clinical data. At every return or when the patient went to the hospital due to clinical events, another form was filled with the international normalized ratio, existence and type of clinical event and the conditions of use of vitamin K antagonists.

Results: A total of 136 patients (61 men and 75 women), were followed; 99 patients with venous thromboembolism and 37 with arterial disease; 59 were from Botucatu and 77 were from other municipalities. Thirty clinical events were registered: nine of them were not related to the use of warfarin and 21 were hemorrhagic complications (38.8 per 100 patients-year). One hematemesis was considered severe (1.9 per 100 patients-year). The others were considered moderate or mild. There were no deaths, intracranial hemorrhage or cutaneous necrosis. The only significant association was frequency of hemorrhage and average international normalized ratio level.

Conclusion: Our results demonstrate the feasibility of this treatment in vascular patients in our country, even in socially and economically poor populations, when treated in specialized clinics.

Key words: Anticoagulants, warfarin, adverse effects, vascular diseases, venous thrombosis, pulmonary embolism.

1. Biomédica. Mestre em Bases Gerais da Cirurgia, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP.
2. Coordenador, Grupo de Pesquisa em Trombose e Hemostasia, Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês, Botucatu, SP. Professor, Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.
3. Doutora. Professora assistente, Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.
4. Doutora. Bióloga-chefe, Laboratório de Hemostasia, Hemocentro, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.
5. Doutora. Professora assistente, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.
6. Médico, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.
7. Mestre. Professor assistente, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.
8. Pós-graduanda, Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.

Trabalho apresentado no 36º Congresso Brasileiro de Angiologia e Cirurgia Vascular, realizado em Porto Alegre, no período de 4 a 8 de setembro de 2005.

Conflito de interesse: Fernanda Cardoso Santos recebeu bolsa de Mestrado da CAPES durante a realização deste trabalho.

Artigo submetido em 04.05.06, aceito em 11.09.06.

Introdução

A utilidade dos antagonistas da vitamina K (AVK) foi estabelecida há mais de meio século para uma variedade de condições em trabalhos experimentais e ensaios clínicos, sendo hoje de uso universal. Vários estudos demonstraram que a utilização da anticoagulação no tromboembolismo venoso (TEV) diminuiu a recorrência tanto da trombose venosa profunda (TVP) como da embolia pulmonar (EP)^{1,2}. Os AVK são utilizados também para prevenir a embolia arterial sistêmica em pacientes com válvulas cardíacas ou fibrilação atrial^{1,3}, o acidente vascular cerebral^{1,4}, o infarto recorrente¹ e a retrombose em pacientes submetidos à embolectomia ou trombectomia arterial, arterioplastias, endarterectomias e enxertos arteriais e venosos⁵.

O efeito terapêutico dos AVK varia de indivíduo para indivíduo, dependendo de fatores genéticos e ambientais, que influenciam sua absorção, farmacocinética e farmacodinâmica¹.

Os fatores genéticos incluem mutações no gene da enzima do citocromo P450 2C9, que podem reduzir as necessidades de warfarina em seus portadores^{6,7}, e a mutação do gene do fator IX, que pode aumentar o risco de sangramento quando do uso dos AVK^{7,8}. Há, ainda, uma resistência de origem genética à warfarina, que pode aumentar a necessidade de suas doses em até 20 vezes, para que se alcance o efeito anticoagulante desejado^{9,10}.

Muitas medicações interagem com a warfarina potencializando ou reduzindo seu efeito^{1,8}, e a atividade anticoagulante depende também do tipo de dieta utilizada pelo paciente, se mais ou menos rica em vitamina K¹¹.

Esses fatos obrigam a um controle terapêutico rigoroso, com correção da dose do anticoagulante de acordo com o tempo de protrombina, devendo ser realizado com a utilização de tromboplastinas com índice de sensibilidade próximo ao do padrão internacional e expresso pela razão normatizada internacional (RNI)¹².

O acompanhamento de pacientes em clínicas especializadas, principalmente em grandes hospitais comunitários, parece melhorar a eficácia e segurança do tratamento anticoagulante¹³⁻¹⁶.

As complicações mais importantes e freqüentes que podem ocorrer com o uso dos AVK são as hemorragias^{1,8,17,18}, que podem ter relação com o valor da RNI¹⁹. Estudos prospectivos, que avaliaram complica-

ções hemorrágicas da anticoagulação oral, mostraram freqüência de sangramentos considerados maiores, de 0,4 a 12%¹⁸. Com menor freqüência, pode ocorrer a necrose de pele e subcutânea, que está presente em cerca de 0,01 a 0,1%^{18,20,21}. Outras reações adversas incluem reações de hipersensibilidade, icterícia colestática, hepatite, vasculites, náuseas e vômitos, diarreia, alopecia, etc^{1,8,18}. Também computado como complicação é o desenvolvimento de uma nova trombose ou retrombose na vigência do tratamento, o que pode ocorrer nos casos de TEV com uma freqüência de 3 a 15%²².

O tratamento de populações de baixo nível socioeconômico com AVK tem sido visto como um desafio, sendo mesmo contra-indicado por alguns autores. Isso se dá pela dificuldade de aderência desses pacientes ao tratamento, que seria agravada nos casos em que existe dificuldade geográfica de acesso ao local de atendimento, fatores que poderiam aumentar a freqüência de complicações²³. Os trabalhos retrospectivos indicam a viabilidade desse tratamento em nosso meio^{13,24,25}. Não temos, entretanto, conhecimento de trabalho prospectivo estudando as complicações dos anticoagulantes orais, especialmente em populações com essas características.

O objetivo do presente trabalho foi estudar prospectivamente a freqüência de complicações durante o tratamento anticoagulante com AVK em pacientes portadores de doença vascular periférica, acompanhados no Ambulatório de Anticoagulação da Faculdade de Medicina de Botucatu (AAFMB) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), e compará-la com dados da literatura internacional, a fim de avaliar a viabilidade desse tratamento em nosso meio.

Métodos

Foram estudados 136 pacientes portadores de doença vascular, arterial ou venosa, acompanhados no AAFMB, entre julho de 2002 e fevereiro de 2004. Os casos de doença arterial incluíam pacientes com oclusão arterial aguda, tratados clinicamente ou submetidos à embolectomia ou trombectomia e mantidos permanentemente anticoagulados, e pacientes submetidos a outras cirurgias arteriais e que, a critério do cirurgião, deveriam ser mantidos anticoagulados. Os casos venosos eram de trombose venosa e/ou EP confirmados objetivamente. O anticoagulante utilizado foi a warfarina (ou varfarina) sódica (Marevan[®] ou Coumadin[®]), que era fornecida para os pacientes em quantidade suficiente para durar até o retorno seguinte.

Um dia antes ou na manhã da realização das consultas, os pacientes foram sorteados entre os previamente agendados, excluindo os já anteriormente colocados no trabalho ou os que não aceitaram participar do trabalho. Na primeira consulta, foi explicada ao paciente a finalidade do trabalho e solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. A seguir, foi preenchida a ficha com dados de identificação e clínicos, incluindo indicação do tratamento anticoagulante e faixa de RNI desejada.

As consultas eram realizadas por um médico assistente ou residente de cirurgia vascular, de acordo com a rotina do serviço, sendo feita correção da dose do AVK quando a RNI estava acima ou abaixo da faixa desejada, em geral entre 2 e 3, utilizando-se vitamina K oral se julgado necessário. A RNI foi determinada utilizando o aparelho Thrombolyzer Compact 5 com reagente Simplastin Excel S® (Biomerieux).

Não houve interferência na conduta médica dos doentes, porém a pesquisadora responsável pelo preenchimento das fichas complementou a orientação e esclareceu dúvidas sobre o tratamento e/ou sobre a medicação usada, quando solicitado pelo paciente.

A faixa de RNI considerada como adequada para análise no presente estudo foi de 1,8 a 4,0. A cada retorno, ou quando o paciente procurou o hospital por qualquer intercorrência, foi preenchida a ficha de acompanhamento com a RNI, dose de AVK, outros medicamentos utilizados, alterações no hábito alimentar, ingestão de bebidas alcoólicas e existência e tipo de intercorrência.

Como intercorrências, foram registrados: qualquer alteração de saúde não existente no início do tratamento anticoagulante, sangramentos, sintomas de TVP e/ou EP, sintomas de nova oclusão arterial, sintomas de hipersensibilidade, necrose cutânea ou alopecia.

O sangramento foi classificado como:

- Grave: em caso de óbito, quando exigisse internação, suspensão definitiva da medicação, transfusão sanguínea ou quando ocorresse hemorragia cerebral, retroperitoneal ou gastrointestinal.
- Moderado: hematúria macroscópica, sangramento retal ou genital e epistaxe, desde que não levassem a situações classificadas como graves.
- Leve: equimose ou hematoma subcutâneo pequeno, epistaxe ou sangramento gengival, apenas referidos no retorno.

Nos casos de pacientes que não comparecessem no dia previsto ou até 2 semanas após essa data, pretendia-se entrar em contato telefônico para verificar a causa da ausência e agendar nova consulta, providência que não se mostrou necessária.

O tamanho da amostra foi definido considerando-se percentuais de incidência de complicações citados na literatura e o número de pacientes atendidos no AA-FMB durante o ano, utilizando-se o nível de 5% de significância e uma precisão de 5%, sendo determinado em, no mínimo, 136 pacientes. A frequência de eventos foi calculada para eventos/100 pacientes/ano. Para variáveis quantitativas, utilizou-se o teste *t* de Student, e para variáveis qualitativas, o teste qui-quadrado.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.

Resultados

Foram estudados 136 pacientes, 75 (55,1%) do sexo feminino e 61 (44,9%) do sexo masculino. Destes, 59 eram da cidade de Botucatu, e 77, de outros municípios. A média de idade foi de 56 (\pm 12,4) anos (22-79 anos). Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a faixa etária, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição por faixa etária do grupo de pacientes com doença vascular periférica tratados com antagonista da vitamina K

Faixa etária	n	Porcentagem
20-40 anos	13	9,6
40-60 anos	67	49,3
> 60 anos	56	41,2
Total	136	100

A distribuição do diagnóstico com relação ao sexo dos pacientes encontra-se na Tabela 2.

Do total de pacientes, 78 foram tratados por um período igual ou maior que 6 meses, e 58, entre 3 e 6 meses. O número total de retornos foi de 2.170, com uma média de 15,9 retornos por paciente.

Tabela 2 - Distribuição do grupo de pacientes com doença vascular periférica, tratados com antagonista da vitamina K, segundo o sexo e a doença que levou ao tratamento anticoagulante

Diagnóstico	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
EP	13 (61,9%)	8 (38,1%)	21
DA	15 (40,5%)	22 (59,5%)	37
TVP	47 (60,3%)	31 (39,7%)	78
Total	75	61	136

DA = doença arterial; EP = embolia pulmonar; TVP = trombose venosa profunda.

A RNI média foi de $2,64 \pm 0,45$, não havendo diferença estatística entre sexos, diferentes faixas etárias ou tipo de doença de base.

Oito pacientes apresentaram intercorrências não relacionadas ao uso de anticoagulante oral, não levando a alteração no tratamento anticoagulante (Tabela 3).

O número total de complicações hemorrágicas foi de 21 (15,4%), equivalente a 38,8 por 100 pacientes/ano, sendo uma considerada grave (0,73%), ou 1,9 por 100 pacientes/ano. As demais enquadraram-se nas cate-

gorias moderada e leve. A frequência e os tipos de hemorragia encontram-se na Tabela 4.

Não houve diferença estatística quanto à frequência de hemorragia com relação ao sexo, faixa etária, tipo de doença e dose média de warfarina, porém houve relação entre a RNI média e a frequência de hemorragia (Tabela 5).

Um paciente (0,7%), com história anterior de úlcera gastroduodenal, teve episódio hemorrágico (hematêmese), que foi considerado grave, e para o qual

Tabela 3 - Intercorrências não relacionadas ao uso do anticoagulante oral do grupo de pacientes com doença vascular periférica tratados com antagonista da vitamina K

Intercorrência	Frequência	Porcentagem
Chagas + bronquite	1	0,7
Diabetes	1	0,7
Edema de membro inferior direito	1	0,7
Edema de membro inferior esquerdo	2	1,5
Sinusite	1	0,7
Pneumonia	1	0,7
Dor nas costas	1	0,7
Nega intercorrências	128	94,3
Total	136	100%

Tabela 4 - Frequência dos tipos de hemorragia e percentagem em relação ao número total de pacientes com doença vascular periférica tratados com antagonista da vitamina K

Sangramento	Intercorrência	Frequência	Percentagem
Leve	Hematoma	4	2,9
	Epistaxe	8	5,9
	Equimose	6	4,4
Moderado	Hematúria	2	1,5
Grave	Hematêmese	1	0,7
	Total	21	15,4%

foram necessárias internação e suspensão do anticoagulante. Não foi necessária, porém, reposição sangüínea. A RNI desse paciente estava dentro da faixa terapêutica.

Nos pacientes estudados durante o período, nenhum caso de retrombose foi identificado. Os edemas encontrados durante o seguimento eram residuais e se mantinham desde o quadro agudo de trombose.

Uma paciente teve suspeita de alergia pela warfarina, que, entretanto, foi depois demonstrado ser devida a uso de um antiinflamatório. Não foram verificadas outras complicações, como necrose cutânea, alopecia, etc.

Discussão

O principal risco da anticoagulação oral é a hemorragia^{1,26,27}. Em nosso estudo, foram observados 15,4%

(38,8 por 100 pacientes/ano) de eventos hemorrágicos nos 136 pacientes acompanhados, sendo a grande maioria destes de intensidade leve (13,2%) ou moderada (2,2%). Um caso apenas (0,7%), de hemorragia gastrointestinal, foi considerado grave, para o qual foi necessária internação do paciente.

A incidência de complicações hemorrágicas não é homogênea na literatura^{1,18,27}. Para o TEV, a incidência de episódios de sangramento maior varia de 0,4 a 12,8%, sendo a maioria dos dados tirados de trabalhos prospectivos em que a warfarina foi comparada com diferentes tipos e regimes de heparinas de baixo peso molecular^{18,27,28}.

Alguns trabalhos comparam também os resultados e complicações dos AVK usados em período curto e longo após episódio de TEV. Metanálises desses resultados mostraram sangramento maior em

Tabela 5 - Relação entre RNI média e dose média da medicação e frequência de hemorragia em pacientes com doença vascular periférica tratados com antagonista da vitamina K

Hemorragia	RNI média	Dose média
Sim	3,07 ± 0,36	8,15 ± 2,80 mg
Não	2,67 ± 0,45	8,38 ± 2,75 mg
<i>P</i>	0,0002	0,75

RNI = razão normalizada internacional.

0,3% nos pacientes tratados a curto prazo e 2,5% nos pacientes com tratamento longo²⁹. Em estudo semelhante ao nosso, Poli et al., acompanhando 903 pacientes por um período 1,8 anos, encontraram uma frequência de hemorragia total, grave e fatal de 5, 1,1 e 0,06 por 100 pacientes/ano, respectivamente. Green et al.²⁶, em auditoria de duas clínicas de anticoagulação no Reino Unido, incluindo 7.400 pacientes, encontraram, em 10 meses, uma incidência de hemorragia total de 2,9% e maior de 0,72%. Palareti et al.³⁰, em estudo realizado em 34 centros na Itália, com mais de 2.000 pacientes, encontraram uma incidência total de 7,6 casos de hemorragia por pacientes/ano, sendo 0,25 fatais e 1,1 considerados maiores.

Em nosso meio, em dois levantamentos retrospectivos prévios em nosso ambulatório, 2,6 e 1,5% dos doentes tiveram seu tratamento suspenso por hemorragia^{13,24}. Lourenço et al.²⁵, em trabalho realizado no Ambulatório de Anticoagulação da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), referiram a ocorrência de sangramento de 0,3% em 4.600 consultas, sendo a maioria considerada sem maior gravidade.

É possível que, no trabalho atual, prospectivo, o número maior de hemorragias não- Graves se deva ao interrogatório minucioso realizado por uma só investigadora, que levou os pacientes a se lembrarem de pequenas equimoses e sangramentos nasais, que teriam, de outra maneira, passado despercebidos. Esse fato sugere que os sangramentos considerados moderados no presente trabalho estão em número muito próximo aos citados na literatura como sangramento total. Outros autores, em trabalhos prospectivos, referem também alta incidência de hemorragia leve, de até de 23%^{18,31}. Alguns trabalhos e metanálises nem sequer citam a frequência de sangramentos menores³².

É preciso lembrar, também, que enquanto nosso estudo se limitou a pacientes com TEV e doença arterial periférica, os resultados descritos na maioria das clínicas de anticoagulação incluem principalmente pacientes cardiopatas, podendo esses pacientes ter o comportamento diferente em relação à anticoagulação oral.

Outro aspecto a considerar é que os pacientes com doença arterial periférica são bastante heterogêneos e, freqüentemente, portadores de outras afecções, como hipertensão arterial e diabetes. Raros são os trabalhos que enfocaram esse tipo de paciente com relação ao tratamento anticoagulante²³; a maioria são estudos comparativos entre AVK e antiplaquetários em enxer-

tos distais nos membros inferiores^{5,33-35}. Em trabalho anterior, em nosso ambulatório de anticoagulação, estudamos retrospectivamente 230 pacientes com doença arterial periférica, tratados com warfarina, num período de 17 anos. A frequência total de sangramento nesses pacientes foi de 29%, sendo que grande hemorragia ocorreu em 1,7% dos casos³⁶. No presente trabalho, a incidência total de sangramento em doentes arteriais foi semelhante, de 21,6%, sem casos de sangramento grave.

Um aspecto que tem sido discutido por vários autores é de não haver uma uniformidade nos critérios de definição dos graus de hemorragia^{18,27,37}. A maioria dos autores divide o sangramento em maior e menor²⁰. Em nosso estudo, classificamos como graves os casos descritos na literatura como maiores e, assim, classificamos o paciente com hemorragia gastrointestinal. Criamos, entretanto, uma subdivisão para os demais sangramentos em moderados e leves, para tentar descrever melhor estes episódios.

Nos doentes por nós acompanhados, não ocorreram casos de hemorragia intracraniana ou morte em consequência de hemorragia. Em pacientes tratados por TEV com warfarina, em ensaios clínicos controlados randomizados, a mortalidade também foi baixa, próxima a zero na maioria dos trabalhos^{18,38}. Metanálise realizada por Linkins et al.²⁷, reunindo 10.757 pacientes (4.374 pacientes/ano) tratados com AVK por TEV, em ensaios randomizados ou coortes prospectivos, mostrou uma incidência de 1,15 casos por 100 pacientes/ano de hemorragia intracraniana. Essa incidência parece ser maior ainda em pacientes com fibrilação atrial, infarto do miocárdio, válvulas prostéticas cardíacas e acidente vascular encefálico, onde tem variado de 0,2 a 2,9%³⁹⁻⁴².

Das variáveis estudadas, apenas o nível médio de RNI foi estatisticamente diferente entre os pacientes com e sem sangramento, sendo maior nos primeiros. Relação entre intensidade da anticoagulação e frequência de sangramento tem sido descrita em trabalhos realizados com pacientes tratados por diferentes doenças^{26,43-47}. Embora, no presente trabalho, tenha existido relação entre nível de RNI e sangramento, não foi encontrada relação entre a dose média de warfarina e sangramento, indicando que, embora doses excessivas de AVK possam aumentar os níveis de anticoagulação, na população estudada, este não foi um fator determinante, dependendo, talvez, mais das características individuais de cada paciente⁴⁸.

No presente trabalho, não houve relação entre a frequência de sangramento e o sexo ou idade. Resultados similares foram encontrados por Poli et al.¹⁷, estudando um número maior de pacientes. Trabalhos antigos da literatura já indicavam essa falta de relação entre sangramento e sexo⁴⁹⁻⁵¹; outros, entretanto, indicam uma frequência maior de hemorragias nas mulheres em uso dos AVK^{37,52}.

Com relação à idade, vários autores, como nós, não encontraram relação idade/sangramento^{37,53-55}; entretanto, outros indicam ser um fator independente de sangramento em pacientes tratados com AVK, principalmente com idade superior a 75 anos^{47,56,57}. Vários estudos, principalmente em fibrilação atrial, sugerem que, após essa idade, é também mais comum o sangramento intracraniano, quando há aumento de RNI^{44,58}.

Com relação a complicações não-hemorragicas, com exceção de um paciente que apresentou reação alérgica, posteriormente demonstrada como não causada pela warfarina, nenhum caso foi detectado na presente casuística. Dessas complicações, a mais séria é a necrose de pele, a qual, embora já tenhamos observado em pacientes tratados em nosso ambulatório, não foi verificada na presente casuística, talvez por sua baixa frequência²¹. Não verificamos casos de recidiva de TEV ou arterial. Como nossos casos foram sorteados, para representar a população total de nossos doentes, é provável que controle na anticoagulação, que manteve a RNI dentro da faixa proposta, em torno de 70% do tempo, tenha sido eficiente, necessitando-se um número maior de pacientes para ser detectado. Trabalhos prospectivos comparando a warfarina com outros anticoagulantes têm mostrado recidiva clínica de tromboembolismo venoso, variando de 2 a 4% com warfarina^{59,60}.

O AAFMB atende principalmente pacientes de baixo nível socioeconômico e freqüentemente moradores de fora do município de Botucatu, situação esta freqüentemente apontada como causa de dificuldade de utilização de tratamento com AVK. Os resultados do presente trabalho, principalmente com relação à frequência de sangramentos graves, são, de modo geral, semelhantes aos publicados na literatura internacional, em estudos realizados em clínicas de anticoagulação, o que confirma a viabilidade do tratamento anticoagulante com warfarina em nosso meio, mesmo em pacientes de baixo nível socioeconômico, desde que realizado em ambulatórios especializados.

Referências

1. 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;126:204S-33S.
2. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:675-83.
3. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost*. 1993;69:316-20.
4. European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT). Oral anticoagulation in patients after cerebral ischemia of arterial origin and risk of intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:e45-6.
5. Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg*. 1998;28:446-57.
6. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1999;353:717-9.
7. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287:1690-8.
8. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, Tollefsen DM. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1341-59.
9. Mannucci PM. Genetic control of anticoagulation. *Lancet*. 1999;353:688-9.
10. O'Reilly RA, Aggeler PM, Hoag MS, Leong LS, Kropatkin ML. Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs. The first reported kindred. *N Engl J Med*. 1964;271:809-15.
11. Penning-van Beest FJ, Geleijnse JM, van Meegen E, Vermeer C, Rosendaal FR, Stricker BH. Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:411-7.
12. Loeliger EA. Laboratory control optimal therapeutic ranges and therapeutic quality control in oral anticoagulants. *Acta Haematol*. 1985;74:125-31.
13. Thomazini IA, Maffei FH, Yuan FC, Zannini JM, Lastória S, Nogueira FL. Terapêutica anticoagulante oral a longo prazo em trombose venosa profunda: é possível em pacientes de baixo nível socioeconômico nos países em desenvolvimento? *Rev Ibero Americana Trombose e Hemostasia*. 1995;8:201-5.
14. McInnes GT, Helenglass G. The performance of clinics for outpatient control of anticoagulation. *J R Coll Physicians Lond*. 1987;21:42-5.
15. Ángeles Fernandez M. Gestión del tratamiento anticoagulante oral: unidad centralizada. *Hematologica*. 2001;86(Suppl 2):117.
16. Berrettini M, Agnelli G. Management of oral anticoagulant in Italy. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25:27-31.
17. Poli D, Antonucci E, Lombardi A, et al. Low rate of bleeding and thrombotic complications of oral anticoagulant therapy independent of age in the real – practice of an anticoagulation clinic. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:269-75.

18. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:287S-310S.
19. Kucher N, Connolly S, Beckman JA, et al. International normalized ratio increase before warfarin – associated hemorrhage: brief and subtle. *Arch Intern Med*. 2004;164:2176-9.
20. Harenberg J, Hoffmann U, Huhle G, Winkler M, Bayerl C. Cutaneous reactions to anticoagulants: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:69-75.
21. Ad-El DD, Meirovitz A, Weinberg A, et al. Warfarin skin necrosis: local and systemic factors. *Br J Plast Surg*. 2000;53:624-6.
22. Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1554-60.
23. Timi JRR, Moraes LM, Góes Junior DCA, Martins M, Moreira RCR, Abrão E. Riscos do uso do anticoagulante oral após embolectomia arterial. *Rev Bras Med*. 1988;45:316-7.
24. Maffei FHA, Thomazini IA, Yuan FC, et al. Acompanhamento da terapêutica anticoagulante em ambulatório especializado. *Cir Vasc Ang*. 1988;4:7-13.
25. Lourenço DM, Morelli VM, Vignal CV. Tratamento da superdosagem de anticoagulantes orais. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70:9-13.
26. Rhodes S, Green ES, Bond S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant therapy: a prospective audit. *Br J Haematol*. 2004;125 Suppl 1:57.
27. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:893-900.
28. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. 2006;3:CD001367.
29. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software. 2006.
30. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT) Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348:423-8.
31. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51.
32. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441-8.
33. Kretschmer G, Herbst F, Prager M, et al. A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. *Arch Surg*. 1992;127:1112-5.
34. Johnson WC, Williford WO; Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg*. 2002;35:413-21.
35. Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Hennekes S, Eikelboom BC. Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery. Dutch BOA Study Group. *J Vasc Surg*. 2001;33:522-7.
36. Santos FC, Menegon FTF, Thomazini-Santos IA, Gianini M, Lastória S, Maffei FHA. Terapia anticoagulante a longo prazo em doença arterial periférica. *J Vasc Bras*. 2003;2:228.
37. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*. 1993;118:511-20.
38. Landefeld C S, Beyth RJ. Anticoagulant-Related Bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*. 1993;95:315-28.
39. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:483S-512S.
40. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:513S-48S.
41. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:457S-82S.
42. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:429S-56S.
43. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897-902.
44. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342:1255-62.
45. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995;333:11-7.
46. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1982;307:1676-81.
47. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:1133-8.
48. Torn M, Van der Meer FJ, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:668-73.
49. Coon WW, Willis PW 3rd. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 1974;133:386-92.
50. Davis FB, Estruch MT, Samson-Corvera EB, Voigt GC, Tobin JD. Management of anticoagulation in outpatients: experience with an anticoagulation service in a municipal hospital setting. *Arch Intern Med*. 1977;137:197-202.

51. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly. *Arch Intern Med.* 2000;160:470-8.
52. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* 1993;153:1557-62.
53. Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Second report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet.* 1982;1:64-8.
54. Wickramasinghe LS, Basu SK, Bansal SK. Long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients. *Age Ageing.* 1988;17:388-96.
55. Joglekar M, Mohanaruban K, Bayer AJ, Pathy MS. Can old people on oral anticoagulants be safely managed as out-patients? *Postgrad Med J.* 1988;64:775-7.
56. Errichetti AM, Holden A, Ansell J. Management of oral anticoagulant therapy: experience with an anticoagulation clinic. *Arch Intern Med.* 1984;144:1966-8.
57. Petty GW, Lennihan L, Mohr JP, et al. Complications of long-term anticoagulation. *Ann Neurol.* 1988;23:570-4.
58. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med.* 1996;156:409-16.
59. Pini M, Aiello S, Manotti C, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994;72:191-7.
60. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg.* 1996;20:521-6; discussion 526-7.

Correspondência:

Francisco H. de A. Maffei

Rua Eng. Edgar Egidio de Sousa, 303/51

CEP 01233-020 – São Paulo, SP

Tel./Fax: (11) 3667.7626

E-mail: fhmaffei@uol.com.br