

KÁTIA REGINA DA SILVA

**Estudo clínico randomizado para profilaxia das
complicações tromboembólicas pós-implante
transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos
em pacientes de alto risco**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Cirurgia Torácica e
Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Costa
Co-orientador: Dr. Roberto Abi Rached

SÃO PAULO

2008

KÁTIA REGINA DA SILVA

**Estudo clínico randomizado para profilaxia das
complicações tromboembólicas pós-implante
transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos
em pacientes de alto risco**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Cirurgia Torácica e
Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Costa
Co-orientador: Dr. Roberto Abi Rached

SÃO PAULO

2008

“O desejo ardente pelo conhecimento, na verdade, é o motivo que atrai e sustenta os investigadores em seus esforços. Somente este conhecimento alcançado e, ainda sempre a voar à frente deles, torna-se o seu único tormento e, ao mesmo tempo, a sua exclusiva felicidade. Aqueles que não conhecem o tormento do desconhecido não podem ter o prazer da descoberta, que é sem dúvida a mais viva experiência que os seres humanos podem desfrutar.”

*Claude Bernard
“Pursuit of knowledge”*

Dedicatória



À Deus, principal motivo de tudo que alcancei. Graças ao seu amor incondicional, compreendi a grandeza da Sua presença na minha vida – desde os pequenos aos grandes acontecimentos – fortalecendo, direcionando e acrescentando paz ao meu caminho... sempre.

Dedicar este trabalho aos meus pais não representa observação da filha, mas o reconhecimento pela grande dedicação e sacrifício de suas vidas.

Aos meus irmãos – Leandro, Eduardo e Elaine – pelo amor que nos une e pelo companheirismo em todos os momentos.

Aos meus sobrinhos – Daniel e Júlia – por fazerem minha vida mais feliz.

Aos meus avós, pelos princípios inabaláveis que guiaram suas vidas e por saberem transmiti-los às gerações.

“ O amor é eterno. A sua manifestação pode modificar-se, mas nunca a sua essência... através do amor enxergamos tudo com mais tranquilidade e, somente com essa tranquilidade um trabalho pode ser bem sucedido.”

Vicent Van Gogh

Ao Prof. Dr. Roberto Costa, pela ajuda inestimável durante a orientação deste estudo – marcada pela sua objetividade, espírito empreendedor e dedicação.

Por seu apoio na construção de alicerces profissionais sólidos, pelas oportunidades concedidas e, sobretudo, por ter “acreditado em mim”, serei eternamente grata e guardarei sincera admiração.

Ao Prof. Dr. Roberto Abi Rached, com muito apreço pela colaboração imprescindível, pelos ensinamentos dispensados e pelo seu apoio entusiástico durante a co-orientação deste estudo.

MENÇÃO ESPECIAL

À Profa. Dra Nina Granitoff, querida amiga e inesquecível professora, por ser o “meu modelo profissional” e, principalmente, pelo privilégio de contar com a sua amizade, compreensão e encorajamento afetuoso em muitos momentos.

“In memmorian”

Agradecimientos

Aos *pacientes*, cuja disponibilidade e solicitude foram fundamentais para a realização deste estudo.

Aos professores *Noedir Stolf, Fabio Jatene e Luiz Felipe Pinho Moreira*, coordenadores do Programa de Pós-Graduação, pela oportunidade conferida e pelo apoio à realização desta pesquisa.

Particularmente, ao *Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira*, pela expressiva colaboração na elaboração da análise estatística e pelas grandiosas sugestões fornecidas desde o início deste estudo.

Ao *Prof. Dr. Martino Martinelli Filho, Dra Silvana Nishioka*, e *Dr. Cyrillo Cavalheiro Filho* pelo apoio científico e logístico, assim como, pelo entusiasmo com que acompanharam a realização deste estudo.

Aos amigos *Dra Elizabeth Sartori Crevelari, Dr. Wagner Tetsuji Tamaki, Neide Romão da Silva, Regina Valéria Costa e Sérgio Siqueira* pela colaboração ao estudo e, principalmente pela amizade, solidariedade e encorajamento ao longo dessa trajetória.

À *Clinica de Estimulação Cardíaca Artificial do InCor*, em especial aos médicos assistentes e médicos estagiários que auxiliaram no seguimento clínico dos pacientes durante a realização deste estudo. Cordialmente, agradecemos a valiosa colaboração e presteza das técnicas de métodos gráficos *Tereza Cristina G. Alves, Paula Nadia Rocha, Maria Mônica Maia, Jeane P. Detome*, assim como, da secretária *Janete Jennel*.

Ao *Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, em particular à sua *Diretoria e Superintendência*, que colocou à nossa disposição diversos serviços necessários à realização deste projeto de pesquisa.

Ao *Serviço de Radiologia Vascular Intervencionista*, em especial aos doutores *Francisco César Carnevale, José Guilherme Mendes Pereira Caldas, Felipe Nasser e Wu Tou Kwang*, pela realização e interpretação das venografias por subtração digital e à enfermeira *Celma Regina dos Santos* e sua equipe pela constante colaboração.

Ao *Laboratório de Análises Clínicas*, em especial à *Dra Célia Strunz, Margarida Vicchiatti, Cristina Cardoso, Toyoko Yamada, Hilomi Mine Shimabukuro, Maria de Lourdes C. Medeiros* e demais funcionários pela realização dos exames laboratoriais e pelo grande apoio na condução deste trabalho.

Ao *Serviço de Farmácia*, pela colaboração na dispensação e controle dos medicamentos fornecidos aos pacientes durante o estudo.

À *Divisão de Enfermagem do Instituto do Coração* pela colaboração durante a realização desta pesquisa.

Aos professores, funcionários e alunos do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com particular menção às professoras e amigas *Iveth Yamaguchi Whitaker, Valterli C. S. Gonçalves, Suely S.V.Zanei, Cássia R. Vancini, Satomi Mori, Cibelli R. Cohrs*, que compartilham diariamente da mesma Disciplina, assim como, à *Silene C. Fonseca* e *Maria Nilda V. de Camargo*, que outrora trabalharam conosco, pelo apoio caloroso, disponibilidade e amizade que serviram de precioso incentivo para a realização deste trabalho.

À *Secretaria da Pós-Graduação* pela dedicada colaboração durante todo o período do curso.

À *Creusa Dal Bó* pelo auxílio na realização da análise estatística, à *André Biagioni* pela revisão ortográfica e à *Adriana M. de Quadros* pela ajuda na diagramação da tese.

Ao professor e amigo *Jaques Bento*, pela colaboração na revisão do inglês e pelo auxílio na preparação das apresentações em congressos internacionais.

À *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)* e ao *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)* pelo suporte financeiro e pela contribuição científica.

À empresa farmacêutica *Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA* pela doação do medicamento *Coumadin®* (*varfarina sódica cristalina*), necessário para a condução deste projeto de pesquisa.

Finalmente, agradeço àqueles que, de uma ou outra forma, colaboraram para a concretização deste estudo.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Siglas

Lista de Anexos

Lista de Apêndices

Resumo

Summary

1. Introdução	02
2. Objetivos	07
3. Revisão da Literatura	09
4. Método	29
4.1 Definição da amostra.....	30
4.2 Desenho do estudo.....	30
4.3 Critérios de inclusão.....	30
4.4 Critérios de não inclusão	31
4.5 Casuística	32
4.5 Dinâmica do estudo	34
4.5.1 Seleção e recrutamento dos pacientes	34
4.5.2 Avaliação pré-operatória.....	35
4.5.3 Procedimento cirúrgico para implante dos dispositivos	36

4.5.4	<i>Definição dos grupos e início da terapia medicamentosa</i>	37
4.5.5	<i>Seguimento clínico dos pacientes</i>	38
4.5.6	<i>Padronização da terapia de anticoagulação oral</i>	39
4.5.7	<i>Venografia por subtração digital</i>	41
4.5.8	<i>Organização da equipe</i>	43
4.6	Variáveis Estudadas	44
4.7	Análise dos Dados	48
5.	Resultados	51
5.1	Análise das características clínicas e operatórias dos pacientes	51
5.2	Evolução dos pacientes	54
5.3	Análise da terapia farmacológica	57
5.4	Incidência de lesões venosas pós-implante	61
5.5	Fatores preditores para ocorrência das lesões venosas	64
6.	Discussão	70
7.	Conclusões	85
8.	Anexos	87
9.	Referências	124
	Apêndices	

LISTAS

Lista de Figuras

- Figura 1.* Fluxograma do estudo
- Figura 2.* Realização da venografia por subtração digital
- Figura 3.* Organização da equipe participante do estudo
- Figura 4.* Variação da dose diária de varfarina durante o período de seguimento clínico
- Figura 5.* Distribuição do INR médio durante o período de seguimento clínico
- Figura 6.* Intensidade da anticoagulação oral, segundo o valor do INR
- Figura 7.* Distribuição dos pacientes do Grupo Varfarina, segundo o percentual de exames com $\text{INR} \geq 2,0$
- Figura 8.* Variação do valor da hemoglobina durante o período de seguimento clínico, segundo a randomização
- Figura 9.* Variação do valor do hematócrito durante o período de seguimento clínico, segundo a randomização
- Figura 10.* Distribuição das lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos identificadas pela venografia por subtração digital, segundo o grau de estenose
- Figura 11.* Exemplos de lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos observadas pela venografia por subtração digital
- Figura 12.* Representação gráfica do *odds ratio* referente à análise dos fatores de risco para a ocorrência de lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos

Lista de Tabelas

- Tabela 1.* Incidência das lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos, avaliadas pela venografia e ultrasonografia com Doppler
- Tabela 2.* Padronização do controle da terapia de anticoagulação oral
- Tabela 3.* Características demográficas e clínicas dos pacientes, segundo a randomização
- Tabela 4.* Dados operatórios dos pacientes, segundo a randomização
- Tabela 5.* Evolução dos pacientes durante o período de seguimento clínico
- Tabela 6.* Distribuição da incidência das lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos, segundo a randomização
- Tabela 7.* Distribuição dos achados venográficos pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos, segundo a randomização
- Tabela 8.* Características clínicas dos pacientes que apresentaram venografias com achados de lesões venosas em comparação aos que não apresentaram lesões venosas
- Tabela 9.* Características operatórias dos pacientes que apresentaram venografias com achados de lesões venosas em comparação aos que não apresentaram lesões venosas
- Tabela 10.* Comparação dos fatores de risco para lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos

Lista de Abreviaturas

A-Biv	átrio-biventricular
AV	atrioventricular
Biv	biventricular
CDI	cardioversor-defibrilador implantável
DCEI	dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis
DDD	modo de estimulação atrioventricular
DM	diabetes mellitus
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
INR	<i>international normalized ratio</i>
nº	número
MP	marcapasso
MPT	marcapasso temporário
MS	modo de estimulação multisítio
NNT	número necessário para tratar
OR	<i>odds ratio</i> (razão de chances)
PAI-1	ativador do plasminogênio tipo 1
RR	risco relativo
RRR	redução do risco relativo
RRA	redução do risco absoluto
TP	tempo de protrombina
TTPa	tempo de tromboplastina parcial ativada
TVPMS	trombose venosa profunda dos membros superiores
VVI	modo de estimulação ventricular
<i>et al.</i>	e outros

Lista de Símbolos

>	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual
≤	menor ou igual
=	igual
%	por cento
mg	miligramas
mm	milímetro
ml	mililitro
ml/kg	mililitro por quilograma
°C	graus Celsius

Lista de Siglas

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

NYHA – *New York Heart Association*

Lista de Anexos

- Anexo A.* Dados pessoais dos pacientes, distribuição da randomização e critérios de inclusão no estudo
- Anexo B.* Dados clínicos dos pacientes
- Anexo C.* Antecedentes pessoais dos pacientes
- Anexo D.* Terapia farmacológica utilizada pelos pacientes no momento de inclusão no estudo
- Anexo E.* Achados dos exames complementares – eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia torácica realizados na avaliação pré-operatória
- Anexo F.* Dados do procedimento cirúrgico: data do implante, tipo de dispositivo, via e lado do acesso transvenoso
- Anexo G.* Características dos sistemas implantados: marcas, modelos e material de revestimento dos cabos-eletrodos
- Anexo H.* Valores laboratoriais do INR durante o período de seguimento clínico
- Anexo I.* Valores laboratoriais da hemoglobina durante o período de seguimento clínico
- Anexo J.* Valores laboratoriais do hematócrito durante o período de seguimento clínico
- Anexo L.* Variação da dose semanal do anticoagulante oral durante o período de seguimento clínico
- Anexo M.* Achados diagnósticos da venografia por subtração digital e evolução dos pacientes durante o período de seguimento clínico

Lista de Apêndices

Apêndice 1. Termo de consentimento livre e esclarecido

Apêndice 2. Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Apêndice 3. Informações técnicas sobre o anticoagulante oral

RESUMO

Introdução: A incidência de lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) é elevada, sendo a disfunção ventricular e o uso prévio de marcapasso temporário (MPT) ipsilateral ao implante definitivo fatores de risco independentes para sua ocorrência. A utilidade de estratégias terapêuticas profiláticas para a prevenção dessa complicação ainda permanece controversa. O objetivo desse estudo clínico, randomizado e controlado foi avaliar o papel da anticoagulação oral na prevenção das lesões venosas pós-implante transvenoso de DCEI em pacientes de alto risco, analisando a influência na incidência das obstruções venosas, a segurança, a eficácia e as complicações do tratamento. **Método:** No período de Fevereiro/2004 a Setembro/2007 foram estudados 101 pacientes adultos submetidos ao primeiro implante transvenoso de DCEI, apresentando fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 0,40$ e/ou presença de 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 lesões venosas foi feita pela venografia por subtração digital, seis meses após o implante. A análise dos dados foi realizada segundo o princípio de “*intenção-de-tratar*”. Na análise da associação das variáveis demográficas, clínicas e operatórias com a presença de lesões venosas empregou-se os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher ou “t” de Student e o modelo de regressão logística foi utilizado para a identificação de fatores de risco. **Resultados:** As características basais foram similares nos dois grupos, não sendo encontradas diferenças significativas entre as variáveis demográficas, clínicas e operatórias. Durante o período de seguimento clínico, ocorreram seis óbitos, quatro relacionados com a progressão da insuficiência cardíaca e duas mortes súbitas. Do total de óbitos, quatro pacientes estavam alocados no Grupo Varfarina e dois no Placebo. Somente um paciente, do Grupo Varfarina, apresentou sangramento gastrointestinal, com necessidade de hospitalização e

transfusão de hemoderivados. O valor médio do INR dos pacientes do Grupo Varfarina foi $2,3 \pm 0,7$ enquanto que no Grupo Placebo foi $1,1 \pm 0,3$, sendo que esta diferença manteve-se ao longo de todo o período de seguimento. O valor médio da hemoglobina e do hematócrito foi similar em ambos os grupos, sendo $13,9 \pm 1,6$ g/dL e $41,2 \pm 4,6\%$, no Grupo Placebo e $14,0 \pm 1,4$ g/dL e $41,9 \pm 3,7\%$, no Grupo Varfarina. Dos pacientes alocados no Grupo Varfarina, 17 (38,6%) apresentaram obstruções venosas, em comparação a 29 (60,4%) casos do Grupo Placebo, com redução absoluta do risco de 22% (RR= 0,63; IC 95%= 0,013 a 0,42). A comparação das características clínicas dos pacientes que apresentaram lesões venosas com as dos pacientes que não apresentaram mostrou que o uso de varfarina ($P=0,037$) esteve associado a uma menor incidência de lesões venosas e a presença da doença de Chagas ($P= 0,051$) esteve associada a uma maior incidência. Somente a ausência de anticoagulação oral foi identificada como fator de risco independente para a ocorrência das lesões venosas (OR= 2,424; IC 95% 1,048 – 5,606; $P= 0,038$). **Conclusão:** 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; Prevenção de doenças; Anticoagulantes; Ensaios clínicos controlados aleatórios

SUMMARY

Introduction: The incidence of venous thrombosis after cardiac devices implantation is high. Ventricular dysfunction and previous transvenous temporary leads ipsilaterally to the permanent implantation are independent risk factors. The effect of prophylactic strategies to prevent these complications remains controversial. The aim of this clinical, randomized and controlled study was to evaluate the role of oral anticoagulant therapy in the prevention of these complications in high risk patients, analyzing the effect on the venous obstructions incidence, the safety, effectiveness and complications of this treatment. **Method:** Between February 2004 and September 2007, 101 adult patients submitted to first transvenous cardiac devices implantation, with left ventricular ejection fraction ≤ 0.40 and/or previous transvenous temporary leads were evaluated. After device implantation, patients were randomly assigned to receive either placebo or warfarin. Periodical clinical and laboratorial evaluations were performed to anticoagulant management. Following the six-month period, every patient was submitted to a digital subtraction venography. Data analysis was performed according to the "intention-to-treat" principle. The association of demographic, clinical and procedure variables with the presence of venous lesions was analyzed by the Chi-square, Fisher's exact, or "t" Student tests, and logistic regression model was used to identify risk factors. **Results:** Baseline characteristics were similar in both groups and no significant difference was observed in demographic, clinical and procedure variables. During the follow-up period, six patients died, four related to heart failure progression and two of sudden death. Four of the patients dead were allocated in Warfarin group and two in Placebo group. Only one patient of the Warfarin group presented with gastrointestinal bleeding, requiring hospitalization and blood transfusion. The median INR of patients in the Warfarin group was 2.3 ± 0.7 , whereas the median INR in the Placebo group was 1.1 ± 0.3 . This difference was maintained throughout the study period. The median hemoglobin and hematocrit values were similar in both groups,

with 13.9 ± 1.6 g / dL and $41.2 \pm 4.6\%$ in the Placebo group and 14.0 ± 1.4 g / dL and $41.9 \pm 3.7\%$ in the Warfarin group. The frequency of venous obstructions in the Warfarin group was 38.6% compared with 60.4% in the Placebo group ($P=0.018$), corresponding to an absolute risk reduction of 22% ($RR= 0.63$, 95% $CI= 0.013-0.42$). The comparison between obstructed and non-obstructed patients showed that warfarin use was associated with a lower incidence of venous lesions ($P= 0.037$) and that Chagas' disease presence was associated with a higher incidence ($P= 0.051$). Logistic regression analysis showed that only absence of anticoagulant therapy ($P=0.038$; $OR=2.424$, 95% $CI= 1.048 - 5.606$) was a predictor of venous obstruction. **Conclusion:** The prophylactic use of the anticoagulation therapy has been safe and reduced the frequency of venous thrombosis after transvenous cardiac devices implantation in high risk patients.

Keywords: Cardiac pacing, artificial; Postoperative complications; Venous thrombosis; Disease prevention; Anticoagulants; Randomized controlled trials.

Introdução



1. INTRODUÇÃO

A estimulação cardíaca artificial permanente é um recurso de grande valia para o controle dos distúrbios do ritmo e do sincronismo do coração. Graças aos recursos tecnológicos recentemente incorporados aos dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI), sua utilização deixou de contemplar exclusivamente o tratamento das bradiarritmias, estendendo-se à interrupção automática de taquiarritmias mal toleradas ou fatais, assim como, ao tratamento da disfunção sistólica causada por distúrbios da condução intra-ventricular do estímulo cardíaco.¹⁻⁵

O estímulo elétrico artificial gerado por esses dispositivos é aplicado no coração por cabos-eletrodos que, inicialmente, eram implantados no epimiocárdio utilizando a via transtorácica.^{6,7} Essa abordagem foi substituída progressivamente pelo acesso transvenoso,^{7,8} que representa atualmente o estado da arte, com implante dos cabos-eletrodos no endocárdio atrial e/ou ventricular ou através do seio coronário, nas suas veias.⁵ As principais vantagens da via de acesso transvenosa estão relacionadas ao menor porte cirúrgico, dispensando anestesia geral e abertura das cavidades pleurais e do pericárdio.⁵

A despeito das vantagens da via transvenosa, a permanência definitiva dos cabos-eletrodos, no sistema venoso profundo e no coração, tem sido relacionada a complicações tromboembólicas, como lesões estenóticas de graus variados nas veias axilar, subclávia, inominada e cava

superior, trombose intra-atrial e ventricular e tromboembolismo pulmonar.¹¹⁻

²⁹ A incidência das lesões venosas pós-implante transvenoso de DCEI é elevada, sendo descrita entre 14% a 64% dos casos nos estudos mais recentes.¹⁹⁻²⁹ Usualmente, essas lesões venosas se desenvolvem precocemente, entre o primeiro e terceiro mês, havendo redução gradativa na sua incidência seis meses após o implante do dispositivo.^{10,15,17,24}

Em função da alta incidência dessas lesões venosas, 3% a 10% dos pacientes submetidos a implantes iniciais apresentam manifestações clínicas, sendo a trombose venosa profunda do membro superior a complicação mais freqüente.¹⁵⁻²⁷ 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% nos portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos.²⁸⁻³⁸

Além de causar problemas clínicos, as obstruções venosas freqüentemente causam dificuldade durante reoperações para a substituição ou implante de novos cabos-eletrodos. Nessas situações, as alternativas são a obtenção de novo acesso venoso ou a realização de procedimentos de extração dos cabos-eletrodos antigos e dilatação do trajeto obstruído. Adicionalmente, alguns pacientes podem apresentar manifestações clínicas decorrentes da manipulação desses cabos-eletrodos em território venoso obstruído.^{17,25}

Os mecanismos fisiopatológicos da trombose venosa pós-implante transvenoso de DCEI ainda não foram totalmente elucidados. Porém, sabemos que diversos fatores estão presentes e seus efeitos são

cumulativos. Na literatura, encontramos inferências de que a lesão vascular no sítio de entrada do cabo-eletrodo, provocada por punção ou dissecação venosa, associada ao trauma endotelial decorrente da passagem do cabo-eletrodo, provocaria resposta inflamatória e ativação dos mecanismos hemostáticos fisiológicos, promovendo aderência plaquetária e liberação de fatores da coagulação. O desenvolvimento de circulação colateral, gerando competição de fluxo sanguíneo, associado à hipercoagulabilidade decorrente do procedimento, favoreceria a manutenção de um estado pró-trombótico, podendo facilitar a progressão das lesões venosas.^{17,25,39-43}

A eficácia de estratégias profiláticas para a prevenção dessas complicações ainda permanece controversa. 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.^{18,24,27} O primeiro estudo, realizado por Seeger *et al.*³⁸ em 1986, mostrou que o uso de doses baixas de heparina após o implante de marcapassos 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.*¹⁸, em portadores de marcapasso 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^{24,27} verificaram que pacientes que utilizavam terapia anticoagulante oral e/ou antiagregante plaquetária apresentaram menor risco de trombose venosa pós-implante transvenoso de DCEI. De maneira similar ao estudo descrito anteriormente¹⁸, os pacientes faziam uso desses fármacos devido a outras indicações clínicas, havendo falta de padronização da terapia.

Em estudo prévio realizado em nossa Instituição, a presença de disfunção ventricular grave e o uso de marcapasso temporário ipsilateral ao implante do dispositivo definitivo foram identificados como fatores de risco independentes para a ocorrência dessas lesões venosas²¹. Esses resultados forneceram subsídios para a definição do grupo de pacientes de risco a ser incluído no presente estudo.

A prevenção das complicações tromboembólicas pós-implante transvenoso de DCEI é justificada pela elevada incidência das obstruções venosas e suas manifestações clínicas, que interferem na morbidade desses procedimentos, assim como trazem dificuldades nas reoperações para substituição ou implante de novos cabos-eletrodos e na realização de outras intervenções diagnósticas ou terapêuticas que dependam desse acesso venoso.^{25,44} A falta de evidências contundentes que justifiquem o uso de estratégias profiláticas e demonstrem sua eficácia e segurança, entretanto, impede sua aplicação rotineira. Considerando-se essas situações, julgamos ser importante avaliar prospectivamente o papel da terapia anticoagulante oral na prevenção das complicações tromboembólicas pós-implante transvenoso de DCEI nos pacientes considerados de maior risco.

Objetivos

2. OBJETIVOS

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 eletrônicos em pacientes de alto risco, analisando:

- 1) A influência na incidência das obstruções venosas;
- 2) A segurança, a eficácia e as complicações do tratamento.

Revisão da Literatura

3. REVISÃO DA LITERATURA

Os dispositivos eletrônicos implantáveis para estimulação cardíaca artificial completaram cinquenta anos desde sua primeira utilização com sucesso. A incorporação dos recursos tecnológicos da micro-eletrônica e da informática a esses aparelhos dotou-os de grande capacidade para o diagnóstico e tratamento automático das arritmias cardíacas. A utilização dessa modalidade terapêutica tem possibilitado a redução dos sintomas e da mortalidade decorrentes de bradiarritmias ou taquiarritmias. A grande confiabilidade desses aparelhos e sua eficácia justificam o crescimento progressivo de seu emprego.^{1-8,45,46}

Os países que mais têm empregado esse tipo de tratamento são os Estados Unidos da América e Alemanha, respectivamente, com 223.226 e 69.823 novos implantes anuais.⁴⁵ No Brasil foram realizados no ano de 2006, 13.653 novos implantes e 5847 procedimentos para manutenção dos sistemas implantados ou tratamento de complicações.⁴⁶

Atualmente, o acesso transvenoso representa o estado da arte para o implante desses dispositivos cardíacos eletrônicos devido ao menor porte cirúrgico, conferindo maior facilidade e segurança aos procedimentos.^{3-5,45} Complicações tromboembólicas secundárias ao implante transvenoso, no entanto, são comumente encontradas, embora as manifestações clínicas sejam menos freqüentes que a observação radiológica das lesões.⁹⁻³⁸ O

achado de circulação colateral visível ou a manifestação de trombose venosa profunda de membro superior são as ocorrências clínicas mais comuns no seguimento dos pacientes, sendo raros os quadros de tromboembolia pulmonar grave e da síndrome da veia cava superior.⁹⁻³⁸ Graus diversos de obstrução, entretanto, são freqüentemente encontrados em venografias realizadas em avaliações pré-operatórias de pacientes que necessitam de substituição ou implante de novos cabos-eletrodos ou em protocolos de pesquisa.¹⁵⁻²⁷

A incidência das lesões venosas quando observadas em exames radiológicos tem sido descrita em 14% a 64% dos casos, variando de acordo com o método diagnóstico empregado, com os critérios estabelecidos para avaliação das imagens, assim como com o tempo de evolução do paciente e outras características clínicas envolvidas.¹⁷⁻²⁷ (Tabela 1)

Os primeiros relatos dessas complicações foram publicados em 1966⁴⁷, sendo que em 1980 já haviam sido publicados 15 artigos. Em 1992, Spittell *et al.*¹⁷, publicaram uma revisão da literatura sobre o tema, que incluiu 63 artigos localizados na base de dados *MEDLINE*, reportados no período de 1980 a 1990. A recente evolução tecnológica da estimulação cardíaca artificial – com a introdução dos cardioversores-desfibriladores implantáveis e dos ressincronizadores cardíacos, o que exigiu o aumento no número e no calibre dos cabos-eletrodos – associada ao aumento da longevidade da população^{1-5,45,46}, ocasionou aumento expressivo na ocorrência dessas complicações e, como consequência, há crescente

discussão a respeito da necessidade do estabelecimento de estratégias profiláticas.^{18-27,44} Como os fatores de risco relacionados à instalação e progressão dessas lesões e também a fisiopatologia desse processo ainda não estão totalmente esclarecidos, a padronização do tratamento das lesões e sua prevenção ainda não foram estabelecidos. Nas duas últimas décadas, 32 artigos foram publicados, totalizando cerca de 110 publicações que abordam temas como a incidência, fatores de risco, mecanismos fisiopatológicos, abordagem diagnóstica e terapêutica.

3.1 Estudos Iniciais

As publicações iniciais referiam-se a descrições de séries de necropsias que mostravam a reação precoce desencadeada pelo sistema cardiovascular em decorrência da presença dos cabos-eletrodos.⁴⁷⁻⁴⁹ Langergren *et al.*⁴⁷ publicaram em 1966 a descrição das necropsias de 21 pacientes portadores de marcapasso cardíaco definitivo e identificaram depósito precoce de fibrina nos cabos-eletrodos 12 horas após o implante. Mostraram, também, que todos os cabos-eletrodos com mais de um mês de implante tinham incorporado parcialmente, no ponto de contato entre o cabo-eletrodo e a parede da veia, uma fina camada de tecido conjuntivo e endotélio. Em 1969, Robboy *et al.*⁴⁸ encontraram, nas autópsias de sete pacientes portadores de marcapasso, proliferação fibrótica sobre os cabos-eletrodos, na veia cava superior e no átrio direito, cujo grau era diretamente proporcional ao tempo de implante. O encapsulamento fibroso do cabo-

eletrodo de marcapasso na veia cava superior e no átrio direito também foi descrito nos achados de necropsias de dois pacientes em publicação de Becker *et al.*,⁴⁹ em 1972.

Ainda nessa época, alguns relatos de caso descreveram o achado de tromboembolismo pulmonar,^{28,29} síndrome da veia cava superior³⁰⁻³² e obstruções no território das veias subclávia, incompleta e axilar,^{9-12,50,51,52} mostrando que, embora se tratassem de complicações pouco freqüentes, essas lesões venosas podiam acarretar graves repercussões na evolução dos pacientes.

3.2 Incidência das lesões venosas

Com o objetivo de investigar a incidência de alterações venosas pós-implante de marcapasso definitivo, a venografia com contraste foi empregada inicialmente em dois estudos germânicos^{9,10}, que sugeriram que as obstruções venosas provocadas pelos cabos-eletrodos transvenosos não eram tão raras quanto havia sido previamente suspeitado. Balau *et al.*,⁹ em 1971, realizaram 49 venografias em pacientes submetidos a reoperação eletiva e encontraram evidências de obstruções venosas em 29% dos pacientes. Um ano depois, os mesmos pesquisadores¹⁰ reportaram os achados de 120 venografias realizadas precocemente, 10 a 30 dias pós-implante e, tardiamente, 6 a 36 meses após o implante. Nesse estudo, os autores identificaram obstruções venosas como achado radiológico em 28% dos pacientes, tendo também observado circulação colateral visível em 15%

e edema no membro superior, no primeiro mês após o implante, em 5% dos pacientes.

A experiência inicial norte-americana foi publicada em 1976 por Stoney *et al.*,¹² que avaliaram a incidência de lesões venosas em portadores de marcapasso 18 meses após o implante. Obstruções venosas foram identificadas pela venografia em 44% dos pacientes, dos quais 21% apresentavam desenvolvimento de circulação colateral, enquanto somente um paciente apresentou manifestações clínicas. Essa publicação mereceu críticas de Furman que, considerando a baixa ocorrência das manifestações clínicas, questionou a importância desses resultados¹². Em nosso meio, Costa *et al.*,⁵² em 1982, reportaram incidência de 33,3% de obstruções venosas, sendo que 16,6% apresentavam circulação colateral bem desenvolvida.

A correlação entre lesões obstrutivas e o desenvolvimento de circulação colateral foi demonstrada em 1983 por Mitrovic *et al.*,¹³ que descreveram uma série de 100 pacientes portadores de marcapasso, nos quais a venografia foi realizada no período de três a cinco anos após o implante.

Em 1989, Antonelli *et al.*¹⁵ realizaram o primeiro estudo que analisou prospectivamente a incidência das lesões venosas pós-implante em 40 pacientes com marcapasso definitivo, dos quais 32 eram unicamerais. Com a realização de venografias em três períodos distintos, demonstraram que a maioria das lesões venosas tem início precoce e incidência crescente com estabilização do número de ocorrências aos seis meses de seguimento.

Observaram, ainda, que a via de acesso, pela veia subclávia ou pela veia cefálica, o tipo de cabo-eletrodo, unipolar ou bipolar, e o tipo de material de revestimento dos cabos-eletrodos não alteraram a incidência das lesões venosas.

A análise de obstruções venosas pré-existentes foi realizada inicialmente por Oginozawa *et al.*,²⁰ em 2002, que avaliaram 131 venografias bilaterais e encontraram obstruções venosas prévias ao implante de marcapasso em 13,7% dos pacientes, sendo 9 obstruções totais e 9 parciais. A observação pós-operatória, realizada 44,4±6,1 meses após o implante, em 79 pacientes, todos assintomáticos, mostrou 32,9% de lesões de graus variados, sendo 12,7% de obstrução total com circulação colateral. Nesse estudo, não foi encontrado nenhum fator de risco para a ocorrência dessas lesões venosas.

A ocorrência tardia das obstruções venosas foi investigada em 1998 por Goto *et al.*,¹⁸ que estudaram 100 pacientes consecutivos, portadores de marcapasso transvenoso definitivo há $6,0 \pm 1,4$ anos, dos quais 42 faziam uso de anticoagulante ou antiagregante plaquetário, devido a outras indicações clínicas. Foram demonstradas alterações venosas em 23% dos pacientes estudados, não se encontrando, entretanto, diferença estatisticamente significativa quanto à utilização da terapia medicamentosa ou dados operatórios.

A classificação dos graus de obstrução venosa e da circulação colateral foi empregada pela primeira vez por Costa *et al.*²¹ em 2002, que estudaram prospectivamente 229 pacientes submetidos a implante inicial de

marcapasso. Venografias por subtração digital foram realizadas em 202 pacientes, seis meses após o implante, identificando a presença de lesões venosas em 129 (64%) pacientes. Grau de estenose discreto, com redução de até 20% no calibre do vaso, foi identificado em 27 (13%) pacientes; estenose moderada, com redução de 21% a 69% do calibre, em 99 (30%) pacientes; estenose grave, com redução de 70% a 99% do calibre, em 31 (15%) pacientes e oclusão em 12 (6%). Disfunção ventricular ($P= 0,039$; $OR= 3,4$; $IC\ 95\%= 1,06 - 12,32$) e presença de cabo-eletrodo para estimulação cardíaca temporária ipsilateral ao implante definitivo ($P= 0,001$; $OR= 4,2$; $IC\ 95\%= 2,13 - 8,46$) foram identificados como fatores de risco independentes para a ocorrência dessas lesões venosas.

O uso do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) tem apresentado crescimento expressivo, tanto nos implantes iniciais quanto nos “*up-grades*” em portadores de marcapasso prévio. Em decorrência das características dos cabos-eletrodos, que são mais calibrosos que os de marcapasso e possuem “*coils*” para desfibrilação e que, por seu tipo de construção, apresentam grandes superfícies metálicas que permanecem no interior das veias, a expectativa de ocorrência de lesões venosas nos portadores desses dispositivos é maior. Contudo, as publicações sobre a ocorrência de lesões venosas em portadores de CDI ainda são escassas, não permitindo conclusões definitivas.²⁵

A incidência de lesões venosas pós-implante de cardioversores-desfibriladores foi estudada inicialmente por Sticherling *et al.*,¹⁹ que avaliaram 30 pacientes consecutivos submetidos a troca do gerador de

pulsos 45 ± 21 meses após o implante. A fração de ejeção ventricular esquerda média dos pacientes foi de $0,31\pm 0,12$ e 23% dos pacientes faziam uso crônico de varfarina devido a fibrilação atrial. Graus diversos de obstrução venosa foram detectados em 50% dos pacientes, embora apenas um deles apresentasse oclusão venosa.

Em estudo similar, Lickfett *et al.*²³ avaliaram o aspecto da venografia digital de 105 pacientes submetidos a troca do gerador de pulsos, 47 ± 12 meses após o implante inicial, encontrando incidência de 25% de lesões venosas com 9% de oclusões. A presença de marcapasso permanente prévio ao implante do CDI ($P=0,006$) e o uso de cabos-eletrodos de desfibrilação com duplo “coil” ($P= 0,04$) foram identificados como fatores de risco para a ocorrência dessas lesões venosas.

Em um grupo de pacientes portadores de marcapasso ou CDI, encaminhados para remoção de cabos-eletrodos devido a infecção ou disfunção, Bracke *et al.*²² identificaram que a veia subclávia estava obstruída em 25% dos casos, sendo que a presença de infecção esteve associada ao aumento no risco de obstrução venosa ($P=0,01$).

Outro estudo, realizado por van Rooden *et al.*,²⁴ avaliou 145 pacientes utilizando a Ultrasonografia seriada com Doppler, pré, três, seis e 12 meses após o implante de marcapasso ou CDI. Trombose venosa foi identificada em 34 (23%) pacientes, ocorrendo em sua maioria nos primeiros três meses após o implante. Os autores identificaram que a ausência de terapia de anticoagulação ($RR= 2,7$), o uso de hormônios femininos ($RR= 3,7$), história

prévia de trombose (RR= 2,4) e a presença de múltiplos eletrodos (RR= 3,8) aumentaram o risco de lesões venosas.

Korkeila *et al.*²⁶ avaliaram as alterações venosas induzidas por cabos-eletrodos, empregando um programa computacional para medir os diâmetros mínimo e máximo das venografias realizadas antes e após o implante de marcapasso (convencional ou multi-sítio) e CDI em 136 pacientes. Alterações venosas pré-implante foram identificadas em 10 (7%) pacientes, consistindo em lesões obstrutivas (8 casos), persistência de veia cava superior esquerda (1 caso) e veia axilar “dupla” (1 caso). Seis meses após o implante, 19 (14%) pacientes apresentaram novas lesões venosas, as quais estiveram associadas com a presença de fibrilação atrial e marcapasso multi-sítio.

Em publicação recente,²⁷ foram estudados 100 pacientes consecutivos, portadores de marcapasso ou CDI, submetidos a reoperação para troca do gerador de pulsos, revisão de cabos-eletrodos ou “*up-grade*” do sistema de estimulação, empregando-se a venografia por subtração digital. Antiagregante plaquetário era utilizado por 50% e varfarina por 11% dos pacientes. Lesões venosas foram observadas em 26% dos pacientes, sendo 9% de lesões com obstrução completa e 17% com obstrução parcial. Todos os pacientes desenvolveram circulação colateral, mantiveram-se assintomáticos e sem alterações clínicas. Os autores identificaram que o uso do antiagregante plaquetário e/ou varfarina esteve relacionado a menor incidência de lesões venosas (P=0,044; OR= 2,79; IC 95% 0,98–7,96) e o

número de cabos-eletrodos com aumento na incidência ($P=0,039$; $OR= 2,22$; IC 95% 1,03– 4,76).

Tabela 1 – Incidência das lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos, avaliadas pela venografia e ultrasonografia com Doppler*.

Autores	Pacientes (nº)	Tempo após implante	Achados anormais	Oclusão venosa	Fatores de risco
Balau <i>et al.</i> , 1971 ⁹	49	18-48 meses	14(29%)	6 (12%)	-
Marx <i>et al.</i> , 1972 ¹⁰	120	0,25-36 meses	34 (28%)	18 (15%)	-
Stoney <i>et al.</i> , 1976 ¹¹	34	18-24 meses	15 (44%)	7 (21%)	-
Mitrovic <i>et al.</i> , 1983 ¹³	100	3-5 anos	39 (39%)	15 (15%)	-
Antonelli <i>et al.</i> , 1989 ¹⁵	40	4 (1-6) meses	14 (35%)	3 (8%)	-
Goto <i>et al.</i> , 1998 ¹⁸	100	6,0±1,4 anos	23 (23%)	12 (12%)	-
Sticherling <i>et al.</i> , 2001 ¹⁹	30	45±21 meses	15 (50%)	1 (3%)	-
Oginosawa <i>et al.</i> , 2002 ²⁰	131	44±6 meses	26 (33%)	10(12,6%)	-
Costa <i>et al.</i> , 2002 ²¹	202	6 meses	129 (64%)	12 (6%)	Disfunção ventricular; MPT
Bracke <i>et al.</i> , 2003 ²²	89	72,1±59,0 meses	22 (25%)	22 (25%)	Infecção
Lickfett <i>et al.</i> , 2004 ²³	105	47±12 meses	25 (24%)	9 (9%)	Implante prévio de MP; eletrodo de CDI (duplo <i>coil</i>)
van Rooden <i>et al.</i> , 2004 ²⁴	145	Antes e após o implante (3, 6, 12 meses)*	34 (23%)	14 (10%)	Ausência de ACO; horm.femininos; trombose prévia; múltiplos eletrodos
Korkeila <i>et al.</i> , 2007 ²⁶	150	6 meses	19 (14%)	5 (3,6%)	Fibrilação atrial; MP multi-sítio
Haghjoo <i>et al.</i> , 2007 ²⁷	100	8,1±4,5 anos	26 (26%)	9 (9%)	Ausência de ACO/ antiplaq; múltiplos eletrodos.

MPT= marcapasso temporário; MP= marcapasso; CDI= cardioversor-desfibrilador implantável; ACO= terapia de anticoagulação oral; horm.=hormônios; antiplaq= terapia antiplaquetária

3.3 Manifestações clínicas

Em virtude da alta incidência das lesões venosas, 3% a 10% dos pacientes submetidos a implantes iniciais tornam-se sintomáticos, principalmente quando apresentam estenose grave ou oclusão venosa. Segundo dados da literatura, a formação gradativa das lesões venosas e o desenvolvimento de circulação colateral seriam os principais argumentos que justificam a menor frequência de manifestações clínicas.^{17,25}

Diferentemente da trombose venosa profunda de membros inferiores, acreditava-se que a trombose venosa profunda de membros superiores estaria associada à pequena morbidade e mortalidade. Entretanto, Hingorani *et al.*,⁵³ em estudo que comparou a repercussão da trombose venosa profunda de membros superiores com a dos membros inferiores, encontraram tromboembolismo pulmonar em 9 (17%) dos 52 pacientes com trombose venosa profunda de membros superiores e em 33 (8%) dos 430 pacientes com trombose venosa profunda de membros inferiores ($P=0,05$). A mortalidade, após seis meses do diagnóstico, foi de 48% para a trombose venosa profunda de membros superiores e 13% para a trombose venosa profunda de membros inferiores ($P<0,0002$).

Complicações graves, como o tromboembolismo pulmonar e a síndrome da veia cava superior têm sido pouco relatadas na literatura. A síndrome da veia cava superior é infreqüente, ocorrendo em aproximadamente 0,1% dos pacientes. Apresenta, no entanto, impacto negativo no prognóstico dos pacientes.^{30-32,34,35,37} O tromboembolismo pulmonar, no estudo de Costa *et al.*,²¹ foi identificado em 6 (2,6%) pacientes

sintomáticos e fez parte do diagnóstico de necropsia de outros 4 (1,8%) pacientes. O tromboembolismo pulmonar assintomático, entretanto, no estudo publicado por Seeger *et al.*,³⁸ foi descrito em 15% dos pacientes, sugerindo, portanto, que essa complicação seja sub-diagnosticada.

O encontro fortuito de obstruções venosas durante reoperações para substituição ou implante de cabos-eletrodos em pacientes assintomáticos e sem circulação colateral visível é freqüente. Essa ocorrência torna necessária a mudança da via de acesso ou a utilização de técnicas especiais para retirada de cabo-eletrodo para aproveitamento da mesma via de acesso. Manifestações clínicas de trombose venosa ou embolia, decorrentes da manipulação de cabos-eletrodos em território venoso obstruído, são muito mais freqüentes do que após implante inicial.²⁵

3.4 Mecanismos Fisiopatológicos

Embora a ocorrência de lesões venosas pós-implante de dispositivos transvenosos seja considerada uma complicação antiga e freqüente, os mecanismos fisiopatológicos ainda não foram totalmente esclarecidos. A maioria dos autores acredita que sua principal causa seja o desenvolvimento de trombose; no entanto, estenose decorrente de fibrose pode ser encontrada em algumas situações.^{17,25,27,39-41}

Tradicionalmente, estase venosa, lesão do endotélio venoso e alterações nos mecanismos da coagulação são os três principais fatores que levam à obstrução venosa. Após o implante de cabos-eletrodos no interior

do vaso, esses três fatores estão presentes e podem apresentar efeitos cumulativos.⁵⁴⁻⁵⁶

Sabe-se que, após uma lesão vascular, mecanismos hemostáticos fisiológicos como a contração da parede vascular e a formação de tampão plaquetário são imediatamente desencadeados. Substâncias ativadoras oriundas da parede vascular traumatizada, em associação às plaquetas e proteínas plasmáticas, iniciam o processo de coagulação. O resultado será a formação do ativador da protrombina que catalisa a conversão da protrombina em trombina. Por sua vez, a trombina converterá o fibrinogênio em fibras de fibrina e estas, envolvendo as plaquetas, glóbulos sanguíneos e o plasma, constituirão o coágulo.⁵⁴⁻⁵⁷

Em condições fisiológicas, mecanismos reguladores da coagulação sanguínea são desencadeados de modo a evitar a ativação excessiva desse sistema. Essas reações são reguladas pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI), pelas proteínas C e S e pela antitrombina, que atuam como anticoagulantes naturais. Paralelamente, à medida que a fibrina se forma, torna-se sujeita a lise, estabelecendo-se o equilíbrio entre a sua formação e a sua degradação. Assim, as células endoteliais liberam um potente ativador chamado ativador tecidual do plasminogênio (t-PA) que converte o plasminogênio em plasmina, enzima proteolítica responsável pela degradação das fibras de fibrina.⁵⁴⁻⁵⁷

Na literatura, encontramos inferências de que a lesão vascular no sítio de entrada do cabo-eletrodo, provocada pela punção ou dissecação venosa, associada ao trauma endotelial decorrente da passagem do cabo-eletrodo,

provocariam uma resposta inflamatória e liberação dos fatores da coagulação. Adicionalmente, o desenvolvimento de circulação colateral favorece a manutenção de um estado pró-trombótico, uma vez que poderá causar redução do fluxo para o território venoso afetado.^{15,17,19,21,25,27,36,42}

Elevação significativa do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), potente inibidor da fibrinólise, também foi observada após o implante de cabos-eletrodos transvenosos⁴⁰, podendo favorecer a progressão e manutenção do trombo.^{58,59} A elevação do PAI-1, contudo, não alterou nenhum outro índice da coagulação, como o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa).

Similarmente, em outro estudo⁴¹ foi verificado que portadores de marcapasso apresentavam elevação dos níveis séricos de fibrinopeptídeo A e do complexo trombina-antitrombina III, ambos considerados marcadores de ativação da coagulação e da geração de fibrina, em relação a um grupo controle de pacientes. Além disso, nos portadores de marcapasso com achados venográficos de lesões venosas foi verificado que esses marcadores apresentavam elevação significativamente mais acentuada.

Finalmente, reação do tipo antígeno-anticorpo, provocada pela permanência do cabo-eletrodo, com conseqüente inflamação e fibrose, também pode ser considerada como possível causa para o desenvolvimento das lesões venosas.^{17,19}

3.5 Abordagem diagnóstica

O diagnóstico da trombose venosa profunda dos membros superiores (TVPMS) tem sido realizado pela injeção de contraste iodado e obtenção de imagens radiológicas simples ou por subtração digital, pela ultrasonografia ou duplex-scan e pela ressonância magnética^{25,60-63}. Apesar dos potenciais efeitos colaterais do uso de contraste iodado, a venografia tem sido o exame mais utilizado com esse objetivo. Pesa contra o uso da ultrasonografia as dificuldades inerentes à região anatômica, pela proximidade da clavícula e esterno, além da subjetividade da análise das imagens. A ressonância magnética, além do fato de não terem sido demonstradas vantagens de seu uso frente à venografia com contraste, ainda permanece não recomendada para os portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos.^{25,64-67}

Com o desenvolvimento da tecnologia de subtração digital, a venografia com contraste tornou-se exame de alta resolução e fácil execução, pois utiliza pequena quantidade de contraste e acesso venoso periférico, proporcionando elevado índice de efetividade e baixo índice de complicações.^{17,20,21,23,25,64} Com esse exame, é possível caracterizar a anatomia vascular, definir a localização e extensão dos trombos e a presença de circulação colateral. A confiabilidade da venografia digital para o diagnóstico da TVPMS tem sido avaliada tanto para os casos de TVPMS primária, quanto secundária a neoplasias, ao uso de cateteres para infusão de medicamentos, nutrientes, hemodiálise ou para intervenções cardiovasculares.^{25,64-69}

Para a detecção de alterações venosas induzidas por cabos-eletrodos transvenosos, a venografia digital tem sido considerada a melhor alternativa, sendo empregada na avaliação da incidência de lesões venosas ^{15,20,21} pós-implante e no estudo do território venoso antes de procedimentos para extração ou implante de cabos-eletrodos adicionais. ^{18,19,22,27}

A despeito de suas vantagens, ainda não existe uniformidade na descrição e classificação dos achados diagnósticos da venografia, dificultando a comparação da incidência e graus de lesões venosas entre os estudos já publicados. Costa *et al.*,²¹ em estudo sobre a incidência e fatores de risco para lesões venosas pós-implante de dispositivos transvenosos, propuseram classificação baseada no grau de estenose e na presença de circulação colateral, conferindo maior objetividade na avaliação dos exames. O uso de programas computacionais que permitam determinar medidas específicas dos vasos a partir de imagens digitalizadas pode também ser de utilidade para essa uniformização. ²⁶

3.6 Abordagem terapêutica

Diferentes abordagens terapêuticas podem ser empregadas, dependendo das manifestações clínicas, da localização da lesão venosa e do tempo de ocorrência. ⁷⁰

O tratamento dos quadros agudos de tromboembolismo venoso, seja a TVPMS ou tromboembolismo pulmonar, deve ser realizado, preferencialmente, com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou

heparina não-fracionada (HNF), ajustada pelo TTPa em doses de anticoagulação plena, seguida da introdução concomitante de anticoagulante oral, cuja utilização deverá estender-se por três a seis meses. Pacientes que apresentam contra-indicação ao uso de anticoagulantes, ou que apresentam sangramento ou embolia pulmonar mesmo em vigência de adequada anticoagulação, constituem um subgrupo que pode ser beneficiado pela colocação de filtro na veia cava superior. A utilização de agentes fibrinolíticos, sistêmica ou localmente, por meio de cateter, ainda encontra-se em fase de estudos e não existem indicações ou esquemas terapêuticos bem definidos.⁷⁰ O uso da angioplastia transluminal percutânea como estratégia terapêutica para a abordagem das obstruções das veias subclávia, inominada e cava superior, embora apresente resultados satisfatórios, ainda é pouco descrito na literatura.^{25,71,72}

O tratamento da síndrome da veia cava superior pós-implante de cabos-eletrodos transvenosos, por sua raridade, ainda não está padronizado. Têm sido utilizadas a anticoagulação, a trombólise ou a desobstrução mecânica, com ou sem a retirada do sistema de estimulação.^{25,71,73-78}

3.7 Profilaxia das complicações venosas relacionadas aos cabos-eletrodos

Até o presente momento, a eficácia de estratégias profiláticas para a prevenção dessas complicações ainda permanece desconhecida. Diversos

autores têm sugerido, entretanto, a necessidade de se investigar se a terapia anticoagulante ou antiplaquetária poderia reduzir a ocorrência das lesões venosas.^{23,25-27,36,44}

Seeger *et al.*,³⁸ (1986) realizaram o único estudo prospectivo e com grupo controle que avaliou se o uso profilático de heparina após o implante de marcapasso poderia reduzir a ocorrência de tromboembolismo pulmonar. Vinte pacientes receberam diariamente doses baixas de heparina, até o 14º dia após o implante, e vinte pacientes constituíram o grupo controle, não recebendo, portanto, nenhum tratamento. Cintilografia pulmonar foi realizada antes do implante, 14 dias após o implante e repetida um ano depois. Os resultados revelaram a presença de tromboembolismo pulmonar assintomático em 15% dos pacientes que não receberam terapia profilática. Em contrapartida, não foi identificado nenhum caso no grupo que recebeu a terapia anticoagulante.

Goto *et al.*,¹⁸ em estudo retrospectivo que comparou a incidência de lesões venosas pós-implante transvenoso de marcapasso em pacientes que faziam uso de terapia anticoagulante e/ou antiagregante plaquetária, não conseguiram demonstrar benefícios decorrentes de efeito preventivo desses fármacos. Os próprios autores, contudo, consideraram diversas limitações do estudo, como: desenho pouco adequado à comparação, pequeno tamanho amostral, diferentes tipos e doses dos medicamentos, suas indicações clínicas e tempo de uso. Na conclusão, sugeriram a necessidade da condução de estudos prospectivos controlados para avaliar o benefício da profilaxia.

Recentemente, outros autores^{24,27} verificaram que a ausência do uso de terapia anticoagulante oral e/ou antiplaquetária aumentava significativamente o risco de trombose venosa pós-implante transvenoso de DCEI. Adicionalmente, outros estudos que identificaram elevações em alguns marcadores da coagulação^{40,41} e depósito de plaquetas na superfície dos cabos-eletrodos³⁹ demonstraram que os portadores de dispositivos transvenosos para estimulação cardíaca artificial apresentam maior ativação dos mecanismos pró-coagulantes e, portanto, poderiam ser beneficiados com o uso de anticoagulante oral e/ou antiagregantes plaquetários como estratégias terapêuticas profiláticas.

Método



4. MÉTODO

No período de Fevereiro/2004 a Setembro/2007 foram estudados 101 pacientes submetidos a implante inicial de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis pela Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Os pacientes foram orientados quanto ao tipo de procedimento que seria realizado, seus riscos e potenciais benefícios. Após convenientemente esclarecidos e concordando em participar do protocolo de pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Apêndice A)

O estudo, aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob protocolo nº 468/03 (Apêndice B), recebeu 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* forneceu a medicação *Coumadin*[®] (*varfarina sódica cristalina*) necessária para a condução de todo o estudo.

4.1 Definição da amostra

O cálculo do tamanho amostral do estudo baseou-se na incidência média de lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos, descrita em 60% em estudo prévio realizado em nossa Instituição, com erro $\alpha = 5\%$ e poder estatístico de 90%. Como o desfecho almejado era a redução de 50% na incidência das lesões venosas (de 60% para 30%), a estimativa da amostra a ser estudada foi de 50 pacientes por grupo.

4.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, randomizado, simples-cego, controlado por placebo e com análise por intenção de tratamento.

4.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes submetidos ao primeiro implante transvenoso de marcapasso convencional, cardioversor-desfibrilador implantável ou ressincronizador cardíaco, que apresentassem as seguintes características:

1. Idade acima de 18 anos;
2. Indicação para a realização do implante de um dos dispositivos acima citados de acordo com as diretrizes nacionais e internacionais vigentes;¹⁻²

3. Disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção medida pela ecocardiografia transtorácica $\leq 0,40$ e/ou presença de cabo-eletrodo para estimulação cardíaca transvenosa temporária ipsilateral ao implante do dispositivo definitivo.

4.4 Critérios de Não Inclusão

Não foram incluídos no estudo pacientes que apresentassem ao menos uma das seguintes situações:

1. História pregressa de trombose venosa profunda (membros superiores ou inferiores) ou tromboembolismo pulmonar;
2. Uso obrigatório de terapia anticoagulante;
3. Fibrilação atrial;
4. Coagulopatia ou trombofilia conhecidas;
5. Alterações no Tempo de Protrombina (TP) ou no Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) superiores a 40%, ou índice de Razão Normalizada Internacional (RNI)/ *International Normalized Ratio* (INR) $\geq 1,5$;
6. Gestação em curso;
7. Hemorragia digestiva ou úlcera gastroduodenal ativa nos últimos seis meses;
8. Neoplasias malignas;

9. Impossibilidade de comparecimento ao serviço para a realização do seguimento clínico e avaliação laboratorial.

4.5 Casuística

A idade dos pacientes variou de 31 a 92 anos com média de $61,0 \pm 11,7$ anos e mediana de 62 anos. O gênero masculino foi predominante, correspondendo a 58 pacientes. (Anexo A)

O quadro clínico que justificou o implante dos dispositivos cardíacos foi de insuficiência cardíaca em 38 pacientes, hipofluxo cerebral em 38, taquiarritmias ventriculares em 16 e intolerância aos esforços em 9. (Anexo B)

Durante a internação hospitalar, 32 pacientes, previamente hígidos, tiveram o diagnóstico de bloqueio atrioventricular de 3º grau ou bloqueio avançado. Cardiomiopatia, dilatada ou isquêmica, esteve presente em 20 pacientes e cardiomiopatia chagásica em 19. (Anexo B)

No momento de inclusão no estudo, segundo os critérios da *New York Heart Association* (NYHA), seis pacientes encontravam-se em Classe Funcional (CF) I para insuficiência cardíaca; 48 pacientes em CF II; 39 em CF III e oito em CF III - IV. (Anexo B)

A história ou achado de hipertensão arterial sistêmica (HAS) estava presente em 84; Diabetes Mellitus (DM) em 21 e infarto agudo do miocárdio (IAM) em 25 pacientes. Tabagismo, atual ou prévio, foi informado por 33 pacientes. (Anexo C)

Terapia farmacológica era utilizada por 97 pacientes, sendo que 74 faziam uso de dois a cinco tipos de medicamentos. No momento de inclusão no estudo, o uso de ácido acetil-salicílico ou outro agente antiplaquetário foi informado por 41 pacientes e de estatinas por 27 pacientes. (Anexo D)

O tamanho da silhueta cardíaca observada ao estudo radiológico simples do tórax em posição pósterio-anterior identificou que 33 pacientes apresentavam área cardíaca normal ou levemente aumentada (normal ou igual a +/4+); 27 pacientes apresentavam área cardíaca com aumento moderado (++/4+) e 41 apresentavam aumento acentuado (maior ou igual a +++/4+) da área cardíaca. (Anexo E)

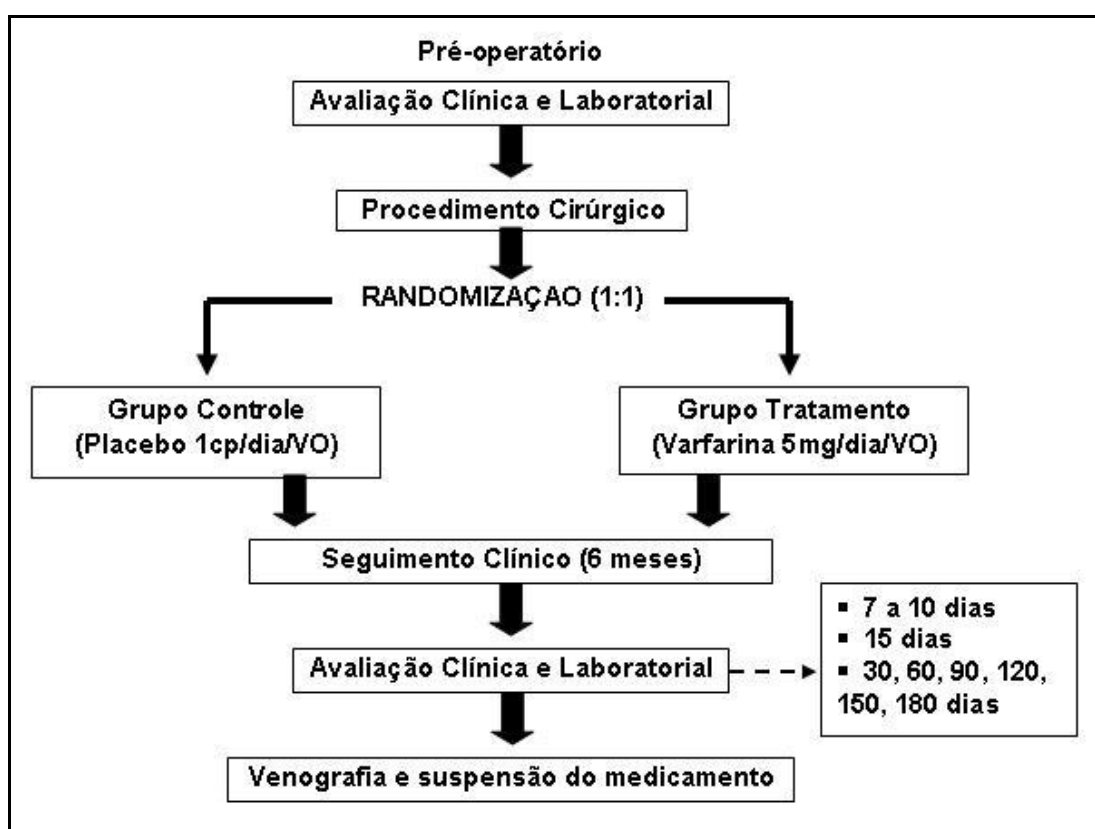
A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), determinada pelo ecocardiograma transtorácico e estimada pelo método de *Simpson*, variou de 0,30 a 0,84 (média= $0,66 \pm 0,11$). (Anexo E)

O procedimento cirúrgico para o implante dos dispositivos foi realizado com sucesso e sem nenhuma intercorrência nos pacientes pré-selecionados para o estudo. Foram realizados 47 implantes de marcapassos convencionais, 34 implantes de marcapassos multi-sítio, 10 implantes de cardioversores-desfibriladores convencionais e 10 implantes de cardioversores-desfibriladores multi-sítio. (Anexo F).

4.6 Dinâmica do estudo

A dinâmica do estudo encontra-se sumarizada na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do estudo



4.6.1 Seleção e recrutamento dos pacientes

Durante o período de coleta de dados, foram realizadas visitas diárias às Unidades de Emergência e Internação Geral do InCor/HCFMUSP, com a finalidade de identificar, selecionar e recrutar pacientes para o presente estudo de acordo com os critérios de inclusão.

4.6.2 Avaliação pré-operatória

A avaliação pré-operatória dos pacientes previamente selecionados incluiu:

- **Avaliação clínica:** levantamento do histórico do paciente (idade, gênero, história prévia de trombose ou embolia, fatores de risco para tromboembolismo venoso), exame físico (sinais vitais, interrogatório e avaliação dos aparelhos, presença de cabo-eletrodo transvenoso temporário), determinação da classe funcional para insuficiência cardíaca segundo os critérios da NYHA;
- **Avaliação laboratorial:** dosagem de hemoglobina e hematócrito, contagem de plaquetas, determinação do TP/INR e TTPa;
- **Avaliação por exames de imagem:** radiografia torácica em posição pósterio-anterior e ecocardiograma transtorácico bidimensional. O ecocardiograma foi utilizado para avaliação da função cardíaca e das imagens intra-cavitárias. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi estimada pelo método de *Simpson*.

4.6.3 Procedimento cirúrgico para implante dos dispositivos

Os procedimentos de implante foram realizados sempre pela via transvenosa, embora sete pacientes tenham sido submetidos também a implante transtorácico de cabo-eletrodo ventricular esquerdo devido a impossibilidade de implante pelo seio coronário. 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 pela punção da veia subclávia, do lado direito ou esquerdo, de acordo com a preferência do cirurgião. Da mesma forma, a região onde os eletrodos atrial direito, ventricular direito ou ventricular esquerdo foram implantados foi decisão exclusiva da equipe cirúrgica, de acordo com a necessidade do paciente e com o modo de estimulação indicado. O tipo de dispositivo, a via de acesso utilizada, assim como a marca, o modelo, o material de revestimento de cada de cabo-eletrodo implantado, estão relacionados nos anexos F e G. Após a verificação das boas condições de estimulação e de sensibilidade de cada cabo-eletrodo implantado, os mesmos foram fixados à musculatura peitoral e conectados ao gerador de pulsos.

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 80mg de gentamicina foi injetada na loja do gerador de pulsos. O fechamento foi sempre realizado por planos, com sutura absorvível contínua de Polivicril 3-0 no tecido celular subcutâneo e de nylon mono-filamentar com pontos separados para a pele. A marca e o modelo dos geradores de pulso utilizados estão relacionados no Anexo F.

Nos implantes de ressincronizadores cardíacos, os pacientes eram sempre preparados com antissepsia e colocação de campos cirúrgicos na

parede ântero-lateral do hemitórax esquerdo, para a eventual necessidade de toracotomia para o implante do cabo-eletrodo ventricular esquerdo epimiocárdico. Nessa eventualidade, era realizada incisão de aproximadamente sete centímetros, interessando pele, tecido e músculo peitoral maior, sobre o quinto espaço intercostal. Após a abertura da cavidade pleural, era realizada pericardiotomia transversa para exposição do epimiocárdio do ventrículo esquerdo onde o cabo-eletrodo epimiocárdico era implantado. Após a verificação das boas condições de estimulação e de sensibilidade, o cabo-eletrodo era transposto para a loja do gerador de pulsos, onde era conectado ao gerador de pulsos; a cavidade pleural recebia drenagem fechada com selo d'água e a incisão era fechada por planos.

4.6.4 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 na Unidade de Internação, no primeiro dia após o procedimento de implante do dispositivo. Na alta hospitalar, todos os pacientes receberam orientações sobre a terapia de anticoagulação e o medicamento foi fornecido pelo Serviço de Farmácia da Instituição.

No período de sete a 10 dias após a alta hospitalar era agendado o retorno do paciente para o controle laboratorial e ajuste da terapia medicamentosa, aproveitando-se a ocasião para realizar a retirada dos pontos cirúrgicos e a inspeção da loja do gerador de pulsos.

4.6.5 Seguimento clínico dos pacientes

Os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas e laboratoriais periódicas durante seis meses após o procedimento cirúrgico (Figura 1).

A avaliação clínica priorizou o exame dos membros superiores e face, procurando-se sinais e sintomas de trombose venosa, como dor, edema, calor e rubor, e a presença de sinais e sintomas de tromboembolismo pulmonar, como dispnéia súbita e dor torácica. Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca foram avaliados, sendo classificados 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, gastrointestinal ou geniturinário). Os episódios de sangramentos foram classificados como sangramentos

maiores, quando havia a presença de repercussão hemodinâmica, a necessidade de hospitalização e/ou a transfusão de hemoderivados, e como sangramentos menores, quando nenhum dos critérios acima estava presente.

A avaliação laboratorial periódica visou o ajuste da intensidade da anticoagulação e a detecção precoce de complicações relacionadas à terapia de anticoagulação. Na maioria dos pacientes, o exame de TP/ INR foi realizado nos seguintes intervalos de tempo: sete a 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 dias após o procedimento cirúrgico (Anexo H) e a dosagem de hemoglobina e hematócrito foi realizada mensalmente (Anexos I e J). Sempre que a dosagem do medicamento era modificada, o exame do TP/ INR era repetido no intervalo de até sete dias. Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Instituição.

4.6.6 Padronização da Terapia de Anticoagulação Oral

Visando garantir as características de estudo cego e a aderência dos pacientes, os medicamentos – placebo e varfarina – foram acondicionados em embalagem semelhante e sempre dispensados aos pacientes pelo Serviço de Farmácia da Instituição.

O controle da intensidade da anticoagulação foi realizado mediante as recomendações do consenso internacional de terapia antitrombótica,^{79,80} sendo estabelecida uma padronização que visava o ajuste da dose semanal

de acordo com o valor do INR. (Tabela 2) Informações técnicas sobre o anticoagulante utilizado encontram-se sumarizadas no Apêndice C.

Tabela 2 – Padronização do controle da terapia de anticoagulação oral

Valor do INR	Condutas
< 1,4	Aumentar 50% da dose semanal
1,5 - 1,7	Aumentar 30% da dose semanal
1,8 - 1,9	Aumentar 20% da dose semanal
2,0 – 3,5	Manter a mesma dose semanal
3,6 – 4,0	Suspender a próxima dose e reiniciar com dose semanal 10% a 15% menor; realizar novo controle em uma semana.
4,1 – 5,0	Suspender a próxima dose e reiniciar com dose semanal 15% a 20% menor; realizar novo controle em uma semana.
5,0 – 10,0 (sem sangramento)	Suspender o anticoagulante; Administrar vitamina K (1mg/VO). Em pacientes com elevado risco hemorrágico, considerar o uso de PFC ou CPT; Controle de INR a cada 24 horas até INR < 3,5; Reiniciar com dose semanal 40% menor.
> 10,1 (sem sangramento)	Internação do paciente com observação rigorosa; Suspender o anticoagulante; Administrar vitamina K (1mg a 5mg/VO); se o INR não reduzir em 24 a 48 horas deverá ser administrada dose adicional de vitamina K. Em pacientes com elevado risco hemorrágico, considerar o uso de PFC ou CPT; Controle de INR a cada 24 horas até INR < 3,5; Reiniciar com dose semanal 40% menor.
INR acima do nível terapêutico com sangramento e sem risco de morte	Internação do paciente com observação rigorosa; Suspender o anticoagulante; Administrar vitamina K (1 a 10mg/IV lenta), suplementada com PFC ou CPT. A vitamina K poderá ser repetida a cada 12 horas; Corrigir causa cirúrgica se houver.
INR acima do nível terapêutico com sangramento e com risco de morte	Internação do paciente com observação rigorosa; Suspender o anticoagulante; Administrar vitamina K (1 a 10mg/IV lenta), suplementada com PFC ou CPT. A vitamina K poderá ser repetida a cada 12 horas; Corrigir causa cirúrgica se houver; Providenciar cuidados intensivos, se necessário aporte hemoterápico com transfusões de hemocomponentes.

INR= *International Normalized Ratio*; VO= via oral; IV= via intravenosa; mg= miligramas; PFC= plasma fresco congelado; CPT= concentrado protrombínico.

4.6.6.1 Duração da Terapia Medicamentosa

Após o período de seis meses do estudo, a terapia medicamentosa foi suspensa e os pacientes foram submetidos à venografia por subtração digital ipsilateral ao implante do dispositivo transvenoso definitivo.

4.6.7 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. A punção venosa periférica do membro superior correspondente ao implante foi realizada com cateter nº18 ou 20 e permitiu a infusão de 25ml de contraste não-iônico de baixa osmolaridade à velocidade de três mililitros por segundo. As aquisições de imagens com subtração digital foram obtidas seqüencialmente, permitindo a análise das veias axilar, cefálica, subclávia, inominada e cava superior. (Figura 2)

As venografias foram avaliadas por dois médicos do Serviço de Radiologia Vascular Intervencionista do Instituto de Radiologia do HCFMUSP e a definição dos achados radiológicos foi realizada por consenso entre ambos avaliadores.

As imagens encontradas foram classificadas como normais ou com estenoses venosas. As lesões venosas estenóticas foram medidas tomando como referência o segmento normal pós-estenótico, sendo os

graus de estenose classificados em discreto (redução do calibre do vaso de até 20%), moderado (redução do calibre do vaso de 21% a 69%), grave (redução do calibre do vaso de 70% a 99%) e oclusivo (redução de 100%). Foi verificada, também, a presença e o grau de circulação colateral, que foi considerado de acordo com o número dos novos vasos em discreto (apenas um vaso colateral), moderado (dois vasos) e acentuado (três ou mais vasos colaterais).²³

Figura 2 – Realização da venografia por subtração digital



Punção venosa periférica do membro superior correspondente ao implante do dispositivo e conexão à bomba de infusão endovenosa de contraste para aquisições de imagens por subtração digital obtidas seqüencialmente.

4.6.7.1 Controle dos riscos relacionados ao uso do contraste iodado

Embora reações adversas e complicações relacionadas ao uso de contraste iodado não-iônico sejam raras, cuidados especiais foram tomados com o objetivo de minimizar lesões renais após a venografia, particularmente em pacientes diabéticos, portadores de insuficiência renal crônica ou com histórico de reações adversas aos meios de contraste iodado.

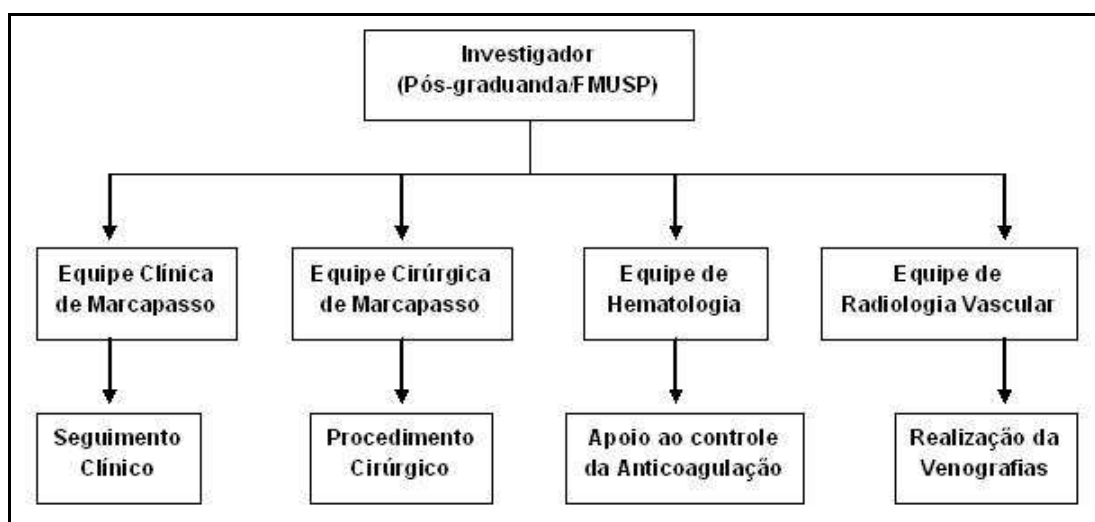
Pacientes diabéticos que faziam uso do hipoglicemiante oral *cloridrato de metformina* foram orientados a suspender o uso desse medicamento por 48 horas antes da realização do exame e re-iniciar seu uso 48 horas após o exame. Os pacientes que referiram histórico prévio de reações alérgicas relacionadas ao uso de contraste iodado foram submetidos à desensibilização de acordo com o protocolo institucional. No caso de pacientes com insuficiência renal crônica foi a função renal foi avaliada antes e após a realização do exame.

4.6.8 Organização da Equipe

Durante a realização deste protocolo de pesquisa, contamos com o apoio de equipe assistencial multidisciplinar. Com a finalidade de preservar as características de estudo cego, todos os profissionais que participaram do estudo (cirurgiões, clínicos envolvidos no seguimento dos pacientes e radiologistas que realizaram e avaliaram as venografias) não tiveram conhecimento do grupo ao qual os pacientes estavam alocados, à exceção

do pesquisador principal, que era responsável pelo controle da terapia anticoagulante. (Figura 3)

Figura 3 – Organização da equipe participante do estudo



4.7 Variáveis estudadas

Foram analisadas variáveis que poderiam correlacionar-se com a ocorrência de lesões venosas em três períodos distintos:

4.7.1 Variáveis pré-operatórias

Idade: foi considerada a idade do paciente no momento do implante do dispositivo;

Gênero: masculino ou feminino;

Critério para inclusão no estudo: portadores de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou portadores de cabo-eletrodo para estimulação cardíaca temporária;

Classe funcional para insuficiência cardíaca (NYHA): os pacientes foram agrupados em portadores de insuficiência cardíaca leve a moderada (CF I ou II) ou portadores de insuficiência cardíaca grave (CF III ou IV);

Diagnóstico na internação: foram classificados em portadores de bradiarritmias (doença do nó sinusal e/ou bloqueio atrioventricular) ou portadores de cardiomiopatia (dissincronia cardíaca e/ou arritmias ventriculares malignas);

Antecedentes pessoais: foi considerada a presença ou ausência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, infarto agudo do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca, doença de Chagas, dislipidemia, tabagismo (prévio ou atual) e obesidade;

Fração de ejeção ventricular esquerda: determinada pelo ecocardiograma transtorácico bidimensional e mensurada pelo método de *Simpson*;

Área cardíaca: segundo o tamanho da silhueta cardíaca observada ao estudo radiológico simples do tórax em posição pósterio-anterior, os pacientes foram agrupados como portadores de área cardíaca normal ou levemente aumentada (normal ou igual a +/4+);

portadores de área cardíaca com aumento moderado (++/4+) e com aumento acentuado (maior ou igual a +++/4+);

4.7.2 Variáveis relacionadas ao procedimento de implante

Tipo de procedimento: de acordo com o tipo de dispositivo cardíaco eletrônico implantado, os pacientes foram subdivididos em portadores de marcapasso convencional (MP VVI ou DDD), marcapasso multi-sítio (MP A-Biv ou Biv), cardioversor-desfibrilador convencional (CDI VVI ou DDD) e cardioversor-desfibrilador multi-sítio (CDI A-Biv ou Biv);

Número total de eletrodos transvenosos: foi analisado o número de cabos-eletrodos transvenosos (um, dois ou três), dependendo do tipo de sistema de estimulação cardíaca implantado;

Via de acesso para implante dos cabos-eletrodos: foi considerada a via de acesso utilizada para cada um dos cabos-eletrodos implantados, podendo um mesmo paciente ter sido submetido ao uso de mais de um tipo de acesso venoso (veia cefálica, veia subclávia ou ambas);

Lado utilizado para o implante do sistema de estimulação: foi separado em lado direito ou esquerdo;

Material de revestimento dos cabos-eletrodos: foi considerado o material de revestimento de cada um dos cabos-eletrodos, podendo ser utilizado mais de um tipo de revestimento para

cabos-eletrodos implantados em um mesmo paciente (silicone, poliuretano ou ambos);

4.7.3 Uso de medicamentos com possível interferência nos resultados

Uso de antiplaquetários: foi considerado o uso de ácido acetil-salicílico e/ou clopidogrel durante o período de seguimento clínico do protocolo;

Uso de estatinas: foi considerado o uso de sinvastatina, atorvastatina ou afins durante o período de seguimento clínico do protocolo.

4.7.4 Eventos avaliados após o implante dos dispositivos transvenosos

Resultados das venografias: inicialmente, as imagens foram classificadas em normais e com estenoses venosas. Além dessa análise, também foi avaliado o grau de obstrução (discreto, moderado, grave e oclusivo) e a presença e o grau de circulação colateral (discreta, moderada e acentuada);

Complicações clínicas: durante o período de seguimento clínico foi pesquisada a ocorrência de eventos tromboembólicos (trombose venosa de membro superior, tromboembolismo pulmonar);

Óbitos: foi pesquisada a causa e o momento do óbito;

Intensidade da terapia de anticoagulação: foi considerada a variação do INR durante a fase de seguimento clínico, sendo classificada em anticoagulação adequada (INR entre 2,0 a 3,5), anticoagulação insuficiente (INR abaixo de 2,0) e anticoagulação excessiva (INR acima de 3,5);

Segurança da terapia de anticoagulação: foi avaliada pela presença de complicações hemorrágicas e pela variação do hematócrito e hemoglobina durante a fase de seguimento clínico.

4.8 Análise dos dados

Os dados obtidos foram lançados em planilha eletrônica e analisados utilizando-se o *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versão 15.0, considerando-se como significantes os valores de $P \leq 0,05$. A análise dos dados foi realizada segundo o princípio de “*intenção-de-tratar*”.

Inicialmente, as variáveis idade, gênero, classe funcional para insuficiência cardíaca, fração de ejeção ventricular esquerda, presença de cabo-eletrodo para estimulação cardíaca temporária, antecedentes pessoais, uso de medicações (antiplaquetários e estatinas), tipo de procedimento, via de acesso, número e material de revestimento dos cabos-eletrodos foram analisadas de maneira classificatória, calculando-se as frequências absolutas e relativas. A associação destas variáveis com a presença de lesões venosas foi avaliada utilizando-se os testes Qui-quadrado ou exato de Fisher. As variáveis quantitativas foram apresentadas em tabelas

contendo média, desvio-padrão, mediana, valores mínimos e máximos. A relação destas variáveis com a presença de lesões venosas foi comparada utilizando-se o teste “t” de Student.

Durante o período de seguimento clínico foi realizada avaliação clínica e laboratorial periódica. As variáveis mensuradas em seis a oito condições de avaliação foram comparadas pela análise de variância para medidas repetidas, buscando-se estabelecer o comportamento destas variáveis ao longo do estudo.

As variáveis que apresentaram tendência à significância estatística em relação à presença de lesões venosas ($P \leq 0,10$) foram utilizadas na construção do modelo de regressão logística associada ao procedimento de *stepwise* de seleção de variáveis, obtendo-se a razão de chances (*odds ratio*) com intervalo de confiança de 95%.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1 Análise das características clínicas e operatórias dos pacientes

Da população selecionada para o estudo, 49 pacientes foram alocados no Grupo Varfarina e 52 pacientes no Grupo Placebo. As características demográficas e clínicas foram similares nos dois grupos, exceto pela presença de dislipidemia e uso de estatinas, que foram maiores no Grupo Varfarina. (Tabela 3)

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos pacientes, segundo a randomização – InCor/HCFMUSP – 2004 a 2007

Variáveis	Varfarina (n=49)	Placebo (n=52)	Valor de P
Idade			
Média±DP	59,9±11,6	62,0±11,8	0,379 ⁽¹⁾
Mediana	60	64	
Variação	31 - 86	37 - 92	
Gênero			
Masculino	17 (34,7%)	26 (50,0%)	0,120 ⁽²⁾
Feminino	32 (65,3%)	26 (50,0%)	
Critérios de inclusão			
Disfunção ventricular	29 (59,2%)	27 (51,9%)	0,655 ⁽³⁾
Marcapasso temporário	19 (38,8%)	23 (44,2%)	
Ambos	1 (2,0%)	2 (3,8%)	
Classe Funcional (NYHA)			
I – II	27 (55,1%)	27 (51,9%)	0,749 ⁽²⁾
III – IV	22 (44,9%)	25 (48,1%)	
Diagnóstico na internação			
BAV total ou avançado	15 (30,6%)	17 (32,7%)	0,514 ⁽²⁾
Cardiomiopatia Chagásica	8 (16,3%)	11 (21,2%)	
Cardiomiopatia Dilatada	8 (16,3%)	12 (23,1%)	
Cardiomiopatia Isquêmica	13 (26,5%)	7 (13,5%)	
Outros	5 (10,2%)	4 (7,7%)	
Quadro Clínico			
Insuficiência cardíaca	21 (42,9%)	18 (34,6%)	

Variáveis	Varfarina (n=49)	Placebo (n=52)	Valor de P
Hipofluxo cerebral	20 (40,8%)	18 (34,6%)	0,365 ⁽³⁾
TV sincopal	6 (12,2%)	10 (19,2%)	
Intolerância aos esforços	2 (4,1%)	6 (11,5%)	
Antecedentes pessoais			
HAS	39 (79,6%)	45 (86,5%)	0,351 ⁽²⁾
DM	12 (24,5%)	9 (17,3%)	0,374 ⁽²⁾
IAM	16 (32,7%)	9 (17,3%)	0,074 ⁽²⁾
ICC	27 (55,1%)	22 (42,3%)	0,199 ⁽²⁾
Dislipidemia	18 (36,7%)	10 (19,2%)	0,050 ⁽²⁾
Tabagismo (atual)	3 (6,1%)	3 (5,8%)	0,204 ⁽³⁾
Tabagismo (prévio)	17 (34,7%)	10 (19,2%)	
Medicações			
AAS	19 (38,8%)	22 (42,3%)	0,718 ⁽²⁾
Estatinas	18 (36,7%)	10 (19,2%)	0,050 ⁽²⁾
FEVE			
Média±DP	0,39±0,17	0,43±0,21	0,248 ⁽¹⁾
Mediana	0,36	0,36	
Variação	0,15 – 0,81	0,14 – 0,86	
Radiografia torácica			
AC normal – 1/4+	14 (28,6%)	19 (36,5%)	0,426 ⁽³⁾
AC 2/4+	15 (30,6%)	12 (23,1%)	
AC 3/4+	18 (36,7%)	21 (40,4%)	
AC 4/4+	2 (4,1%)	-	

DP= Desvio padrão; NYHA= *New York Heart Association*; BAV= bloqueio atrioventricular; TV= taquicardia ventricular; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; IAM= infarto agudo do miocárdio; ICC= insuficiência cardíaca congestiva; AAS= ácido acetil-salicílico; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AC= área cardíaca; (1) Teste “t” de Student; (2) Teste Qui-quadrado; (3) Teste Exato de Fisher.

Não houve diferenças significativas entre os grupos Placebo e Varfarina em relação ao tipo de procedimento, a via de acesso, assim como quanto ao número de cabos-eletrodos implantados e ao material de revestimento dos mesmos. (Tabela 4)

Tabela 4 – Dados operatórios dos pacientes, segundo a randomização - InCor/HCFMUSP – 2004 a 2007

Variáveis	Varfarina (n=49)	Placebo (n=52)	Valor do P
Tipo de procedimento			
MP VVI	-	1 (1,9%)	0,376 ⁽³⁾
MP DDD	22 (44,9%)	24 (46,2%)	
MP Multi-sítio	19 (38,8%)	15 (28,8%)	
CDI VVI	-	4 (7,7%)	
CDI DDD	3 (6,1%)	3 (5,8%)	
CDI Multi-sítio	5 (10,2%)	5 (9,6%)	
Via de acesso			
Punção de veia subclávia	48 (98,0%)	48 (92,3%)	0,363 ⁽³⁾
Dissecção de veia cefálica	15 (31,3%)	15 (31,3%)	0,846 ⁽²⁾
Ambas	14 (28,6%)	11 (22,4%)	0,388 ⁽²⁾
Lado da via de acesso			
Lado direito	20 (40,8%)	24 (46,2%)	0,589 ⁽²⁾
Lado esquerdo	29 (59,2%)	28 (53,8%)	
Material de revestimento dos cabos-eletrodos			
Silicone (somente)	25 (51,0%)	32 (61,5%)	0,201 ⁽²⁾
Poliuretana (somente)	16 (32,7%)	9 (17,3%)	
Ambos	8 (16,3%)	11 (21,2%)	
nº de cabos-eletrodos			
Transvenosos			
Um	-	5 (9,6%)	0,098 ⁽³⁾
Dois	29 (59,2%)	29 (55,8%)	
Três	20 (40,8%)	18 (34,6%)	
Veia cefálica			
Um	14 (28,6%)	14 (26,9%)	1,000 ⁽³⁾
Dois	1 (2,0%)	1 (1,9%)	
Veia subclávia			
Um	8 (16,3%)	9 (17,3%)	0,953 ⁽²⁾
Dois	26 (53,1%)	26 (50,0%)	
Três	14 (28,6%)	13 (25,0%)	
Cabo-eletrodo de CDI	8 (16,3%)	12 (23,1%)	0,395 ⁽²⁾

MP= marcapasso; CDI= cardioversor-desfibrilador implantável; VVI= modo de estimulação ventricular; DDD= modo de estimulação atrioventricular; (2) Teste Qui-quadrado; (3) Teste Exato de Fisher.

5.2 Evolução dos pacientes e complicações

Dos 101 pacientes incluídos no estudo, seis evoluíram para óbito, dois apresentaram evento tromboembólico, dois abandonaram o protocolo e um recusou-se a ser submetido à venografia. (Tabela 5) Dos 92 pacientes que completaram o estudo, somente um foi acometido por sangramento, tendo ocorrido três mudanças de estratégia terapêutica (“*crossover*”). Durante todo o período de seguimento, 90 pacientes mantiveram-se assintomáticos e sem alterações no exame físico.

5.2.1 Óbitos

Dos seis pacientes que evoluíram para óbito, quatro estavam alocados no Grupo Varfarina e dois no Placebo. Duas mortes foram súbitas e quatro ocorreram em decorrência da progressão da insuficiência cardíaca. Desses óbitos, três ocorreram antes dos pacientes completarem o primeiro mês de seguimento clínico, dois óbitos ocorreram durante o terceiro mês e um óbito ocorreu ao término do sexto mês de seguimento. Cinco pacientes encontravam-se internados no momento do óbito e somente um paciente evoluiu para óbito no domicílio. (Tabela 5)

5.2.2 Episódios de Sangramento

Não houve casos de hematoma de loja ou de sangramento menor. Somente um paciente, do Grupo Varfarina, apresentou sangramento gastrointestinal, com necessidade de hospitalização e transfusão de

hemoderivados. Segundo os critérios estabelecidos no estudo, o episódio foi caracterizado como sangramento maior, o uso da varfarina foi interrompido e o paciente começou a receber medicamento placebo. Este episódio de sangramento, entretanto, ocorreu durante a primeira semana de uso do anticoagulante, sem que o nível terapêutico tivesse sido atingido (INR=1,6).

5.2.3 Complicações tromboembólicas

Dois pacientes apresentaram trombose venosa profunda no membro superior ipsilateral ao implante do dispositivo. Um paciente era do Grupo Placebo e o outro do Grupo Varfarina, tendo início do quadro clínico no 10º e 3º dia pós-implante, respectivamente. Em ambos os casos, observaram-se redução do fluxo sangüíneo pela ultrasonografia com Doppler, sendo estabelecido tratamento com heparina endovenosa seguida de anticoagulação oral por seis meses no paciente do Grupo Varfarina e somente o uso de anticoagulação oral no paciente do Grupo Placebo.

5.2.4 Mudança de Estratégia Terapêutica (“Crossover”)

Dos três casos de mudança de estratégia terapêutica, um paciente estava alocado no Grupo Placebo e, por ter manifestado quadro de trombose venosa do membro superior, iniciou o uso de varfarina para tratamento dessa complicação. O segundo paciente estava no Grupo Varfarina e, por ter apresentado episódio de sangramento, começou a receber medicamento placebo. O terceiro paciente estava designado para o

Grupo Varfarina, no entanto, recebeu placebo por erro no momento da entrega do medicamento durante a fase inicial do período de seguimento clínico.

5.2.5 Perdas de seguimento

Dos dois casos de abandono de seguimento, um paciente estava alocado no Grupo Varfarina e recusou-se a continuar no protocolo após ter apresentado trombose venosa profunda e ter sido tratado com heparina intravenosa e mantido com anticoagulante oral. O outro paciente pertencia ao Grupo Placebo e abandonou o estudo por dificuldade de retornar ao hospital para os controles periódicos.

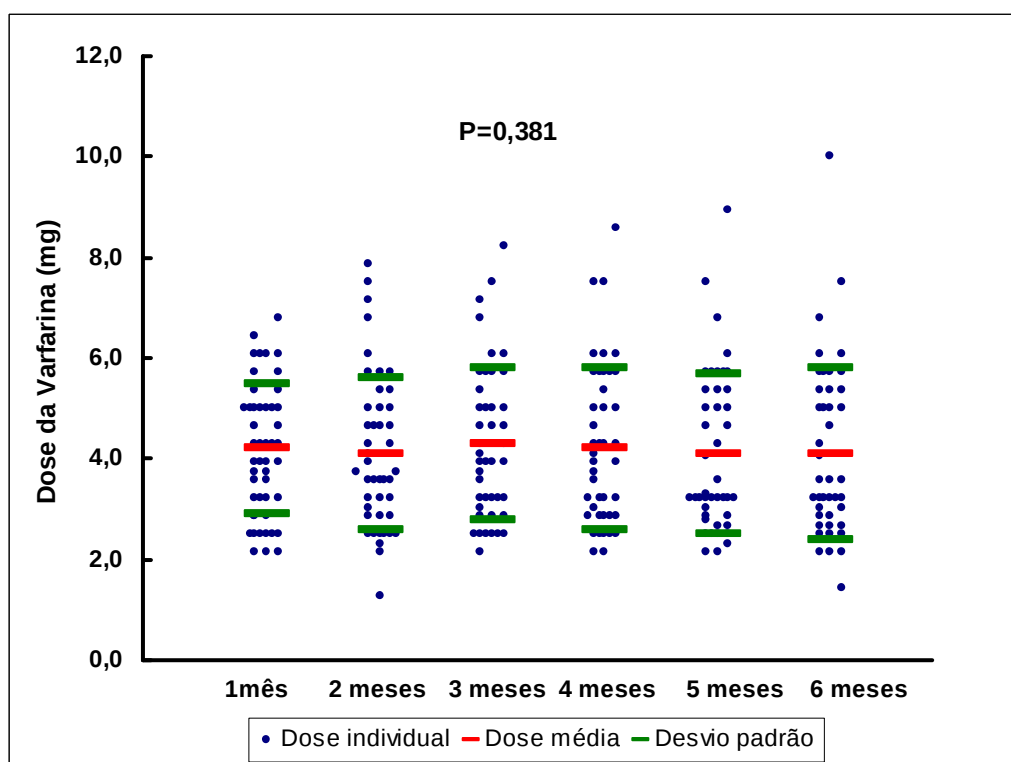
Tabela 5 – Evolução dos pacientes durante o período de seguimento clínico
- InCor/HCFMUSP – 2004 a 2007

Evolução dos pacientes	Varfarina (n=49)	Placebo (n=52)
Óbito	4 (8,2%)	2 (3,8%)
Morte súbita	1 (2,0%)	1 (1,9%)
Progressão da insuficiência cardíaca	3 (6,1%)	1 (1,9%)
Complicação hemorrágica	1 (2,0%)	-
Complicação tromboembólica	1 (2,0%)	1 (1,9%)
Mudança de estratégia terapêutica (“Crossover”)	2 (4,1%)	1 (1,9%)
Perda de seguimento	1 (2,0%)	1 (1,9%)

5.3 Análise da Terapia Farmacológica

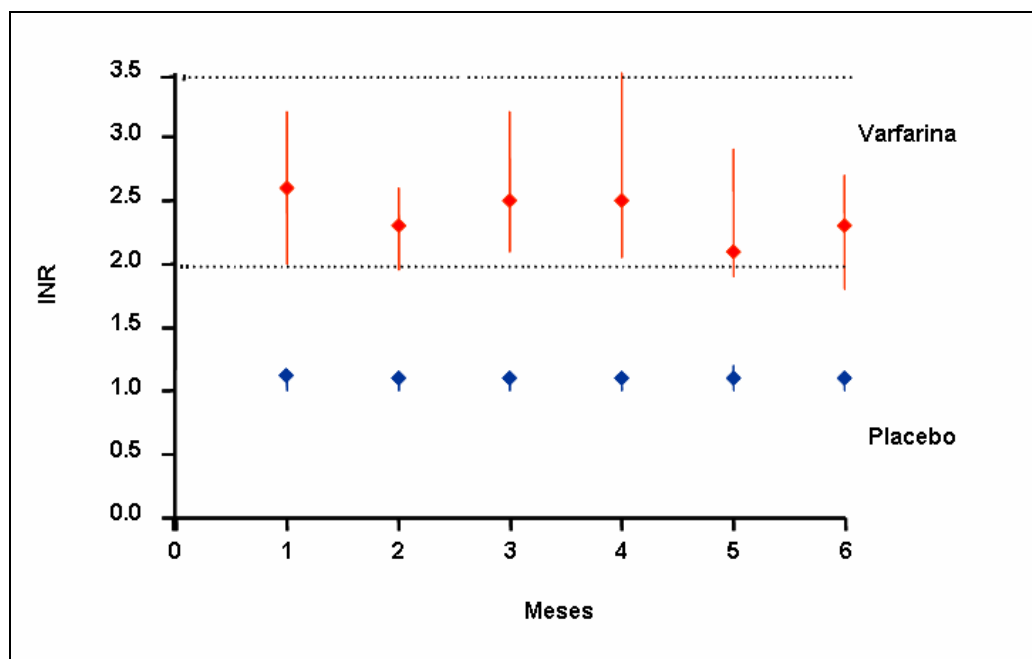
No Grupo Tratamento, a dose inicial diária de varfarina variou de 2,5 a 5,0 mg. Durante o período de seguimento clínico a dose diária média foi $4,2 \pm 1,2$ variando de 1,3 a 10,0 mg. (Figura 4; Anexo L).

Figura 4 – Variação da dose diária de varfarina durante o período de seguimento clínico



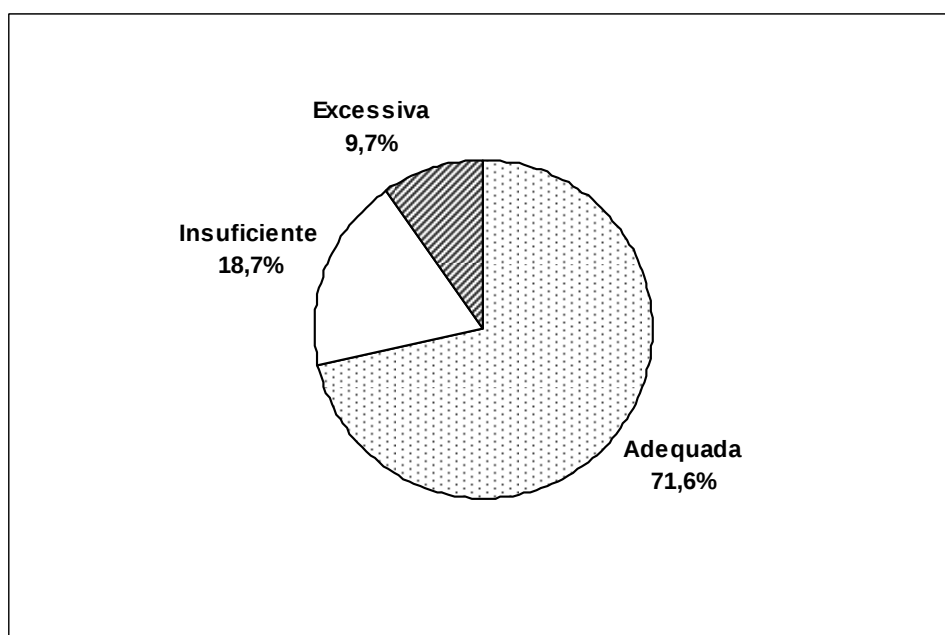
O valor médio do INR dos pacientes do Grupo Varfarina durante o período de seis meses de seguimento foi $2,3 \pm 0,7$ enquanto que no Grupo Placebo o valor médio do INR foi $1,1 \pm 0,3$, sendo que esta diferença manteve-se ao longo de todo o período de seguimento. (Figura 5)

Figura 5 – Distribuição do INR médio durante o período de seis meses de seguimento clínico, segundo a randomização

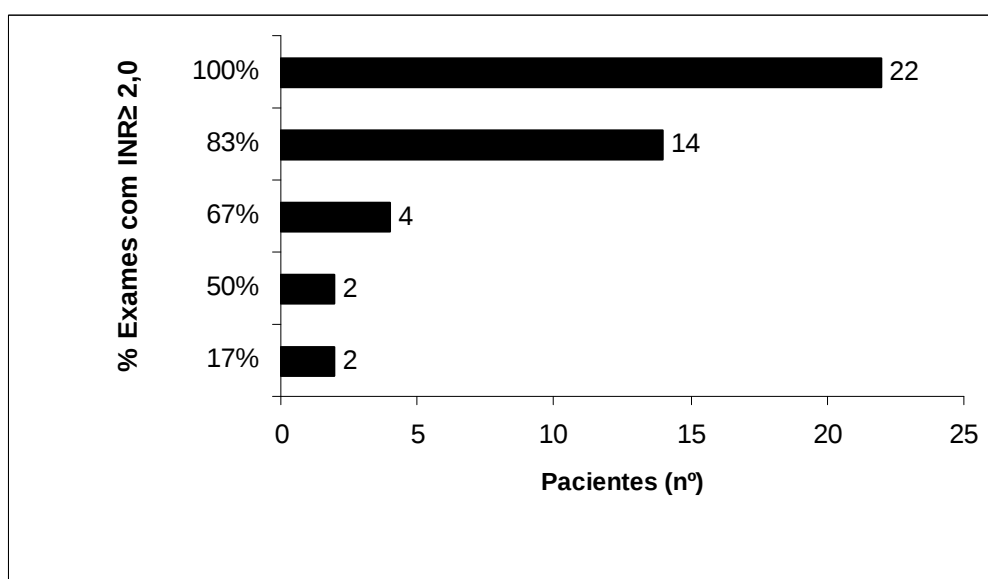


No Grupo Varfarina, do total de 268 exames de TP/INR realizados, 71,6% mostravam níveis adequados de anticoagulação, com INR variando de 2 a 3,5. Anticoagulação insuficiente, com $\text{INR} < 2,0$, foi observada em 18,7% dos exames. Anticoagulação excessiva, com $\text{INR} > 3,5$ foi verificada em 9,7% das avaliações. (Figura 6)

Considerando-se os exames realizados nos pacientes do Grupo Varfarina durante todo o período de seguimento clínico, 22 pacientes (representando metade do grupo) que completaram o estudo, apresentaram nível terapêutico com $\text{INR} \geq 2,0$ em todos os exames. Somente 4 (9,1%) pacientes apresentaram níveis inadequados de anticoagulação, representado por $\text{INR} < 2,0$, em mais do que a metade dos exames realizados. (Figura 7)

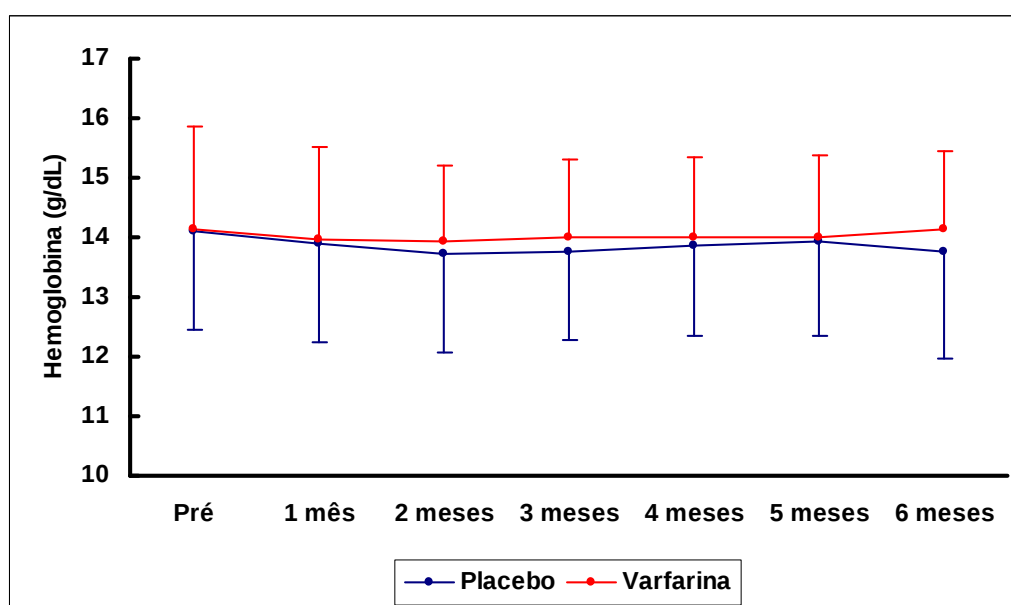
Figura 6 – Intensidade da anticoagulação oral, segundo o valor do INR

Adequada= INR entre 2,0 a 3,5; Insuficiente= INR abaixo de 2,0;
Excessiva= INR acima de 3,5

Figura 7 – Distribuição dos pacientes do Grupo Varfarina, segundo o percentual de exames com INR ≥ 2 

Durante o período de seguimento clínico, o valor médio da hemoglobina foi semelhante em ambos os grupos, sendo, respectivamente, $13,9 \pm 1,6 \text{ g/dL}$ e $14,0 \pm 1,4 \text{ g/dL}$, no Grupo Placebo e Varfarina, 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 ($P=0,524$) e também não apresentaram diferenças significativas em cada uma das médias ($P=0,567$). (Figura 8)

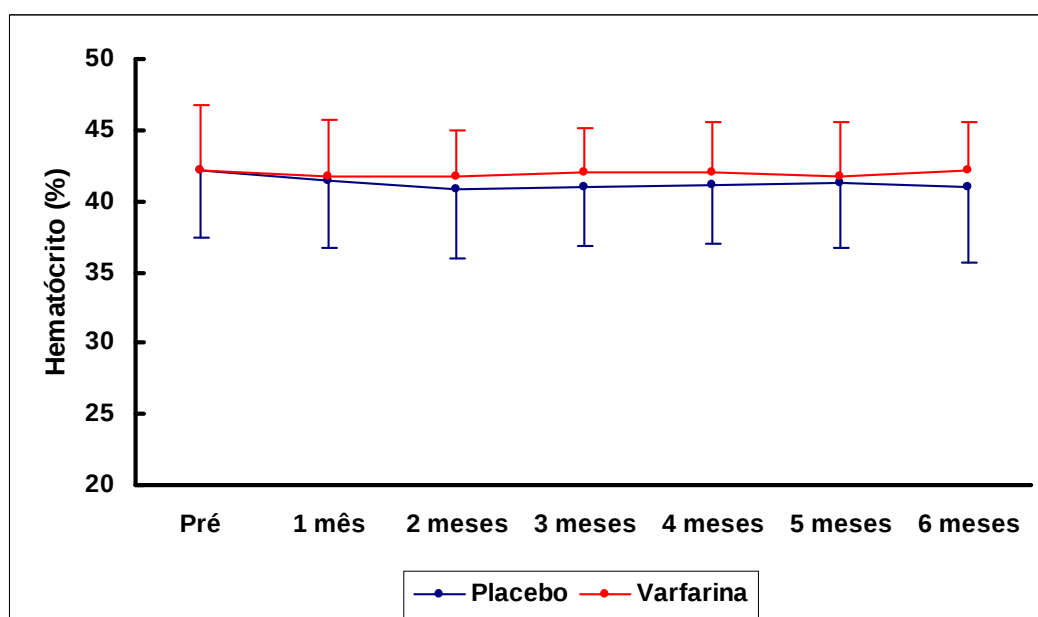
Figura 8 – Variação do valor da hemoglobina durante o período de seguimento clínico, segundo a randomização



O valor médio do hematócrito também foi similar em ambos os grupos, sendo, $41,2 \pm 4,6\%$ e $41,9 \pm 3,7\%$, no Grupo Placebo e Varfarina, respectivamente. Pela análise de variância com medidas repetidas observamos que os grupos não apresentaram diferenças significativas de

comportamento ao longo das avaliações realizadas ($P=0,368$), assim como não apresentaram diferenças significativas em cada uma das médias ($P=0,411$). (Figura 9)

Figura 9 – Variação do valor do hematócrito durante o período de seguimento clínico, segundo a randomização



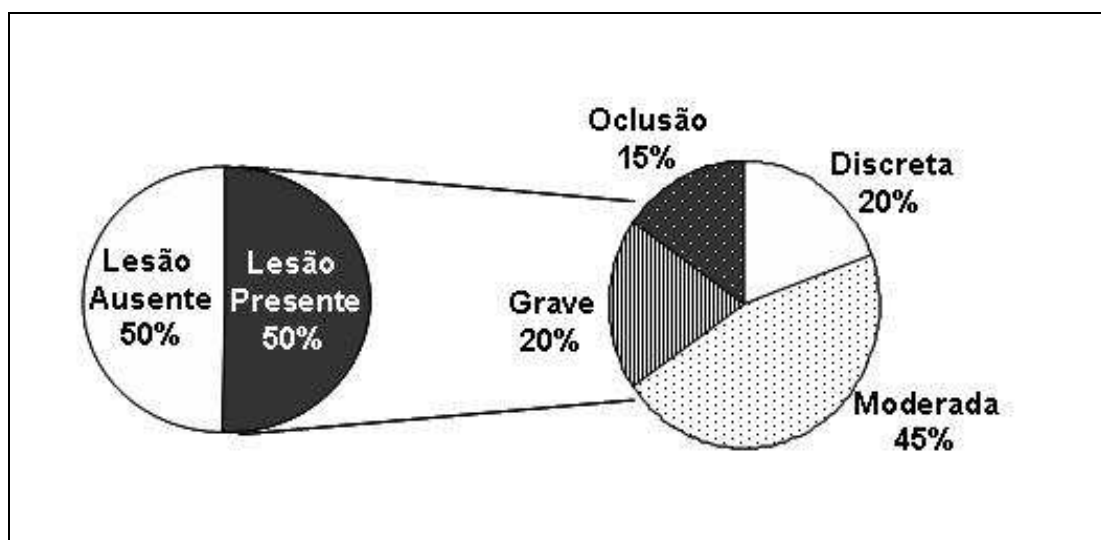
5.4 Incidência de lesões venosas pós-implante

Após o seguimento clínico de $7,5 \pm 2,1$ meses foram realizadas venografias por subtração digital ipsilateral ao implante do dispositivo definitivo em 92 pacientes. (Anexo M)

A análise das venografias identificou um total de 46 (50,0%) casos de lesões venosas estenóticas de graus variados (Figura 10), envolvendo o território das veias subclávia (34,8%), inominada (8,7%), axilar (2,2%) e a transição da veia subclávia com a veia inominada (4,3%). Exemplos de

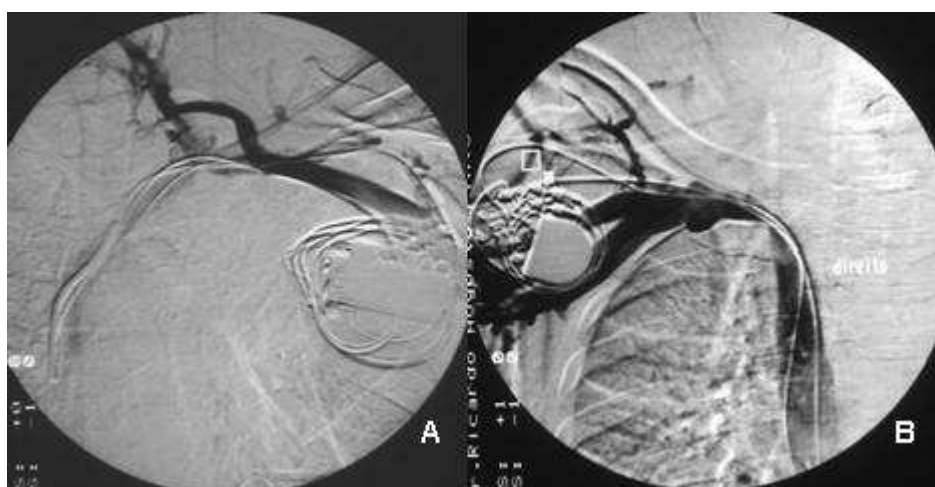
lesões observadas pela venografia por subtração digital encontram-se na Figura 11.

Figura 10 – Distribuição das lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos identificadas pela venografia por subtração digital, segundo o grau de estenose



Discreta (redução de até 20%), moderada (redução de 21% a 69%), grave (redução de 70% a 99%) e oclusão (redução de 100%).

Figura 11 - Exemplos de lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos observadas pela venografia por subtração digital



A - Oclusão da veia subclávia esquerda; B - Estenose moderada da junção da veia subclávia com a veia inominada direitas.

Dos pacientes alocados para o Grupo Varfarina, 17 (38,6%) apresentaram obstruções venosas, em comparação a 29 (60,4%) casos do Grupo Placebo, com redução absoluta do risco de 22% (RR= 0,63; intervalo de confiança de 95%= 0,013 a 0,42). (Tabela 6)

Tabela 6 – Distribuição da incidência das lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos, segundo a randomização – InCor/HCFMUSP – 2004 a 2007

Lesões venosas	Grupo Varfarina	Grupo Placebo	P	RR	RRR	RRA	NNT
Presente	17 (38,6%)	29 (60,4%)	0,018	0,63	37%	22%	4,6
Ausente	27 (61,4%)	19 (39,6%)					

RR= risco relativo; RRR= redução do risco relativo; RRA= redução do risco absoluto; NNT= número de pacientes necessário para tratar.

A distribuição dos graus de lesões venosas e de circulação colateral foi semelhante em ambos os grupos de pacientes, havendo predomínio de lesões de grau moderado. (Tabela 7)

Tabela 7 – Distribuição dos achados venográficos pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos, segundo a randomização InCor/HCFMUSP – 2004 a 2007

Achados venográficos	Varfarina	Placebo	Valor de P
Sem anormalidades	27 (61,4%)	19 (39,6%)	
Estenose discreta	3 (6,8%)	6 (12,5%)	
Veia Inominada	-	2 (4,2%)	
Veia Subclávia	3 (6,8%)	3 (6,3%)	
Transição da veia Subclávia com a veia Inominada		1 (2,1%)	
Estenose moderada	7 (15,9%)	14 (29,2%)	
Veia Inominada	2 (4,5%)	2 (4,2%)	
Veia Subclávia	5 (11,4%)	12 (25,0%)	

Estenose grave	4 (9,1%)	5 (10,6%)	0,302*
Veia Axilar	-	1 (2,1%)	
Veia Subclávia	3 (6,8%)	3 (6,3%)	
Transição da veia Subclávia com a veia Inominada	1 (2,3%)	1 (2,1%)	
Oclusão	3 (6,8%)	4 (8,3%)	
Veia Axilar	-	1 (2,1%)	
Veia Inominada	-	2 (4,2%)	
Veia Subclávia	3 (6,8%)	-	
Transição da veia Subclávia com a veia Inominada	-	1 (2,1%)	
Circulação colateral			0,231*
Ausente	27 (61,4%)	21 (43,8%)	
Discreta	5 (11,4%)	8 (16,7%)	
Moderada	7 (15,9%)	15 (31,3%)	
Acentuada	5 (11,4%)	4 (8,3%)	
Total de exames	44	48	

(*) Teste Exato de Fisher

5.5 Identificação de fatores preditores para a ocorrência das lesões venosas

A comparação das características clínicas dos pacientes que apresentaram lesões venosas com as dos pacientes que não apresentaram essas alterações, pela análise univariada, mostrou que o uso de varfarina ($P=0,037$) esteve associado a uma menor incidência de lesões venosas pós-implante, e a presença da doença de Chagas ($P= 0,051$) esteve associada a uma maior incidência dessas lesões. Os pacientes que apresentaram $\text{INR} \geq 2,0$ em todos os exames, em comparação aos demais pacientes, tiveram tendência a uma menor incidência de lesões venosas ($P=0,10$). (Tabela 8)

Tabela 8 – Características clínicas dos pacientes que apresentaram venografias com achados de lesões venosas em comparação aos que não apresentaram lesões venosas – InCor/HCFMUSP – 2004 a 2007

Variáveis	Lesões Venosas		Valor de P
	Ausente (n=46)	Presente (n=46)	
Idade			
Média±DP	60,8±12,2	60,9±10,7	0,956 ⁽¹⁾
Mediana	59,5	62,5	
Variação	40 - 92	37 - 77	
Randomização			
Placebo	19 (41,3%)	29 (63,1%)	0,037 ⁽²⁾
Varfarina	27 (58,7%)	17 (36,9%)	
Gênero			
Masculino	26 (56,5%)	27 (58,7%)	0,833 ⁽²⁾
Feminino	20 (43,5%)	19 (41,3%)	
Crítérios de inclusão			
Disfunção ventricular	25 (54,3%)	24 (52,2%)	1,000 ⁽³⁾
Marcapasso temporário	20 (43,5%)	20 (43,5%)	
Ambos	1 (2,2%)	2 (4,35%)	
Classe Funcional (NYHA)			
I – II	23 (50,0%)	26 (56,5%)	0,531 ⁽²⁾
III – IV	23 (50,0%)	20 (43,5%)	
Diagnóstico na internação			
BAV total ou avançado	19 (41,3%)	13 (28,2%)	0,371 ⁽²⁾
CMP Isquêmica	9 (19,6%)	9 (19,6%)	
CMP não-isquêmica	18 (39,1%)	24 (52,2%)	
Antecedentes pessoais			
HAS	38 (82,6%)	40 (86,9%)	0,562 ⁽²⁾
DM	12 (26,1%)	6 (13,1%)	0,115 ⁽²⁾
IAM	10 (21,7%)	9 (20,0%)	0,838 ⁽²⁾
ICC	21 (45,6%)	22 (47,8%)	0,834 ⁽²⁾
Doença de Chagas	7 (15,2%)	15 (32,6%)	0,051 ⁽²⁾
Dislipidemia	8 (17,4%)	14 (30,4%)	0,143 ⁽²⁾
Tabagismo (atual)	13 (28,2%)	11 (23,9%)	0,879 ⁽³⁾
Tabagismo (prévio)	2 (4,3%)	3 (6,5%)	
Medicações			
AAS	16 (34,8%)	20 (43,5%)	0,393 ⁽²⁾
Estatinas	9 (19,6%)	14 (30,4%)	0,229 ⁽²⁾
FEVE			
Média±DP	0,41±0,21	0,42±0,18	0,936 ⁽¹⁾
Mediana	0,32	0,38	
Variação	0,15 – 0,86	0,14 – 0,81	
Radiografia torácica			
AC normal – 1/4+	14 (30,4%)	17 (36,9%)	0,496 ⁽³⁾
AC 2/4+	15 (30,6%)	10 (21,7%)	

Variáveis	Lesões Venosas		Valor de P
	Ausente (n=46)	Presente (n=46)	
AC $\geq 3/4+$	17 (36,9%)	19 (41,3%)	0,100 ⁽³⁾
INR $\geq 2,0$ (% de exames)			
Nenhum	20 (43,5%)	30 (65,2%)	
< 100%	15 (32,6%)	8 (17,4%)	
100%	11 (23,9%)	8 (17,4%)	

DP= Desvio padrão; NYHA= *New York Heart Association*; BAV= bloqueio atrioventricular; CMP= cardiomiopatia; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; IAM= infarto agudo do miocárdio; ICC= insuficiência cardíaca congestiva; AAS= ácido acetil-salicílico; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AC= área cardíaca; (1) Teste “t” de Student; (2) Teste Qui-quadrado; (3) Teste Exato de Fisher.

A comparação dos dados operatórios dos pacientes que apresentaram lesões venosas com os dados dos pacientes que não apresentaram essas alterações mostrou que nenhuma variável cirúrgica esteve associada com aumento na incidência de lesões venosas pós-implante. (Tabela 9)

Tabela 9 – Características operatórias dos pacientes que apresentaram venografias com achados de lesões venosas em comparação aos que não apresentaram lesões venosas – InCor/HCFMUSP – 2004 a 2007

Variáveis	Lesões Venosas		Valor de P
	Ausente (n=46)	Presente (n=46)	
Tipo de procedimento			0,821 ⁽³⁾
MP Convencional	21 (45,6%)	23 (50,0%)	
CDI Convencional	5 (10,9%)	4 (8,7%)	
MP Multi-sítio	17 (36,9%)	14 (30,4%)	
CDI Multi-sítio	3 (6,5%)	5 (10,9%)	
Via de acesso			1,000 ⁽³⁾
Punção de veia subclávia	44 (95,6%)	43 (93,5%)	
Dissecção de veia cefálica	11 (23,9%)	16 (34,8%)	0,252 ⁽²⁾
Lado da via de acesso			0,834 ⁽²⁾
Lado direito	20 (43,5%)	21 (45,6%)	
Lado esquerdo	26 (56,5%)	25 (54,3%)	

Material de revestimento dos cabos-eletrodos			
Silicone	34 (73,9%)	35 (76,1%)	0,810 ⁽²⁾
Poliuretana	17 (36,9%)	22 (47,8%)	0,291 ⁽²⁾
nº de cabos-eletrodos			
Transvenosos			
Um	4 (8,7%)	1 (2,2%)	
Dois	24 (52,2%)	29 (63,1%)	0,293 ⁽³⁾
Três	18 (39,1%)	16 (34,8%)	
Cabo-eletrodo de CDI	8 (17,4%)	9 (19,6%)	0,788 ⁽²⁾

MP= marcapasso; CDI= cardioversor-desfibrilador implantável; Convencional= modo de estimulação ventricular ou atrioventricular; (2) Teste Qui-quadrado; (3) Teste Exato de Fisher.

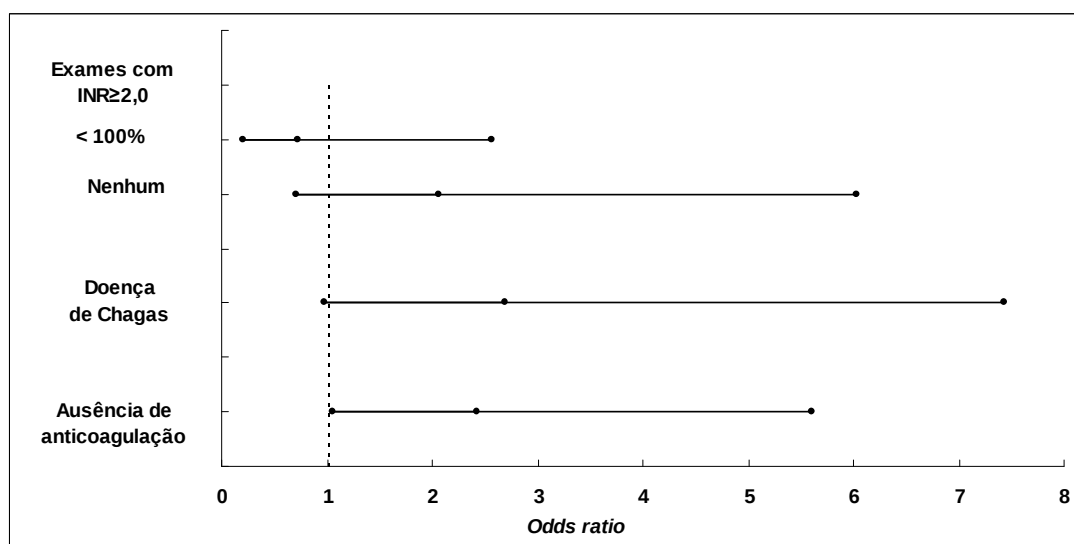
A análise multivariada dos fatores de risco identificou a ausência de anticoagulação como o único fator preditivo independente para a ocorrência de lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos. (Tabela 10; Figura 12)

Tabela 10 – Comparação dos fatores de risco para lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos – InCor/HCFMUSP – 2004 a 2007

Características	Odds ratio	IC (95%)	Valor de P
Terapia de anticoagulação			
Presente	0,413	0,178 - 0,954	0,038
Ausente	2,424	1,048 - 5,606	
Doença de Chagas			
Presente	2,696	0,978 - 7,428	0,055
Ausente	0,371	0,135 - 1,022	
INR $\geq$ 2,0 (% de exames)			
Nenhum	2,062	0,706 - 6,026	0,186
< 100%	0,733	0,210 - 2,563	0,627
100%	1,000	-	-

IC= intervalo de confiança de 95%; INR= *International Normalized Ratio*

Figura 12 – Representação gráfica do *odds ratio* referente à análise dos fatores de risco para a ocorrência de lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos



Discussão



6. DISCUSSÃO

O desenvolvimento de processos tromboembólicos decorrentes da utilização do acesso venoso central como método para a infusão de medicamentos e soluções parenterais, derivações liquóricas, tratamento dialítico ou quimioterápico, assim como para o implante de cabos-eletrodos de dispositivos cardíacos eletrônicos tem sido descrito como uma das complicações mais comumente relacionadas com esta via de acesso.^{12,17,25,81}

A incidência de trombose venosa associada ao uso de cateteres venosos centrais tem sido relatada entre 27% a 67%, estimando-se que 15% a 36% desses pacientes podem apresentar tromboembolismo pulmonar.⁸¹ Em virtude da elevada incidência, a prevenção de lesões venosas associadas ao uso de cateter venoso central tornou-se alvo de diversos estudos⁸²⁻⁹⁰ e, recentemente, uma metanálise sobre o tema foi publicada,⁸¹ mostrando que o uso profilático da terapia anticoagulante reduz significativamente o risco de lesões venosas sem aumentar o risco de sangramentos.

Similarmente, a prevenção do desenvolvimento de lesões 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.⁴⁴ Diversos aspectos que justificam a necessidade de estudar a utilidade das estratégias profiláticas já foram

mencionados no presente estudo, tais como a elevada incidência, o impacto das manifestações clínicas, as dificuldades durante procedimentos de reoperações, a necessidade de patência do território venoso para outras intervenções terapêuticas e diagnósticas e, finalmente, o desconhecimento das repercussões tardias dessas lesões. Ressalta-se, ainda, que embora muito freqüentes, a ocorrência dessas lesões venosas é pouco conhecida e valorizada, uma vez que, durante o período de seguimento clínico, dificilmente o problema é investigado.

Dentre os mecanismos fisiopatológicos relacionados com a ocorrência dessas lesões, 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 e do tipo de dispositivo implantado, assim como da experiência da equipe cirúrgica. Por outro lado, tem sido demonstrado que os pacientes podem apresentar um estado de hipercoagulabilidade com elevação significativa de marcadores da ativação da coagulação e da inibição da fibrinólise após o implante de cabos-eletrodos transvenosos,^{40,41} corroborando a hipótese de que a terapia anticoagulante poderia exercer alguma função na minimização dos mecanismos fisiopatológicos.

Este estudo clínico e randomizado, continuação da linha de pesquisa que estuda as complicações venosas secundárias ao implante de dispositivos cardíacos eletrônicos, foi projetado com o objetivo de avaliar de

maneira prospectiva o papel da anticoagulação como estratégia profilática desses fenômenos, uma vez que os estudos realizados até o presente momento não apresentaram delineamento apropriado para avaliar a sua utilidade.

A despeito do surgimento de novos fármacos anticoagulantes de mais fácil manejo, o medicamento escolhido para o presente estudo foi a varfarina, agente cumarínico que atua como antagonista da vitamina K, devido a seu baixo custo, e por sua efetividade e segurança comprovadas por diversos estudos clínicos.^{79,91,92,93}

Incidência de lesões venosas pós-implante

A ampla variação da incidência de lesões venosas pós-implante transvenoso de cabos-eletrodos relatada na literatura deve-se em parte às diferenças nos métodos diagnósticos adotados, assim como às diferenças nos critérios utilizados para conceituar essas lesões. 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.^{15,18-24,26,27}

Nossos resultados comprovam a elevada incidência de lesões venosas pós-implante, encontrada até mesmo nos pacientes submetidos à terapia profilática. Podemos supor que o principal motivo para essa alta incidência refere-se ao fato de que os pacientes avaliados no presente

estudo constituem uma população de alto risco, seja pela presença de disfunção ventricular esquerda grave ou pelo uso prévio de cabo-eletrodo temporário. Por outro lado, a maioria dos estudos publicados não utilizou classificação dos graus de estenoses venosas, sendo considerada pelos autores somente as lesões graves ou obstruções, podendo, portanto, a incidência das lesões venosas ter sido subestimada.^{15,18-24,26,27}

O uso de fármacos anticoagulantes e antiplaquetários, muito comum em pacientes portadores de arritmias e insuficiência cardíaca, é outro fator que pode causar interferência na incidência de lesões venosas, e que, habitualmente, não é referido e/ou avaliado na maioria dos estudos.^{9-11,13,15,22,23}. Um exemplo desse fato pode ser encontrado no estudo de Oginozawa *et al.*²⁰, onde mencionam que 30,4% dos pacientes de sua casuística apresentavam fibrilação atrial crônica; no entanto, não havia referência sobre o uso de medicamentos para prevenção de fenômenos tromboembólicos.

O estudo realizado por Costa *et al.*²¹, em 2002, é o único que afirma não ter incluído pacientes em uso de terapia anticoagulante oral, assim como é o primeiro estudo que utiliza um critério para classificação dos graus de estenoses venosas identificadas pela venografia por subtração digital, sendo que a incidência de lesões venosas reportada foi de 64%, superior à descrita pelos demais autores. A incidência de lesões venosas de 60,4%, observada no Grupo Placebo do presente estudo, portanto, encontra-se em consonância com os resultados observados por Costa *et al.*²¹ envolvendo pacientes que não receberam nenhum tipo de prevenção.

Dentre os estudos que incluíram pacientes em uso de terapia anticoagulante oral,^{18,19,24,26,27} a utilização desses fármacos foi relatada em 23% a 59,3% dos pacientes^{19,24}. Os autores reportaram nesses grupos incidência de lesões venosas em 14% a 50% dos pacientes^{19,26}. No presente estudo, a incidência de lesões no grupo Varfarina foi de 38,6%, dentro, portanto, da frequência de obstruções observada nos estudos acima citados, o que nos permite supor que o uso desses fármacos, embora em doses e indicações terapêuticas distintas, poderia ter exercido algum efeito protetor no desenvolvimento das lesões venosas.

A despeito da significativa redução da incidência de lesões observada em pacientes de alto risco no presente estudo, é importante ressaltar que a frequência de obstruções no grupo tratamento permaneceu expressiva e que o maior impacto da terapia deu-se na redução da frequência de lesões discretas e moderadas e no desenvolvimento de circulação colateral. Embora ainda seja desconhecido o tipo de evolução que as lesões sub-oclusivas apresentam, se permanecem estáveis, se progridem para oclusão ou regredem, os dados da literatura sugerem que lesões discretas ou moderadas dificilmente causam problemas clínicos relevantes.²⁵⁻²⁷

Em virtude da alta taxa de obstruções identificada no momento do implante de novos cabos-eletrodos, em procedimentos para substituição de cabos-eletrodos danificados ou para mudança do modo de estimulação, a pesquisa pré-operatória da patência do território venoso a ser abordado pela venografia passou a ser rotineira, não apenas em nosso serviço.^{15,19,21-23,27} As publicações que reportam esse tipo de avaliação relatam que o achado

de obstruções venosas completas, com potencial risco de impedir a progressão do novo cabo-eletrodo pode variar de 3% a 25%.^{15,19,22,23,27} Em função do crescente número de implantes de dispositivos antiarrítmicos, em especial os cardio-desfibriladores e ressinkronizadores, é de se esperar que procedimentos para substituição de cabos-eletrodos e mudança do modo de estimulação sejam cada vez mais freqüentes¹⁵.

Fatores preditores para a ocorrência das lesões venosas

A despeito dos diversos estudos já publicados sobre a incidência de lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos, poucos fatores de risco para a ocorrência dessa complicação foram identificados. Tamanho amostral insuficiente, desenho inadequado para esse tipo de análise e falta de padronização dos critérios adotados para avaliar as lesões podem ter influenciado esses desfechos.^{15,18,19,20,22-24,26,27}

Até o presente momento, não há evidências de que idade, sexo, doença cardíaca de base, classe funcional para insuficiência cardíaca, tipo de acesso venoso, calibre e material de revestimento dos cabos-eletrodos e tipo de dispositivo possam interferir na ocorrência dessas lesões.²⁵ Dentre os estudos que permitiram o achado de fatores preditores, Costa *et al.*²¹, em 2002, verificaram que pacientes com disfunção ventricular e/ou cabo-eletrodo temporário ipsilateral ao implante definitivo prévio 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, observada por Bracke *et al.*²²; a ausência de terapia de anticoagulação, referida por Van Rooden *et al.*²⁴ e Haghjoo *et al.*²⁷; o uso de hormônios femininos, história prévia de trombose e presença de múltiplos eletrodos também referidos por Van Rooden *et al.*²⁴; fibrilação atrial e marcapasso multi-sítio identificados no estudo de Korkeila *et al.*²⁶; implante prévio de marcapasso definitivo e cabo-eletrodo de CDI com duplo “coil” referidos por Lickfett *et al.*²³.

Embora o presente estudo tenha incluído apenas os pacientes considerados de alto risco para obstrução, ou seja, portadores de disfunção ventricular esquerda e/ou cabo-eletrodo temporário ipsilateral prévio, não foram incluídos pacientes que apresentassem outros fatores de risco já definidos até seu início, com a finalidade de evitar vieses que dificultassem a análise dos resultados.

Nossos resultados mostraram que somente a ausência do uso da terapia anticoagulante foi identificada como fator de risco independente, aumentando em 2,4 vezes o risco de lesões venosas pós-implante transvenoso. Esses achados estão em concordância com os resultados apresentados por Van Rooden *et al.*²⁴, que verificaram também que a ausência do uso de terapia anticoagulante oral aumentou 2,7 vezes o risco de trombose venosa pós-implante, assim como os de Haghjoo *et al.*²⁷, que demonstraram que a ausência da terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária aumentou 2,8 vezes o risco dessas lesões venosas.

Apesar dos dados da literatura sugerirem que o papel da ativação plaquetária seja menos importante na patogênese da trombose venosa do que na trombose⁵⁴⁻⁵⁷, Palatianos *et al.*³⁹, em estudo experimental realizado em porcos, demonstraram que o contato da superfície do cabo-eletrodo com o plasma sanguíneo provocava ativação, adesão e agregação dessas células, favorecendo a formação de um trombo rico em plaquetas. Esses dados sugerem que o emprego de agentes antiplaquetários também poderia apresentar efeito benéfico na prevenção de lesões venosas em portadores de cabos-eletrodos transvenosos permanentes.

O uso de antiagregantes plaquetários isoladamente (Grupo Placebo) ou em associação com a terapia anticoagulante (Grupo Varfarina), permitida pelos critérios de inclusão do presente estudo, poderia modificar a incidência das lesões venosas nos dois grupos. O tamanho amostral inadequado para essa análise, entretanto, não permitiu que esse tipo de análise fosse realizada.

Segundo o estudo de Plentz *et al.*⁹⁴ (2006), pacientes portadores de doença de Chagas com função ventricular preservada apresentam disfunção endotelial venosa, tanto em relação à resposta de venoconstrição quanto à venodilatação. Esse tipo de resposta poderia justificar a maior incidência de lesões venosas detectada no presente estudo pela análise univariada nos pacientes portadores da cardiomiopatia chagásica.

Evolução dos pacientes e complicações

A casuística do presente estudo foi constituída por pacientes que faziam acompanhamento clínico na Instituição ou que passariam a fazê-lo após o implante do dispositivo. Desse modo, sempre que possível, buscava-se aproveitar a ocasião de retornos do paciente para realizar a avaliação clínica e laboratorial do protocolo. Provavelmente, esse fato favoreceu a composição de um índice de perdas para seguimento pouco expressivo.

Durante o período de seguimento, somente dois pacientes apresentaram manifestações clínicas de trombose venosa profunda no membro superior ipsilateral ao implante do dispositivo, que surgiram precocemente, foram diagnosticadas com precisão e tratadas com sucesso. Dois fatores principais podem justificar a menor taxa de ocorrência dessa complicação em comparação aos achados da literatura, que variam de 3% a 10%.²⁵ O primeiro, refere-se ao uso da terapia anticoagulante profilática no grupo Varfarina; o segundo refere-se ao fato de não terem sido incluídos no estudo pacientes submetidos a reoperações para implante de novos cabos-eletrodos, nos quais, sabidamente, a incidência de trombose venosa profunda é maior.^{19,20,22-27}

Complicação hemorrágica foi observada em um único paciente, no período inicial do uso da terapia anticoagulante, sem que se tivesse atingido o nível de anticoagulação. Essa incidência esteve abaixo da esperada para pacientes submetidos à terapia anticoagulante oral, que apresentam risco anual de ocorrência de sangramentos maiores entre 3% a 4%.^{79,80,95-97}

Não foi possível avaliar a influência da terapia anticoagulante sobre a mortalidade ou a morbidade por eventos tromboembólicos pela baixa incidência desses eventos e pelo fato deste estudo não ter sido projetado com esse intuito. Dos seis óbitos que ocorreram, quatro foram em decorrência da progressão da insuficiência cardíaca e, os dois episódios de morte súbita não tiveram suas causas investigadas por necropsia devido à falta de consentimento dos familiares.

Análise da Terapia de Anticoagulação Oral

A terapia de anticoagulação oral tem sido utilizada por mais de sessenta anos para o tratamento e prevenção de fenômenos tromboembólicos. Seus benefícios e segurança vêm sendo demonstrados por diversos estudos clínicos randomizados, realizados principalmente nas duas últimas décadas.⁷⁹ A dificuldade de se 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 a instituição de um controle terapêutico rigoroso. Experiências grandes, principalmente em portadores de fibrilação atrial ou próteses valvares cardíacas, têm confirmado a efetividade e segurança da terapia anticoagulante oral na profilaxia primária de eventos tromboembólicos.⁹⁸⁻¹⁰⁵

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.^{79,80} Diversos estudos clínicos têm demonstrado que a manutenção dos níveis de anticoagulação recomendados tem possibilitado elevado índice de proteção contra eventos tromboembólicos com baixo risco de complicações hemorrágicas.^{79,80,95,96,106,107}

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, entretanto, que valores de até 3,5 poderiam ser considerados aceitáveis.

A dificuldade do acompanhamento de pacientes mantidos com anticoagulação oral tem incentivado a criação de clínicas com essa finalidade específica. A literatura tem mostrado que a monitorização da anticoagulação por clínicas especializadas garante melhores resultados¹⁰⁸⁻¹¹³. No entanto, esse tipo de modelo assistencial não está presente na maioria dos hospitais do mundo. O atendimento ambulatorial realizado por clínicos, com o apoio de equipe multiprofissional, é o modelo mais

comumente encontrado. O uso de programas computacionais para o ajuste da dosagem e o auto-controle realizado pelo paciente também tem apresentado resultados satisfatórios; contudo, ainda encontram-se restritos a poucos serviços.¹¹⁴

Na Clínica de Anticoagulação de um hospital público de Atlanta, o atendimento aos pacientes tem sido realizado por enfermeiros, sob supervisão e consultoria médica por mais de três décadas. Esse serviço apresenta aproximadamente 775 pacientes em seguimento clínico, sendo realizadas mais de 14000 consultas anualmente. O controle da dosagem do anticoagulante é realizado segundo um algoritmo derivado das diretrizes do consenso de terapia antitrombótica, e todos os pacientes participam de programas educativos voltados para melhoria da qualidade da anticoagulação.¹¹³ Similarmente, no nosso estudo, o controle da terapia de anticoagulação oral foi realizado por enfermeira, sob supervisão da equipe médica da nossa Instituição, seguindo protocolo de condutas previamente estabelecido e fundamentado nas diretrizes nacionais e internacionais.^{79,92,93,107} As consultas envolviam, sobretudo, a avaliação dos exames laboratoriais, o ajuste da dosagem do medicamento de acordo com o valor do TP/INR e a detecção de possíveis complicações. Na mesma ocasião, eram realizadas orientações direcionadas aos cuidados com a posologia farmacológica, os potenciais efeitos da dieta alimentar, hábitos de vida e interações farmacológicas, bem como a prevenção e detecção de possíveis complicações.

Em estudo multicêntrico, realizado por Ansell *et al.*¹⁰⁸, a qualidade da terapia anticoagulante oral foi avaliada em portadores de fibrilação atrial que recebiam fármacos antagonistas da vitamina K (varfarina, fluindione, acenocoumarol) para prevenção de acidente vascular cerebral. Do total de 18148 exames de INR realizados em 1234 pacientes, a porcentagem de exames em níveis adequados de anticoagulação variou de 50,8% a 60%. Esses índices de resposta terapêutica variaram entre os diferentes países que participaram do estudo, sendo: 50,8% nos Estados Unidos; 51,3% na França; 58,4% no Canadá; 59,0% na Espanha e 60,0% na Itália. Índices de anticoagulação considerados insuficientes ($\text{INR} < 2,0$) foram encontrados em 19,7% (França) a 32,0% (Estados Unidos) dos exames, e anticoagulação excessiva ($\text{INR} > 3,5$), em 13,6% (Itália) a 29,0% (França). 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 com essa afirmação.

Abrangência e Limitações

Os resultados do nosso estudo sugerem efeito benéfico da terapia anticoagulante na profilaxia das lesões venosas pós-implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos, em pacientes de alto risco para esses

eventos, pela presença de disfunção ventricular ou pelo uso de cabo-eletrodo temporário ipsilateral ao implante definitivo. O impacto dessas medidas em paciente 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 freqüentes, assim como quanto ao risco de sangramento 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 lesões venosas e para a implementação da terapia profilática na prática diária.

Conclusões

7. CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos no presente estudo, no qual os pacientes submetidos a implante transvenoso de dispositivos cardíacos eletrônicos que apresentavam alto risco de complicações tromboembólicas, por serem portadores de disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção $\leq 0,40$ e/ou terem permanecido com cabo-eletrodo transvenoso temporário ipsilateral ao implante do dispositivo permanente, selecionados para o tratamento preventivo pelo uso diário e continuado de varfarina durante seis meses, comparado ao uso de placebo, nos permitiu concluir que:

1) O tratamento preventivo beneficiou os pacientes por estar relacionado à redução significativa da incidência de lesões venosas observadas pela venografia por subtração digital;

2) A comparação dos graus de lesões venosas mostrou que a terapia anticoagulante teve maior impacto na redução das lesões discretas e moderadas e no desenvolvimento de circulação colateral;

3) O uso da terapia de anticoagulação oral foi seguro e não esteve relacionado à morbidade por sangramento.

Anexos



8. ANEXOS

Anexo A. Dados pessoais dos pacientes, distribuição da randomização e critérios de inclusão no estudo.

Nº	RH	Nome (Iniciais)	Gênero	Idade	Randomização	Critérios de inclusão	Tempo do MPT (dias)
1	5116998K	TAA	F	67	Placebo	MPT VJD	4
2	5252404G	JFM	M	63	Varfarina	Disf. ventric.	-
3	5405745E	MNS	F	61	Varfarina	MPT VJD	1
4	5384914D	JBS	M	76	Placebo	MPT VJD	2
5	5406908A	JRF	F	86	Varfarina	MPT VJD	7
6	5405752E	RAS	M	60	Placebo	Disf. ventric.	-
7	5407462D	HVC	M	77	Placebo	MPT VJD	7
8	5054498B	MLS	F	43	Placebo	Disf. ventric.	-
9	5407547A	EPL	M	59	Varfarina	MPT VJD	4
10	5407455D	AM	M	55	Placebo	MPT VJD	7
11	5384366K	FAP	M	72	Varfarina	Disf. ventric.	-
12	5408194K	MJCS	F	57	Varfarina	MPT VJD	4
13	5409718B	TMS	F	59	Placebo	MPT VJD	1
14	5409826H	LGL	F	69	Placebo	MPT VJD	2
15	5410395C	RS	M	74	Placebo	Disf. ventric.	-
16	5366151G	OSD	M	53	Varfarina	Disf. ventric.	-
17	5290235B	GE	M	53	Placebo	MPT VJD	5
18	5412211C	PMOL	F	68	Varfarina	MPT VJD	5
19	5412512A	MAM	M	70	Varfarina	MPT VJD	3
20	5412679E	APR	M	47	Placebo	MPT VJD	5
21	5357141K	JAS	M	40	Varfarina	Disf. ventric.	-
22	5414305J	JLO	M	70	Varfarina	MPT VJD	12
23	5414902K	VFS	M	67	Varfarina	MPT VJD	5
24	5001052D	AMC	F	75	Placebo*	MPT VJD	7
25	5101215I	RMF	M	49	Varfarina	Disf. ventric.	-
26	5392777F	AGO	M	47	Placebo	Disf. ventric.	-
27	5139737K	LFS	M	58	Varfarina	Disf. ventric.	-
28	3148357C	MGSC	F	38	Placebo	MPT VJD	4
29	5427073D	MACR	F	69	Varfarina	MPT VJD	2
30	5023037E	DMJ	M	57	Varfarina	Disf. ventric.	-
31	55427622G	ASR	F	63	Varfarina	MPT VJD	2
32	5428591H	MCS	F	64	Placebo	MPT VJD	1
33	5380545H	FPD	M	49	Placebo	Disf. ventric.	-
34	5429398D	AML	F	42	Placebo	Disf. ventric.	-
35	5420901D	IRJS	F	40	Varfarina	Disf. ventric.	-
36	5395564E	ALBC	M	49	Placebo	Disf. ventric.	-
37	5430476C	LAV	M	66	Placebo	MPT VJD	2
38	5430575K	BBO	M	64	Placebo	MPT VJD	2
39	5083129J	AFF	M	73	Placebo	Disf. ventric.	-
40	54315009A	MAA	M	65	Placebo	Disf. ventric.	-
41	13613488H	JS	F	71	Varfarina	MPT VJD	4

Nº	RH	Nome (Iniciais)	Gênero	Idade	Randomização	Crítérios de inclusão	Tempo do MPT (dias)
42	5432052H	MPT	M	74	Placebo	MPT VJD	3
43	5282089I	CA	M	57	Varfarina	Disf. ventric.	-
44	5434104G	AC	M	57	Varfarina	MPT VJD	8
45	5395431J	AA	F	53	Varfarina	Disf. ventric.	-
46	5433947I	MFAM	F	67	Placebo	MPT VJD	6
47	5413406J	MVS	F	61	Varfarina*	Disf. ventric.	-
48	2044066D	AAA	M	60	Varfarina	MPT VJD	5
49	5287823I	MSM	M	52	Placebo	Disf. ventric.	-
50	5398275I	MABS	F	37	Placebo	Disf. ventric.	-
51	5398206G	VFS	M	53	Varfarina	Disf. ventric.	-
52	5379550D	FSS	M	65	Placebo	Disf. ventric. e MPT VJD	5
53	5360325A	AJS	M	60	Placebo	Disf. ventric.	-
54	3320913K	LES	M	70	Varfarina	Disf. ventric.	-
55	5371488I	MF	M	50	Varfarina	Disf. ventric.	-
56	5112863E	MMBS	F	47	Placebo	Disf. ventric.	-
57	5387315A	JWGS	M	52	Varfarina	Disf. ventric.	-
58	5144746F	JR	M	68	Placebo	Disf. ventric.	-
59	3257661H	MACP	F	48	Varfarina	Disf. ventric.	-
60	5700790J	AJC	M	72	Varfarina	Disf. ventric.	-
61	5388859F	CMS	M	48	Varfarina	Disf. ventric.	-
62	5038436C	FAP	M	74	Placebo	Disf. ventric.	-
63	5442331H	SDS	M	62	Placebo	Disf. ventric.	-
64	5218927E	HOS	F	54	Placebo	Disf. ventric.	-
65	5701104H	JCL	F	77	Placebo	Disf. ventric.	-
66	5257190D	MAF	F	75	Varfarina	Disf. ventric.	-
67	5443051I	ECS	F	72	Varfarina	MPT VJD	4
68	5443129F	EOL	M	52	Varfarina	Disf. ventric. e MPT VJE	7
69	5441960C	JS	M	31	Varfarina	Disf. ventric.	-
70	5442777G	AFS	F	77	Placebo	Disf. ventric. e MPT VJD	8
71	55384831E	MGG	M	68	Varfarina	MPT VJD	3
72	5701797I	CPM	F	60	Placebo	Disf. ventric.	-
73	5445357C	MTA	F	67	Placebo	MPT VJD	1
74	5390174J	EBA	M	56	Varfarina*	Disf. ventric.	-
75	5358706K	AJC	M	54	Placebo	Disf. ventric.	-
76	55446182B	NOMS	F	72	Placebo	MPT VJD	5
77	55446301H	LOS	M	62	Varfarina	Disf. ventric.	-
78	55446205H	MFCX	F	69	Placebo	Disf. ventric. e MPT VJD	2
79	55398143B	CSNM	M	54	Placebo	Disf. ventric.	-
80	2988324I	MRO	F	46	Placebo	Disf. ventric.	-
81	55447609E	DDS	M	50	Varfarina	Disf. ventric.	-
82	55372413H	ICD	F	64	Placebo	Disf. ventric.	-
83	55447652H	MFSS	F	74	Placebo	MPT VJD	4
84	55448066I	FSI	F	62	Placebo	MPT VJD	5
85	55448134E	ME	M	56	Varfarina	MPT VJD	7

Nº	RH	Nome (Iniciais)	Gênero	Idade	Randomização	Crítérios de inclusão	Tempo do MPT (dias)
86	2990330K	MCAR	F	65	Varfarina	Disf. ventric.	-
87	2483946D	ACS	F	92	Placebo	MPT VJD	1
88	55448077E	JSF	M	74	Varfarina	Disf. ventric.	-
89	55704866K	SLF	F	72	Placebo	MPT VJD	3
90	2326427B	NBF	M	63	Placebo	Disf. ventric.	-
91	5570494K	JBF	M	43	Varfarina	Disf. ventric.	-
92	55448345D	OSS	F	64	Placebo	Disf. ventric.	-
93	55449226H	AG	M	60	Varfarina	MPT VJD	1
94	55449827E	MBMM	F	51	Placebo	MPT VJD	3
95	55449577B	GR	M	77	Placebo	MPT VJD	3
96	55705073E	MMC	M	81	Varfarina	Disf. ventric.	-
97	55412230I	MHFMJ	F	45	Varfarina	Disf. ventric.	-
98	55703020K	JJNR	M	56	Placebo	Disf. ventric.	-
99	55705374C	TPS	M	44	Varfarina	Disf. ventric.	-
100	3380370F	ABR	F	77	Varfarina	MPT VJD	3
101	55452770H	IOP	F	71	Varfarina	MPT VJD	1

Nº= número do paciente; RH= registro hospitalar; F= feminino; M= masculino; Disf. ventric.= disfunção ventricular; MPT= marcapasso temporário; VJD= veia jugular direita; VJE= veia jugular esquerda; Varfarina*= mudança de estratégia terapêutica; Placebo*= mudança de estratégia terapêutica.

Anexo B. Dados clínicos dos pacientes.

Nº	Diagnóstico na internação	Quadro Clínico	Etiologia	CF IC (NYHA)
1	BAV avançado	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
2	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III-IV
3	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
4	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
5	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
6	TVS	IC	Isquemia	III-IV
7	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
8	CMP chagásica	IC	Doença de Chagas	III
9	BAVT	Hipofluxo cerebral	Desconhecida	I
10	BAVT	Hipofluxo cerebral	Desconhecida	II
11	TVS	TV sincopal	Degenerativa	III
12	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
13	CMP chagásica	Hipofluxo cerebral	Doença de Chagas	II
14	CMP hipertensiva	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
15	CMP isquêmica	PCR recuperada	Isquemia	III
16	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
17	CMP chagásica	IC	Doença de Chagas	III
18	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
19	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
20	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
21	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
22	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	I
23	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	I
24	CMP chagásica	Hipofluxo cerebral	Doença de Chagas	II
25	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
26	CMP dilatada	IC	Idiopática	III
27	TVS	TV sincopal	Isquemia	II
28	BAV avançado	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
29	BAV avançado	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
30	TVS	TV sincopal	Isquemia	III
31	BAV avançado	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
32	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
33	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
34	CMP dilatada	IC	CMP dilatada puerperal	III
35	CMP chagásica	Hipofluxo cerebral	Doença de Chagas	III
36	CMP isquêmica	TV sincopal	Isquemia	II
37	BAV avançado	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
38	CMP dilatada	TV sincopal	Idiopática	III
39	CMP dilatada	TV sincopal	Isquemia	III
40	CMP isquêmica	TV sincopal	Isquemia	II
41	BAVT	Intolerância aos esforços	Degenerativa	II
42	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
43	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
44	CMP hipertrófica não obstrutiva	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II

Nº	Diagnóstico na internação	Quadro Clínico	Etiologia	CF IC (NYHA)
45	CMP dilatada	IC	Idiopática	III
46	BAVT	Intolerância aos esforços	Degenerativa	II
47	CMP dilatada	IC	Idiopática	III
48	CMP chagásica	Hipofluxo cerebral	Doença de Chagas	II
49	CMP dilatada	TV sincopal	CMP alcoólica	III
50	CMP dilatada	IC	Idiopática	III-IV
51	CMP chagásica	IC	Doença de Chagas	III
52	CMP chagásica	TV sincopal	Doença de Chagas	III
53	CMP dilatada	IC	Desconhecida	III
54	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
55	CMP dilatada	IC	Miocardite	III
56	CMP chagásica	IC	Doença de Chagas	III
57	CMP chagásica	IC	Doença de Chagas	III-IV
58	CMP isquêmica	TV sincopal	Isquemia	II
59	CMP dilatada	IC	CMP dilatada puerperal	III-IV
60	CMP dilatada	IC	Idiopática	III
61	CMP dilatada	IC	CMP hipertensiva	III
62	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
63	CMP chagásica	IC	Doença de Chagas	III
64	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
65	CMP dilatada	IC	Idiopática	III-IV
66	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
67	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
68	CMP chagásica	IC	Doença de Chagas	III
69	CMP chagásica	IC	Doença de Chagas	III-IV
70	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
71	CMP isquêmica	Hipofluxo cerebral	Isquemia	II
72	CMP dilatada	IC	Idiopática	III-IV
73	BAVT	Intolerância aos esforços	Degenerativa	II
74	CMP isquêmica	Hipofluxo cerebral	Isquemia	II
75	CMP dilatada	IC	Idiopática	III
76	CMP chagásica	Hipofluxo cerebral	Doença de Chagas	II
77	CMP isquêmica	IC	Isquemia	II
78	CMP dilatada	Hipofluxo cerebral	Idiopática	III
79	TVS	TV sincopal	Idiopática	III
80	CMP chagásica	IC	Doença de Chagas	III
81	TVS	TV sincopal	Idiopática	II
82	CMP dilatada	IC	Idiopática	III
83	BAVT	Intolerância aos esforços	Degenerativa	II
84	BAVT	Intolerância aos esforços	Degenerativa	II
85	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
86	CMP isquêmica	IC	Isquemia	III
87	BAVT	Intolerância aos esforços	Degenerativa	II
88	CMP dilatada	IC	Idiopática	II
89	BAVT	Intolerância aos esforços	Degenerativa	II
90	TVS	TV sincopal	CMP valvar	II
91	CMP chagásica	Intolerância aos esforços	Doença de Chagas	II

Nº	Diagnóstico na internação	Quadro Clínico	Etiologia	CF IC (NYHA)
92	CMP chagásica	Intolerância aos esforços	Doença de Chagas	III
93	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	I
94	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
95	DNS	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	I
96	CMP isquêmica	TV sincopal	Isquemia	II
97	CMP dilatada	IC	Idiopática	III
98	CMP chagásica	Hipofluxo cerebral	Doença de Chagas	II
99	CMP isquêmica	TV sincopal	Isquemia	II
100	BAVT	Hipofluxo cerebral	Degenerativa	II
101	CMP chagásica	Hipofluxo cerebral	Doença de Chagas	I

CF IC (NYHA)= Classe Funcional para insuficiência cardíaca, segundo os critérios da *New York Heart Association* (NYHA); BAV= bloqueio atrioventricular; BAVT= bloqueio atrioventricular total; CMP= cardiomiopatia; TV= taquicardia ventricular; TVS= taquicardia ventricular sustentada; DNS= doença do nó sinusal; PCR= parada cardiorrespiratória.

Anexo C. Antecedentes pessoais dos pacientes.

Nº	HAS	DM	IAM	ICC	Valvopatias	Chagas	Tabagismo	Dislip.	Obesid.
1	+	-	-	+	Prót. v.mitral e aórt	-	-	-	-
2	+	+	+	+	-	-	Ex-tab.	+	+
3	+	-	-	-	-	+	-	-	-
4	+	-	-	-	-	-	-	-	-
5	+	+	-	-	-	-	-	-	-
6	+	-	+	+	-	+	+	-	-
7	+	-	-	-	-	-	Ex-tab.	-	-
8	-	-	-	+	-	+	-	-	-
9	-	+	-	-	-	-	-	-	-
10	+	-	-	-	-	-	-	+	-
11	+	-	-	+	-	-	Ex-tab.	-	-
12	+	-	-	-	+	-	-	-	+
13	-	-	-	-	-	+	-	+	-
14	+	+	-	-	-	-	-	-	+
15	+	+	+	-	-	-	Ex-tab.	+	-
16	+	+	+	+	-	-	Ex-tab.	+	+
17	-	-	-	-	-	+	-	-	-
18	+	-	-	-	-	-	-	-	-
19	+	+	-	-	-	+	Ex-tab.	-	-
20	+	+	-	-	-	-	-	+	-
21	+	+	+	+	-	-	-	+	+
22	-	-	-	-	-	-	Ex-tab.	+	-
23	+	-	-	-	-	-	+	-	-
24	+	+	-	-	-	+	-	+	-
25	+	+	+	+	-	-	Ex-tab.	+	+
26	+	-	-	+	-	+	-	-	-
27	+	-	+	-	-	-	-	-	-
28	+	-	-	-	-	+	-	-	-
29	+	-	-	-	-	-	-	+	+
30	+	-	+	+	-	-	+	-	-
31	+	-	-	-	-	-	-	-	-
32	+	+	-	-	-	-	-	-	+
33	+	+	+	+	-	-	+	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	+
35	-	-	-	+	-	+	-	-	-
36	-	-	+	+	-	-	Ex-tab.	-	-
37	+	-	-	-	-	-	+	-	+
38	+	-	-	-	-	-	-	-	-
39	+	-	+	-	-	-	Ex-tab.	-	+
40	+	+	+	+	-	-	-	-	-
41	+	-	-	-	-	-	-	-	-
42	+	-	-	-	-	+	Ex-tab.	+	-
43	+	-	+	+	-	-	-	+	-
44	+	-	-	-	-	-	-	-	-
45	+	-	-	+	-	-	-	-	-

Nº	HAS	DM	IAM	ICC	Valvopatias	Chagas	Tabagismo	Dislip.	Obesid.
46	+	-	-	-	-	+	-	-	+
47	-	-	-	+	-	-	Ex-tab.	-	-
48	+	-	-	-	-	-	-	+	-
49	+	-	-	+	-	-	Ex-tab.	-	-
50	+	-	-	+	Prót. v. mitral	-	-	-	-
51	+	-	-	+	-	+	-	-	-
52	+	+	-	+	-	+	-	-	-
53	+	-	-	+	-	-	-	-	-
54	+	-	+	+	-	-	-	-	+
55	-	-	-	+	-	-	Ex-tab.	+	-
56	+	-	-	+	-	+	-	-	-
57	-	-	-	+	-	+	Ex-tab.	-	-
58	+	-	+	-	-	-	-	+	+
59	-	-	-	+	-	-	-	-	-
60	+	-	-	+	-	-	-	+	-
61	+	-	-	+	-	-	Ex-tab.	-	-
62	+	-	+	+	-	-	Ex-tab.	-	-
63	+	-	-	+	-	+	Ex-tab.	-	-
64	+	-	+	+	-	-	Ex-tab.	-	-
65	+	-	+	+	-	-	-	-	-
66	+	+	+	+	-	-	-	+	-
67	+	-	-	-	-	-	-	-	-
68	-	-	-	+	-	+	Ex-tab.	-	-
69	-	-	-	+	-	+	-	-	-
70	+	-	-	-	-	-	-	-	-
71	+	-	+	-	-	-	-	+	+
72	+	-	-	+	-	-	-	-	-
73	-	-	-	-	-	-	-	-	+
74	+	-	+	-	-	-	-	+	-
75	-	+	-	+	Prót. v.aórt.	-	-	-	-
76	+	-	-	-	-	+	-	+	-
77	+	+	+	+	-	-	Ex-tab.	+	+
78	+	-	-	-	-	-	Ex-tab.	+	-
79	+	-	-	+	-	-	-	-	-
80	+	-	-	+	-	+	-	-	-
81	+	-	-	-	-	-	Ex-tab.	-	-
82	+	-	-	+	-	-	-	+	+
83	+	-	-	-	-	-	-	-	-
84	+	-	-	-	-	-	-	-	-
85	+	+	-	-	-	-	Ex-tab.	-	-
86	+	+	+	+	-	-	Ex-tab.	+	-
87	+	-	-	-	-	-	-	-	-
88	+	-	-	+	-	-	-	-	+
89	+	-	-	-	-	-	-	-	-
90	+	-	-	-	Prót. v.mitral e aórt	-	-	-	-
91	+	-	-	+	-	+	+	-	-
92	+	-	-	-	-	+	-	-	-

Nº	HAS	DM	IAM	ICC	Valvopatias	Chagas	Tabagismo	Dislip.	Obesid.
93	+	-	-	-	-	-	-	-	-
94	+	-	-	-	-	-	-	-	+
95	+	-	-	-	-	-	-	-	+
96	+	-	+	+	-	-	Ex-tab.	+	-
97	+	-	-	+	-	-	-	-	-
98	+	-	-	+	-	+	-	-	-
99	+	-	+	+	-	-	Ex-tab.	+	+
100	+	+	+	-	-	-	-	+	-
101	-	-	-	-	-	+	-	-	-

HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= Diabetes Mellitus; IAM= infarto agudo do miocárdio; ICC= insuficiência cardíaca congestiva; Dislip.= Dislipidemia; Obesid.= Obesidade; (+)= presente; (-)= ausente; Prót. v.mitral e aórt.= prótese valvar mitral e aórtica; Prót. v. mitral= prótese valvar mitral; Prót. v.aórt.= prótese valvar aórtica; Ex-tab.= ex-tabagista

Anexo D. Terapia farmacológica utilizada pelos pacientes no momento de inclusão no estudo.

Nº	AAS	Estat	IECA	Digit	Vasod	Anti arrit.	Diurét	β- bloq	Hipog. orais	TRH
1	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
2	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-
3	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
4	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
5	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-
6	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-
7	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
8	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
10	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-
11	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-
12	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
13	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
15	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-
16	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-
17	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-
18	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
19	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
21	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
22	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
24	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-
25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
26	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
27	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
28	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
30	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-
33	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-
34	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-
35	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
36	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-
37	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
38	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-
39	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
40	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-
41	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
42	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-
43	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+
44	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-

Nº	AAS	Estat	IECA	Digit	Vasod	Anti arrit.	Diurét	β- bloq	Hipog. orais	TRH
46	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+
48	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
49	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
50	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
51	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
52	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-
53	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
54	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-
55	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-
56	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
57	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-
58	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
59	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
60	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
61	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-
62	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
63	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-
64	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
65	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-
66	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
67	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-
68	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
69	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-
70	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
71	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
72	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-
73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	A+C	+	-	-	+	-	+	+	-	-
75	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
76	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
77	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-
78	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
79	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
80	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
81	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-
82	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
83	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
84	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
85	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-
86	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-
87	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
88	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
89	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-
90	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-
91	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
92	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-

Nº	AAS	Estat	IECA	Digit	Vasod	Anti arrit.	Diurét	β- bloq	Hipog. orais	TRH
93	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
94	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
95	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
96	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
97	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
98	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
99	A+C	+	+	-	+	+	+	+	-	-
100	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-
101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AAS= ácido acetil-salicílico; Estat= estatinas; IECA= inibidores da enzima conversora de angiotensina; Digit= digitálicos; Vasod= vasodilatadores; Antiarrit.= antiarrítmicos; β-bloq= bloqueador beta-adrenérgico; Hipog. orais= hipoglicemiantes orais; TRH= terapia de reposição hormonal; (+)= presente; (-)= ausente; A+C= uso concomitante de AAS e clopidogrel.

Anexo E. Achados dos exames complementares – eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia torácica realizados na avaliação pré-operatória.

Nº	Eletrocardiograma	Radiografia torácica	FEVE ECO
1	BAV 2º grau II	AC 1/4+	0,81
2	BRE, BDAS, ESV	AC 3/4+	0,30
3	BAV 3º grau - QRS largo, BRD	AC 2/4+	0,50
4	BAV 3º grau - QRS largo	AC 1/4+	0,86
5	BAV 3º grau - QRS largo	AC 1/4+	0,81
6	TVS, BRE	AC 3/4+	0,25
7	BAV 3º grau - QRS largo	AC 2/4+	0,69
8	BAV 2º grau 2:1, BRD, BDAS	AC 3/4+	0,39
9	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,69
10	BAV 3º grau - QRS largo, BRD	AC normal	-
11	TVS, BAV 1º grau, BRD, BDAS	AC 1/4+	0,36
12	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,58
13	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,56
14	BAV 3º grau - QRS largo, BRD	AC 2/4+	0,42
15	BAV 1º grau, BRE	AC 2/4+	0,34
16	BAV 2º grau 2:1, BRD, BDAS	AC 3/4+	0,27
17	BAV 3º grau - QRS largo, BRE	AC 2/4+	0,53
18	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,74
19	BAV 3º grau - QRS largo, BRD, BDAS	AC 2/4+	0,62
20	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,53
21	Bradicardia sinusal, BRE, BDAS	AC 3/4+	0,20
22	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,54
23	BAV 3º grau - QRS largo	AC 1/4+	0,62
24	BAV 2º grau II	AC 3/4+	0,73
25	BAV 1º grau, BRE	AC 3/4+	0,15
26	BAV 1º grau, BRE	AC 3/4+	0,30
27	TV, BRE	AC 2/4+	0,30
28	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,36
29	BAV 2º grau II	AC normal	0,62
30	BAV 3º grau - QRS largo, BRE	AC 3/4+	0,21
31	BAV 2º grau II	AC normal	0,57
32	BAV 3º grau - QRS estreito	AC 1/4+	-
33	BRE	AC 3/4+	0,20
34	BAV 3º grau - QRS largo	AC 3/4+	0,32
35	BAV 2º grau I, BRE, BDAS, ESV	AC 3/4+	0,25
36	TV, BRE, BAV 1º grau	AC 3/4+	0,30
37	BAV 2º grau II	AC 1/4+	0,61
38	TV	AC normal	0,38
39	TV	AC 2/4+	0,32
40	TV	AC 1/4+	0,32
41	BAV 3º grau - QRS estreito	AC 2/4+	0,60
42	BAV 3º grau - QRS estreito	AC 2/4+	0,66
43	BAV 1º grau, BRE, TV	AC 3/4+	0,25
44	BAV 3º grau - QRS largo	AC 2/4+	0,72

Nº	Eletrocardiograma	Radiografia torácica	FEVE ECO
45	BRD	AC 2/4+	0,24
46	BAV 3º grau - QRS largo	AC 2/4+	0,79
47	BRE	AC 2/4+	0,39
48	BAV 3º grau - QRS largo	AC 2/4+	0,40
49	TVS	AC 3/4+	0,23
50	BRE	AC 3/4+	0,14
51	BAV 3º grau - QRS largo, BDAS	AC 3/4+	0,33
52	TV	AC 2/4+	0,30
53	Bradicardia sinusal, BRE	AC 3/4+	0,23
54	BAV 3º grau - QRS largo, BRE	AC 4/4+	0,35
55	BRE	AC 4/4+	0,18
56	BAV 1º grau, BRE, TVNS	AC 3/4+	0,24
57	BRD, BDAS	AC 3/4+	0,15
58	TV, ESV	AC 1/4+	0,30
59	BAV 1º grau, BRE	AC 3/4+	0,20
60	BRE	AC 3/4+	0,19
61	BRE	AC 3/4+	0,27
62	BRD	AC 3/4+	0,19
63	BAV 3º grau - QRS largo, BRD	AC 3/4+	0,40
64	BRE	AC 3/4+	0,21
65	BAV 3º grau - QRS largo, BRE	AC 3/4+	0,26
66	BRE	AC 2/4+	0,29
67	BAV 3º grau - QRS largo	AC 1/4+	0,47
68	BAV 3º grau - QRS largo	AC 2/4+	0,37
69	BAV 3º grau - QRS largo, BRE	AC 3/4+	0,15
70	BAV 3º grau - QRS largo	AC 2/4+	0,30
71	BAV 3º grau - QRS largo	AC 1/4+	0,50
72	BAV 3º grau - QRS largo, BRE	AC 3/4+	0,18
73	BAV 3º grau - QRS largo	AC 1/4+	0,75
74	BAV 3º grau - QRS largo	AC 2/4+	0,30
75	BAV 2º grau 2:1, BRE	AC 3/4+	0,29
76	BAV 2º grau 2:1, BRD	AC 2/4+	0,61
77	BAV 3º grau - QRS largo, BRD, BDAS	AC 3/4+	0,40
78	BAV 3º grau - QRS largo	AC 3/4+	0,37
79	BRE, ESV	AC 3/4+	0,20
80	BAV 3º grau - QRS largo, BRE	AC 3/4+	0,27
81	ESV polimórficas, TVS	AC 2/4+	0,39
82	BRE	AC 3/4+	0,23
83	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,73
84	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,67
85	BAV 3º grau - QRS largo	AC 2/4+	0,40
86	BRE	AC 3/4+	0,24
87	BAV 3º grau - QRS largo, BRD, BDAS	AC normal	0,72
88	BAV 2º grau 2:1, BRE	AC 2/4+	0,40
89	BAV 3º grau - QRS largo, BRD	AC normal	0,71
90	TVS	AC 2/4+	0,35
91	BAV 3º grau - QRS largo, BRD, BDAS	AC 3/4+	0,20
92	BAV 3º grau - QRS largo	AC 2/4+	0,39

Nº	Eletrocardiograma	Radiografia torácica	FEVE ECO
93	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,39
94	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	0,79
95	BAV 2º grau II, DNS	AC normal	0,62
96	TVNS	AC 2/4+	0,25
97	BRE	AC 3/4+	0,31
98	BAV 2º grau 2:1, TVNS	AC 1/4+	0,26
99	TVNS	AC 3/4+	0,28
100	BAV 3º grau - QRS largo	AC normal	-
101	BAV 2º grau II	AC normal	0,62

FEVE ECO= fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma transtorácico bidimensional; AC= área cardíaca; BAV= bloqueio atrioventricular; BDAS= bloqueio da divisão ântero-superior; BRD= bloqueio de ramo direito; BRE= bloqueio de ramo esquerdo; ESV= extra-sístole ventricular; TV= taquicardia ventricular; TVS= taquicardia ventricular sustentada; TVNS= taquicardia ventricular não sustentada; DNS= doença do nó sinusal;

Anexo F. Dados do procedimento cirúrgico: data do implante, tipo de dispositivo, via e lado do acesso transvenoso.

Nº	Data do Implante	Tipo de Dispositivo	Eletrodos transvenosos (nº total)	Eletrodos V.Subclávia (nº)	Eletrodos V. Cefálica (nº)	Lado do implante
1	03/02/04	MP DDD	2	1	1	Direito
2	13/02/04	MP MS	2	2	-	Esquerdo
3	26/02/04	MP DDD	2	2	-	Direito
4	18/09/04	MP DDD	2	1	1	Direito
5	22/03/04	MP DDD	2	1	1	Direito
6	24/03/04	CDI MS	2	2	-	Esquerdo
7	08/04/04	MP DDD	2	2	-	Direito
8	12/04/04	MP MS	3	3	-	Esquerdo
9	08/04/04	MP DDD	2	2	-	Direito
10	08/04/04	MP DDD	2	2	-	Direito
11	15/04/04	CDI MS	2	2	-	Esquerdo
12	23/04/04	MP DDD	2	2	-	Direito
13	25/05/04	MP DDD	2	2	-	Direito
14	27/05/04	MP DDD	2	2	-	Direito
15	08/06/04	CDI MS	3	3	-	Esquerdo
16	14/06/04	MP MS	3	3	-	Esquerdo
17	13/07/04	MP DDD	2	1	1	Direito
18	21/07/04	MP DDD	2	2	-	Direito
19	30/07/04	MP DDD	2	2	-	Direito
20	02/08/04	MP DDD	2	2	-	Direito
21	04/08/04	CDI MS	2	1	1	Esquerdo
22	10/09/04	MP DDD	2	2	-	Esquerdo
23	23/09/04	MP DDD	2	1	1	Direito
24	19/10/04	MP DDD	2	1	1	Direito
25	08/03/05	MP MS	3	3	-	Esquerdo
26	08/03/05	CDI MS	3	2	1	Esquerdo
27	22/03/05	CDI DDD	2	1	1	Esquerdo
28	28/03/05	MP DDD	2	2	-	Direito
29	26/04/05	MP DDD	2	0	2	Direito
30	03/05/05	CDI MS	3	3	-	Esquerdo
31	04/05/05	MP DDD	2	2	-	Direito
32	24/05/05	MP DDD	2	2	-	Direito
33	30/05/05	MP MS	3	3	-	Esquerdo
34	07/06/05	MP MS	3	3	-	Esquerdo
35	20/06/05	MP DDD	2	2	-	Direito
36	14/06/05	CDI MS	3	3	-	Esquerdo
37	29/06/05	MP DDD	2	2	-	Direito
38	30/06/05	MP DDD	2	1	1	Esquerdo
39	05/07/05	CDI VVI	1	1	-	Esquerdo
40	18/07/05	CDI DDD	2	1	1	Esquerdo
41	27/07/05	MP DDD	2	1	1	Direito
42	01/08/05	MP DDD	2	1	1	Direito
43	06/09/05	MP MS	3	3	-	Esquerdo
44	08/09/05	MP DDD	2	2	-	Direito

Nº	Data do Implante	Tipo de Dispositivo	Eletrodos transvenosos (nº total)	Eletrodos V.Subclávia (nº)	Eletrodos V. Cefálica (nº)	Lado do implante
45	13/09/05	MP MS	3	3	-	Esquerdo
46	08/09/05	MP DDD	2	2	-	Direito
47	13/09/05	MP MS	3	3	-	Esquerdo
48	26/09/05	MP DDD	2	2	-	Direito
49	30/09/05	CDI VVI	1	1	-	Esquerdo
50	11/10/05	MP MS	3	3	-	Esquerdo
51	18/10/05	MP MS	3	3	-	Esquerdo
52	01/11/05	CDI DDD	2	2	-	Esquerdo
53	17/11/05	MP MS	3	2	1	Esquerdo
54	26/12/05	MP MS	3	2	1	Esquerdo
55	27/12/05	MP MS	3	2	1	Esquerdo
56	29/12/05	MP MS	3	3	-	Esquerdo
57	28/12/05	CDI MS	3	3	-	Esquerdo
58	04/01/06	CDI VVI	1	0	1	Esquerdo
59	23/01/06	MP MS	3	2	1	Esquerdo
60	21/02/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
61	21/02/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
62	21/03/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
63	27/03/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
64	28/03/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
65	29/03/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
66	11/04/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
67	11/04/06	MP DDD	2	2	-	Direito
68	20/04/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
69	25/04/06	MP MS	3	2	1	Esquerdo
70	11/04/06	MP DDD	2	2	-	Direito
71	10/05/06	MP DDD	2	2	-	Direito
72	22/05/06	MP MS	3	2	1	Esquerdo
73	06/06/06	MP DDD	2	2	-	Direito
74	08/06/06	MP DDD	2	2	-	Direito
75	08/06/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
76	28/06/06	MP DDD	2	2	-	Direito
77	05/07/06	MP MS	3	2	1	Esquerdo
78	28/06/06	MP DDD	2	2	-	Direito
79	26/06/06	CDI MS	3	2	-	Esquerdo
80	10/07/06	MP MS	3	2	1	Esquerdo
81	24/07/06	CDI DDD	2	1	1	Esquerdo
82	10/07/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
83	25/07/06	MP DDD	2	2	-	Direito
84	01/08/06	MP DDD	2	2	-	Direito
85	07/08/06	MP DDD	2	2	-	Direito
86	08/08/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
87	03/08/06	MP Vvi	1	0	1	Direito
88	04/08/06	MP MS	2	2	-	Esquerdo
89	08/08/06	MP DDD	2	2	-	Direito
90	08/08/06	CDI VVI	1	0	1	Esquerdo
91	15/08/06	MP DDD	2	2	-	Esquerdo

Nº	Data do Implante	Tipo de Dispositivo	Eletrodos transvenosos (nº total)	Eletrodos V.Subclávia (nº)	Eletrodos V. Cefálica (nº)	Lado do implante
92	09/08/06	MP MS	2	2	-	Esquerdo
93	23/08/06	MP DDD	2	1	1	Direito
94	04/09/06	MP DDD	2	2	-	Direito
95	05/09/06	MP DDD	2	2	-	Direito
96	21/08/06	CDI DDD	2	2	-	Esquerdo
97	04/09/06	MP MS	3	3	-	Esquerdo
98	25/09/06	CDI DDD	2	0	2	Esquerdo
99	20/09/06	CDI MS	3	2	1	Esquerdo
100	30/10/06	MP DDD	2	1	1	Direito
101	08/11/06	MP DDD	2	2	-	Direito

CDI= cardioversor-desfibrilador implantável; MP= marcapasso; DDD= modo de estimulação atrioventricular; VVI= modo de estimulação ventricular; MS= modo de estimulação multisítio; V.= veia.

Anexo G. Características dos sistemas implantados: marcas, modelos e material de revestimento dos cabos-eletrodos.

Nº	Gerador de pulsos		Eletrodo do Átrio Direito			Eletrodo do Ventrículo Direito			Eletrodo do Ventrículo Esquerdo		
	Marca	Modelo	Marca	Modelo	Material	Marca	Modelo	Material	Marca	Modelo	Material
1	Biotr	Philos DR	Biotr	YP 60/15	S	Biotr	YP 60/15	S	-	-	
2	SJ	Frontier II	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	SJ	1043K	S
3	SJ	Identity XL DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
4	SJ	Integrity ADx DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
5	Biotr	Philos DR	Biotr	YP 60/15	S	Biotr	YP 60/15	S	-	-	
6	SJ	EPIC HF	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Riata 1580	S	SJ	1043K	S
7	SJ	Identity DR	Biotr	Selox SR 53	S	Medt	CapsureFix	P	-	-	
8	Medt	InSync III	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	Medt	Attain OTW	P
9	Biotr	Philos DR	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	YP 60/15	S	-	-	
10	Biotr	Philos DR	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	YP 60/15	S	-	-	
11	Biotr	Tupos LV/ATx	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	Kainox SL 75/16	S	Biotr	ELC 54	S
12	SJ	Identity XL DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
13	SJ	Identity DR	Medt	CapsureFix	P	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
14	Medt	Kappa DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	-	-	
15	SJ	EPIC HF	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Riata 1580	S	SJ	1055K	S
16	Medt	InSync III	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	Medt	Attain OTW	P
17	SJ	Identity XL DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
18	Biotr	Philos DR	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	Selox SR 60	S	-	-	
19	SJ	Identity DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
20	Biotr	Philos DR	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	Selox SR 60	S	-	-	
21	SJ	EPIC HF	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Riata 1580	S	SJ	1043K	S
22	Biotr	Philos DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	-	-	
23	Biotr	Philos DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	-	-	
24	SJ	Identity DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
25	SJ	Frontier II	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Quick Site	S
26	SJ	EPIC HF	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Riata 1580	S	SJ	Quick Site	S
27	SJ	Atlas DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Riata 1580	S	-	-	
28	Biotr	Philos DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	-	-	
29	SJ	Identity XL DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	-	-	
30	Medt	InSync III	Medt	CapsureFix	P	Biotr	Kainox SL 75/16	S	Medt	Attain OTW	P

Nº	Gerador de pulsos		Eletrodo do Átrio Direito			Eletrodo do Ventrículo Direito			Eletrodo do Ventrículo Esquerdo		
	Marca	Modelo	Marca	Modelo	Material	Marca	Modelo	Material	Marca	Modelo	Material
31	SJ	Identity XL DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	-	-	
32	SJ	Identity DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
33	Biotr	Stratos LV	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	Biotr	Corox OTW 75	S
34	Biotr	Philos DR	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	Selox SR 60	S	Biotr	Corox OTW 75	S
35	Vit	T 70 DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	-	-	
36	SJ	EPIC HF	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Riata 1580	S	SJ	1055K	S
37	Biotr	Philos DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
38	Medt	Marquis DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	Sprint	S	-	-	
39	Medt	Marquis VR	-	-	-	Medt	Sprint	S	-	-	
40	Medt	Marquis DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	Sprint	S	-	-	
41	SJ	Identity XL DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
42	Vit	T 70 DR	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	-	-	
43	Biotr	Stratos LV	Biotr	Selox SR 53	S	Vit	Crystalline Actifix	S	Biotr	Corox+L V	
44	Biotr	Philos DR	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	-	-	
45	Biotr	Stratos LV	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	Selox SR 60	S	Biotr	Corox+L V	
46	Vit	T 70 DR	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	-	-	
47	Biotr	Stratos LV	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	Selox SR 60	S	Biotr	Corox OTW 75	S
48	Vit	T 70 DR	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	-	-	
49	Biotr	Lexos VR	-	-	-	Biotr	Kentrox SL	S	-	-	
50	Medt	InSync III	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Medt	Attain OTW	P
51	SJ	Frontier 3x2	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Medt	Attain OTW	P
52	Biotr	Lexos DR-T	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	Kentrox SL	S	-	-	
53	Medt	InSync III	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Medt	Attain OTW	P
54	Medt	InSync III	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Medt	Attain OTW	P
55	Biotr	Stratos LV	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	Selox SR 60	S	Biotr	Corox OTW 75	S
56	Medt	InSync III	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Medt	Attain OTW	P
57	Medt	InSync III	Vit	Crystalline Actifix	S	Medt	Sprint Quattro Secure	S	Medt	Attain OTW	P
58	Medt	Marquis VR	-	-	-	Medt	Sprint	S	-	-	
59	Medt	InSync III	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Medt	Attain OTW	P
60	SJ	Frontier II	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Quick Site	S
61	SJ	Frontier II	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Quick Site	S

Nº	Gerador de pulsos		Eletrodo do Átrio Direito			Eletrodo do Ventrículo Direito			Eletrodo do Ventrículo Esquerdo		
	Marca	Modelo	Marca	Modelo	Material	Marca	Modelo	Material	Marca	Modelo	Material
62	SJ	Frontier II	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Quick Site	S
63	Medt	InSync III	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Medt	Attain OTW	P
64	Biotr	Stratos LV	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Biotr	Corox OTW 75	S
65	Biotr	Stratos LV	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Biotr	Corox OTW 75	S
66	SJ	Frontier II	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Quick Site	S
67	Vit	T 70 DR	Vit	Crystalline Active Fixation	S	Vit	Crystalline Active Fixation	S	-	-	
68	Medt	InSync III	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	Medt	Attain OTW	P
69	Medt	InSync III	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Medt	Attain OTW	P
70	Biotr	Philos DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
71	Vit	T 70 DR	Medt	CapsureFix	P	Vit	Crystalline	S	-	-	
72	Medt	InSync III	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	Medt	Attain OTW	P
73	SJ	Identity DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
74	Vit	T 70 DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix Novus	P	-	-	
75	Medt	InSync III	Vit	Crystalline	S	Vit	Crystalline	S	Medt	Attain OTW	P
76	SJ	Identity ADx XL DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
77	Medt	InSync III	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	Medt	Attain OTW	P
78	Biotr	Philos DR	Biotr	Selox SR 53	S	Biotr	Selox SR 60	S	-	-	
79	SJ	Atlas + HF	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	SJ	1043K	S
80	Medt	InSync III	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	Medt	Attain OTW	P
81	SJ	Atlas DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Riata 1580	S	-	-	
82	Biotr	Stratos LV	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	Biotr	Corox OTW 75	S
83	Vit	T 70 DR	Vit	Crystalline Active Fixation	S	Vit	Crystalline Active Fixation	S	-	-	
84	SJ	Identity ADx XL DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	-	-	
85	SJ	Identity ADx XL DR	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	-	-	
86	SJ	Frontier II	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Quick Site	S
87	Medt	EnPulse DR	-	-	-	Medt	CapsureFix	P	-	-	
88	SJ	Frontier II	Medt	CapsureFix	P	Medt	CapsureFix	P	Medt	Attain OTW	P
89	Biotr	Philos DR	Vit	Crystalline Active Fixation	S	Medt	CapsureFix	P	-	-	

Nº	Gerador de pulsos		Eletrodo do Átrio Direito			Eletrodo do Ventrículo Direito			Eletrodo do Ventrículo Esquerdo		
	Marca	Modelo	Marca	Modelo	Material	Marca	Modelo	Material	Marca	Modelo	Material
90	Biotr	Lumos VR-T	-	-	-	SJ	Riata 1580	S	-	-	
91	Biotr	Philos DR	Vit	Crystalline Active Fixation	S	Vit	Crystalline Active Fixation	S	-	-	
92	Medt	InSync III	Vit	Crystalline Active Fixation	S	Vit	Crystalline Active Fixation	S	Medt	Capsure Epi	S
93	Biotr	Philos DR	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	-	-	
94	Biotr	Philos DR	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	-	-	
95	Medt	EnRhythm DR	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	-	-	
96	SJ	Atlas DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Riata 1580	S	-	-	
97	SJ	Frontier II	Medt	CapsureFix Novus	P	Medt	CapsureFix Novus	P	Medt	Attain OTW	P
98	SJ	Atlas DR	SJ	Tendril SDX	S	SJ	Riata 1580	S	-	-	
99	Medt	InSync Sentry	Medt	CapsureFix	P	Medt	Sprint Fidelis	S	Medt	Attain OTW	P
100	Biotr	Philos DR	Vit	Crystalline Actifix	S	Medt	CapsureFix Novus	P	-	-	
101	Biotr	Philos DR	Vit	Crystalline Actifix	S	Vit	Crystalline Actifix	S	-	-	

Biotr= Biotronik; Medt= Medtronic; SJ= St Jude; Vit= Vitatron; S= silicone; P= poliuretana.

Anexo H. Valores laboratoriais do INR durante o período de seguimento clínico.

N.	Pré-Operat.	7-10dias	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
1	1,0	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
2	1,1	2,9	2,7	3,2	3,2	4,1	2,3	2,7
3	1,0	1,6	2,7	2,6	2,7	2,2	3,2	2,2
4	1,1	1,1	1,2	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0
5	1,2	1,4	3,6	4,5	3,8	3,0	1,8	2,0
6	1,1	*	*	*	*	*	*	*
7	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1
8	1,1	1,1	1,2	1,1	1,2	1,3	1,1	1,1
9	1,0	1,3	2,7	2,9	2,2	2,7	2,7	2,6
10	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1
11	1,1	1,5	3,3	1,5	2,8	2,5	3,3	2,7
12	1,0	1,1	2,0	2,1	2,7	2,2	2,0	1,6
13	1,0	*	*	*	*	*	*	*
14	1,1	1,1	1,1	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0
15	0,9	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
16	1,1	1,6	2,9	2,2	2,0	2,3	1,9	1,7
17	1,1	1,0	1,1	1,1	1,0	1,0	1,1	1,1
18	1,0	1,5	2,6	2,3	3,2	2,4	2,0	1,7
19	1,0	1,9	4,3	3,0	2,3	1,8	2,6	2,0
20	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9
21	1,2	2,2	3,2	2,1	2,0	2,2	2,6	2,4
22	1,0	1,7	2,0	2,0	2,1	3,7	1,8	1,2
23	1,0	1,5	2,9	1,6	1,4	1,0	2,1	2,1
24	1,1	2,7	5,5	2,6	1,7	3,4	1,4	1,4
25	1,1	2,5	2,2	2,5	2,6	3,5	3,4	2,2
26	1,0	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
27	1,1	3,9	3,2	2,5	2,9	4,9	3,5	3,3
28	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0	1,0
29	1,0	2,5	2,2	1,0	2,1	3,5	3,9	2,3
30	1,0	2,8	1,7	2,6	2,6	3,4	3,4	1,6
31	1,2	3,6	2,2	2,0	2,1	2,0	2,1	1,7
32	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
33	1,0	1,0	1,1	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2
34	1,0	1,1	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
35	1,1	2,2	1,7	2,0	2,0	2,7	2,4	2,3
36	1,0	-	-	-	-	-	-	-
37	1,1	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0	1,0
38	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
39	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0	1,1	1,2	1,2
40	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0	1,0
41	1,1	2,2	2,9	1,8	3,8	2,5	2,1	2,1
42	1,2	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1
43	1,2	2,7	3,5	1,6	1,2	1,9	1,6	1,7
44	1,1	2,7	2,3	2,2	2,0	2,6	3,1	3,0
45	1,1	2,2	2,6	1,8	2,4	2,6	2,9	2,6

N.	Pré-Operat.	7-10dias	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
46	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1
47	1,0	1,6	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9
48	1,0	2,9	4,0	2,4	2,2	2,0	2,0	2,4
49	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
50	1,2	1,2	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
51	1,2	3,3	4,8	2,5	2,1	2,0	2,0	Dengue
52	1,1	1,0	1,0	1,2	1,2	1,1	1,2	1,2
53	1,1	1,0	1,1	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1
54	1,1	-	-	-	-	-	-	-
55	1,1	4,1	3,9	HBPM	2,8	3,0	2,0	3,0
56	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
57	1,2	2,4	2,6	3,4	3,5	4,7	3,9	2,3
58	1,1	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2
59	1,4	2,3	2,9	2,9	4,5	4,9	5,0	2,7
60	1,2	2,0	2,8	2,7	2,6	2,3	1,8	3,9
61	1,0	2,4	4,4	2,0	2,4	4,7	1,4	3,1
62	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,1	1,1
63	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1
64	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9
65	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
66	1,0	3,8	2,0	2,0	4,7	5,0	2,8	2,7
67	1,2	2,6	3,9	1,4	1,4	1,6	1,6	1,5
68	1,1	4,6	2,2	2,3	2,4	2,0	2,8	3,0
69	1,2	2,0	4,3	2,5	*	*	*	*
70	1,2	1,1	1,1	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1
71	1,0	1,8	2,2	2,2	3,2	NCR	NCR	NCR
72	1,2	1,2	1,3	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
73	1,2	1,1	1,1	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0
74	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1
75	1,2	1,2	1,2	1,3	1,0	1,0	1,0	1,0
76	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2
77	1,1	1,4	1,7	2,3	4,1	3,5	2,0	3,2
78	1,3	1,3	1,1	1,1	1,1	1,1	0,9	0,9
79	1,3	1,2	1,3	1,3	1,2	1,3	1,2	1,2
80	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
81	1,0	2,0	2,0	3,0	3,1	2,0	2,0	2,0
82	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
83	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1	1,3	1,0	1,0
84	1,1	1,1	0,9	1,1	1,1	1,0	1,0	1,0
85	1,0	1,3	1,4	1,5	2,0	2,0	1,3	2,6
86	1,1	3,5	3,0	3,3	2,9	2,9	1,7	3,0
87	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
88	1,4	1,6	2,0	2,5	3,2	3,6	2,6	2,3
89	1,1	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
90	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2	1,3	1,3
91	1,1	2,8	2,0	2,6	2,2	2,2	3,2	2,4
92	1,2	1,0	1,1	1,0	1,2	1,0	1,0	1,0
93	1,1	1,6	2,0	2,1	2,1	2,1	2,1	2,3

N.	Pré-Operat.	7-10dias	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
94	1,1	1,0	1,0	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2
95	1,2	1,2	1,1	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2
96	1,1	3,3	2,2	HBPM	*	*	*	*
97	1,0	3,7	3,0	2,0	1,9	2,3	2,3	2,4
98	1,3	1,2	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
99	1,1	2,5	2,6	2,3	2,9	2,2	1,7	2,5
100	1,1	*	*	*	*	*	*	*
101	1,1	4,7	2,4	2,7	2,0	2,0	2,0	2,0

Pré-operat.= pré-operatório; m= mês; (-)= não realizou; (*)= óbito; HBPM= heparina de baixo peso molecular (*Enoxaparin*); NCR= paciente submetido a neurocirurgia.

Anexo I. Valores laboratoriais da hemoglobina durante o período de seguimento clínico.

Nº	Pré-operat.	1m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
1	13,1	14,0	13,1	12,7	12,7	12,6	13,2
2	11,6	12,3	12,2	13,3	14,1	13,6	13,1
3	15,8	15,3	14,5	14,0	14,0	14,4	15,0
4	16,0	15,2	13,2	13,7	15,5	15,4	15,5
5	12,5	14,6	13,7	12,9	14,5	14,0	14,0
6	11,1	*	*	*	*	*	*
7	14,4	14,7	14,7	15,0	14,3	14,9	14,8
8	11,8	12,0	11,3	12,6	12,5	12,2	9,0
9	15,2	15,0	15,0	14,3	14,7	15,2	15,1
10	16,1	14,0	14,5	15,4	15,5	14,5	14,7
11	13,9	11,3	13,3	12,6	13,2	12,8	13,5
12	12,9	12,4	12,5	12,1	12,2	11,9	12,1
13	13,1	*	*	*	*	*	*
14	11,7	10,0	11,2	11,2	11,2	11,3	11,3
15	12,0	12,9	11,7	12,5	12,6	12,8	12,5
16	14,4	14,7	13,7	14,1	13,7	13,8	14,6
17	13,8	15,5	14,4	14,0	14,1	14,1	13,9
18	17,0	12,5	12,8	13,5	13,2	13,3	13,7
19	16,0	16,9	17,1	16,7	16,5	16,8	16,7
20	17,9	16,9	17,1	15,9	15,6	15,0	15,6
21	14,1	13,3	13,1	13,4	12,8	12,8	12,5
22	14,2	14,1	15,1	15,5	14,6	14,9	14,9
23	16,2	15,6	15,6	15,9	15,7	15,7	15,7
24	13,6	12,4	12,4	12,4	12,4	12,4	13,7
25	14,4	14,0	14,0	13,0	12,0	12,4	12,2
26	14,8	14,3	14,6	14,8	14,8	15,2	15,0
27	11,3	11,5	13,2	12,3	12,7	12,7	13,1
28	14,7	14,2	14,2	13,9	14,1	14,1	14,2
29	16,1	15,4	15,2	15,2	16,9	16,9	15,4
30	15,5	15,0	14,5	15,7	13,4	13,4	13,6
31	14,0	13,4	13,4	13,5	14,1	14,1	14,1
32	13,5	13,8	12,9	13,1	13,8	13,7	13,4
33	15,6	15,6	15,7	17,0	17,0	17,0	16,9
34	12,7	12,7	13,2	13,2	13,4	14,0	14,0
35	13,8	13,8	13,8	13,8	13,0	13,2	13,8
36	15,3	-	-	-	-	-	-
37	14,1	14,1	14,1	14,1	14,4	14,4	14,4
38	17,9	17,1	17,1	17,1	17,7	17,7	17,0
39	13,4	14,0	14,0	14,0	14,0	13,5	13,4
40	11,6	12,1	13,2	14,3	14,1	14,6	13,1
41	13,4	14,3	13,7	14,0	13,6	13,7	14,9
42	15,9	14,3	14,3	14,2	15,4	15,4	14,8
43	14,1	14,1	14,1	14,9	14,9	13,9	14,6
44	17,9	17,9	16,2	16,2	16,4	16,8	15,8
45	11,9	11,9	11,9	12,1	12,5	12,1	12,1

N°	Pré-operat.	1m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
46	15,2	14,8	14,8	14,8	14,8	14,8	14,8
47	11,2	12,6	11,6	12,8	12,8	12,8	12,8
48	15,4	15,4	13,7	15,1	14,8	14,8	15,6
49	15,6	16,9	16,9	16,6	16,8	16,9	16,9
50	13,7	13,7	11,6	11,6	13,6	13,6	12,1
51	12,8	13,4	13,8	13,8	14,6	12,7	12,7
52	13,8	12,8	12,8	12,7	12,8	13,5	14,8
53	12,5	13,1	13,0	13,0	13,0	14,8	12,8
54	12,0	-	-	-	-	-	-
55	14,1	13,3	13,9	13,4	13,4	14,1	14,1
56	13,1	12,6	12,3	12,7	12,7	12,1	12,7
57	14,1	11,4	13,8	13,9	12,3	13,4	14,3
58	15,3	16,6	16,6	16,6	16,6	16,6	16,6
59	13,0	14,1	14,3	14,3	13,7	15,0	15,0
60	13,4	13,9	14,5	14,6	14,9	15,3	15,8
61	16,5	15,6	15,1	15,2	15,5	15,2	15,7
62	14,0	12,3	15,2	15,2	14,4	14,4	14,2
63	13,8	13,6	13,6	13,6	13,0	13,0	14,1
64	14,2	13,5	13,5	12,8	13,2	13,2	13,2
65	12,3	11,8	11,3	11,3	11,6	11,6	10,6
66	15,2	12,9	13,8	13,8	12,3	13,9	13,9
67	13,4	13,7	13,1	12,5	13,5	13,5	13,6
68	17,7	16,7	17,1	17,2	16,7	16,1	16,5
69	15,7	13,9	13,6	*	*	*	*
70	12,5	13,3	12,7	12,7	12,8	12,2	12,3
71	11,5	11,3	11,8	12,4	13,0	13,0	13,0
72	14,6	12,5	12,3	12,3	12,3	13,5	11,2
73	13,4	14,2	14,0	14,0	13,9	13,9	14,5
74	13,7	11,2	12,4	12,4	13,4	13,5	13,4
75	16,9	16,9	15,7	15,3	15,3	15,3	15,3
76	13,8	13,8	13,8	14,7	14,7	15,0	15,3
77	12,7	13,1	12,9	12,4	11,3	10,5	10,8
78	15,6	17,4	17,4	13,6	13,6	13,5	12,9
79	13,5	12,1	10,6	12,6	11,8	11,2	11,4
80	16,3	14,0	14,0	14,0	13,7	13,7	13,7
81	14,1	12,9	12,9	13,6	13,6	13,2	12,2
82	13,4	13,3	13,3	12,6	13,0	12,5	12,7
83	15,9	15,8	14,6	15,3	15,3	15,2	15,4
84	14,5	14,6	13,8	13,9	14,6	15,3	15,3
85	16,5	15,5	15,2	15,6	15,6	16,2	15,6
86	12,8	12,8	12,9	12,4	13,2	13,2	14,3
87	11,8	12,4	12,4	12,6	12,6	12,4	11,7
88	14,9	14,5	13,7	14,1	12,9	13,0	13,3
89	10,7	10,4	10,4	10,4	10,4	10,2	10,5
90	15,7	14,8	14,4	14,4	14,7	15,9	15,8
91	12,3	13,8	12,4	12,7	13,8	13,8	13,2
92	14,6	13,7	13,7	13,5	13,4	13,2	13,5
93	15,3	14,5	14,5	14,4	14,3	13,8	14,8

Nº	Pré-operat.	1m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
94	15,0	14,1	13,4	13,3	13,5	13,3	13,6
95	15,0	13,9	14,6	14,9	13,8	14,0	14,2
96	15,1	15,0	15,0	*	*	*	*
97	15,3	15,6	15,6	15,1	15,6	15,1	15,1
98	12,2	12,5	12,5	12,5	12,3	12,3	11,1
99	12,7	14,6	14,8	15,2	15,8	15,0	14,8
100	11,0	*	*	*	*	*	*
101	13,7	15,6	14,3	14,3	14,7	14,7	15,0

Pré-operat.= pré-operatório; m= mês; (-)= não realizou; (*)= óbito

Anexo J. Valores laboratoriais do hematócrito durante o período de seguimento clínico.

N.	Pré-operat.	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
1	41,0	44,0	41,0	39,0	39,0	39,0	41,0
2	34,0	37,0	37,0	40,0	42,0	39,0	40,0
3	47,0	45,0	44,0	42,0	42,0	42,0	45,0
4	47,0	42,0	37,0	39,0	45,0	44,0	44,0
5	37,0	43,0	41,0	40,0	44,0	42,0	42,0
6	35,0	*	*	*	*	*	*
7	43,0	42,0	42,0	43,0	41,0	40,0	43,0
8	34,0	35,0	34,0	38,0	37,0	35,0	27,0
9	45,0	47,0	45,0	44,0	45,0	47,0	47,0
10	46,0	43,0	43,0	45,0	45,0	42,0	43,0
11	42,0	34,0	40,0	39,0	42,0	40,0	43,0
12	40,0	39,0	40,0	40,0	39,0	37,0	40,0
13	40,0	*	*	*	*	*	*
14	35,0	31,0	34,0	34,0	35,0	35,0	35,0
15	38,0	40,0	37,0	39,0	40,0	40,0	40,0
16	42,0	43,0	40,0	41,0	40,0	40,0	42,0
17	41,0	46,0	42,0	41,0	41,0	41,0	41,0
18	51,0	37,0	37,0	39,0	39,0	38,0	39,0
19	45,0	48,0	48,0	47,0	45,0	47,0	47,0
20	54,0	51,0	52,0	48,0	47,0	46,0	46,0
21	42,0	40,0	39,0	40,0	39,0	39,0	38,0
22	42,0	42,0	44,0	46,0	44,0	44,0	44,0
23	47,0	45,0	45,0	46,0	47,0	47,0	47,0
24	41,0	37,0	38,0	38,0	38,0	38,0	42,0
25	45,0	44,0	44,0	40,0	38,0	39,0	37,0
26	41,0	41,0	42,0	42,0	42,0	45,0	42,0
27	35,0	35,0	41,0	41,0	39,0	39,0	41,0
28	42,0	42,0	42,0	42,0	41,0	41,0	42,0
29	46,6	44,3	43,9	43,9	51,2	51,2	45,1
30	46,0	44,0	44,0	47,0	39,0	39,0	40,0
31	42,0	40,0	41,0	41,0	41,0	41,0	41,0
32	42,0	39,0	37,0	38,0	39,0	39,0	38,0
33	46,0	46,0	46,0	49,0	49,0	50,0	50,0
34	39,5	39,5	39,0	39,0	39,0	40,0	40,0
35	40,0	40,0	41,0	41,0	39,0	38,0	40,0
36	46,0	-	-	-	-	-	-
37	42,0	42,0	42,0	42,0	41,0	41,0	41,0
38	54,0	50,0	50,0	50,0	52,0	52,0	50,0
39	40,0	41,0	41,0	42,0	42,0	40,0	41,0
40	35,0	37,0	41,0	42,0	41,0	42,0	38,0
41	39,0	40,0	40,0	40,0	39,0	39,0	42,0
42	47,0	40,0	40,0	40,0	43,0	43,0	42,0
43	43,0	43,0	43,0	46,0	46,0	42,0	45,0
44	52,0	52,0	48,0	48,0	49,0	50,0	47,0
45	36,0	36,0	36,0	36,0	39,0	36,0	36,0

N.	Pré-operat.	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
46	47,0	45,0	45,0	45,0	45,0	44,0	44,0
47	33,9	37,0	35,0	37,0	37,0	37,0	37,0
48	44,0	44,0	41,0	45,0	45,0	45,0	47,0
49	46,0	48,0	48,0	51,0	50,0	53,0	53,0
50	43,0	43,0	35,0	35,0	42,0	42,0	38,0
51	39,0	40,0	41,0	41,0	43,0	37,0	37,0
52	41,0	39,0	39,0	39,0	39,0	43,0	45,0
53	37,0	38,0	38,0	38,0	38,0	41,0	38,0
54	34,0	-	-	-	-	-	-
55	42,0	40,0	43,0	41,0	41,0	43,0	43,0
56	40,0	37,0	37,0	39,0	39,0	38,0	39,0
57	42,0	35,0	42,0	43,0	38,0	42,0	44,0
58	43,0	49,0	49,0	49,0	49,0	49,0	49,0
59	42,0	45,0	46,0	46,0	42,0	46,0	46,0
60	40,0	43,0	43,0	44,0	44,0	45,0	46,0
61	48,0	47,0	44,0	44,0	46,0	44,0	46,0
62	44,0	38,0	43,5	43,5	43,0	43,0	43,0
63	42,0	42,0	42,0	42,0	39,0	39,0	42,0
64	40,0	40,0	39,0	39,0	38,0	38,0	38,0
65	35,0	35,0	33,0	33,0	34,0	34,0	30,0
66	47,0	40,0	42,0	42,0	38,0	43,0	43,0
67	41,0	41,0	40,0	38,0	40,0	40,0	41,0
68	51,0	48,0	48,0	49,0	48,0	46,0	47,0
69	48,0	42,0	41,0	*	*	*	*
70	38,0	39,0	37,0	37,0	38,0	36,0	36,0
71	35,0	35,0	37,0	37,0	40,0	40,0	40,0
72	42,0	38,0	36,0	36,0	36,0	40,0	33,0
73	41,0	44,0	43,0	43,0	42,0	42,0	45,0
74	43,0	37,0	40,0	40,0	41,0	41,0	41,0
75	50,0	50,0	46,0	43,0	43,0	45,0	45,0
76	41,0	42,0	42,0	45,0	45,0	45,0	46,0
77	38,0	39,0	38,0	38,0	34,0	32,0	33,0
78	51,0	55,0	55,0	42,0	42,0	42,0	40,0
79	42,0	38,0	33,0	39,0	36,0	34,0	35,0
80	48,0	41,0	41,0	41,0	42,0	42,0	42,0
81	42,0	39,0	39,0	41,0	41,0	40,0	37,0
82	41,0	39,0	39,0	38,0	39,0	38,0	38,0
83	48,0	46,0	43,0	44,0	44,0	44,0	46,0
84	44,0	43,0	41,0	41,0	43,0	46,0	46,0
85	47,0	42,0	42,0	44,0	44,0	45,0	43,0
86	37,0	39,0	40,0	38,0	40,0	40,0	43,0
87	36,0	37,0	37,0	37,0	37,0	36,0	34,0
88	45,0	43,0	41,0	42,0	38,0	39,0	39,0
89	33,0	32,0	33,0	33,0	33,0	31,0	32,0
90	46,0	44,0	43,0	43,0	43,0	47,0	45,0
91	37,0	38,0	36,0	38,0	41,0	41,0	39,0
92	43,0	41,0	41,0	40,0	40,0	39,0	39,0
93	44,0	42,0	42,0	42,0	41,0	40,0	43,0

N.	Pré-operat.	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
94	44,0	41,0	38,0	40,0	40,0	39,0	41,0
95	44,0	40,0	43,0	44,0	40,0	41,0	43,0
96	46,0	46,0	46,0	*	*	*	*
97	44,0	46,0	46,0	44,0	46,0	44,0	44,0
98	36,0	38,0	38,0	38,0	37,0	37,0	34,0
99	38,0	44,0	43,0	44,0	46,0	44,0	43,0
100	35,0	*	*	*	*	*	*
101	42,0	48,0	44,0	43,0	46,0	46,0	45,0

Pré-operat.= pré-operatório; m= mês; (-)= não realizou; (*)= óbito

Anexo L. Variação da dose semanal do anticoagulante oral durante o período de seguimento clínico.

Nº	Dose inicial	Dose semanal 1m	Dose semanal 2m	Dose semanal 3m	Dose semanal 4m	Dose semanal 5m	Dose semanal 6m
2	2,5	26,3	26,3	26,3	26,3	22,5	22,5
3	2,5	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0
5	2,5	27,5	26,3	22,5	20,0	20,0	21,3
9	2,5	26,3	28,8	28,8	28,8	28,3	28,3
11	2,5	17,5	17,5	22,5	22,5	22,5	22,5
12	2,5	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
16	5,0	45,0	40,0	40,0	40,0	40,0	42,5
18	2,5	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5
19	5,0	37,5	30,0	30,0	30,0	37,5	37,5
21	5,0	22,5	21,3	21,3	21,3	21,3	21,3
22	5,0	35,0	37,5	40,0	40,0	35,0	37,5
23	5,0	35,0	35,0	42,5	42,5	42,5	42,5
24	Plac	30,0	30,0	17,5	17,5	19,5	18,8
25	5,0	42,5	42,5	42,5	42,5	40,0	35,0
27	5,0	20,0	17,5	17,5	17,5	16,3	15,0
29	5,0	22,5	22,5	30,0	30,0	22,5	22,5
30	3,8	15,0	20,0	20,0	20,0	18,8	18,8
31	5,0	20,0	20,0	20,0	20,0	22,5	22,5
35	5,0(4d)/ 2,5(3d)	27,5	32,5	35,0	40,0	40,0	40,0
41	5,0(5d)/ 2,5(2d)	30,0	25,0	27,5	25,0	25,0	25,0
43	5,0(5d)/ 2,5(2d)	27,5	22,5	32,5	35,0	37,5	37,5
44	5,0	17,5	17,5	17,5	20,0	20,0	20,0
45	5,0(5d)/ 2,5(2d)	17,5	17,5	22,5	22,5	22,5	22,5
47	5,0	35,0	Plac	Plac	Plac	Plac	Plac
48	5,0(4d)/ 2,5(3d)	22,5	20,0	20,0	20,0	22,5	22,5
51	5,0	30,0	22,5	22,5	22,5	22,5	Dengue
54	5,0	TVPMS	-	-	-	-	-
55	5,0	25,0	HBPM	27,5	17,5	17,5	20,0
57	5,0	32,5	32,5	HBPM	30,0	22,5	17,5
59	5,0	35,0	32,5	32,5	27,5	17,5	10,0
60	5,0	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	40,0
61	5,0	35,0	25,0	27,5	27,5	22,5	25,0
66	5,0	22,5	25,0	25,0	20,0	15,0	15,0
67	5,0	35,0	27,5	35,0	40,0	40,0	40,0
68	5,0	17,5	17,5	17,5	17,5	18,8	18,8
69	2,5	17,5	8,8	*	*	*	*
71	5,0	40,0	40,0	40,0	NCR	NCR	NCR
74	Plac	Plac	Plac	Plac	Plac	Plac	Plac
77	5,0	42,5	47,5	47,5	42,5	32,5	35,0
81	2,5(5d)/	15,0	16,3	17,5	15,0	15,0	15,0

Nº	Dose inicial	Dose semanal 1m	Dose semanal 2m	Dose semanal 3m	Dose semanal 4m	Dose semanal 5m	Dose semanal 6m
	1,25(2d)						
85	5,0	47,5	55,0	57,5	60,0	62,5	70,0
86	5,0	30,0	25,0	22,5	22,5	22,5	25,0
88	5,0	42,5	52,5	52,5	52,5	47,5	47,5
91	5,0	27,5	35,0	35,0	35,0	35,0	32,5
93	5,0	42,5	50,0	50,0	52,5	52,5	52,5
96	5,0	30,0	HBPM	*	*	*	*
97	5,0(5d)/ 2,5(3d)	25,0	25,0	27,5	30,0	30,0	30,0
99	5,0	32,5	32,5	32,5	32,5	32,5	35,0
100	5,0	*	*	*	*	*	*
101	5,0	15,0	15,0	15,0	15,0	17,5	17,5

Pré-operat.= pré-operatório; m= mês; d= dia; (-)= não realizou; (*)= óbito; HBPM= heparina de baixo peso molecular (*Enoxaparin*); Plac= Placebo; NCR= paciente submetido a neurocirurgia.

Anexo M. Achados diagnósticos da venografia por subtração digital e evolução dos pacientes durante o período de seguimento clínico.

Nº	Lesão venosa	Grau de estenose venosa	Circulação Colateral	Óbito/Complicações
1	Presente	Moderada/ V.Subcl D	Moderada	-
2	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Moderada	Fibrilação atrial
3	Ausente	Exame normal	Ausente	-
4	Ausente	Exame normal	Ausente	-
5	Ausente	Exame normal	Ausente	-
6	NR	NR	NR	Óbito - Choque cardiogênico
7	Presente	Grave/ V.Subcl D	Discreta	-
8	Presente	Moderada/ V.Inom E	Moderada	Transplante cardíaco
9	Ausente	Exame normal	Ausente	-
10	Ausente	Exame normal	Ausente	-
11	Presente	Oclusão/ V.Subcl E	Acentuada	-
12	Ausente	Exame normal	Ausente	-
13	NR	NR	NR	Óbito - M.Súbita (Hospital Campo Limpo)
14	NR	NR	NR	Optou por não realizar a venografia
15	Ausente	Exame normal	Ausente	-
16	Ausente	Exame normal	Ausente	PCR recuperada; <i>up-grade</i> para CDI A-Biv (6 meses após o término do protocolo)
17	Presente	Discreta / V.Inom D	Discreta	-
18	Ausente	Exame normal	Ausente	-
19	Ausente	Exame normal	Ausente	-
20	Presente	Moderada/ V.Subcl D	Ausente	-
21	Ausente	Exame normal	Ausente	-
22	Ausente	Exame normal	Ausente	-
23	Ausente	Exame normal	Ausente	-
24	Presente	Discreta/ V.Subcl D	Moderada	-
25	Ausente	Exame normal	Ausente	-
26	Ausente	Exame normal	Ausente	-
27	Ausente	Exame normal	Ausente	-
28	Presente	Moderada/ V.Subcl D	Moderada	-
29	Presente	Discreta/ V.Subcl D	Discreta	-
30	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Moderada	-
31	Ausente	Exame normal	Ausente	-
32	Presente	Discreta / V.Inom D	Discreta	-
33	Ausente	Exame normal	Ausente	TVPMIE (3 meses após o término do protocolo)
34	Ausente	Exame normal	Ausente	-
35	Ausente	Exame normal	Ausente	-
36	NR	NR	NR	Perda de seguimento
37	Presente	Moderada/ V.Subcl D	Moderada	-
38	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Moderada	-
39	Ausente	Exame normal	Ausente	-
40	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Moderada	ICC progressiva
41	Presente	Grave na transição da	Acentuada	-

		V.Subcl e V.Inom D		
42	Presente	Moderada/ V.Inom D	Moderada	-
43	Presente	Moderada/ V.Inom E	Moderada	Fila do Transplante cardíaco
44	Ausente	Exame normal	Ausente	-
45	Ausente	Exame normal	Ausente	-
46	Ausente	Exame normal	Ausente	-
47	Ausente	Exame normal	Ausente	ICC progressiva
48	Presente	Oclusão/ V.Subcl D	Acentuada	-
49	Ausente	Exame normal	Ausente	-
50	Presente	Moderada/ V.Subcl D	Moderada	-
51	Presente	Discreta/ V.Subcl E	Discreta	-
52	Ausente	Exame normal	Ausente	-
53	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Discreta	-
54	NR	NR	NR	TVP MSE (3º dia após o implante); desistiu de participar do protocolo
55	Ausente	Exame normal	Ausente	Desposicionamento do eletrodo do VE
56	Ausente	Exame normal	Ausente	-
57	Presente	Grave/ V.Subcl E	Moderada	Hospitalizações freqüentes devido ICC
58	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Moderada	-
59	Ausente	Exame normal	Ausente	ICC progressiva
60	Ausente	Exame normal	Ausente	-
61	Ausente	Exame normal	Ausente	-
62	Ausente	Exame normal	Ausente	-
63	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Moderada	-
64	Ausente	Exame normal	Ausente	-
65	Presente	Grave na transição da V.Subcl e V.Inom E	Acentuada	-
66	Ausente	Exame normal	Ausente	Fibrilação atrial
67	Ausente	Exame normal	Ausente	Fibrilação atrial
68	Presente	Grave/ V.Subcl E	Acentuada	-
69	NR	NR	NR	Óbito - Choque cardiogênico
70	Ausente	Exame normal	Ausente	-
71	Presente	Moderada/ V.Inom D	Discreta	Tumor de Hipófise, submetido à neurocirurgia no 3º mês.
72	Presente	Discreta/ V.Subcl E	Discreta	-
73	Presente	Grave/ V.Subcl D	Acentuada	-
74	Presente	Oclusão/ V.Subcl D	Acentuada	-
75	Ausente	Exame normal	Ausente	-
76	Presente	Discreta/ V.Subcl D	Discreta	-
77	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Discreta	-
78	Presente	Discreta na transição da V.Subcl e V.Inom D	Discreta	-
79	Presente	Oclusão/ V. Axilar E	Discreta	-
80	Presente	Oclusão/ V.Inom E	Acentuada	-
81	Presente	Discreta/ V.Subcl E	Discreta	-
82	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Moderada	-
83	Presente	Oclusão na transição da V.Subcl e V.Inom D	Acentuada	-
84	Presente	Grave/ V. Axilar D	Moderada	-

85	Ausente	Exame normal	Ausente	-
86	NR	NR	NR	Óbito - ICC progressiva
87	Ausente	Exame normal	Ausente	-
88	Ausente	Exame normal	Ausente	-
89	Ausente	Exame normal	Ausente	-
90	Ausente	Exame normal	Ausente	-
91	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Moderada	-
92	Presente	Oclusão/ V.Inom E	Moderada	-
93	Ausente	Exame normal	Ausente	-
94	Ausente	Exame normal	Ausente	-
95	Presente	Grave/ V.Subcl D	Moderada	-
96	NR	NR	NR	Óbito - ICC progressiva
97	Ausente	Exame normal	Ausente	-
98	Presente	Moderada/ V.Subcl E	Ausente	-
99	Presente	Moderada/ V.Subcl E; Grave/ V.Inom E	Moderada	-
100	NR	NR	NR	Óbito - M.Súbita (Domicílio)
101	Presente	Grave/ V.Subcl D	Moderada	-

V.= veia; V.Subcl= veia subclávia; V.Inom.= veia inominada; TVPMIE= trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo; TVPMSE= trombose venosa profunda do membro superior esquerdo; PCR= parada cardiorrespiratória; Up-grade para CDI A-Biv= mudança do sistema de estimulação para cardioversor-desfibrilador implantável átrio-biventricular; NR= não realizou o exame; (-)= ausente.

Referências

9. REFERÊNCIAS

1. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices- Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1703-19.
2. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas – Parte V – Estimulação Cardíaca Artificial. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79(Supl V):35-47.
3. Hayes DL, Furman S. Cardiac Pacing: How it started, where we are, where we are going. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:693-704.
4. Trohman RG, Kim MH, Pinski SL. Cardiac pacing: the state of the art. *Lancet* 2004; 364:1701–19.
5. Costa R. Estimulação Cardíaca Artificial. In: Irany Novah Moraes. (Org.) *Tratado de Clínica Cirúrgica*. 1ª ed. São Paulo - SP: Roca, 2005, v. 1, p. 1077-1085.
6. Mond HG, Sloman JG, Edwards RH. The first pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982; 5(2):278–282.
7. Furman S, Schwedel JB, Robinson G, Hurwitt ES. Use of an intracardiac pacemaker in the control of heart block. *Surgery* 1961; 49:98-108.
8. Chardack WM, Gage AA, Federico AJ, Schimert G, Greatbatch W. The long-term treatment of heart block. *Prog Cardiovasc Dis* 1966; 9:105-35.

9. Balau J, Buysch KH, Marx E, Seling A, Knieriem H. Thrombosis of the vena subclavia following transvenous pacemaker implantation. *Radiology* 1971; 11:50–3.
10. Marx E, Schulte HD, Balau J, Buyusch KH. Phlebographic and clinical early and late findings in transvenously implanted pacemaker electrodes. *Z Kreislaufforsch* 1972; 61:115–23.
11. Friedman SA, Berger N, Cerruti MM. Venous thrombosis and permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1973; 85:531–3.
12. Stoney WS, Addlestone RB, Alford WC Jr, Burrus GR, Frist RA, Thomas CS Jr. The incidence of venous thrombosis following long term transvenous pacing. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:166–70.
13. Mitrovic V, Thormann J, Schlepper M, Neuss H. Thrombotic complications with pacemakers. *Int J Cardiol* 1983; 2:363–74.
14. Fritz T, Richeson JF, Fitzpatrick P, Wilson G. Venous obstruction: a potential complication of transvenous pacemaker electrodes. *Chest* 1983; 83:534–9.
15. Antonelli D, Turgeman Y, Kaveh Z, Artoul S, Rosenfeild T. Short-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker insertion. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12:280–2.
16. Becker DM, Philbrick JT, Walker FB. Axillary and subclavian venous thrombosis: prognosis and treatment. *Arch Intern Med* 1991;151:1934–43.
17. Spittell PC, Hayes DL. Venous complications after insertion of a transvenous pacemaker. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:258–65.
18. Goto Y, Abe T, Sekine S, Sakurada T. Long-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:1192–5.

19. 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; 141:813-6.
20. Oginozawa Y, Abe H, Nakashima Y. The incidence and risk factors for venous obstruction after implantation of transvenous pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:1605–11.
21. 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; 25:1301-6.
22. 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; 26:1649–52.
23. 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 patient presenting for their first elective ICD generator replacement. *Europace* 2004; 6:25–31.
24. Van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, SchaliJ MJ, Meinders AE, Huisman MV. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:1258-62.
25. 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; 13:9–19.
26. Korkeila P, Nyman K, Ylitalo A, Koistinen J, Karjalainen P, Lund J, et al. Venous obstruction after pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:199-206.

27. 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; 9:328-32.
28. Prozan GB, Shipley RE, Madding GF, Kennedy PA. Pulmonary thromboembolism in the presence of an endocardiac pacing catheter. *JAMA* 1968; 206:1564-5.
29. Kaubach MG, Krukoni EE. Pacemaker electrode-induced thrombosis in the superior vena cava with pulmonary embolization: a complication of pervenous pacing. *Am J Cardiol* 1970; 26:205-7.
30. Wertheimer M, Hughes RK, Castle CH Superior vena cava syndrome. Complication of permanent transvenous endocardial cardiac pacing. *JAMA* 1973; 224:1172-3.
31. Chamorro H, Rao G, Wholey MH. Superior vena cava syndrome: a complication of transvenous pacemaker implantation. *Radiology* 1978; 126:377-8.
32. Pauletti M, Pingitore R, Contini C. Superior vena cava stenosis at site of intersection of two pacing electrodes. *Br Heart J* 1979; 42:487-9.
33. Davis G, Kaplan K, Kwaan HC. Pulmonary emboli from a platelet-rich thrombus attached to a pacemaker electrode. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983; 6:883-6.
34. 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;12:1890-5.
35. Lin CT, Kuo CT, Lin KH, Hsu TS. Superior vena cava syndrome as a complication of transvenous permanent pacemaker implantation. *Jpn Heart J* 1999; 40:477-80.

-
36. Sbragia P, Nait-Saïdi L, Trigano JA, Saadjian A, Barnay P, Lévy S. Intra-atrial thrombosis and pulmonary embolism complicating pacemaker leads for cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 9:25-7.
 37. Aryana A, Sobota KD, Esterbrooks DJ, Gelbman AI. Superior vena cava syndrome induced by endocardial defibrillator and pacemaker leads. *Am J Cardiol* 2007; 99:1765-7.
 38. Seeger W, Scherer K. Asymptomatic pulmonary embolism following pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9:196–9.
 39. Palatianos GM, Dewanjee MK, Panoutsopoulos G, Kapadvanjwala M, Novak S, Sfakianakis GN. Comparative thrombogenicity of pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:141-5.
 40. 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;17:146-51.
 41. 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; 48:901-6.
 42. Christopoulou-Cokkinou V, Kourepi-Logotheti, Kontaxis A, Mallios C, Vorides EM, Cokkinos DV. Evidence of low-grade intravascular coagulation in patients with transvenous pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982; 5:341-4.
 43. Fazio S, Santomauro M, Cittadini A, Ferraro S, Lucariello A, Maddalena G, et al. Efficacy of ticlopidine in the prevention of thromboembolic events in patients with VVI pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14:168-73.

-
44. Wilkoff BL. Lead-induced venous thrombosis: consequences? [editorial] *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:1263-4.
 45. Costa R, Mond HG. Levantamento Mundial da Estimulação Cardíaca Artificial no Ano de 2001. *Reblampa* 2003; 16(4): 228-239.
 46. DATASUS. Disponível em:<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>
 47. Lagergren H, Dahlgren S, Nordenstam H. Cardiovascular tissue response to intracardiac pacemaking. *Acta Chir Scand* 1966;132:696-704.
 48. Robboy SJ, Harthorne JW, Leinbach RC, Sanders CA, Austen WG. Autopsy findings with permanent pervenous pacemakers. *Circulation* 1969; 39:495-501.
 49. Becker AE, Becker MJ, Claudon DG, Edwards JE. Surface thrombosis and fibrous encapsulation of intravenous pacemaker catheter electrode. *Circulation* 1972; 46:409-12.
 50. Williams EH, Tyers GF, Shaffer CW. Symptomatic deep venous thrombosis of the arm associated with permanent transvenous pacing electrodes. *Chest* 1978; 73:613–5.
 51. Sethi GK, Bhayana JN, Scott SM. Innominate venous thrombosis: a rare complication of transvenous pacemaker electrodes. *Am Heart J* 1974; 87:770-2.
 52. Costa R, Lucarelli C, Arteaga-Fernandez E, Martinelli Filho M, Fujioka T, Pileggi F, Stolf NAG, Verginelli G. Incidência de Alterações da Veia Sub-Clávia no Pós Operatório Tardio de Implante de Marcapasso. *Arq Bras Cardiol*, 1982; 39:187 (In: XXXVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1982, Rio de Janeiro – RJ)

-
53. Hingorani A, Ascher E, Hanson J, Scheinman M, Yorkovich W, Lorenson E, et al. Upper extremity versus lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg* 1997; 174:214-7.
54. Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina, Ribeirão Preto* 2001; 34:229-37.
55. Duque FLV, Mello NA. Trombogênese – Trombofilia. *J Vasc Br* 2003; 2(2):105-18.
56. Gyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1997.
57. Saville M, Brown V. Clinical aspects of coagulation. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2007; 8:234-8.
58. Handt S, Jerome WG, Tietze L, Hantgan RR. Plasminogen activator inhibitor-1 secretion by endothelial cells increase fibrinolytic resistance of an *in vitro* fibrin clot: evidence for a key role of endothelial cells in thrombolytic resistance. *Blood* 1996; 87: 4204-13.
59. Falciani M, Gori AM, Fedi S, Chiarugi L, Simonetti I, Dabizzi RP, Prisco D, Pepe G, Abbate R, Gensini GF, Neri Serneri GG. Elevated tissue factor and tissue factor pathway inhibitor circulating levels in ischaemic heart disease patients. *Thromb. Haemostas.* 1998; 79: 495-9, 1998
60. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 25:162(4):401–404.
61. Baarslag HJ, van Beek EJ, Koopman MM, Reekers JA. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 2002; 136(12):865–872.

62. Bettmann MA. Noninvasive and venographic diagnosis of deep vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1988; 11(Suppl) S15–20.
63. Baldt MM, Zontsich T, Kainberger F, Fleischmann G, Mostbeck G. Spiral CT evaluation of deep venous thrombosis. *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18:369–375.
64. Sharma S, Kaul U, Rajani M. Digital subtraction venography for assessment of deep venous thrombosis in the arms following pacemaker implantation. *Int J Cardiol* 1989; 23:135-6.
65. Zuber M, Huber P, Fricker U, Buser P, Jager K. Assessment of the subclavian vein in patients with transvenous pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:2621–30.
66. Baarslag HJ, van Beek EJ, Tijssen JG, van Delden OM, Bakker AJ, Reekers JA. Deep vein thrombosis of the upper extremity: intra- and interobserver study of digital subtraction venography. *Eur Radiol.* 2003; 13(2):251-5.
67. Lensing AW, Buller HR, Prandoni P, Batchelor D, Molenaar AH, Cogo A, Vigo M, Huisman PM, ten Cate JW. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost.* 1992; 67(1):8-12.
68. de Valois JC, van Schaik CC, Verzijlbergen F, van Ramshorst B, Eikelboom BC, Meuwissen OJ. Contrast venography: from gold standard to 'golden backup' in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur J Radiol.* 1990; 11(2):131-7.
69. Richman PB, Dominguez S, Kasper D, Chen F, Friese J, Wood J, Collins J, Kline JA. Interobserver agreement for the diagnosis of venous thromboembolism on computed tomography chest angiography and indirect venography of the lower extremities in emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2006; 13(3):295-301.

-
70. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: The Seventh. ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126;401-428
71. Spittel PC, Vliestra RE, Hayes DL, Higano ST. Venous obstruction due to permanent transvenous pacemaker electrodes: treatment with percutaneous transluminal balloon venoplasty. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13:271-4.
72. Montgomery JH, D'Souza VJ, Dyer RB, Formanek AG, Prabhu SH. Nonsurgical treatment of the superior vena cava syndrome. *Am J Cardiol* 1985; 56:829-30.
73. Chan AW, Bhatt DL, Wilkoff BL, Roffi M, Mukherjee D, Gray BH, et al. Percutaneous treatment for pacemaker-associated superior vena cava syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1628–1633.
74. Costa R, Leão MIP, Silva KR, Camargo PR, Costa RV. Bi-Atrial Subxiphoid Epicardial Pacemaker in Superior Vena Cava Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87: 45-47.
75. Byrd CL, Schwartz SJ, Hedin N. Lead extraction. Indications and techniques. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 10:735–48.
76. Myers MR, Parsonnet V, Bernstein AD. Extraction of implanted transvenous pacing leads: a review of a persistent clinical problem. *Am Heart J* 1991; 121:881–8.
77. Bolad I, Karanam S, Mathew D, John R, Piemonte T, Martin D. Percutaneous treatment of superior vena cava obstruction following transvenous device implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65:54-9.

-
78. Ruge H, Wildhirt SM, Poerner M, Mayr N, Bauernschmitt R, Martinoff S, et al. Severe superior vena cava syndrome after transvenous pacemaker implantation. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:41-2.
79. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin k antagonists. *Chest* 2004; 126: 204S-25S.
80. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association / American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107:1692-711.
81. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2007;120(10):901-10.
82. Geerts WF, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338-400.
83. Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4063-9.
84. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:423-8.
85. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med* 2002; 32:84-8.
86. Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous

access devices--prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251-3.

87. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *The Oncologist* 2004; 9:207-16.
88. Reichardt P, Kretzschmar A, Biakhov M, et al. A phase III double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily low-molecular-weight heparin (dalteparin sodium, Fragmin) in preventing catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters [abstract]. *J Clin Oncol* 2002; 21:abstract 1474
89. Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, et al. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol* 2002; 20:3276–3281.
90. Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006;17:289-96.
91. Kayser S. Practical challenges in the management of oral anticoagulation. *Prog Cardiovasc Nurs* 2005;20(2):80-5.
92. Tondato F. Interação de fármacos e alimentos com a warfarina. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2004;14:770-8.
93. Romano ER, Pinheiro Jr. JA, Barbosa MAO. Como iniciar a anticoagulação e sua duração. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2006;4:256-63.
94. Plentz RDM, Irigoyen MC, Muller AS, Casarini DE, Rubira MC, Moreno Jr H, Mady C, Ianni BM, Krieger EM, Consolim-Colombo F. Disfunção endotelial venosa em pacientes com doença de Chagas sem insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86(6):466-71.
95. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ* 2007; 176:1589-94.

-
96. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med.* 1996;124(11):970-9.
97. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thomb Thrombolysis* 2007; <http://www.springerlink.com/content/877019w4t535434k/>
98. Petersen P, Boysen G, Greltfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989;1:175-9.
99. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
100. 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;30:511-8.
101. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-162.
102. Diretriz de Fibrilação Atrial. *Arq. Bras. Cardiol.* 2003; 81 Supl VI.
103. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, Horstkotte D, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998;114:602S-610S.
104. Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C, Butchart E, Burckhart D, Bodnar E, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1995;16(10):1320-30.

-
105. Diretrizes de cirurgia nas valvopatias. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82 Supl V.
106. Wenger NK. Oral anticoagulant therapy – an algorithm to facilitate control. *Am J Cardiol* 1996; 77:325-6.
107. Cavaleiro Filho C, Rached RA. Reversão da anticoagulação oral em situação de risco. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2006; 4:287-92.
108. 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; 23:83-91.
109. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, Galli M, Remuzzi A, Parenzan L, Barbui T. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993;69:316–20.
110. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic and usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998;158:1641–1647.
111. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Boinito AJ, Lux LJ, Witter DM, Bian J. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results from a review of medical records from two communities. *Arch Intern Med* 2000;160:967–973.
112. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2002; 87:1081-6.
113. Wenger NK. Managing ambulatory anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12:31-4.
114. Fitzmaurice DA. Oral anticoagulation control: the european perspective. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21(1):95-100.

Apêndices

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Profilaxia das complicações tromboembólicas pós-implante de dispositivos transvenosos para estimulação cardíaca artificial definitiva.
2. PESQUISADOR: Kátia Regina da Silva
CARGO/FUNÇÃO: Enfermeira INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 87758/SP
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIM ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Para você participar deste estudo, você precisa saber de algumas informações:

- 1) O motivo para a realização deste estudo é porque vários pacientes que precisam ser operados para colocar um marcapasso ou desfibrilador podem ter trombose (coágulo que se forma dentro da veia) na veia por onde os fios do marcapasso entram para chegar até o coração.

- 2) Nós vamos usar um medicamento que já é usado em pacientes que têm trombozes em outras veias, e ver se ele também serve para prevenir trombozes em pacientes que precisam de cirurgia de marcapasso ou desfibrilador.
- 3) Antes da cirurgia os pacientes serão avaliados por um médico que os examinará e pedirá alguns exames de sangue, raios X, ecocardiograma (ultrassom do coração), para verificar se os pacientes já têm algum problema de saúde que pode facilitar o aparecimento de trombose.
- 4) A cirurgia é igual para qualquer paciente que não participa deste estudo. Os pacientes serão operados pelos mesmos médicos, o material usado para cirurgia é o mesmo e os controles do marcapasso também serão os mesmos. Você só terá que fazer alguns exames de sangue e um exame de raios X especial chamado venografia depois de 6 meses da cirurgia, para ver se não formou coágulos dentro da veia por onde os fios do marcapasso entraram.
- 5) O Sr.(a) será sorteado para receber o medicamento ou o placebo (comprimido que não tem o efeito do medicamento e não causa nenhum risco para a saúde).
- 6) Um dia depois da cirurgia, você começará a tomar um comprimido por dia do remédio chamado Coumadin®. Esse medicamento será fornecido pela Indústria que o fabrica e, a cada consulta você irá ganhar os comprimidos sem nenhum custo.
- 7) Se você apresentar algum tipo de sangramento deverá procurar o Pronto-Socorro do InCor e comunicar o pesquisador responsável para que possam ser tomadas as providências necessárias.
- 8) Você será acompanhado por médicos em várias consultas e fará exames de sangue nos seguintes períodos após a cirurgia: 5 dias, 10 dias, 15 dias, 30 dias, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses.
- 9) No final do estudo vamos comparar os exames dos pacientes que tomaram o remédio com os pacientes que tomaram o placebo para vermos se o remédio preveniu a trombose.
- 10) Durante cada consulta médica, vamos ver se o remédio está trazendo benefícios para sua saúde e, se você apresentar qualquer problema de saúde que tenha a ver com o remédio, nós vamos suspender este remédio.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Você não vai pagar nenhuma consulta médica ou exame e, também não vai receber nenhum dinheiro por estar participando do estudo. Em caso de qualquer problema de saúde que tenha sido causado pelos procedimentos deste estudo, você terá direito a tratamento médico na Instituição.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de suas dúvidas.

Você poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para o seu tratamento nessa Instituição. O seu nome não será divulgado em nenhum momento e você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados deste estudo. Os pesquisadores assumem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para este estudo.

APÊNDICE B - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DOS PROJETOS DE PESQUISA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 28.08.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 468/03, intitulado: "Profilaxia das complicações tromboembólicas pós-implante de dispositivos transvenosos para estimulação cardíaca artificial definitiva" apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **DR. ROBERTO COSTA**

Pesquisador(a) Executante: **SRA. KÁTIA REGINA DA SILVA**

CAPPesq, 28 de Agosto de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

APÊNDICE C

INFORMAÇÕES TÉCNICAS SOBRE O ANTICOAGULANTE ORAL

Registro do medicamento no Ministério da Saúde: 1.0180.0280

Farmacêutica Bioquímica responsável: Dra Nadir I. dos Santos (CRF-SP nº 7226)

Fabricação: *Coumadin®* é fabricado por *Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma LTD*. Manati – Porto Rico e distribuído por *Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA* – São Paulo.

Apresentação: *Coumadin®* (varfarina sódica cristalina) 1, 2,5 e 5 mg.

Descrição: *Coumadin®* (varfarina sódica cristalina) é um anticoagulante que atua inibindo os fatores de coagulação dependentes da vitamina K.

Mecanismo de ação: *Coumadin®* e outros anticoagulantes de cumarina atuam inibindo a síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, incluindo os fatores II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S. Um efeito de anticoagulação geralmente ocorre em 24 horas após a administração da droga. No entanto, o efeito anticoagulante máximo pode ser retardado em 72 a 96 horas. A duração da ação de uma dose única de varfarina é de dois a cinco dias. Os efeitos de *Coumadin®* podem ficar mais evidentes conforme os efeitos das doses diárias se sobrepõem. Os anticoagulantes não exercem efeito direto sobre um trombo definido e nem reverterem a lesão isquêmica de tecidos. No entanto, depois que o trombo ocorreu, o objetivo do tratamento com o anticoagulante passa a ser o de evitar o desenvolvimento do coágulo já formado e evitar complicações tromboembólicas secundárias que podem resultar em seqüelas sérias e possivelmente fatais.

Absorção: *Coumadin®* é essencialmente absorvido por completo após a administração oral, sendo a concentração máxima geralmente atingida nas primeiras quatro horas.

Metabolismo e Excreção: *Coumadin®* é metabolizado por enzimas microssômicas hepáticas (citocromo P-450) em metabólitos hidroxilados inativos (via predominante) e por redutases em metabólitos reduzidos (alcóois de varfarina). Os álcoois de varfarina possuem mínima atividade anticoagulante. Os metabólitos são excretados principalmente na urina e, em menor extensão, na bile.

Indicações: *Coumadin*® é indicado na profilaxia e/ou tratamento da trombose venosa, da embolia pulmonar, das complicações tromboembólicas associadas à fibrilação atrial ou prótese valvar, na redução da recidiva de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC).

Contra-indicações: *Coumadin*® está contra-indicado a gestantes, pessoas que apresentem alterações sanguíneas ou tendências para sangramentos (úlceras gastroduodenal ativa, aneurisma cerebral, dissecação de aorta, pericardite, endocardite, neoplasias malignas).

Interações medicamentosas: As drogas podem interagir com *Coumadin*® por meio de mecanismos farmacodinâmicos (sinergismo, antagonismo competitivo) e farmacocinéticos (indução e inibição enzimática, menor ligação à proteína plasmática). Os principais fatores que podem ser responsáveis por alterações na resposta do TP/INR são:

- **Fatores endógenos:** Discrasias sanguíneas, câncer, doença vascular de colágeno, distúrbios hepáticos, deficiência de vitamina K, hipotireoidismo, síndrome nefrótica;

- **Fatores exógenos:** Alguns medicamentos das seguintes classes de drogas: antibióticos, anticonvulsivantes, antidepressivos, antineoplásicos, diuréticos, antifúngicos sistêmicos, antiácidos, hipnóticos, hipolipidêmicos, antituberculosos, esteróides adrenocorticais, vitaminas e alguns medicamentos fitoterápicos.

Eventos Adversos: Complicações hemorrágicas em qualquer tecido ou órgão.

Posologia: Deve ser individualizada para cada paciente de acordo com a resposta de TP/INR do paciente à droga. As evidências clínicas disponíveis indicam que um INR de 2,0 a 3,0 é suficiente na profilaxia e tratamento da trombose venosa e minimiza o risco de hemorragia.

Precauções: É fundamental o controle laboratorial periódico (determinação do TP/INR).

Fonte: Bulário Eletrônico da ANVISA – Ministério da Saúde