

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Terapêutica com Anticoagulantes Orais em Crianças com
Substituição de Válvula Aórtica**

Bruna Renata Silva Ramos

Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação da Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2020

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Terapêutica com Anticoagulantes Orais em Crianças com
Substituição de Válvula Aórtica**

Bruna Renata Silva Ramos

Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação da Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

Terapêutica com Anticoagulantes Orais Utilizados em Crianças com Substituição de Válvula Aórtica

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.

Copyright©

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro,

por ter aceite o pedido de orientar esta tese de mestrado. A sua ajuda e presença constante, assim como a análise rigorosa de toda a tese, não esquecendo toda a motivação que me transmitia constantemente foram fundamentais para a realização deste trabalho. Esta jornada que passamos serviu para aumentar a minha admiração por si como profissional e como pessoa. Muito obrigada!

A todo o corpo docente do Mestrado Integrado da Universidade do Algarve,

por terem contribuído para a minha formação como futura profissional de saúde.

A toda a equipa do NECiFarm 2019,

por terem sido a “minha” equipa, pelas ideias, pelas iniciativas e por todo o trabalho desenvolvido.

A todos os amigos que a universidade me trouxe,

pelos dias infintos de estudo, pelas memórias académicas, pelo crescimento pessoal, por toda a ajuda, a todos os níveis, um muito obrigada.

À Inês Diogo, à Inês Claro e ao Cristiano Sales,

por para além de serem amigos, serem família.

A toda a família Silva Domingues,

Por todo o orgulho que sentem por mim, pelo amor e pelo apoio, agradeço-vos de coração.

À minha avó Salete,

por todas as velinhas e por todas as rezas antes dos exames, pelo teu carinho e (re)conforto tão típico de avó.

À minha irmã Ju,

por seres o meu ídolo, por me apoiares sempre em todas as decisões, e por estares sempre presente apesar de distante. Pelas leituras constantes da tese, pela correção de erros, pelo esclarecimento de dúvidas e pelo “já falta pouco”.

À minha irmã Rafa,

por seres o motivo desta tese, por me permitires escrever acerca de ti e pelo orgulho que sinto por ti. Também por todas as (tentativas) de formatação... Obrigada por estares sempre a meu lado, literalmente.

Aos meus pais,

por fazerem de mim a filha mais amada do mundo, por me ensinarem a nunca desistir e a lutar pelos meus objetivos, pelo vosso esforço, por me terem transmitido todos os vossos valores e por fazerem de mim a pessoa que sou hoje. Obrigado pela vossa presença e amor constantes.

RESUMO

A válvula aórtica é normalmente constituída por três cúspides semilunares em formato de bolsa, onde as extremidades interiores livres se encontram no centro da artéria permitindo a passagem do sangue aquando da sua abertura. A estenose aórtica bicúspide, é uma doença cardíaca maioritariamente de natureza congénita e pertencente ao grupo das valvulopatias. Surge quando a válvula apresenta duas cúspides ao invés de três originando uma disfunção valvular que se caracteriza pelo seu estreitamento e obstrução ao fluxo sanguíneo proveniente do ventrículo esquerdo para a aorta.

Atualmente, as doenças cardiovasculares constituem uma elevada causa de morbidade em todo o mundo, no entanto, quando se trata de uma valvulopatia – doença que afeta as válvulas cardíacas, impedindo a sua abertura e/ou fecho apropriados e que pode ocorrer numa ou mais válvulas (aórtica, mitral, tricúspide e pulmonar) – a taxa de morbidade diminui pelo recurso à implantação de próteses.

A utilização de anticoagulantes orais aumentou devido ao desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos cardíacos, uma vez que, após a cirurgia, os doentes necessitam de terapia anticoagulante por norma para o resto da vida, com o objetivo de evitar eventos trombóticos futuros. Apesar dos avanços notórios nos últimos anos, o controlo subjacente a este tipo de terapia em crianças ainda é um desafio. A causa disso pode ter como base a particularidade da farmacocinética infantil, doenças e medicação crónica concomitante.

Posto isto, a presente monografia pretende apresentar uma revisão bibliográfica acerca do tratamento convencional de valvulopatias, começando pela abordagem cirúrgica, seguida da abordagem terapêutica, explicitando os antivitamínicos K e os novos anticoagulantes orais. Serão também abordadas as principais características deste tipo de terapia na faixa etária infantil e os desafios que a mesma envolve. Por fim, será descrito um estudo de caso acerca da monitorização da terapêutica com varfarina numa jovem adolescente que foi submetida a uma substituição de válvula aórtica na infância.

Palavras-chave: valvulopatias; estenose aórtica bicúspide; cirurgia estenose aórtica; anticoagulantes orais; terapia anticoagulante infantil.

ABSTRACT

The aortic valve has normally three semilunar cusps in the shape of a pouch, where the free inner extremities meet in the center of the artery allowing the passage of blood at the time of opening. Bicuspid aortic stenosis is a major congenital heart disease that belongs to the group of Valvular heart disease. This happens when the aorta has two cusps instead of three, causing a valve dysfunction that is characterized by its narrowing and obstruction of blood flow from the left ventricle to the aorta.

Nowadays cardiovascular diseases are one of the main causes of morbidity worldwide, however, when it comes to valvulopathy - a disease that affects the heart valves, preventing their proper opening and / or closing, that can occur in one or more valves (aortic, mitral, tricuspid and pulmonary) - the morbidity rate decreases due to the use of prosthetic implants.

The use of oral anticoagulants has increased as a result of the development of cardiac surgical procedures, since, after surgery, patients usually require anticoagulant therapy for the rest of their lives, in order to prevent future thrombotic events. Despite notable advances in recent years, the control behind this type of therapy in children is remaining a clinical challenge. The cause of this may be based on the particularity of children's pharmacokinetics, diseases and concomitant chronic medication.

Therefore, the present thesis intends to present a bibliographic review about the conventional treatment of valvulopathies, starting with the surgical approach, followed by the therapeutic approach, explaining the vitamin K antagonists and the new oral anticoagulants. The main characteristics underlying the implementation of this type of therapy in children and the challenges that it involves will also be presented. Finally, a case study on monitoring warfarin therapy in a young teenager who underwent aortic valve replacement in childhood will be described.

Keywords: valvulopathies; bicuspid aortic stenosis; aortic stenosis surgery; oral anticoagulants; children's anticoagulant therapy.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	II
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
ÍNDICE DE TABELAS	X
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XI
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. ANATOMIA E FIOLOGIA DAS VÁLVULAS CARDÍACAS.....	3
3. VALVULOPATIAS	5
3.1 DEFINIÇÃO	5
3.2 TIPOS	6
3.3 SINTOMAS.....	7
3.4 DIAGNÓSTICO	7
3.5 TRATAMENTO	7
4. ESTENOSE AÓRTICA BICÚSPIDE	8
4.1 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA.....	8
4.2 PREVALÊNCIA.....	8
4.3 EMBRIOLOGIA	10
4.4 MORFOLOGIA VALVULAR	10
4.5 CLASSIFICAÇÃO.....	11
5. TRATAMENTO – ABORDAGEM CIRÚRGICA.....	13
5.1 VALVULOPLASTIA AÓRTICA DE BALÃO – VAOB	13
5.2 IMPLANTAÇÃO DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER – TAVI	15
5.2.1 Procedimento	15
5.2.2 Acessos Vasculares	15
5.2.3 Tipos de Próteses.....	17
5.3 SUBSTITUIÇÃO VALVULAR CIRÚRGICA – SVC	18
5.3.1 Tipos de Próteses.....	19
5.3.1.1 Válvulas Mecânicas.....	20
5.3.1.2 Válvulas Biológicas.....	22
5.3.1.2.1 Hétero enxertos stent.....	22
5.3.1.2.2 Hétero enxertos stentless (HENS)	23
5.3.1.2.3 Homoenxerto (aloenxerto) Valvular Aórtico	23
5.3.1.2.4 Autoenxerto.....	25

6.	TRATAMENTO – ABORDAGEM FARMACOLÓGICA	26
6.1	HEMOSTASE	26
6.1.1	Vasoconstrição	26
6.1.2	Agregação Plaquetária.....	26
6.1.3	Coagulação	28
6.1.4	Mecanismos de Anticoagulação Natural	29
6.2	ANTICOAGULANTES: APRESENTAÇÃO DA CLASSE TERAPÊUTICA.....	30
6.3	ANTICOAGULANTES ORAIS.....	31
6.3.1	Anticoagulantes Orais Diretos (ACOD)	31
6.3.1.1	Inibidores Diretos da Trombina	31
6.3.1.2	Inibidores Diretos do Fator Xa	32
6.3.1.3	Monitorização do Tratamento com ACOD.....	34
6.3.2	Derivados Cumarínicos	36
6.3.2.1	Contextualização Histórica	36
6.3.2.2	Mecanismo de Ação	37
6.3.2.3	Farmacocinética.....	39
6.3.2.4	Determinantes de Dose-resposta	39
6.3.2.5	Efeitos Secundários e Contraindicações	45
6.3.2.6	Monitorização Terapêutica.....	46
7.	TERAPIA COM ANTICOAGULANTES ORAIS EM CRIANÇAS	48
7.1	INDICAÇÕES PARA A ANTICOAGULAÇÃO	49
7.2	TERAPIA COM VARFARINA	49
7.2.1	Dose	49
7.2.2	Monitorização.....	50
7.3	ANTICOAGULAÇÃO EM CRIANÇAS COM PRÓTESE VALVULAR.....	50
8.	ESTUDO DE CASO.....	52
8.1	INTRODUÇÃO	52
8.2	DESCRIÇÃO DO CASO	52
8.3	DISCUSSÃO.....	57
8.4	CONCLUSÃO	59
9.	CONCLUSÃO	61
	REFERÊNCIAS	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1: Corte de um plano frontal de um coração onde se visualiza a sua anatomia interna.	4
Figura 3.1: Da esquerda para a direita - representação de estenose valvular e insuficiência valvular.	5
Figura 3.2: Da esquerda para a direita - válvula aórtica tricúspide (normal) onde é possível observar as três cúspides: A - coronária esquerda, B - coronária direita e C - não coronária; e válvula aórtica bicúspide, onde as cúspides coronárias esquerda e não coronária se encontram unidas.	6
Figura 4.1: Apresentação esquemática de dois sistemas de classificação morfológica da válvula aórtica bicúspide.	11
Figura 5.1: Esquema resumo dos tipos de tratamentos cirúrgicos.	13
Figura 5.2: Valvuloplastia aórtica com balão percutâneo, usando uma aproximação anterógrada.	14
Figura 5.3: Colocação de prótese valvular utilizando abordagem retrógrada.	16
Figura 5.4: Colocação de prótese valvular utilizando abordagem transapical através de toracotomia.	16
Figura 5.5: À esquerda a válvula Edwards Sapien e à direita a CoreValve. As imagens não se encontram na mesma escala.	18
Figura 5.6: Substituição valvular aórtica cirúrgica.	19
Figura 5.7: Tipos de próteses valvulares mecânicas: A – Prótese “de bola”, B – Prótese unidisco, C – Prótese bidisco.	22
Figura 5.8: Próteses valvulares biológicas do tipo héteroenxerto stent: A - Prótese aórtica porcina Medtronic Hancock, B - Prótese aórtica porcina St. Jude, C - Prótese pericárdica Carpentier-Edwards.	23
Figura 5.9: Aloenxerto de válvula aórtica após colheita. Na figura podemos observar uma porção do músculo ventricular e o folheto anterior da válvula mitral.	24
Figura 6.1: Formação do rolhão plaquetário. 1 – A adesão plaquetária ocorre quando o fator von Willebrand (FvW) permite estabelecer ligação entre o colagénio exposto e as plaquetas. 2 – A libertação plaquetária do difosfato de adenosina (ADP), tromboxanos e outras substâncias químicas promove a ativação de outras plaquetas. 3 – A agregação plaquetária ocorre quando os recetores de fibrinogénio nas plaquetas ativadas se ligam ao fibrinogénio, unindo as plaquetas umas às outras. Um rolhão plaquetário é formado pelo aglomerado de plaquetas.	27
Figura 6.2: Formação do coágulo.	29
Figura 6.3: Esquema resumo dos tipos de anticoagulantes de uso parentérico.	30

Figura 6.4: Mecanismo de ação dos anticoagulantes antagonistas da vitamina K.....	38
Figura 8.1: Principais procedimentos cirúrgicos aos quais a doente foi submetida. VAoB – Valvuloplastia Aórtica de Balão; SVC – Substituição Valvular Cirúrgica.	53
Figura 8.2: Válvula biológica pericárdica Carpentier-Edwards Perimount.	54
Figura 8.3: Exemplo de uma folha terapêutica.....	55
Figura 8.4: Aconselhamento prático de ACO segundo o guia prático da European Heart Rhythm Association.	59

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 4.1: Idade de morte, em anos.....	9
Tabela 4.2: Causas de morte	9
Tabela 4.3: Mortes associadas a doença cardíaca congénita	9
Tabela 4.4: Mortes associadas a causas não cardíacas	9
Tabela 5.1: Válvulas Prostéticas aprovadas pela FDA.....	20
Tabela 6.1: Vantagens e desvantagens dos ACOD face aos AVK.....	31
Tabela 6.2: Características farmacológicas dos ACOD.....	34
Tabela 6.3: Interpretação dos testes de coagulação	36
Tabela 8.1: Valores de INR desde o início do tratamento até maio de 2020.	56
Tabela 8.2: Diretrizes para terapia antitrombótica em doentes com válvula biológica aórtica, na ausência de fatores de risco	57

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AAS – Ácido Acetilsalicílico
- ACO – Anticoagulantes Orais
- ACOD – Anticoagulantes Orais Diretos
- ADP – Difosfato de Adenosina
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- AVK – Antivitamínicos K
- CLCr – *Clearance* de Creatinina
- CHPV – Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim
- EA – Estenose Aórtica
- EAB – Estenose Aórtica Bicúspide
- ECA – Ensaio Cromogénico da Ecarina
- ECT – Tempo de Coagulação da Ecarina
- FA – Fibrilhação Atrial
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FvW – Fator *von Willebrand*
- HENS – Hétero enxertos *stentless*
- HSJ – Hospital São João
- IDT – Inibidores Diretos da Trombina
- INR – Rácio de Normalização Internacional
- SVC – Substituição Valvular Cirúrgica
- TAVI – Implantação de Válvula Aórtica Transcateter
- TEV – Tromboembolismo Venoso
- TT – Tempo de Trombina
- TTd – Tempo de Trombina diluído
- TTPa – Tempo de Tromboplastina Parcial ativada
- TVP – Trombose Venosa Profunda
- V AoB – Valvuloplastia Aórtica de Balão

1. INTRODUÇÃO

O estudo de uma patologia torna-se ineficiente se não compreendermos a morfologia do órgão por detrás dela. O coração está localizado na cavidade torácica, entre os pulmões. Tem a forma de um cone truncado e as suas dimensões são semelhantes a uma mão fechada. Este órgão tem na sua constituição quatro cavidades separadas por válvulas: duas aurículas, que constituem as partes posterior e superior do coração, e dois ventrículos, que formam as partes inferior e anterior. Este trabalho incidirá nas quatro válvulas cardíacas: aórtica, mitral, tricúspide e pulmonar (1).

Defeitos nalguma das válvulas acima indicadas, leva ao desenvolvimento de valvulopatias podendo estas ser adquiridas ou congénitas. O tratamento das valvulopatias consiste na implementação de uma terapia medicamentosa e/ou no recurso a um tratamento cirúrgico que pode envolver a reparação ou substituição da válvula (2). O seu diagnóstico é feito por ecocardiograma, uma técnica de imagem que permite detetar qual a válvula disfuncional, a causa e a gravidade da doença. A gravidade das valvulopatias é classificada em três grupos: leve, moderado e grave. No caso de uma valvulopatia grave, na maioria das vezes é feita a substituição cirúrgica da válvula (3).

As doenças valvulares ocorrem, em países industrializados, maioritariamente na população idosa (4). Geralmente as patologias incidem na válvula aórtica e mitral, afetando cerca de 13 em cada 100 pessoas com mais de 75 anos (4).

Curiosamente, as patologias de natureza valvular são ligeiramente mais comuns em homens do que em mulheres (4) e são realizadas em todo o mundo cerca de duzentas mil cirurgias de substituição valvular aórtica por ano (5).

A estenose aórtica bicúspide (EAB) é uma doença valvular congénita, sendo a mais frequente das cardiopatias congénitas (6), com uma prevalência na população de aproximadamente 1,3% (7).

Os procedimentos cirúrgicos avançaram no sentido da resolução da patologia o que levou a um aumento da utilização coadjuvante da terapia anticoagulante, por norma, a varfarina, com o objetivo de evadir eventos trombóticos, diminuindo assim as taxas de morbidade e mortalidade associadas. Num hospital pediátrico em Melbourne, a maioria dos doentes com cardiopatia congénita iniciaram terapia anticoagulante após procedimento

cardíaco cirúrgico (8). Dados semelhantes foram descritos em estudos nos Estados Unidos da América, Reino Unido e Canadá (9).

A monitorização da terapia com varfarina baseia-se na determinação periódica e regular da coagulação através do Rácio de Normalização Internacional (INR). Os valores de INR sofrem imensas variações devido a interações com alimentos e medicamentos. O valor ideal de INR encontra-se entre 2,0 e 3,0 (9)(10). Relativamente aos valores utilizados em pediatria, existe concordância de que estes não podem ser diretamente extrapolados dos valores de referência aplicados em adultos, no entanto, até ao momento, não se encontram disponíveis indicações clínicas suficientes para se estipularem valores de referência para esta faixa etária (9).

Este trabalho de revisão bibliográfica será desenvolvido com base em quatro grandes temáticas: a doença; a abordagem cirúrgica; a abordagem terapêutica e a abordagem terapêutica em crianças, sendo que neste último tema serão expostas as principais diferenças e particularidades no que toca à terapêutica de Anticoagulantes Orais (ACO) na população infantil. Inclusive, será apresentado um estudo de caso de EAB pediátrico com necessidade de ACO, e por esta razão, ao longo deste trabalho serão abordados tópicos inerentes a este estudo de caso.

A realização deste trabalho teve como base uma pesquisa de literatura através de motores de busca como *PubMed*, Biblioteca do Conhecimento Online, *American Heart Association*, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, *Sociedad Española de Cardiología*, entre outros dos quais foram identificados e recolhidos vários artigos através da utilização das seguintes palavras-chave: “valvulopatias” “estenose aórtica” “estenose aórtica bicúspide” “cirurgia estenose aórtica” “tratamento estenose aórtica” “anticoagulantes orais” “terapia anticoagulante” e “terapia anticoagulante infantil”.

2. ANATOMIA E FISIOLOGIA DAS VÁLVULAS CARDÍACAS

O coração humano, localizado na cavidade torácica tem como principais funções: proporcionar a pressão sanguínea através da contração do músculo cardíaco; assegurar a separação da circulação pulmonar da sistêmica; garantir um fluxo sanguíneo unidirecional e coordenar o aporte de sangue. Todas estas atividades só podem ser devidamente cumpridas com um coração sadio (1).

Tal como se pode observar na Figura 2.1, este órgão tem na sua constituição duas aurículas, formando a parte superior e posterior do coração e dois ventrículos, na parte anterior e inferior. O sangue chega ao coração através de veias de grande calibre – veias cava superior e inferior, transportando o sangue de todo o corpo e veias pulmonares, que tal como o nome indica, transportam o sangue proveniente dos pulmões. No que toca à saída do sangue do coração, a artéria aorta e pulmonar são as responsáveis: a artéria aorta transporta o sangue do ventrículo esquerdo para todo o corpo, e a artéria pulmonar do ventrículo direito para os pulmões (1).

No coração humano existem quatro válvulas. Duas delas são as válvulas aurículo-ventriculares, também designadas por tricúspide e mitral, que se encontram entre a aurícula e o ventrículo direito e esquerdo, respetivamente. São compostas por cúspides sendo que a válvula tricúspide tem três cúspides e a válvula mitral também conhecida como válvula bicúspide tem apenas duas cúspides. As outras duas são as válvulas semilunares: aórtica e pulmonar, que se encontram no interior da artéria aorta e pulmonar, respetivamente. Cada uma destas válvulas é formada por três cúspides semilunares com a forma de bolsa, designadas de cúspide coronária direita, cúspide coronária esquerda e cúspide não coronária (1) (11).

As válvulas são determinantes no encaminhamento unidirecional do fluxo sanguíneo. Quando o sangue entra no coração, ou seja, da aurícula para o ventrículo, a válvula abre com a força do fluxo. Na saída, aquando da contração do ventrículo, o fluxo volta a empurrar a válvula fazendo com que esta se abra. As válvulas mantêm-se encerradas quando as cúspides valvulares se tocam.

A abertura das válvulas é rotatória, por exemplo, no momento em que a válvula mitral se encontra aberta, a válvula semilunar aórtica encontra-se fechada, e quando a válvula mitral

se encerra, a válvula semilunar aórtica abre, impedindo deste modo o retorno do sangue e assegurando o fluxo sanguíneo unidirecional (1).

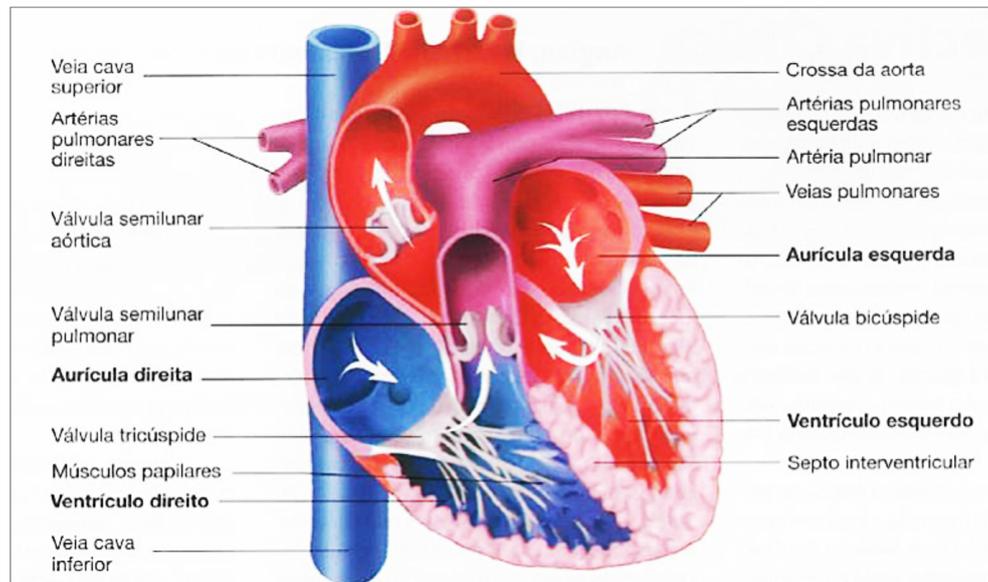


Figura 2.1: Corte de um plano frontal de um coração onde se visualiza a sua anatomia interna.

Figura retirada e adaptada de (1)

3. VALVULOPATIAS

3.1 Definição

Uma valvulopatia, ou doença valvular, verifica-se quando existe algum defeito numa das válvulas cardíacas – aórtica, mitral, tricúspide ou pulmonar. Caracteriza-se principalmente pelo estreitamento e endurecimento das válvulas, dificultando a sua abertura e encerramento, não garantindo assim um eficaz fluxo sanguíneo (3).

As valvulopatias podem ser divididas em duas patologias – estenose valvular e insuficiência valvular (Figura 3.1). A estenose caracteriza-se pela rigidez das cúspides, reduzindo o lúmen da válvula com o conseqüente comprometimento do fluxo sanguíneo entre as duas cavidades cardíacas e as artérias aorta ou pulmonar. A insuficiência valvular, ou regurgitação, dá-se quando as cúspides não encerram completamente, permitindo ao sangue transvazar, o que se denomina de fluxo regurgitante. Estas patologias podem ocorrer em mais do que uma válvula (12) (13).

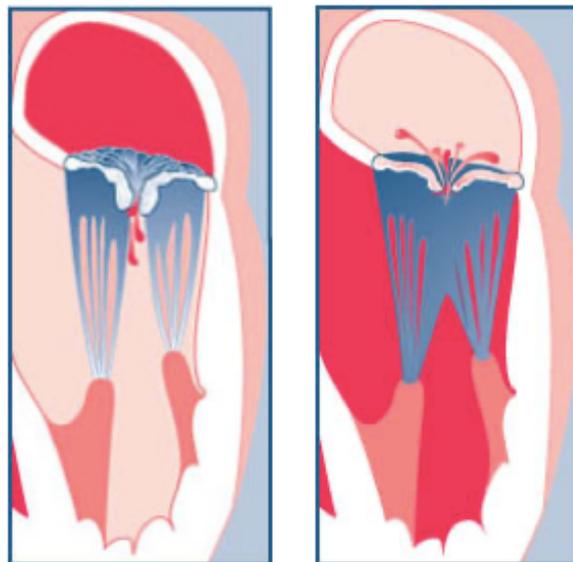


Figura 3.1: Da esquerda para a direita - representação de estenose valvular e insuficiência valvular. Figura retirada e adaptada de (12).

Devido aos defeitos no bombeamento sanguíneo, o músculo cardíaco acaba por ter que bombear mais e com mais força, o que causa o seu aumento e espessamento, diminuindo

assim a sua efetividade. Ademais, o acúmulo de sangue no coração é propício a coagular, crescendo assim a probabilidade de ocorrerem eventos cardiovasculares negativos (12) (13).

A doença valvular pode apresentar três níveis, o nível leve que não apresenta riscos significativos, o nível moderado com alguns riscos e o nível grave que pode provocar a morte (14).

3.2 Tipos

As valvulopatias podem ter origem congênita, o que significa que a pessoa já nasce com a doença, ou pode desenvolver-se a doença ao longo da vida – origem adquirida.

As valvulopatias congênitas ocorrem maioritariamente na válvula aórtica ou na pulmonar. Estas patologias poderão ter na sua base uma dimensão anormal da válvula, cúspides malformadas e cúspides mal inseridas. Ainda relativo às valvulopatias congênitas, importa referir uma patologia denominada de Valvulopatia Aórtica Bicúspide que afeta a válvula aórtica e se caracteriza pela existência de uma válvula com apenas duas cúspides ao invés de três, como é possível observar na Figura 3.2. Com a ausência de uma cúspide, a válvula aórtica pode tornar-se estenótica ou regurgitante (12) (13).

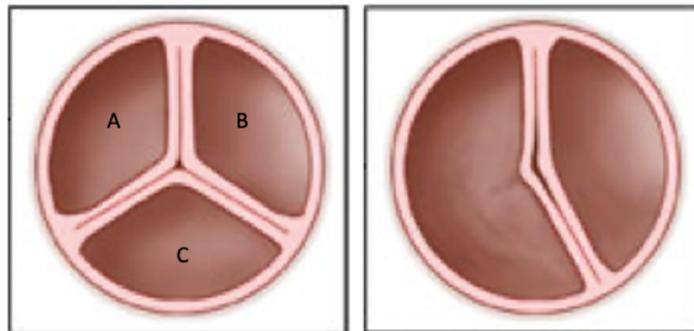


Figura 3.2: Da esquerda para a direita - válvula aórtica tricúspide (normal) onde é possível observar as três cúspides: A - coronária esquerda, B - coronária direita e C - não coronária; e válvula aórtica bicúspide, onde as cúspides coronárias esquerda e não coronária se encontram unidas.

Figura retirada e adaptada de (15).

Relativamente às valvulopatias adquiridas, estas podem ser a consequência de uma infeção, entre as mais comuns a febre reumática e a endocardite infecciosa. Pode também desenvolver-se devido a pressão arterial elevada, aterosclerose e ataque cardíaco. Outras

patologias como cancro, e o seu conseqüente tratamento com radiação também pode estar relacionado com doenças cardíacas valvulares. As valvulopatias adquiridas também são responsáveis por induzir alterações na estrutura da válvula (12) (13).

3.3 Sintomas

Os sintomas surgem consoante o desenvolvimento da doença valvular. Em situações onde o desenvolvimento da doença é lento, o coração tem a capacidade de se adaptar, não surgindo assim qualquer tipo de sintoma. Não existe uma correlação direta entre a gravidade da doença e o surgimento de sintomas. Por via de regra, os sintomas são dispneia, fadiga e inchaço nos membros inferiores, tornando-se mais evidentes após esforço físico. Também são comuns as palpitações, tonturas ou desmaios (13) (16).

3.4 Diagnóstico

Como em todas as doenças, o diagnóstico precoce é essencial para a minimização do problema. A auscultação médica deteta a maior parte das valvulopatias, no entanto, de forma a estabelecer o tipo de valvulopatia e o seu grau de severidade, é recomendado a realização de um ecocardiograma. No caso da estenose valvular, em qualquer uma das válvulas, o diagnóstico é confirmado através de uma ecocardiografia bidimensional com análise Doppler, avaliando o grau de obstrução valvular, a funcionalidade do ventrículo esquerdo, a morfologia da válvula e o grau de regurgitação da válvula aórtica (17). Também podem ser feitos outros tipos de exames como um eletrocardiograma, um raio-x ao tórax e até existe a possibilidade da realização de cateterismo cardíaco, caso o diagnóstico se mantenha duvidoso. (3) (13).

3.5 Tratamento

Infelizmente não existe nenhum fármaco que seja capaz de tratar uma valvulopatia. Existem dois tipos de tratamento: o tratamento farmacológico que, dependendo do caso, pode incluir antibióticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, antidiabéticos, anti-hipertensores, entre outros; e o tratamento cirúrgico, que inclui a opção da realização de um cateterismo valvular que consiste num procedimento menos invasivo, e a reparação ou substituição valvular por uma prótese sintética ou biológica (3) (16). Este tema será abordado com mais pormenor nos capítulos 5 e 6 da presente monografia.

4. ESTENOSE AÓRTICA BICÚSPIDE

Como já referido anteriormente, a EAB é uma doença congénita onde a válvula semilunar aórtica apresenta duas cúspides ao invés de três, como seria normal. O facto da válvula aórtica só apresentar duas cúspides, leva ao desenvolvimento da estenose, daí o nome da patologia (14). Cerca de 50% das cirurgias de estenose aórtica (EA) são devido a válvula aórtica bicúspide (18).

4.1 Contextualização Histórica

Pensa-se que a primeira pessoa a identificar uma válvula aórtica bicúspide foi Leonardo da Vinci quando estudava acerca das características geométricas da válvula aórtica humana há cerca de 500 anos atrás, tal como documentam os seus desenhos (19).

Em 1844, James Paget documentou que a presença de apenas duas cúspides torna a artéria suscetível a doença. Mais tarde, Peacock fez uma associação da doença à estenose e regurgitação. Posteriormente, em 1886, William Osler, conhecido como o “pai” da medicina moderna, foi o primeiro médico a atribuir a devida importância à geometria bicúspide da aorta, relacionando-a com a endocardite infecciosa (20).

4.2 Prevalência

Foi retratada a prevalência de válvula aórtica bicúspide em 4,6‰ nados vivos, sendo mais prevalente em crianças do sexo masculino (21). Esta patologia também é frequente em doentes cromossómicos como a trissomia 21 e 18, e em síndromes genéticas como a síndrome de *Williams*, *Holt-Oram*, *Marfan* e *Loeys-Dietz* (21). Julga-se estar associada a mutações nos genes *Notch 1*, *GATA5* e *ACTA2* (14), sendo que o gene *Notch 1*, responsável por codificar um recetor transmembranar, é o de maior importância uma vez que tem uma função fundamental na organogénese, tal como foi demonstrado em duas famílias com EAB (22). Existem relatórios que descrevem 10% de hipótese de um parente próximo do doente também desenvolver a EAB (22).

Koenraadt et al. descreveram diversas causas de morte de crianças que nasceram com válvula aórtica bicúspide. O estudo foi baseado em 84 corações pós-morte com válvula aórtica

bicúspide: 48 masculinos e 35 femininos, preservados em etanol e glicerina. As idades e as causas de morte estão descritas nas tabelas 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4 (23).

Tabela 4.1: Idade de morte, em anos. Informação retirada e adaptada de (23).

Idade de morte (anos)	n*	%
Pré-natal	4/82	5
< 1	66/82	80
1-2	1/82	1
2-4	3/82	4
4-5	2/82	2
> 5	6/82	7

*Número de casos observados que poderiam ser avaliados, mas com características desconhecidas (duas idades desconhecidas e um sexo desconhecido).

Tabela 4.2: Causas de morte. Informação retirada e adaptada de (23)

Causa de morte	n	%
Pré-operatório	11/84	13
Pós-operatório imediato	15/84	18
Insuficiência cardíaca	17/84	20
Arritmia	1/84	1
Trissomia 9	1/84	1
Trissomia 13	4/84	5
Trissomia 18	5/84	6

Tabela 4.3: Mortes associadas a doença cardíaca congénita. Informação retirada e adaptada de (23).

Morte associada a doença cardíaca congénita	n	%
Arco aórtico interrompido	4/84	5
Transposição das grandes artérias não corrigido	2/84	2

Tabela 4.4: Mortes associadas a causas não cardíacas. Informação retirada e adaptada de (23)

Morte associada a causas não cardíacas	n	%
Sangramento intracerebral	3/4	4
Problemas pulmonares	3/84	4
Sépsis	1/84	1
Outras causas	7/84	8
Não documentado	10/84	12

4.3 Embriologia

A válvula aórtica assim como a pulmonar são desenvolvidas nas primeiras semanas do embrião. As células mesodérmicas cardíacas do embrião originam o primeiro e segundo campo cardíaco, que conseqüentemente irão formar o tubo cardíaco e as válvulas aórtica e pulmonar. Quanto à válvula aórtica, esta é formada através das células mesodérmicas do segundo campo cardíaco e das células da crista neural que ao se conjugarem irão dar origem a “depressões” na válvula ainda primitiva. Se estas “depressões” não forem estabelecidas, o bebê nascerá com as cúspides fundidas (21).

4.4 Morfologia Valvular

A morfologia das válvulas anormais pode ser classificada com base em três particularidades: i. número de rafes que separa as cúspides; ii. posicionamento das cúspides e dos rafes e iii. estado funcional da válvula (11)(21)(24).

- i. Número de rafes que separa as cúspides (Figura 4.1)
 - a. Tipo 0: a válvula apresenta apenas duas cúspides, sem fusão de rafes. Apresentando uma prevalência de 7% e é considerada a verdadeira bicuspidia.
 - b. Tipo 1: a válvula apresenta um rafe.
 - c. Tipo 2: a válvula apresenta dois rafes.
- ii. Posicionamento das cúspides e dos rafes (Figura 4.1)
 - a. Tipo 0: não apresenta rafe.
 - b. Tipo 1: descreve a fusão das cúspides coronárias esquerda e direita, apresentando uma prevalência de 79%.
 - c. Tipo 2: descreve a fusão da cúspide coronária direita e a cúspide não coronária (20,5%) e também entre a cúspide coronária esquerda e a cúspide não coronária (0,5%).

Verifica-se que neste tipo de classificação a morfologia do tipo 1 é mais comum em doentes asiáticos, e indivíduos que apresentam síndrome de *Turner*, *DiGeorge* e *Marfan*. Por outro lado, a morfologia do tipo 2 é prevalecte em doentes com trissomia 21 (21). Verifica-se ainda que a EA moderada a grave e a regurgitação aórtica estão relacionadas com a fusão das cúspides direita e não coronária até duas vezes mais (25).

iii. Conforme o estado funcional da válvula

Através desta classificação é possível extrair informação importante para o diagnóstico, prognóstico, desempenho do coração, técnica cirúrgica mais adequada, entre outras.

- a. Insuficiência valvular.
- b. Estenose.
- c. Insuficiência e estenose em igual proporção.
- d. Sem insuficiência e sem estenose.

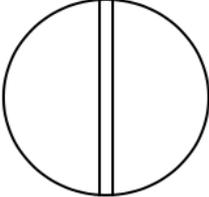
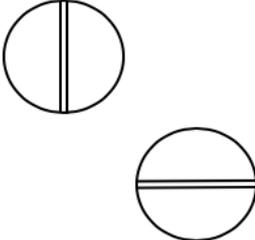
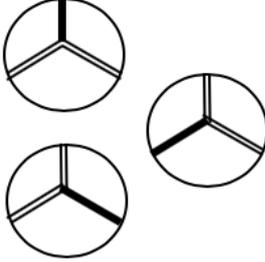
i. Número de rafes	 <p style="text-align: center;">Tipo 0</p>	 <p style="text-align: center;">Tipo 1</p>	 <p style="text-align: center;">Tipo 2</p>
ii. Posicionamento das cúspides e dos rafes			

Figura 4.1: Apresentação esquemática de dois sistemas de classificação morfológica da válvula aórtica bicúspide.

Figura retirada e adaptada de (11).

4.5 Classificação

A EA pode ser classificada em leve, moderada e severa através de um ecocardiograma mediante o gradiente de pressão transvalvular (26):

- i. Leve: < 30 mmHg
- ii. Moderada: 30-50 mmHg
- iii. Severa: 50 mmHg

Na generalidade dos doentes com EAB, os valores de pressão arterial sistémica e o débito cardíaco mantêm-se inalterados uma vez que o coração assegura o défice de fluxo

sanguíneo causado pelo encerramento da válvula, bombeando o sangue com mais força. Este trabalho hiperbólico do coração leva ao espessamento da parede muscular cardíaca. A fração de bombeamento do ventrículo esquerdo em crianças com EA foi de 0,88 comparativamente a 0,64 em crianças sem a patologia o que indica que a maioria das crianças com EAB irá desenvolver hipertrofia do ventrículo esquerdo (27).

O embrião consegue sobreviver com EA severa uma vez que o fluxo é compensado pelo ventrículo direito, no entanto, na infância o mesmo não se mantém, e é comum um agravamento súbito da patologia. Estudos demonstraram que crianças que apresentam um gradiente de pressão transvalvular superior ou igual a 50 mmHg exprimiam um risco de episódios cardiovasculares negativos de aproximadamente 1,2% num ano (22). Recém-nascidos com EA severa exibem sinais de insuficiência cardíaca logo no período neonatal (17).

A EA infantil é caracterizada por desenvolvimento tardio, malnutrição e taquipneia. Estes doentes geralmente apresentam um precórdio hiperativo no exame físico e exibem um sopro característico (17). Os sintomas dependem do grau de encerramento da válvula (22).

Podem desenvolver-se outro tipo de patologias ao longo da infância uma vez que 10% dos doentes com EA desenvolve insuficiência cardíaca ao longo do primeiro ano de vida. Neste grupo de 10%, dois terços demonstram sintomas nos dois primeiros meses de vida sendo que a maior parte surge antes dos seis primeiros meses (17).

5. TRATAMENTO – ABORDAGEM CIRÚRGICA

Como já referido anteriormente, não existe nenhum tratamento farmacológico capaz de minorar a EAB. A cirurgia é o tratamento de eleição e consiste na reparação ou substituição da válvula com defeito por uma artificial. Atualmente as técnicas cirúrgicas são a valvuloplastia aórtica de balão (VAoB); a implantação de válvula aórtica transcaterter (TAVI) e a substituição valvular cirúrgica (SVC) aórtica (28) (Figura 5.1). A TAVI é recomendada pelas sociedades europeia e americana (*European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, American College of Cardiology e American Heart Association*) como procedimento de primeira linha em doentes com estenose valvular aórtica sintomática grave e de alto risco cirúrgico (29) (30). O procedimento cirúrgico é aconselhado a doentes com EA severa com área valvular $< 1 \text{ cm}^2$ ou $0,6 \text{ cm}^2$ por m^2 de área da superfície corporal (valor de referência da área valvular é de 3 cm^2 por m^2), a doentes com disfunção ventricular e também a doentes com raiz aórtica dilatada ou aneurismática, mesmo sendo assintomáticos (31).

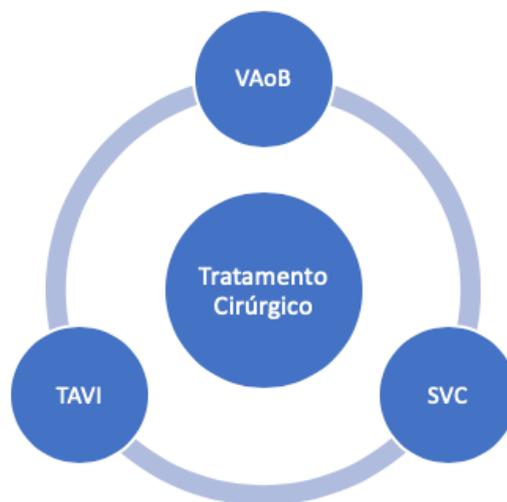


Figura 5.1: Esquema resumo dos tipos de tratamentos cirúrgicos.

5.1 Valvuloplastia Aórtica de Balão – VAoB

A VAoB foi implementada pela primeira vez por *Cribier* em 1986 no sentido de atenuar problemas estenóticos em doentes impedidos de realizar uma substituição valvular como TAVI ou SVC (32) (33). Constitui o procedimento cirúrgico de primeira linha em pediatria, uma vez que o tamanho da prótese é afetado pelo crescimento, e é uma fase onde não existe

calcificação. Também é comum ser utilizada em jovens desportistas assintomáticos e mulheres em idade fértil e com intenção de engravidar (34).

Atualmente, a VAoB é mais segura do que uma implantação valvular, apresentando uma mortalidade de peri-procedimento na ordem de 2,2%, uma mortalidade hospitalar de 7,1% e uma taxa de acidentes cerebrovasculares de cerca de 1,1% (32). Apesar destes valores, a maioria dos doentes demonstra melhoria clínica, porém foi evidenciado que este procedimento não contribui para o aumento da taxa de sobrevivência uma vez que frequentemente se assiste à recidiva da estenose (33). Por esta razão, e apesar de ser utilizada em doentes com contraindicação para a substituição valvular, o recurso a este procedimento tem vindo a manifestar-se progressivamente menor.

A VAoB caracteriza-se pela introdução de um ou mais balões na válvula aórtica estenótica, que ao serem insuflados, promovem a expansão da válvula, reduzindo desta forma o grau de estenose. Na Figura 5.2 está representado o balão percutâneo insuflado de uma VaoB. É um procedimento utilizado em larga escala no tratamento de jovens e adolescentes, mas muito limitado no que toca aos idosos uma vez que as suas válvulas têm tendência a calcificar. O procedimento pode levar a fraturas dos depósitos calcificados ao redor da válvula e ao alargamento do ângulo e separação das cúspides (35).

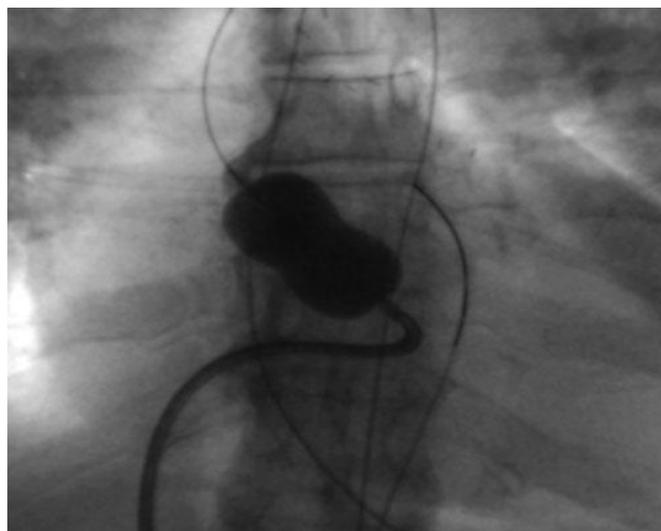


Figura 5.2: Valvuloplastia aórtica com balão percutâneo, usando uma aproximação anterógrada.

Figura retirada e adaptada de (36).

5.2 Implantação de Válvula Aórtica Transcateter – TAVI

A primeira cirurgia de TAVI decorreu em 1992 utilizando um modelo porcino (37). Em humanos, a primeira cirurgia semelhante foi realizada no ano 2000, por *Bonhoeffer et al.* onde substituíram uma válvula pulmonar estenótica de uma criança de 12 anos, por uma válvula de veia jugular bovina (38). Em 2002, *Cribier et al.* realizou a primeira TAVI em humanos e até ao início de 2011 foram feitas aproximadamente trinta e cinco mil cirurgias a nível mundial (39) (40).

5.2.1 Procedimento

A TAVI caracteriza-se pela introdução da prótese valvular dentro da válvula nativa estenosada através de um catéter. Inicialmente é realizada uma valvuloplastia por balão de modo a abrir a válvula nativa e de seguida é colocada a prótese valvular, ou seja, nesta cirurgia a válvula nativa permanece no organismo e a prótese valvular no interior da válvula nativa. Ao longo de todo o procedimento é colocado ao doente um *pacemaker* no ventrículo direito usando uma abordagem jugular. Após cirurgia, o doente deve ficar sob monitorização numa unidade de cuidados intensivos por um período mínimo de 24 horas (41) (42).

5.2.2 Acessos Vasculares

Relativo aos acessos vasculares mais utilizados neste procedimento, existem as abordagens transfemoral retrógrada, transapical anterógrada e transaórtica.

Nos dias de hoje, a abordagem transfemoral retrógrada é a abordagem de eleição aquando de uma vascularização periférica adequada. É feita a dilatação prévia da válvula nativa, e de seguida é colocada a prótese (Figura 5.3). Tem como vantagens a curta duração do procedimento e uma recuperação ligeira. No entanto, também apresenta, em aproximadamente 10 a 15% dos doentes, complicações vasculares indicativas de morbimortalidade (42) (43).

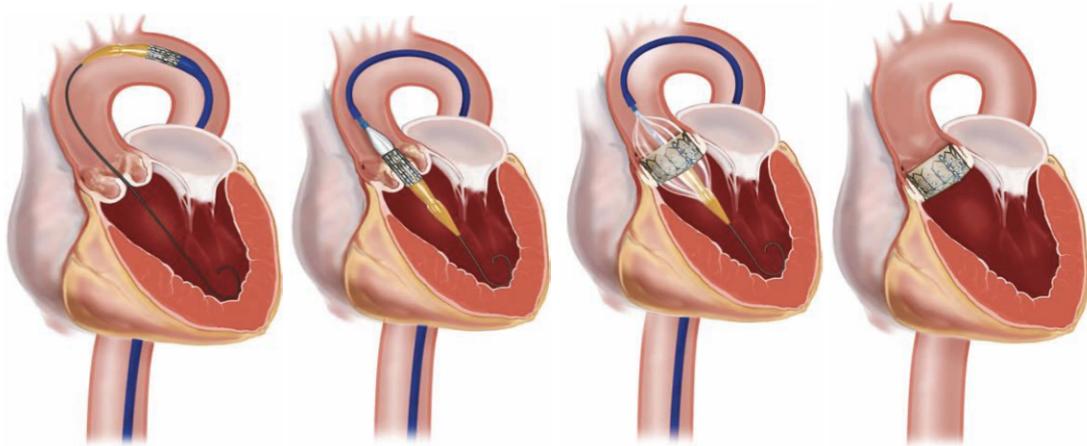


Figura 5.3: Colocação de prótese valvular utilizando abordagem retrógrada.

Figura retirada e adaptada de (44).

A abordagem transapical anterógrada foi pensada para doentes com doença arterial periférica grave (Figura 5.4). Primeiramente, é realizada sob anestesia geral e consiste numa pequena toracotomia esquerda, depois disso é feita uma punção na porção apical da parede livre do ventrículo esquerdo de forma a criar um fácil acesso à válvula aórtica, sem a necessidade de utilização de cateteres de grande calibre (42). Apresenta como desvantagens um maior grau de lesão miocárdia, e um tempo de recuperação mais elevado.

Por último, a abordagem transaórtica, esta é feita através de uma estereotomia ou toracotomia direita seguida de uma punção no ventrículo esquerdo (33) (43).

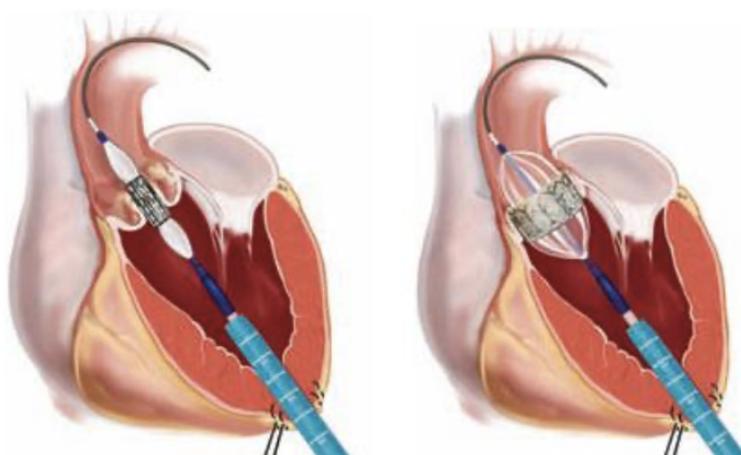


Figura 5.4: Colocação de prótese valvular utilizando abordagem transapical através de toracotomia.

Figura retirada e adaptada de (44).

5.2.3 Tipos de Próteses

Existem inúmeras válvulas protésicas, algumas já em utilização e outras em desenvolvimento e aperfeiçoamento devido ao aumento do número de procedimentos TAVI e dos avanços tecnológicos. Os dispositivos comumente utilizados são a Válvula *Edwards Sapien* e a *CoreValve* (45) (46). A escolha da válvula é feita de acordo com alguns parâmetros, nomeadamente a anatomia e dimensões coronárias, a preferência e a experiência do cirurgião.

A primeira prótese valvular referida, como se pode observar na Figura 5.5, apresenta um *stent* expansível por balão, constituído por aço inoxidável, e as cúspides são compostas de pericárdio de bovino. Existem próteses com vários diâmetros do anel aórtico: de 18 mm a 22 mm originará 23 mm após expansão, e de 21 mm a 25 mm que originará 26 mm. Os catéteres usados na abordagem transfemoral são de 22F e 24F para as próteses de 23 mm e 26 mm, respetivamente, e na abordagem transapical o cateter será de 26F independentemente do diâmetro da prótese (47).

No caso da *CoreValve*, as cúspides são feitas de tecido pericárdio de origem porcina e a sua estrutura externa é autoexpansível e composta por nitinol. No que toca aos tamanhos da prótese, as apresentações disponíveis exibem diâmetros de 26 mm e 29 mm. A sua colocação é exclusivamente via transarterial, usualmente através da artéria femoral e por meio de um sistema retrógrado de 18F (47). Visto tratar-se de uma estrutura autoexpansível, previne o trauma dos folhetos, facto comumente relacionado com as próteses de expansão por balão. Adicionalmente, este dispositivo tem a vantagem de permitir a aplicação em doentes com insuficiência aórtica, ao contrário da Válvula *Edwards Sapien* (44). O tecido porcino é mais fino e com uma densidade, elasticidade, consistência e flexibilidade semelhantes ao tecido bovino, apresentando um menor risco associado a encefalopatia espongiiforme (44). Atualmente, não existem estudos comparativos da eficácia das duas válvulas (47), no entanto, são evidentes as diferenças entre elas: o diâmetro e o tipo de acesso à artéria aorta; o balão expansivo *versus* estrutura autoexpansível e a altura de perfil do *stent* valvular.



Figura 5.5: À esquerda a válvula *Edwards Sapien* e à direita a *CoreValve*. As imagens não se encontram na mesma escala.

Figura retirada e adaptada de (47).

5.3 Substituição Valvular Cirúrgica – SVC

A SVC é um tratamento eficaz na estenose ou regurgitação valvular sintomática. É um procedimento cirúrgico realizado sob anestesia geral no bloco operatório, que consiste na substituição da válvula aórtica insalubre por uma prótese mecânica ou biológica (48). Trata-se de uma cirurgia invasiva, tal como ilustrado na Figura 5.6, uma vez que se afigura necessário a abertura do esterno de forma a aceder ao coração, ficando o doente dependente de uma máquina de circulação extracorporeal (49).

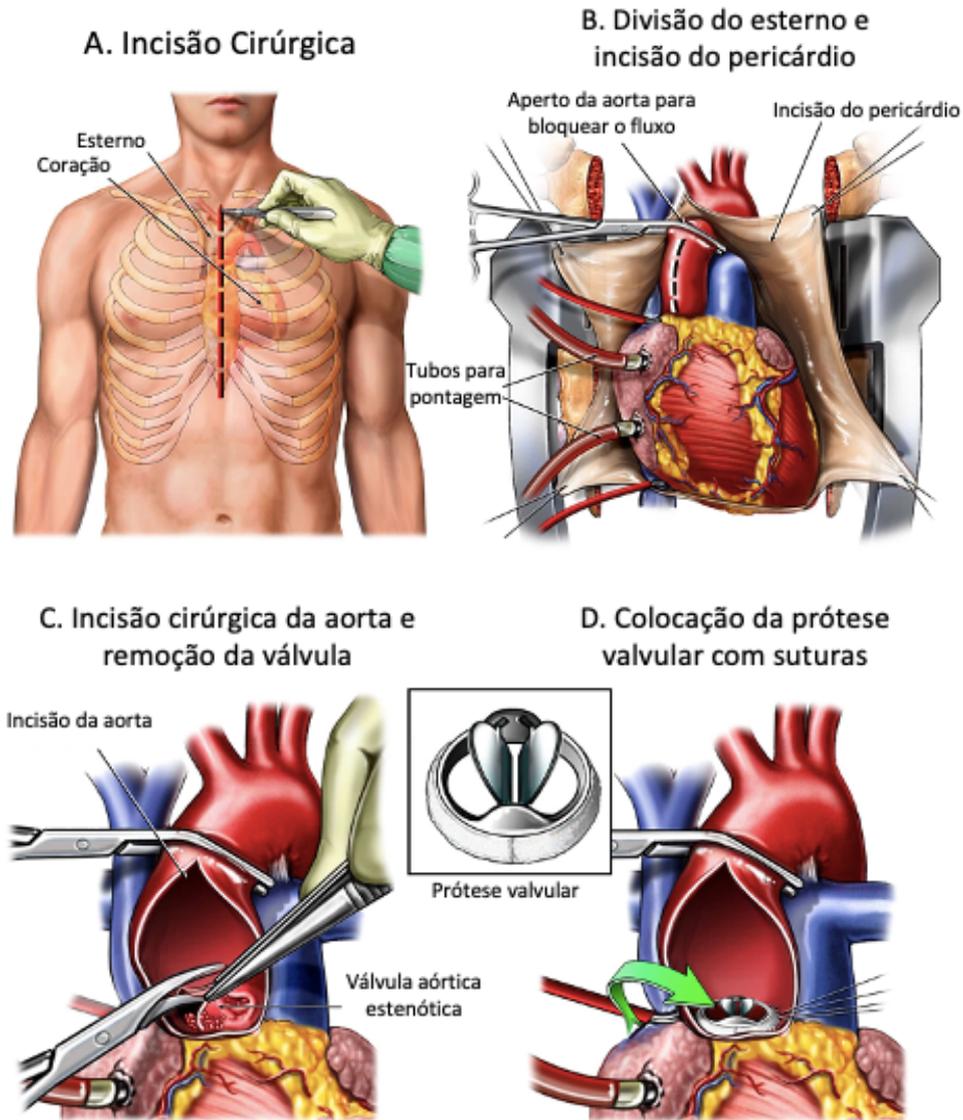


Figura 5.6: Substituição valvular aórtica cirúrgica.

Figura retirada e adaptada de (50).

5.3.1 Tipos de Próteses

As próteses valvulares são um substituto às válvulas não funcionais, tendo o mesmo objetivo: deixar o sangue fluir através delas e fechar quando for necessário. Existem dois tipos de próteses, as mecânicas com as cúspides rígidas e as biológicas ou de tecido, com as cúspides flexíveis, de origem animal ou humana. Na Tabela 5.1 encontram-se listadas as próteses valvulares aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) (35).

Tabela 5.1: Válvulas Prostéticas aprovadas pela FDA. *Informação retirada e adaptada de (51) (52).*

TIPO	FABRICANTE	MODELO	ANO DA 1ª UTILIZAÇÃO CLÍNICA	APLICAÇÕES† 1994 - 1998 (MIL)
MECÂNICA				
BOLA	Baxter Edwards	Starr-Edwards	1965	200
	Medtronic	Medtronic Hall	1977	178
UNIDISCO	Medical Inc.	Omniscience	1978	48
	Alliance	Monostrut	1982	94
	St. Jude	St. Jude	1977	580
BIDISCO	Baxter Edwards	Duromedic	1982	20
	CarboMedics	CarboMedics	1986	110
BIOLÓGICA				
HÉTEROENXERTO STENT PORCINO	Medtronic	Hancock Standard	1970	177
		Hancock modified orifice	1978	32
	Baxter Adwards	Carpentier-Edwards Standard	1971	400
		Carpentier-Edwards SupraAnnular	1982*	45 #
	St. Jude	Toronto Stentless	1991	5
	Medtronic	Free Style Stenless	1992	5
HÉTEROENXERTO STENTLESS PERICÁRDICAS	Baxter Edwards	Carpentier-Edwards	1982	35
HOMOENXERTO	Não comercial‡		1962	12?
	Cryolife‡		1984	14
AUTOENXERTO	Não comercial‡	Autoenxerto pulmonar	1967	2?

†Aplicações nos Estados Unidos da América. *Descontinuado em 1994. #Apenas de 1994. ‡Não requer aprovação da FDA para uso clínico.

5.3.1.1 Válvulas Mecânicas

Atualmente encontram-se disponíveis três tipos de próteses valvulares mecânicas tal como se pode observar na Tabela 5.1: as próteses “de bola”, as unidisco e as bidisco. Este tipo de próteses apresenta como principal vantagem a sua longa durabilidade, uma vez que consistem em dispositivos de carácter permanente, no entanto, a sua aplicação pressupõe a implementação de uma terapia coadjuvante com anticoagulantes para o resto da vida. Apesar do controlo sanguíneo subjacente a uma terapia deste género, existe 5% de hipótese de desenvolver tromboembolismo num prazo de 5 anos com uma prótese mecânica, e um risco

de 3% de problemas com a anticoagulação (53). Neste sentido, a SVC não é aconselhada tanto a jovens desportistas com risco de traumatismos e/ou hemorragias como também a mulheres em idade fértil, devido à necessidade da terapia anticoagulante (53).

5.3.1.1.1 Próteses “de Bola”

Este tipo de próteses foi um dos primeiros a ser utilizado aquando das primeiras cirurgias bem-sucedidas. A “bola” é um polímero de borracha de silicone (Figura 5.7). Apresentam grande estabilidade e são apreciadas pelos utentes apesar do seu ruído e insuficiência hemodinâmica (35).

5.3.1.1.2 Próteses Unidisco

Utilizadas cirurgicamente desde 1977, estas próteses contêm um disco que abre e fecha a simular as cúspides. Os discos são feitos de grafite e revestidos a carbono pirolítico. Apesar de apresentarem uma eficiência hemodinâmica superior à prótese referida anteriormente, o disco pode tornar-se imóvel e até trombótico ao longo do tempo (35).

5.3.1.1.3 Próteses Bidisco

As próteses bidisco constituem o tipo de prótese mecânica mais utilizado atualmente, sendo conhecidas por várias designações consoante o seu produtor: *St. Jude*, *CarboMedics*, e *Baxter Edwards*. Como o próprio nome indica, apresentam duas “cúspides” que se afastam aquando da abertura da válvula num mecanismo de “dobradiça borboleta”, dando origem a três áreas de fluxo: uma central e duas periféricas. Relativamente a vantagens, são silenciosas e hemodinamicamente estáveis (35).

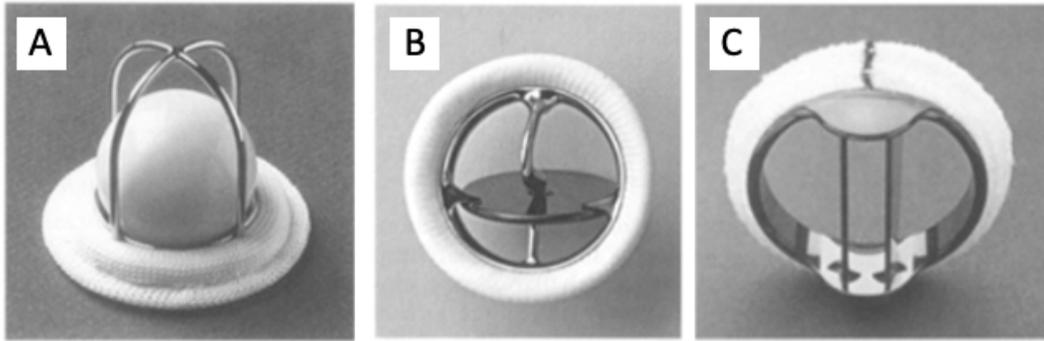


Figura 5.7: Tipos de próteses valvulares mecânicas: A – Prótese “de bola”, B – Prótese unidisco, C – Prótese bidisco.

Figura retirada e adaptada de (51).

5.3.1.2 Válvulas Biológicas

As próteses biológicas foram desenvolvidas no sentido de combater a maior desvantagem associada às válvulas mecânicas: a necessidade de terapia anticoagulante coadjuvante. Posto isto, as válvulas biológicas não só não necessitam desta terapia como também não produzem ruído (53). Como principal desvantagem apresentam a menor durabilidade, que pode dever-se a calcificação, estenose ou mesmo rupturas, estimando-se que em 15 anos, cerca de 50% dos doentes precisam de substituir a sua válvula biológica (53). Nos jovens isto torna-se ainda mais comum devido às diferenças de metabolismo e força de contração ventricular (53). Válvulas biológicas em posição aórtica tendem a deteriorar-se menos do que na posição mitral, uma vez que em posição mitral, a contração do ventrículo causa maior “stress” na válvula (53).

5.3.1.2.1 Hétero enxertos stent

Os hétero enxertos stent são as próteses valvulares mais utilizadas atualmente. Têm na sua constituição tecido pericárdio de bovino ou porcino. Relativamente às suas vantagens, é possível referir a reduzida taxa de tromboembolismo associado mesmo na ausência de terapêutica com varfarina, uma técnica de colocação simples e um risco diminuído de falha valvular (35). Apresenta ainda uma vasta gama de tamanhos valvulares. Quanto às desvantagens, existe a possibilidade de degenerescência estrutural da válvula o que pode levar à imperfeição na eficiência hemodinâmica e endocardite (35).

Na primeira geração de hétero enxertos (porcinos, Figura 5.8) pode verificar-se uma deterioração da estrutura da válvula de aproximadamente 40%, 18 anos após a sua colocação,

sendo que este valor de deterioração é mais elevado em jovens (35). No caso das próteses pericárdicas bovinas, a deterioração é menor, sendo que 77% das válvulas funcionam normalmente após 15 anos (35). No que toca às próteses de segunda geração de hétero enxertos, estas apresentam tamanhos vagamente maiores uma vez que podem ser colocadas na posição supra-anular.

Por último, as próteses de terceira geração, são as mais finas, apresentando um menor perfil, sendo por isso mais flexíveis e a sua colocação é igualmente supra-anular (35).

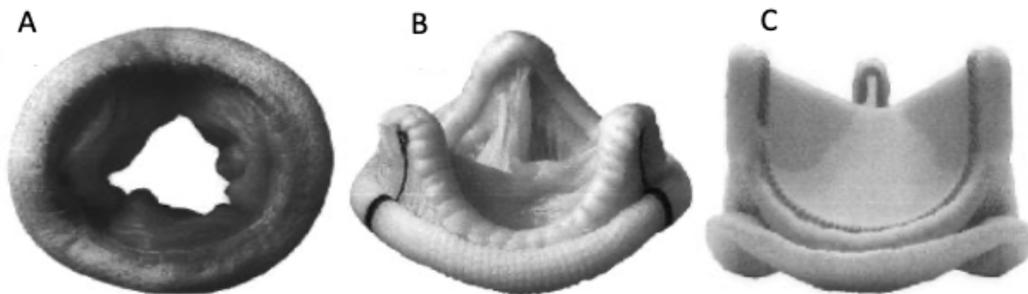


Figura 5.8: Próteses valvulares biológicas do tipo hétero enxerto stent: A - Prótese aórtica porcina Medtronic Hancock, B - Prótese aórtica porcina St. Jude, C - Prótese pericárdica Carpentier-Edwards.

Figura retirada e adaptada de (54).

5.3.1.2.2 Hétero enxertos stentless (HENS)

O objetivo deste tipo de próteses é o aumento da eficiência hemodinâmica em relação aos hétero enxertos *stent*, para isso, é utilizado uma menor quantidade de tecido porcino e de estrutura metálica, uma vez que nesta técnica o cirurgião utiliza o anel da válvula do doente como sustentação (51). Este tipo de hétero enxertos têm uma colocação mais fácil, no entanto os seus resultados a longo prazo são desconhecidos. Um estudo observacional revela uma menor deterioração com os HENS (35).

5.3.1.2.3 Homoenxerto (aloenxerto) Valvular Aórtico

Os aloenxertos foram utilizados em SVC desde cedo, no entanto, devido à sua elevada taxa de insucesso e complexa colocação, a sua aplicação caiu em desuso. Porém, e devido à evolução das técnicas de criopreservação, o recurso a aloenxertos voltou a aumentar. No que toca à criopreservação, é necessário adquirir o coração em condições estéreis ou limpas, no caso de um dador de multi-órgãos ou um cadáver, respetivamente. De seguida o coração

deve ser lavado com soluções frias isotónicas de forma a remover o sangue e esvaziar as câmaras cardíacas. Deve ser tido em consideração o tipo sanguíneo do dador e serem realizados testes serológicos para agentes infecciosos comuns, como são exemplo hepatites B e C, vírus da imunodeficiência humana, linfoma de células T e treponema *pallidum* (36).

Com a utilização de homoenxertos era de esperar que estes tivessem uma longevidade maior do que os héteroexertos, o que na prática não se verifica. Relativamente às vantagens dos homoenxertos, existe o facto de evitarem endocardites precoces, apresentarem um risco de tromboembolismo relativamente baixo após cirurgia de implantação e exibirem uma hemodinâmica excelente (35). Como principal desvantagem, é de referir uma recuperação cirúrgica muito mais difícil comparativamente à recuperação após a colocação de próteses *standard* uma vez que existe uma calcificação severa do homoenxerto (35).

A utilização de aloenxertos de válvula aórtica (Figura 5.9) tem sido cada vez menos frequente devido ao difícil acesso às válvulas protésicas e ao facto de requerer uma maior disponibilidade e experiência na colocação por parte do cirurgião (36).



Figura 5.9: Aloenxerto de válvula aórtica após colheita. Na figura podemos observar uma porção do músculo ventricular e o folheto anterior da válvula mitral.

Figura retirada e adaptada de (36).

5.3.1.2.4 Autoenxerto

O autoenxerto consiste na autotransplantação da válvula pulmonar de forma a substituir uma válvula aórtica (55). Neste tipo de cirurgia a válvula pulmonar é retirada de forma a substituir a válvula aórtica e de forma a substituir a válvula pulmonar retirada é colocado um aloenxerto pulmonar. Devido ao número reduzido de cirurgias realizadas, as vantagens e desvantagens deste procedimento a longo prazo são difíceis de mensurar (35). No entanto, algumas das vantagens conhecidas são: o autoenxerto poder acompanhar o crescimento em crianças (56), não necessita de terapia anticoagulante, baixa probabilidade de tromboembolismo e endocardite (35). No que toca às desvantagens: cirurgia com elevada complexidade técnica, maior probabilidade de mortalidade intra-hospitalar, disfunção da válvula aórtica e disfunção do aloenxerto pulmonar utilizado para substituir a válvula pulmonar retirada (35).

Apesar desta técnica não poder ser aplicada em doentes com doenças autoimunes, síndrome de *Marfan* ou detentores de válvulas pulmonares com anormalidades congénitas, constitui uma boa alternativa para crianças e jovens adultos que pretendem evitar a terapia anticoagulante.

6. TRATAMENTO – ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

Nas doenças valvulares, principalmente na presença de fibrilhação atrial (FA), o risco de eventos tromboembólicos aumenta, o que para além de modificar a história natural da doença, relaciona-se com a sobrevida e com a qualidade de vida dos doentes (55). A prevenção do tromboembolismo através da utilização de agentes anticoagulantes como a varfarina, prescrita há mais de cinco décadas, ou com anticoagulantes orais diretos (ACOD), constitui a recomendação na maioria das diretrizes (57).

6.1 Hemostase

A hemostase é a ação de estacar ou suster uma hemorragia causada por um corte ou rutura num vaso sanguíneo. Quando um vaso sanguíneo se danifica, existem três mecanismos que evitam a perda de uma grande quantidade de sangue: a vasoconstrição, também denominada por espasmo vascular; a formação de agregados plaquetários e a coagulação (1).

6.1.1 Vasoconstrição

O espasmo vascular consiste no encerramento imediato e temporário, de um vaso sanguíneo lesado, como resposta à contração do músculo liso da parede do vaso. Este mecanismo ocorre por estimulação mecânica direta ou devido à produção de reflexos do sistema nervoso e da ação de agentes químicos, como por exemplo os tromboxanos, libertados pelas plaquetas e a endotelina, um péptido libertado pelas células endoteliais (1). Esta constrição, desenvolve-se apenas nos vasos da microcirculação, uma vez que nos vasos de maior calibre, a paragem de uma hemorragia está dependente da formação de agregados plaquetários e da coagulação (58).

6.1.2 Agregação Plaquetária

De uma forma geral, as plaquetas não são capazes de aderir ao endotélio não lesado, no entanto a agregação plaquetária ocorre devido à capacidade das plaquetas aderirem ao colagénio que é exposto aquando de uma lesão vascular. Esta agregação é mediada pelo fator *von Willebrand* (FvW), uma proteína segregada pelas células endoteliais e pelas plaquetas. O FvW liga-se às moléculas de colagénio e às plaquetas fazendo assim uma ponte entre estas e

a parede do vaso danificado. Uma vez que o colagénio se liga às plaquetas, estas desencadeiam a libertação do conteúdo das suas vesículas: o difosfato de adenosina (ADP), a serotonina, o tromboxano A₂ e outras substâncias químicas. Estas substâncias servem para ativar as plaquetas vizinhas, para que estas libertem também as suas substâncias, estimulando a produção de novas plaquetas e conduzindo-as para o local de ação, processo ao qual se atribui o nome de ativação plaquetária. Após a sua ativação, as plaquetas perdem as suas membranas individuais, alteram a forma e libertam recetores de superfície (GPIIb/IIIa) que possibilitam o estabelecimento de pontes de fibrinogénio entre elas, formando assim o rolhão plaquetário (Figura 6.1).

Alguns fármacos como o clopidogrel, atuam diminuindo a ativação plaquetária por bloquearem irreversivelmente o recetor plaquetar de ADP, o que impede a formação do trombo (1) (58).

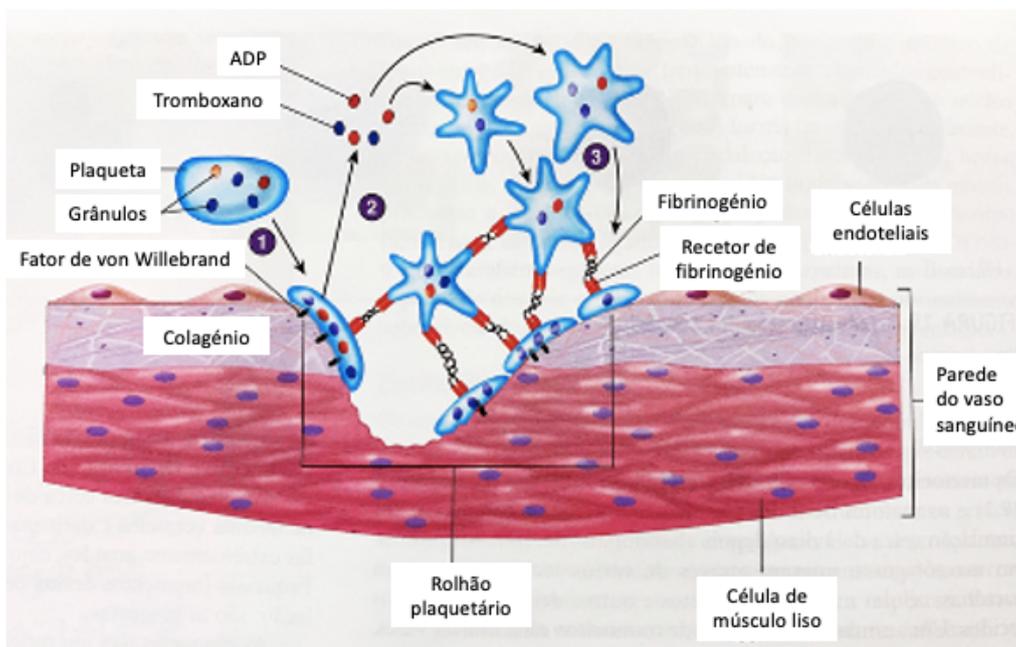


Figura 6.1: Formação do rolhão plaquetário. 1 – A adesão plaquetária ocorre quando o fator *von Willebrand* (FvW) permite estabelecer ligação entre o colagénio exposto e as plaquetas. 2 – A libertação plaquetária do difosfato de adenosina (ADP), tromboxanos e outras substâncias químicas promove a ativação de outras plaquetas. 3 – A agregação plaquetária ocorre quando os recetores de fibrinogénio nas plaquetas ativadas se ligam ao fibrinogénio, unindo as plaquetas umas às outras. Um rolhão plaquetário é formado pelo aglomerado de plaquetas.

Figura retirada e adaptada de (1).

6.1.3 Coagulação

Os últimos dois mecanismos acima referidos não são suficientemente eficazes na oclusão de grandes lesões, e por essa razão, quando existe um vaso sanguíneo danificado em grande escala, a coagulação inicia-se. A coagulação é o processo através do qual ocorre a formação de coágulos sanguíneos, sendo estes compostos por fibras de fibrina que retêm células sanguíneas, plaquetas e fluidos. A formação do coágulo sanguíneo está dependente de proteínas existentes no plasma, denominadas de fatores de coagulação, que numa situação normal se encontram inativos, ativando-se após a rutura do vaso. A ativação das proteínas de coagulação inicia-se em duas vias distintas: a via de coagulação extrínseca e a via de coagulação intrínseca, convergindo depois na via comum, resultando na formação de um coágulo sanguíneo (1) (58).

Na Figura 6.2 é possível observar as etapas da coagulação de acordo com a numeração descrita:

1. A via de coagulação extrínseca é iniciada por meio da libertação do tecido danificado de tromboplastina, uma mistura de lipoproteínas e fosfolípidos, também designada por fator tecidual ou fator III.
2. Já a via de coagulação intrínseca tem início com a ativação do fator XII quando o plasma entra em contacto com o colagénio do vaso sanguíneo danificado.
3. A ativação de fatores extrínsecos e intrínsecos resulta na ativação comum do fator X.
4. A junção do fator X ativado com o fator V mais os fosfolípidos plaquetários e o cálcio dão origem à protrombinase.
5. A protrombina (fator II) é convertida em trombina (fator IIa) por meio de uma reação catalisada pela protrombinase.
6. O fibrinogénio (solúvel) que é ativado pela trombina dá origem à fibrina (insolúvel) que irá formar o coágulo.
7. A trombina também ativa o fator XI, a protrombinase e o fator XIII, que tem como função estabilizar o coágulo formado pela fibrina (1).

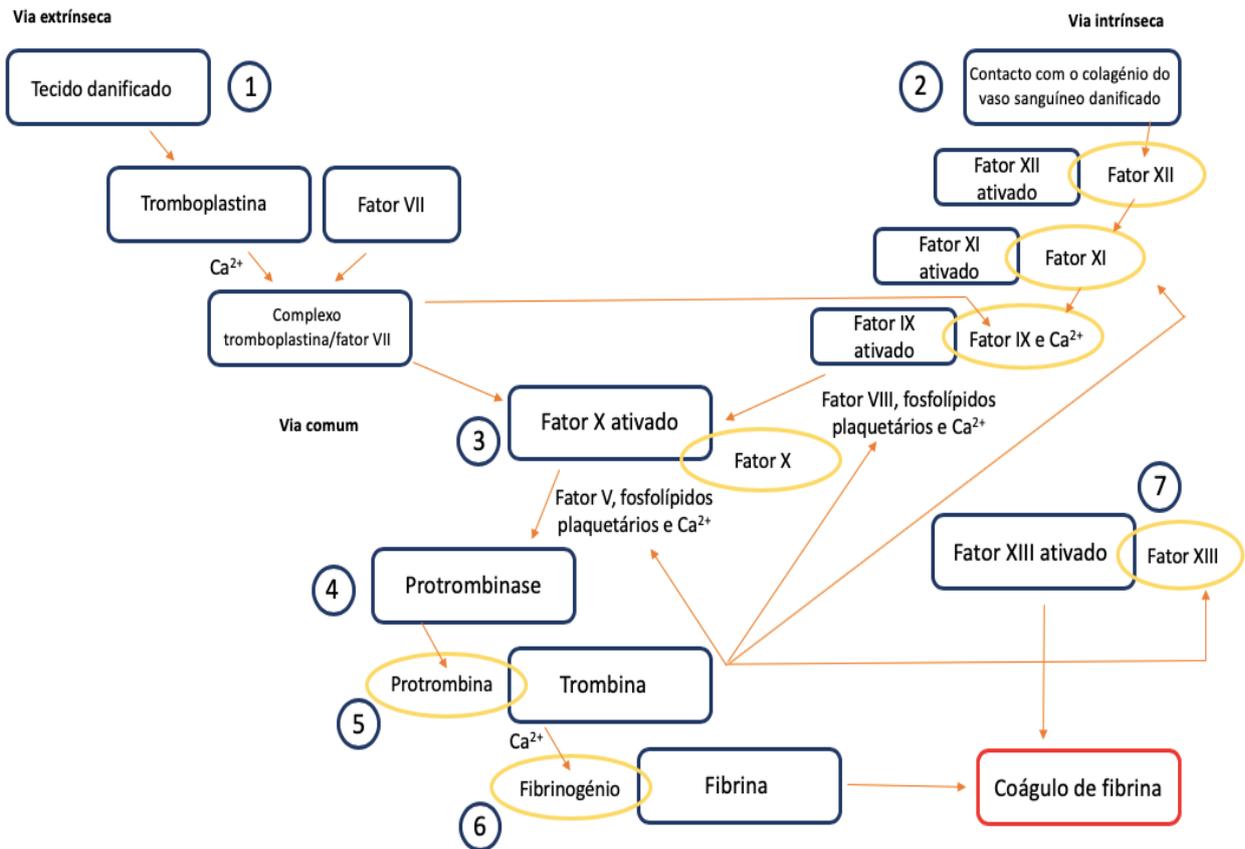


Figura 6.2: Formação do coágulo.

Figura retirada e adaptada de (1).

6.1.4 Mecanismos de Anticoagulação Natural

De forma a prevenir uma coagulação indesejável em vasos sanguíneos intactos, o sangue humano é dotado de mecanismos reguladores de anticoagulação natural. Os anticoagulantes existentes no sangue são a antitrombina III, a prostaciclina, e a proteína C. A antitrombina é uma proteína plasmática produzida no fígado que tem como principal função inibir os fatores de coagulação Xa e IIa (trombina), inativando também outros fatores da via intrínseca. A prostaciclina, é uma prostaglandina produzida e secretada pelas células endoteliais, que atua como neutralizadora dos efeitos da trombina, através de vasodilatação e impedindo a agregação e secreção de substâncias ativadoras pelas plaquetas. Por fim, a proteína C consiste num zimogénio plasmático homólogo dos fatores II, VII, IX e X cuja atividade depende de cálcio. Quando ativada e em combinação com o seu cofator não enzimático (proteína S), a proteína C é responsável pela degradação dos cofatores Va e VIIIa, promovendo deste modo a diminuição da ativação da protrombina e do fator X (1).

6.2 Anticoagulantes: Apresentação da Classe Terapêutica

Os anticoagulantes são fármacos que exercem a sua ação ao nível da coagulação sanguínea, diminuindo-a. Esta classe terapêutica é essencialmente usada como profilaxia farmacológica de tromboembolismo venoso sendo que a escolha do tratamento dependerá da cirurgia realizada, da situação particular do doente e também dos hábitos de prescrição (59). Esta classe divide-se em agentes anticoagulantes parentéricos e orais. A Figura 6.3 resume os anticoagulantes parentéricos que são usados normalmente em anticoagulação imediata ao contrário dos anticoagulantes orais, usados numa terapêutica prolongada. Dentro destes últimos, encontram-se atualmente disponíveis no mercado os derivados cumarínicos, também conhecidos como antivitamínicos K (AVK), e os ACOD, que incluem os inibidores diretos da trombina (IDT) e os inibidores diretos do fator Xa (59).

Idealmente, o anticoagulante perfeito poderia ser administrado tanto por via oral como parentérica; não deveria ser necessário a monitorização e ajuste de dose; deveria apresentar uma ampla margem terapêutica; ter um rápido início e final de ação; apresentar poucas interações com outros fármacos e alimentos; ter uma reduzida ligação às proteínas plasmáticas e por fim, ser capaz de inibir os fatores de coagulação (60).

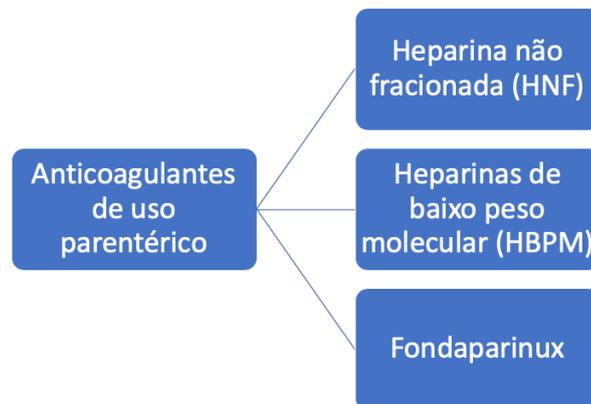


Figura 6.3: Esquema resumo dos tipos de anticoagulantes de uso parentérico. Informação retirada e adaptada de (59).

6.3 Anticoagulantes Orais

6.3.1 Anticoagulantes Orais Diretos (ACOD)

Nos últimos tempos foram desenvolvidos os ACOD no sentido de se criar uma alternativa à clássica varfarina para o tratamento e prevenção de problemas cardiovasculares, através de um mecanismo de ação direto pela inibição seletiva da trombina (dabigatrano etexilato) ou do fator Xa (rivaroxabano, apixabano e edoxabano). Em diversos estudos comparativos entre os ACOD e placebo ou entre os ACOD e a terapia convencional, os ACOD demonstram uma eficácia e segurança igual ou até mesmo superior, embora não seja abrangente para todo o tipo de doentes (61). Na Tabela 6.1 é possível observar as principais vantagens e desvantagem desta classe de fármacos.

Tabela 6.1: Vantagens e desvantagens dos ACOD face aos AVK. *Informação retirada e adaptada de (61).*

VANTAGENS
Por apresentarem um rápido início de ação não necessitam de um tratamento inicial com um anticoagulante parentérico.
Ausência de interações alimentares e poucas interações medicamentosas.
Apresentam ampla margem terapêutica, o que permite uma dose fixa em adultos, sem necessitar de monitorização.
Menor risco de complicações hemorrágicas, não sendo necessário um antídoto.
DESVANTAGENS
Contraindicado em doentes com doença renal crónica grave.
Maior custo.
Maior comprometimento da eficácia após esquecimento da toma uma vez que apresentam um tempo de semi-vida curto, o que leva ao rápido declínio do efeito antitrombótico.
Ausência de um antídoto específico, o que complica em casos de grandes hemorragias ou cirurgias de emergência.

6.3.1.1 Inibidores Diretos da Trombina

Os IDT desempenham o seu efeito anticoagulante ao se ligarem diretamente ao local ativo da trombina, bloqueando a sua interação com o substrato, promovendo deste modo a interrupção da cascata de coagulação nesse ponto. A maior vantagem dos IDT é o facto de não necessitarem de monitorização uma vez que a sua farmacocinética e biodisponibilidade

são previsíveis, apresentando um rápido início de ação, e como consequência uma ação anticoagulante quase imediata.

O mesilato de dabigatrano etexilato, comumente conhecido por dabigatrano, é o único inibidor direto da trombina administrado por via oral e sob a forma de pró-fármaco aprovado pela FDA (62). Por ser uma molécula bastante polar, de características básicas, permanentemente ionizada com um valor de log P (coeficiente de partilha óleo/água) de -2,4, muito hidrofílica e sem biodisponibilidade por via oral, levou à necessidade de desenvolver uma formulação galénica em pró-fármaco (63). É comercializado em Portugal com o nome de *Pradaxa*[®].

Seguidamente à administração oral, o mesilato de dabigatrano etexilato é convertido em dabigatrano, apresentando uma biodisponibilidade oral de cerca de 6% (61). A concentração plasmática máxima é atingida 2 horas após a toma e o tempo de meia-vida varia entre 12 a 17 horas. A excreção é maioritariamente efetuada pela urina (80%). Ainda que apresente um perfil de interações farmacológicas e alimentares favorável, este fármaco é substrato para a bomba de efluxo da glicoproteína P, pelo que, deve ser evitada a toma concomitante com inibidores deste transportador em doentes insuficientes renais (61).

Relativamente à posologia, esta é geralmente estabelecida em uma única toma diária de 150 mg para prevenção primária do tromboembolismo venoso (TEV) em cirurgia ortopédica, para doentes com uma *clearance* de creatinina (CLCr) superior a 30 mL/min, não sendo necessário monitorização.

Tal como noutros anticoagulantes, a toxicidade primária deste fármaco é o risco aumentado para a ocorrência de hemorragia. O Idarucizumab é um fragmento de ligação ao antigénio de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao dabigatrano e reverte o seu efeito. É utilizado em situações de cirurgia urgente ou em caso de hemorragia grave com risco de vida. A dose recomendada é de 5 g por via intravenosa, e pode administrar-se uma segunda dose, caso necessário. O Idarucizumab apresenta um tempo de meia-vida de aproximadamente 1 hora e é excretado maioritariamente pelos rins (64) (65).

6.3.1.2 Inibidores Diretos do Fator Xa

Assim como os IDT, os inibidores diretos do fator Xa constituem uma nova classe de fármacos anticoagulantes orais diretos que não requerem monitorização, justificando o

grande impacto que criaram na farmacoterapia anti-trombótica. Para além disso, o fator Xa tem sido um alvo terapêutico no desenho de novos anticoagulantes uma vez que se encontra no início da via comum da coagulação. Atualmente, os anticoagulantes orais inibidores diretos do fator Xa existentes são o rivaroxabano (*Xarelto*[®]), o apixabano (*Eliquis*[®]) e o edoxabano (*Lixiana*[®]) (Tabela 6.2), cujo mecanismo é inibir a ativação do fator Xa. Todos apresentam um rápido início de ação e tempos de meia-vida mais curtos do que a varfarina (64).

O **rivaroxabano** é um inibidor direto e reversível do Fator Xa administrado em doses fixas por via oral. Está indicado no tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e na prevenção do TEV. Regra geral, a dose recomendada é de 15 mg, duas vezes por dia durante os primeiros 21 dias, e depois 20 mg uma vez ao dia na continuação do tratamento (66). Apresenta elevada biodisponibilidade oral (80 a 100%) quando administrado com alimentos e o seu nível plasmático máximo é atingido em 2 a 4 horas pós-dose. Não apresenta interações alimentares, mas constitui substrato da glicoproteína P e é metabolizado pelo citocromo P450 (isoforma CYP3A4) podendo deste modo interagir com fármacos indutores ou inibidores enzimáticos. Apresenta um tempo de meia-vida de 5 a 9 horas e uma extensa ligação às proteínas plasmáticas (92%). Cerca de 2/3 da dose administrada é excretada por via renal e hepatobiliar, e o restante é eliminado sob a forma inalterada na urina. A sua administração é contraindicada em doentes com CLCr < 15 mL/min (61) (64) (66).

O **apixabano** está indicado para a prevenção de eventos tromboembólicos venosos em doentes submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho. A sua posologia é de 10 mg duas vezes ao dia nos primeiros 7 dias de tratamento, diminuindo depois para 5 mg duas vezes ao dia (67). Este fármaco apresenta uma biodisponibilidade oral de 50%, um tempo de meia-vida de 12 h, uma concentração plasmática máxima 3 – 4 horas pós-dose e uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (87%). Assim como o rivaroxabano, o apixabano é substrato da glicoproteína P e metabolizado pelo citocromo P450 3A4, e por isso apresenta as mesmas contraindicações. É excretado pela urina (27%) e fezes (61) (64) (67).

O **edoxabano** está indicado na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular. A sua posologia é de 60 mg uma vez por dia. Apresenta uma biodisponibilidade oral de 62% e a sua concentração máxima é atingida 1 a 2 horas pós-dose, não sendo afetada pela toma concomitante com alimentos. O seu tempo de meia-vida é de 8 a 10 horas e contrariamente aos outros inibidores

diretos do fator Xa, o edoxabano liga-se apenas 55% às proteínas plasmáticas e somente uma parte pouco significativa do edoxabano é metabolizada pelo CYP450 3A4 (menos de 10%). No entanto, continua a apresentar algumas interações medicamentosas uma vez que é substrato da glicoproteína P. Este fármaco é excretado de várias formas sendo 35 a 50% por via renal (64) (68) (69).

Tabela 6.2: Características farmacológicas dos ACOD. Informação retirada e adaptada de (61).

FÁRMACO	DABIGATRANO	RIVAROXABANO	APIXABANO	EDOXABANO
MECANISMO DE AÇÃO	Inibidor direto da trombina	Inibidor direto do fator Xa		
PRÓ-FÁRMACO	Mesilato de dabigatrano etexilato	Não	Não	Não
TEMPO PARA A CONCENTRAÇÃO MÁXIMA (h)	0.5-2	2-4	3-4	1-2
TEMPO DE MEIA-VIDA (h)	14-17	5-13	12	6-11
BIODISPONIBILIDADE (%)	6	80-100	50	62
LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	35	92	87	55
ELIMINAÇÃO RENAL (%)	80	33	25	35
INTERAÇÕES	Fortes inibidores e indutores da glicoproteína P	Fortes inibidores ou indutores da glicoproteína P ou CYP3A4		

6.3.1.3 Monitorização do Tratamento com ACOD

Apesar dos ACOD não necessitarem de monitorização terapêutica, existem testes laboratoriais que podem tornar-se úteis em situações de hemorragia, cirurgia de emergência, eventos trombóticos, em situação de interação medicamentosa ou suspeita de sobredosagem (70). Existem vários tipos de testes para os diferentes fármacos, sendo que estes testes não refletem com precisão o efeito anticoagulante exercido pelos ACOD uma vez que os resultados podem ser influenciados tanto pelos reagentes utilizados, que variam entre os laboratórios como pelo tempo decorrido entre a toma do fármaco e a colheita da amostra (71).

No caso do dabigatrano, a sua atividade anticoagulante é determinada qualitativamente pelo tempo de trombina (TT) ou pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), sendo este o método qualitativo mais utilizado e que apresenta uma relação

curvilínea com o dabigatrano (72). Um valor de TTPa normal (24 a 40 segundos) significa que a atividade anticoagulante não é relevante, no entanto, se o valor exceder duas vezes o limite superior ao valor normal após 12 a 14 horas de ingestão da última dose, significa que há elevado risco hemorrágico (73). O TT é um teste que apresenta elevada sensibilidade ao dabigatrano, sendo por essa razão bastante usado no caso da determinação da não existência de atividade anticoagulante do fármaco quando são apresentados valores normais, cerca de 12 a 14 segundos (72). Relativamente à determinação quantitativa do dabigatrano, existe o tempo de coagulação da Ecarina (ECT) e o tempo de trombina diluído (TTd). Se o ECT exceder o seu limite superior em três vezes, após 12 a 24 horas após a ingestão da última toma, significa um elevado risco de hemorragia. Uma vez que o ECT não é um teste que esteja facilmente disponível, desenvolveu-se um ensaio cromogénico da Ecarina (ECA), um teste mais acessível em laboratórios de coagulação de apoio ao doente (73). Relativamente ao outro teste quantitativo, o TTd, este apresenta uma relação linear com o IDT e se o valor determinado suplantar os 65 segundos, indicando uma concentração plasmática de fármaco superior a 200 ng/mL, após 12 a 24 horas após a ingestão da última toma, assume-se a existência de um elevado risco hemorrágico (73).

Relativamente aos inibidores do fator Xa, o tempo de protrombina (TP) é o método qualitativo na avaliação do efeito do rivaroxabano. Apesar de ser um método bastante sensível, é influenciado por vários fatores como a insuficiência hepática, sépsis, cancro, e outras doenças sistémicas (72) (73). No caso do apixabano e do edoxabano, a sua concentração pode ser obtida pelo ensaio cromogénico anti-Xa, usando calibradores validados e controlos específicos para cada inibidor do fator Xa (72) (73).

Tabela 6.3: Interpretação dos testes de coagulação. *Informação retirada e adaptada de (61).*

	DABIGATRANO	APIXABANO	RIVAROXABANO	EDOxabANO
NÍVEL PLASMÁTICO MÁXIMO	2 h	1-4 h	2-4 h	1-2 h
NÍVEL PLASMÁTICO MÍNIMO	12-24 h	12-24 h	16-24 h	12-24 h
TP	Não utilizado	Não utilizado	Prolongado: risco hemorrágico	Prolongado*
TTPA	> 2x superior ao limite superior do normal sugere risco hemorrágico	Não utilizado	Não utilizado	Prolongado*
TTd	> 200 ng/mL ou 65s sugere risco hemorrágico	Não utilizado	Não utilizado	Não utilizado
ECT	> 3x superior ao limite superior do normal sugere risco hemorrágico	Não afetado	Não afetado	Não afetado

*Ocorre um prolongamento, em segundos, dependente da dose; **TP** – Tempo de Protrombina; **TTPA** – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada ; **TTd** – Tempo de Trombina diluído; **ECT** – Tempo de Coagulação da Ecarina

6.3.2 Derivados Cumarínicos

Os anticoagulantes orais derivados da 4-hidroxycumarina, também conhecidos como antagonistas da vitamina K/antivitamínicos K (AVK) ou por anticoagulantes orais (ACO) simplesmente, são os fármacos anticoagulantes mais antigos e também os mais utilizados. Em Portugal são comercializados a varfarina e o acenocumarol, este último com menor frequência. Estes fármacos são utilizados no tratamento do TEV, embolismo pulmonar, doentes com próteses valvulares cardíacas, doentes submetidos a cirurgia complicada com um pós-operatório de imobilização prolongada e no enfarte agudo do miocárdio (EAM). A sua reação adversa mais comum é a hemorragia e a terapia necessita de monitorização através da determinação regular do INR (59).

6.3.2.1 Contextualização Histórica

A história da varfarina tem início na década de 1920, nos meios rurais do Canadá e da América do Norte onde subitamente o gado que habitava essas zonas começou a morrer por hemorragia interna, o que foi devastador para a subsistência dos agricultores (74). Uma vez que não existia nenhum agente patogénico aparente, a alimentação do gado foi posta em

causa. Verificou-se que os animais pastavam no feno de trevo doce (*Melilotus alba* e *Melilotus officinalis*) e que quando o clima se tornava húmido, os níveis de mortes aumentavam. Constataram que o feno húmido tinha maior probabilidade de ser infetado por um fungo e apesar dos agricultores terem noção disso, alimentavam os animais com esse feno uma vez que devido à crise económica que o país estava a atravessar, não podiam comprar um novo. A doença ficou conhecida como “doença do trevo doce” (74).

Dois veterinários locais, *Schofield* e *Roderick* demonstraram que a doença era reversível caso os animais deixassem de comer o feno infetado com fungos ou se os animais fossem submetidos a uma transfusão sanguínea. *Roderick* mostrou que a doença era causada por um “defeito de protrombina no plasma” (74).

Dez anos mais tarde, os agricultores permaneciam frustrados com a perda constante do seu gado e por essa razão, um deles dirigiu-se ao laboratório de investigação de *Schofield* com uma caneca cheia de sangue não coagulado. Assim, descobriram a causa da doença faltando apenas descobrir o composto presente no feno que o causava (74).

Depois de 6 anos de pesquisa, *Link* e *Schofield* finalmente conseguiram isolar e cristalizar o composto: 3,3-metileno-bis[4-hidroxicumarina], a cumarina natural após oxidada devido à humidade formou uma substância conhecida como dicumarol. *Mark Stahmann* isolou o dicumarol em larga escala (74).

Mais tarde, em 1945 *Link* teve a ideia de tornar este derivado cumarínico como raticida, causando a morte aos ratos por hemorragia interna. Neste contexto, começou a trabalhar nas variações estruturais do dicumarol e obteve aproximadamente 150 compostos do qual apenas um lhe despertou a atenção. O composto 42 era bastante potente e apresentava um rápido início de ação, sendo batizado de varfarina. Três anos depois, em 1948, a varfarina foi promovida a raticida (74). Passados sete anos, e sendo conhecidas as características da varfarina, esta foi administrada ao 34º presidente dos Estados Unidos, *Dwight Eisenhower* após ter sofrido um EAM, assinalando assim a viabilidade da sua aplicação em humanos (74).

6.3.2.2 Mecanismo de Ação

Os derivados cumarínicos inibem o efeito da vitamina K. A vitamina K é um cofator necessário para que os resíduos de glutamato se convertam a γ -carboxiglutamato nas regiões

terminais de várias proteínas, incluindo os fatores de coagulação II, VII, IX e X, que se tornam biologicamente ativos após esta reação (64) (75) (76). Para que a carboxilação ocorra, é necessária a vitamina K na forma reduzida (KH_2), oxigênio molecular e dióxido carbono, resultando deste processo a oxidação da vitamina KH_2 a epóxido de vitamina K (KO). Depois disso, a vitamina KO é reciclada a vitamina KH_2 através de duas etapas de redução por intermédio de redutases: na primeira etapa ocorre a redução da vitamina KO a vitamina K_1 , forma da vitamina K presente nos alimentos e que é sensível aos anticoagulantes cumarínicos na medida em que estes são capazes de inibir em larga escala a enzima responsável pela sua redução, a vitamina K epóxido-redutase. Na segunda etapa, assiste-se à redução da vitamina K_1 a KH_2 , mediada pela vitamina K redutase (64) (75) (76).

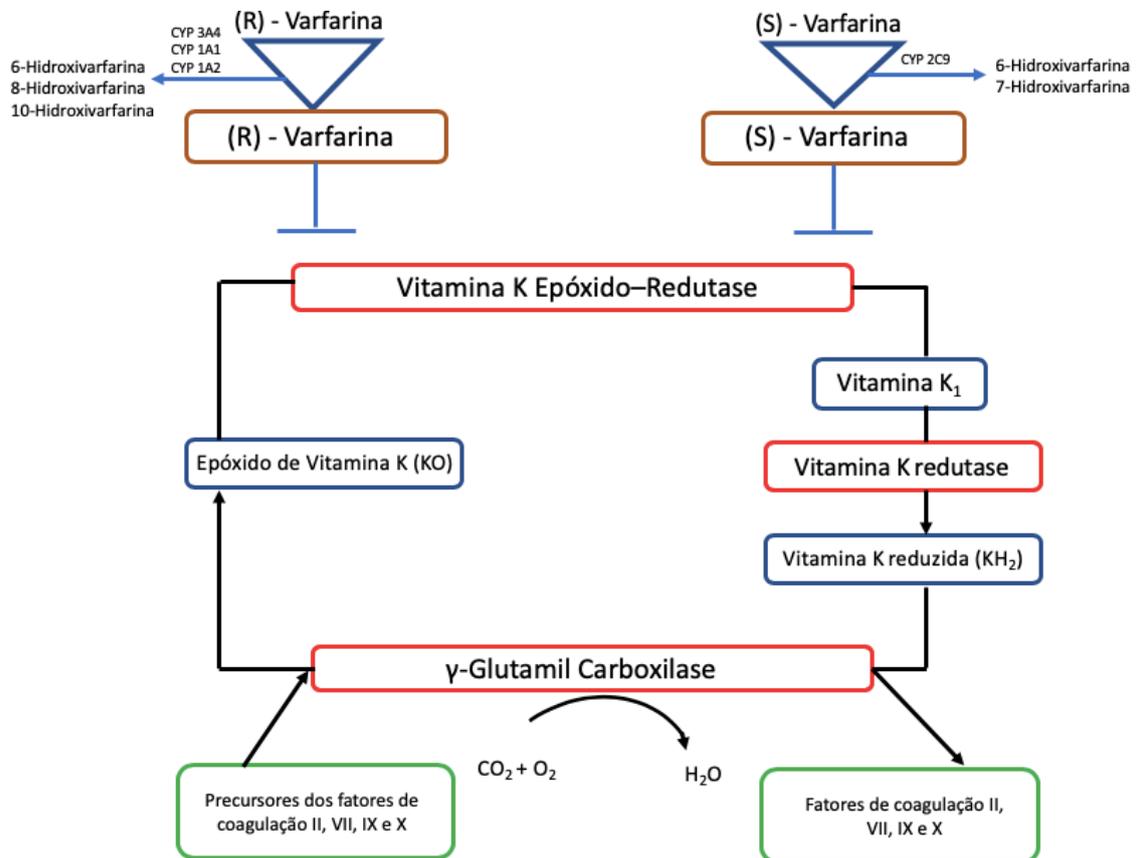


Figura 6.4: Mecanismo de ação dos anticoagulantes antagonistas da vitamina K.

Figura retirada e adaptada de (76).

Assim, os AVK promovem a acumulação do epóxido no fígado e no plasma e a depleção da vitamina K na sua forma reduzida (KH_2), limitando deste modo a γ -carboxilação das

proteínas coagulantes dependentes da vitamina K e como consequência a produção hepática de fatores de coagulação alterados e biologicamente inativos. Uma vez que o efeito anticoagulante desta terapêutica só é estabelecido quando os fatores de coagulação pré-existentes são degradados pelo seu metabolismo natural, justifica o facto do efeito terapêutico dos AVK só se evidenciar 5 a 7 dias após o início da terapêutica. Esta ação retardada constitui uma diferença importante relativamente ao efeito imediato da heparina o que não invalida o facto do uso dos AVK ser o mais predominante (64) (75) (76).

6.3.2.3 Farmacocinética

A varfarina é uma mistura racémica de dois isómeros opticamente ativos, sendo o enantiómero (S) 3 a 4 vezes mais potente que o enantiómero (R) (75). É um fármaco ministrado por via oral, sendo rapidamente absorvido a nível gastrointestinal com uma biodisponibilidade de quase 100%. A sua concentração plasmática máxima é atingida cerca de 60 minutos após administração. Circula no plasma fortemente ligada às proteínas plasmáticas (95-99%), principalmente à albumina e acumula-se rapidamente nos microsomas hepáticos. Esta ligação contribui para o seu reduzido volume de distribuição, para o seu tempo de semi-vida de 36 a 42 horas e para uma fraca excreção urinária do fármaco inalterado (75) (77). Acumula-se no fígado onde os dois isómeros são metabolizados por diferentes vias (Figura 6.4), originando metabolitos inativos que são excretados na urina e fezes. O metabolismo da (S)-varfarina, o isómero mais potente, é assegurado pelo CYP2C9 (64) (75) (77).

Quanto à farmacocinética do acenocumarol, este apresenta uma semi-vida de eliminação menor o que condiciona uma menor duração do efeito anticoagulante após a suspensão do tratamento (78).

6.3.2.4 Determinantes de Dose-resposta

A relação dose-resposta da varfarina é influenciada por fatores genéticos e ambientais que influenciam a sua farmacocinética e farmacodinâmica (79). Todas estas variações intra- e inter-individuais complicam o controlo da anticoagulação e dificultam a previsão da dose terapêutica individual e a manutenção de um estado de anticoagulação estável e apropriado, o que aumenta o risco de complicações e torna indispensável o conhecimento dos fatores predisponentes à variabilidade da resposta (80).

6.3.2.4.1 Características e o Estilo de Vida dos Doentes

Alguns estudos afirmam que não existe uma relação entre a idade e a instabilidade à resposta terapêutica dos anticoagulantes (80) (81), no entanto, o fator idade avançada tem sido associado a uma maior sensibilidade à varfarina e a doses menores devido a uma diminuição da ingestão e ou absorção de vitamina K ou a alterações na capacidade de utilizar a vitamina K na síntese dos fatores de coagulação (82). Estudos também apontam que o sexo feminino requer doses inferiores de varfarina comparativamente ao sexo oposto (81), e que o estabelecimento da dose é variável para diferentes etnias, uma vez que doentes de origem africana tentem a necessitar de doses mais elevadas, sendo este um fenómeno de origem genética e não cultural (82).

Um estudo realizado por *Beest et al.* afirmou que a realização de atividade física e o índice de massa corporal (IMC) também se relacionam com o nível de anticoagulação pois doentes mais sedentários e com um valor de IMC < 20 kg/m² demonstram um maior risco de anticoagulação excessiva (81).

Um outro estudo, desta vez realizado por *Cushman et al.* afirma que o estado nutricional também pode influenciar a resposta dos AVK: doentes com baixos níveis de vitamina K foram mais sensíveis aos efeitos farmacodinâmicos da varfarina em relação a doentes com níveis mais elevados (83). Posto isto, doentes que sofram alterações nos níveis de vitamina K como por exemplo malnutrição, nutrição parentérica de longa duração, reduzida ingestão alimentar devido a doenças crónicas e tratamentos que alterem a flora intestinal e consequentemente a absorção, podem necessitar de doses inferiores de varfarina. Para além disso, variações de vitamina K na alimentação levam a uma instabilidade no nível de anticoagulação e consequente necessidade de acerto (76) (84).

Também existe uma relação entre a varfarina e o tabagismo: *Beest et al.* demonstrou que doentes que nunca fumaram têm um risco de resposta excessiva à varfarina muito superior aos doentes fumadores (81).

A indução de isoenzimas do CYP pelo consumo crónico de álcool aumenta a *clearance* hepática da varfarina, o que leva à necessidade de doses mais elevadas deste fármaco. Uma intoxicação aguda com álcool leva a um aumento substancial do nível de anticoagulação, devido à inibição do metabolismo hepático daí a necessidade de doses menores de varfarina (82) (85).

Apesar de *Beest et al.* não ter encontrado uma associação entre o nível educacional e o nível de anticoagulação (81), a iliteracia em saúde pode levar a casos de anticoagulação instável, devido ao desconhecimento da indicação terapêutica, dos possíveis efeitos adversos, e possíveis interações face à fraca informação fornecida pelos prestadores de cuidados de saúde. O pouco conhecimento acerca da terapêutica anticoagulante tem sido relacionada com a não adesão à terapêutica (86). Na generalidade, 10 a 26% dos doentes hipocoagulados não aderem à terapêutica sendo seis vezes mais provável o esquecimento das tomas do que as tomas duplicadas o que altera em larga escala os níveis de INR nestes doentes (87).

6.3.2.4.2 Comorbilidades

A varfarina é um fármaco que pode sofrer alterações na sua dose se o doente apresentar doenças concomitantes. Um exemplo disso é a hipoalbuminémia, constituindo a baixa concentração de albumina no plasma um indicador de disfunção hepática e como consequência, de uma maior predisposição para a diminuição da síntese de fatores de coagulação. Para além disso, sendo a varfarina um fármaco com extensa ligação às proteínas plasmáticas, uma redução do nível destas proteínas condiciona o aumento da fração livre de fármaco, conduzindo a uma potenciação dos efeitos farmacológicos deste ACO, o que leva necessariamente à administração de doses inferiores no início do tratamento e a monitorizações mais regulares neste tipo de doentes (88).

A resposta aos ACO também é influenciada pelas disfunções da tiróide (90). Numa condição de hipertiroidismo a D-tiroxina aumenta a afinidade da varfarina para os seus recetores no fígado levando a uma diminuição da produção dos fatores de coagulação e consequentemente a uma resposta aumentada à varfarina. No caso do hipotiroidismo, há um aumento da produção dos fatores de coagulação, daí uma diminuição da resposta aos ACO.

Doentes oncológicos demonstram dificuldade no controlo dos níveis de anticoagulação o que pode ter como explicação as sessões de quimioterapia e os seus efeitos secundários, variações na ingestão de vitamina K, términos de terapêutica e ao estado de hipercoagulabilidade induzido naturalmente numa condição oncológica (90) (91).

Apesar de a geração de dados em humanos ser reduzida, estudos sugerem que existe uma relação entre febre e uma resposta anticoagulante excessiva (92) (93).

6.3.2.4.3 Farmacogenética

A variabilidade da resposta à varfarina deve-se principalmente aos seguintes fatores genéticos: polimorfismo do CYP2C9, polimorfismo da vitamina K epóxido-redutase, mutação do propéptido do fator IX e a alteração da afinidade do recetor hepático da varfarina (94).

Uma vez que o CYP2C9 é o principal metabolizador da (S)-varfarina, um polimorfismo nesta enzima causa variações nas doses deste fármaco. Os doentes com os polimorfismos mais comuns neste CYP necessitam de doses inferiores de varfarina, levam mais tempo até atingirem uma dose estável e têm maior risco de sobre-anticoagulação e hemorragia (95) (96).

Numa situação de polimorfismo da vitamina K epóxido-redutase, o ciclo da vitamina K sofre alterações levando à necessidade de doses inferiores de fármaco, neste caso a *clearance* da varfarina não é afetada (95) (96). Curiosamente, *Schwarz et al.* estudou que numa fase inicial da terapia anticoagulante, as variações genéticas da vitamina K epóxido-redutase são um maior determinante de variabilidade inter-individual do que variações do CYP2C9 (95). Segundo *Sconce et al.*, o polimorfismo do CYP2C9 e da vitamina K epóxido-redutase, a idade e a altura do doente são fatores responsáveis pela variabilidade da resposta a este fármaco em aproximadamente 55% (96).

Mutações no propéptido do fator IX causam o decréscimo da sua atividade para 1-3%, e um decréscimo de 30 a 40% nos níveis de atividade de outros fatores de coagulação (94). Ainda que invulgares, mutações deste tipo são retratadas como causa de hemorragia com doses mínimas de varfarina.

Numa situação de resistência genética à varfarina criada pela diminuição da afinidade do recetor hepático, são administradas doses 5 a 20 vezes superiores para que seja atingido o efeito anticoagulante desejado (84).

6.3.2.4.4 Interações

Existe uma grande probabilidade de um doente que toma ACO durante meses ou anos, receber concomitantemente outros fármacos. A varfarina pode interagir não só com outros fármacos, mas também com suplementos alimentares e alimentos, originando alterações na resposta anticoagulante. Estas interações podem classificar-se em farmacocinéticas ou farmacodinâmicas e o mecanismo envolvido na interação nem sempre é conhecido (97) (98). As interações do tipo farmacocinético envolvem o metabolismo da varfarina e originam

alterações no nível de anticoagulação, ao passo que, as interações farmacodinâmicas originam um efeito aditivo ou sinérgico, não tendo qualquer influência sob as concentrações plasmáticas e conseqüentemente sob nível de anticoagulação (97) (99).

Existem vários estudos a demonstrar o nível de anticoagulação entre a varfarina e outros fármacos através de diferentes mecanismos de ação que acabam por potenciar ou diminuir o efeito anticoagulante da varfarina.

Iniciando pela diminuição do efeito anticoagulante, existem fármacos que inibem a absorção de varfarina como a colestiramina e o sucralfato; outros aceleram o metabolismo do fármaco através da indução do CYP, são exemplos a carbamazepina, o fenobarbital e a rifampicina; e por fim, os que aceleram a síntese dos fatores de coagulação, como é o caso da fitomenadiona (101) (102). Passando para a potenciação do efeito anticoagulante, este pode ocorrer por inibição do metabolismo hepático da varfarina através da inibição do CYP por múltiplos fármacos, nomeadamente a amiodarona, a cimetidina, a ciprofloxacina, a eritromicina, o fluconazol, a fluvastatina, a fluvoxamina, o metronidazol e o omeprazol. O aumento da anticoagulação pode igualmente ocorrer, por deslocamento das proteínas plasmáticas (sulfassalazina), aumento do catabolismo dos fatores de coagulação (levotiroxina) ou pela diminuição da vitamina K produzida endogenamente pela flora bacteriana intestinal como é o caso do efeito exercido por antibióticos de largo espectro (101) (102). Para além disso, o efeito anticoagulante também é potenciado com fármacos que afetam a função plaquetária e que só por exercerem a sua função já aumentam o risco de hemorragia, são exemplos: anti-inflamatórios não esteróides, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina e dipiridamol (97-100). Quando o doente necessita de alguma destas terapias concomitantes deve sempre considerar fármacos alternativos e que não alterem drasticamente o nível de anticoagulação. Um exemplo bastante recorrente é o uso de estatinas em que a melhor opção terapêutica incidirá na pravastatina uma vez que é maioritariamente metabolizada por sulfatação com pouca ou nenhuma intervenção dos CYP3A4 e CYP2C9 (97). É importante referir que, apesar de estar descrita uma moderada potenciação da varfarina, o paracetamol é o analgésico eleito neste tipo de doentes, visto que os anti-inflamatórios não esteróides devem ser evitados sempre que possível (101) (102).

No que toca aos suplementos alimentares ou a produtos naturais, a evidência disponível relativamente às interações consiste, na generalidade dos casos, em relatos

pontuais, isto porque o facto de uma substância ativa contida num produto natural ou suplemento ser capaz de interagir com o CYP2C9 *in vitro*, não significa necessariamente que será capaz de atingir concentrações suficientes a nível hepático para que interaja da mesma forma *in vivo* (103). Atualmente, a única evidência comprovada de interação com a varfarina é a erva de São João, também conhecida como chá de hipericão, através da capacidade de induzir o CYP1A2, CYP3A4 e o CYP2C9, aumentando assim a metabolização da varfarina e inibindo o seu efeito anticoagulante. Outros autores referem ainda a possibilidade de interação com a cascara sagrada e o aloé, afetando a absorção de varfarina (97)(99); o alho, a valeriana e a unha de gato, inibindo o CYP; o ginseng atuando da mesma forma que o chá de hipericão, através da indução do CYP; alho, ginkgo biloba, ginseng, vinpocetina, vitamina E, através da diminuição da agregação plaquetária; a camomila potencia o efeito anticoagulante por conter derivados cumarínicos e por fim, a glucosamina, condroitina, coenzima Q10 e a soja que ainda não têm mecanismos elucidados (97)(99).

Quanto às interações alimentares, os alimentos ricos em vitamina K interagem com a varfarina uma vez que a vitamina K exógena é capaz de contornar o antagonismo da varfarina, produzindo a vitamina KH₂ necessária para a carboxilação das proteínas da coagulação dependentes da vitamina K: fatores II, VII, IX e X e proteínas C e S, através da via da enzima vitamina K redutase. A vitamina K encontra-se presente em maior quantidade em alimentos de origem vegetal, principalmente nos de cor verde escura como é o caso dos espinafres, couve-galega, couve-tronchuda, couve-de-bruxelas, alfafa, espargo, abacate, alface, grelos, salsa e brócolos. Estes alimentos mesmo congelados, cozidos ou aquecidos no micro-ondas não sofrem alteração significativa do seu conteúdo em vitamina K. Outros alimentos fonte de vitamina K são a couve-flor, as sementes de uva, o leite, e o azeite e óleos de soja, de canola e de semente de algodão (103).

Quando algum dos produtos acima referidos for adicionado, descontinuado ou consumido com maior regularidade num período de tempo coincidente com a terapêutica com varfarina, a monitorização da anticoagulação deverá ser realizada com maior frequência durante as duas semanas seguintes de forma a verificar alterações e permitir o ajustamento da dose (99) (98).

6.3.2.5 Efeitos Secundários e Contraindicações

O principal efeito adverso, comum a todos os ACO, é a hemorragia, sendo mais frequente ocorrer ao nível da pele e mucosas do tubo digestivo e do trato urinário (75). A hemorragia pode classificar-se em *minor* e *major*, sendo que na *major* incluem-se episódios que colocam a vida do doente em risco, podendo inclusivamente levar à morte, como a hemorragia intracraniana ou retroperitoneal, e também episódios que conduzam à hospitalização (104).

Estudos demonstram que a taxa média de hemorragia em doentes anticoagulados com FA foi de 2,1 por 100 doentes num ano. Já as hemorragias *minor* são mais comuns, com uma incidência anual de 2 a 24 episódios por 100 doentes (104). Em doentes com terapia de ACODs o risco de hemorragia *major* é cerca de 30% menor do que com AVK (105).

O tipo mais comum de hemorragia *major* com ACO é a do trato gastrointestinal, sendo mais frequente em doentes medicados com ACODs do que com AVK (105).

Existe um maior risco de desenvolver hemorragia *major* no idoso uma vez que este apresenta maior probabilidade de desenvolver os fatores de risco que aumentam a sensibilidade à varfarina: hipertensão, doença cerebrovascular prévia, enfarte do miocárdio recente, histórico de hemorragia e anemia grave, assim como outros fatores que podem contribuir para uma situação hemorrágica como medicação concomitante, risco de quedas, nível educacional acerca da varfarina, problemas sensoriais, mobilidade e estatuto residencial (104).

Para além da hemorragia, existem outros efeitos secundários da terapia com ACO. As complicações trombóticas agudas como a necrose cutânea ocorre em 0,01 a 0,1% dos doentes anticoagulados e embora com uma pequena incidência, apresenta uma taxa de mortalidade de 15% aproximadamente (106). Este efeito adverso manifesta-se após os primeiros dias de tratamento e surge essencialmente no tecido mamário, pénis, coxa e nádegas. Está associado a um défice hereditário de proteína C e, menos frequentemente de proteína S, sendo que também pode ocorrer em indivíduos sem este défice (106).

Outros efeitos secundários incluem equimoses ou hematomas na pele, sangramento com maior facilidade após traumatismo, fluxo menstrual anormal, dores ou coloração púrpura/azulada nos dedos dos pés, febre, náuseas, vômitos, diarreia, queda de cabelo, erupções cutâneas, doença hepática e pancreática e ereção prolongada e dolorosa (107).

A varfarina encontra-se contraindicada na hipersensibilidade aos derivados cumarínicos, numa situação de hemorragia ativa ou doença que aumente o risco hemorrágico, na gravidez e no pós-parto, dado o risco elevado de hemorragia (107).

6.3.2.6 Monitorização Terapêutica

A terapia com varfarina requer uma monitorização regular com o objetivo de manter os níveis de anticoagulação adequados a cada doente, uma vez que se trata de um fármaco com uma estreita margem terapêutica. Para tal, o teste mais utilizado é o tempo de protrombina (TP), que indica a atividade dos fatores II, VII e X e consequentemente a formação de fibrina (76) (84). Para a determinação do TP adiciona-se cálcio e tromboplastina a plasma citratado, no entanto as variações nas tromboplastinas existentes no mercado e como consequência, as discrepâncias observadas na monitorização, levaram à necessidade de desenvolver um sistema uniformizado e padronizado, expressando os resultados sob a forma de uma razão normalizada internacional (INR), cuja utilização foi preconizada pela Organização Mundial de Saúde (76) (84).

O INR é atualmente usado para uniformizar resultados através da aplicação da seguinte fórmula: $INR = \left(\frac{TP \text{ do doente}}{TP \text{ normal médio}} \right)^{ISI}$, sendo ISI o índice de sensibilidade internacional da tromboplastina (76)(84).

O valor de referência de INR depende da indicação clínica para a qual a varfarina está a ser usada. Na generalidade, o valor ideal é de 2,5 mas pode variar por exemplo numa situação de prótese valvular, onde o valor ideal de INR se deve situar entre 2,5 e 3,5, dependendo da localização da válvula (108). As diretrizes da Sociedade Britânica de Hematologia recomendam que os ajustes de dose sejam feitos de forma a manter o INR 0,5 unidades próximo do valor ideal (108). No início do tratamento, o valor de INR é verificado diariamente ou muito frequentemente, dependendo da dose ou indicações iniciais. Após a estabilização da anticoagulação, a determinação do INR é feita a cada 4-6 semanas pela maioria dos doentes. Usualmente o doente pode realizar a análise numa clínica ou hospital onde é feita a recolha de uma amostra de sangue venoso e após o resultado, o doente é informado da dose de varfarina que deve tomar nas próximas semanas, até à próxima determinação do valor de INR (108).

A varfarina deve iniciar-se com uma dose de 5-10 mg/dia, durante 1 ou 2 dias, segundo as *guidelines* do *American College of Chest Physicians* (76), no entanto, outros estudos referem que uma dose de 5 mg/dia permite atingir mais facilmente um INR terapêutico em aproximadamente 3 a 5 dias, enquanto que a toma de uma dose de carga de 10 mg/dia pode resultar em valores de INR supratrapêuticos (109).

Numa situação de INR descontrolado deve ser realizada uma avaliação completa ao doente, devendo ser revistas as doses prévias, os valores de INR anteriores e se alguma condição do doente mudou. Após esta avaliação deve ser feito um ajuste de dose (94).

A monitorização pode ser efetuada de várias formas desde monitorização convencional, efetuada pelo médico assistente, em clínicas de anticoagulação, efetuada por médicos ou farmacêuticos especializados, em regime de auto-monitorização ou pelo doente juntamente com o médico (110). Em Portugal, a monitorização é normalmente realizada em clínicas de anticoagulação associadas a um serviço hospitalar e/ou pelo médico assistente que acompanha o doente (111).

7. TERAPIA COM ANTICOAGULANTES ORAIS EM CRIANÇAS

A incidência de TEV em crianças tem vindo a aumentar ao longo dos últimos 20 anos, sendo que é frequente ocorrer em crianças com alguma patologia grave subjacente tal como uma doença cardíaca congénita. Esse facto levou a um aumento correspondente da utilização de anticoagulantes nesta faixa etária. Embora a prescrição da anticoagulação infantil seja maioritariamente uma extrapolação da sua utilização em adultos, existem alguns problemas específicos nas crianças (112) (113). Primeiramente, o sistema de coagulação em crianças com menos de um ano de idade não se encontra totalmente desenvolvido, de modo que as proteínas de coagulação, onde os anticoagulantes exercem o seu efeito, apresentam níveis fisiológicos muito baixos, o que leva à necessidade de utilização de doses de anticoagulantes com base no peso e metabolismo da criança, uma vez que diferentes crianças apresentam diferenças farmacocinéticas do metabolismo destes fármacos (112) (113). Em segundo lugar, existem problemas relacionados com a administração de fármacos em crianças. Apesar dos adultos terem facilidade em engolir comprimidos e tolerar injeções subcutâneas com relativa facilidade, a faixa etária mais jovem pode apresentar dificuldades em engolir comprimidos (a única forma farmacêutica disponível para a varfarina) e não cooperar com a administração de fármacos injetáveis. Para além disso, crianças que necessitam de terapia anticoagulante, geralmente apresentam condições médicas graves o que pode potenciar o risco de hemorragia e aumentar o risco de interações medicamentosas. Finalmente, ainda existem poucos dados de ensaios clínicos prospetivos acerca da anticoagulação infantil tornando a tomada de decisões pelos profissionais de saúde ainda mais difícil (112) (113).

Os anticoagulantes tradicionais apresentam inúmeras limitações, no entanto, a heparina e a varfarina são amplamente utilizadas, apesar de ainda existirem várias questões sem resposta relativas à dose, intervalo terapêutico, eficácia e duração ideal (113). Existem ainda alguns ACODs utilizados em crianças que podem apresentar vantagens para este grupo populacional (113).

Ainda não está convenientemente estabelecida a idade para o qual o sistema hemostático se encontra totalmente desenvolvido, o que é importante para a decisão da utilização de uma abordagem adulta ou pediátrica (113).

7.1 Indicações para a Anticoagulação

A terapêutica anticoagulante pode ser indicada profilaticamente a grupos de alto risco com o objetivo principal de prevenir trombozes e o conseqüente risco de embolização, morte ou síndrome pós-trombótica. A indicação mais comum em crianças para a anticoagulação profilática primária é em situações de doença cardíaca congênita, onde o risco de tromboembolismo pode ser aumentado devido à própria patologia ou aos procedimentos cirúrgicos a ela associados. A justificação para iniciar uma terapêutica anticoagulante deve-se à identificação de um evento trombótico, de forma a limitar a sua extensão, reduzindo o risco de embolização e prevenindo a recorrência. A decisão de iniciar este tipo de terapêutica num neonato ou criança que passou por um evento trombótico depende do local e extensão da lesão assim como do potencial de morbidade (113).

7.2 Terapia com Varfarina

A maior parte dos adultos e crianças mais velhas que necessitam de anticoagulação a médio e longo prazo são tratados com AVK. Apesar de ser a cumarina mais utilizada em todo o mundo, a varfarina é bastante problemática em crianças mais novas devido às suas desvantagens, muitas delas agravadas nesta faixa etária (112) (113). A desvantagem mais importante é o seu intervalo terapêutico estreito, que leva a um risco de hemorragia elevado. Para além disso, existem inúmeras interações medicamentosas conhecidas que se agravam quando se trata de uma criança: a medicação concomitante que este tipo de doentes normalmente toma; as variações repentinas da alimentação de uma criança e por fim, a possibilidade de necessitarem de terapêutica com antibióticos, o que pode afetar o INR (112) (113).

7.2.1 Dose

Existem diretrizes específicas publicadas para orientar a dose de iniciação e manutenção da varfarina em pediatria, que por sua vez será dependente da idade da criança. Num estudo de *Streif et al.*, o maior estudo de coorte com 319 crianças, demonstrou-se ser necessária a administração de uma dose média de 0,33 mg/kg a crianças e de 0,09 mg/Kg a adolescentes de modo a atingir um valor de INR entre 2 e 3 (114) (113).

Contrariamente ao que acontece nos adultos, a contribuição de polimorfismos genéticos no CYP2C9 e VKORC1 em crianças é menor, correspondendo apenas com 5,4% da variação de dose administrada entre crianças, sendo que a idade é o fator mais significativo na determinação da dose, responsável por 30,4% da variação, num estudo prospetivo de coorte com 60 crianças medicadas com anticoagulação oral (115). Embora seja um tópico em atual crescimento, os algoritmos para a definição da posologia pediátrica não incluem testes farmacogenéticos de varfarina (113).

7.2.2 Monitorização

Apesar dos intervalos terapêuticos atuais serem extrapolados a partir de estudos realizados em adultos, existem evidências de que são inadequados. Comparativamente ao plasma adulto, no plasma das crianças há um maior atraso e redução na produção de trombina e também menor concentração de fragmentos de protrombina. Não existem estudos que tenham estabelecido uma janela terapêutica ideal para o INR em crianças (116).

O teste *Point of care* (POC) é um teste domiciliário que usa sangue capilar através da picada do dedo de forma a tornar a monitorização mais fácil em crianças com terapia anticoagulante a longo prazo (117)(118). Vários testes deste género foram validados e os seus estudos demonstram exatidão e precisão comparativamente aos INRs padrão de laboratório, ou seja, quando manuseados adequadamente, os testes domiciliares são uma alternativa segura e eficaz aos testes clínicos, mas ainda devem ser acordados protocolos de garantia de qualidade (119). Programas de educação para os tutores melhoram o controle da anticoagulação (120).

7.3 Anticoagulação em Crianças com Prótese Valvular

Nas crianças com cardiopatia congénita, é comum a substituição de válvulas de ambos os lados do coração, sendo a troca das válvulas tricúspide e pulmonar a mais comum nesta faixa etária. Numa situação de substituição de válvula tricúspide, a indicação ocorre maioritariamente na anomalia de Ebstein e as biopróteses são as mais comuns. Quanto à terapia farmacológica, esta é iniciada devido ao risco de complicações tromboembólicas agudas, e é usada varfarina durante 3 a 6 meses após a substituição valvular, mantendo um INR entre 2 e 3, com a toma concomitante de aspirina (121) (122).

Na substituição da válvula pulmonar, também são bastante utilizadas as próteses biológicas, no entanto, e contrariamente à substituição anteriormente referida, o risco de embolização sistêmica e outros eventos tromboembólicos é pouco frequente. Por essa razão, se o doente não apresentar fatores de risco adicionais, não é necessária a terapia com anticoagulantes. Alguns autores aconselham unicamente a utilização de aspirina (123) (124) (125).

Apesar da anticoagulação a longo prazo não ser necessária em substituições com próteses biológicas, o mesmo não acontece no caso das próteses mecânicas, onde a terapia anticoagulante se torna obrigatória e permanente (125).

As válvulas biológicas, principalmente as heterólogas, sofrem deterioração rápida na criança quando usada para substituir uma válvula aórtica ou mitral. Por esta razão, próteses mecânicas são comumente utilizadas em crianças com defeitos nestas duas válvulas, sendo depois submetidas a anticoagulação de forma a prevenir complicações tromboembólicas (125).

A incidência de complicações tromboembólicas em adultos com prótese mecânica em posição aórtica varia entre 1,4 a 2,7 doentes num ano e as complicações hemorrágicas variam entre 0,7 a 3 doentes num ano. Na população pediátrica, estas complicações são pouco descritas.

Apesar das limitações dos estudos conduzidos em crianças, foram realizados 12 estudos em 496 crianças submetidas a substituição valvular aórtica mecânica durante 5 anos, tendo sido observada a variação da ocorrência de complicações tromboembólicas em crianças com terapia anticoagulante entre 0 a 5,3% por doente num ano (125). As complicações hemorrágicas variaram entre 0 e 2,3% doentes por ano. De uma forma geral, os estudos sugerem que doentes pediátricos apresentam menor risco de complicações tromboembólicas e hemorrágicas que em adultos, daí alguns artigos sugerirem uma diminuição da anticoagulação ou substituição por antiagregantes plaquetários (125).

A incidência de trombose devido à prótese valvular é de 0,5 a 6% por doente/ano, sendo o seu risco não linear e mais frequente nos primeiros anos após substituição. Em doentes pediátricos, o risco de oclusão da prótese valvular por trombo é maior devido ao pequeno tamanho da prótese e à dificuldade em estabilizar o INR (125).

8. ESTUDO DE CASO

8.1 Introdução

A bicuspidia aórtica é uma valvulopatia congénita que afeta a válvula aórtica e se caracteriza pela existência de uma válvula com apenas duas cúspides unidas por um rafe ao invés de três (12) (13). Esta anomalia pode ocorrer entre qualquer uma das três cúspides, sendo mais comum entre a cúspide coronária direita e a esquerda, com uma prevalência de cerca de 79% dos casos (21) (24). Dependendo da severidade da anomalia, pode desenvolver-se estenose valvular, caracterizada pela rigidez das cúspides ou insuficiência valvular também conhecida como regurgitação, onde as cúspides não encerram completamente. Alterações morfológicas na válvula aórtica e diminuição da efetividade funcional do coração são igualmente consequências comuns a este tipo de patologia (12) (13).

O objetivo deste estudo de caso é realizar uma análise da abordagem farmacoterapêutica de uma jovem com EAB, assim como o papel do farmacêutico na monitorização de ACO.

8.2 Descrição do Caso

RFSR, 16 anos, sexo feminino foi diagnosticada com cardiopatia congénita com dois dias de idade. Nasceu no dia 19 de maio de 2004 com 2,710 kg de parto eutócico no Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim (CHPV).

Após nascimento, sem existirem antecedentes familiares de doença cardíaca congénita, foi detetado um sopro cardíaco, e por essa razão a doente foi encaminhada para o serviço de cardiologia pediátrica no Hospital São João (HSJ) onde lhe é diagnosticado uma EA moderada.

Com onze dias de vida a doente é internada no CHPV por onfalite. Por complicação do caso, risco de sépsis e desenvolvimento de dificuldade respiratória foi transferida para o HSJ. No HSJ, com treze dias de idade, a doente realiza o rastreio séptico, sendo este negativo. É medicada com ampicilina e cefotaxima. Pelo facto de apresentar igualmente dificuldade respiratória, são realizados exames a nível cardiovascular, evidenciando uma estenose valvular aórtica com válvula displásica e disfunção sistodiastólica do ventrículo esquerdo.

Aos vinte e oito dias, a doente é submetida à sua primeira valvuloplastia aórtica com balão percutânea por via anterógrada. A evolução do pós-operatório decorre como o previsto

e a doente recebe alta cinco dias depois. A Figura 8.1 esquematiza cronologicamente os principais procedimentos cirúrgicos aos quais a doente foi submetida e que serão abordados de seguida.



Figura 8.1: Principais procedimentos cirúrgicos aos quais a doente foi submetida. VAoB – Valvuloplastia Aórtica de Balão; SVC – Substituição Valvular Cirúrgica.

Às seis semanas de idade, a doente recorre ao CHPV devido a uma otite média aguda supurada à direita, sendo posteriormente enviada e internada no HSJ. Dado que apresentava dificuldade respiratória entre mamadas e taquipneia, foi enviada para consulta de cardiologia pediátrica e internada para otimização terapêutica. É medicada com furosemida, digoxina, cefotaxima e submetida a fluidoterapia. Após quatro dias de internamento recebe alta sob terapêutica com furosemida, digoxina e cefotaxima em ambulatório.

Com cinco meses a doente é enviada para o Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa para realização de uma valvotomia aórtica com “*shaving*” da válvula aórtica devido a um aumento progressivo do gradiente trans-aórtico, marcada hipertrofia ventricular esquerda e suspeita de válvula aórtica bicúspide. A cirurgia inicia com uma esternotomia mediana e de seguida é observada a válvula aórtica onde se visualiza um rafe entre a cúspide coronária direita e a cúspide não coronária, a qual apresenta um marcado espessamento das suas paredes. Foi realizado um “*shaving*” desta cúspide de forma a reduzir a sua espessura, retirando-lhe duas áreas que estavam francamente aumentadas de tecido fibroso. Após o sucesso da cirurgia a doente é medicada no pós-operatório com cefuroxima, propranolol, furosemida, espironolactona e paracetamol e recebe alta cinco dias depois.

Aos três anos de idade é realizada a sua segunda valvuloplastia aórtica com balão percutânea no HSJ. O procedimento decorreu sem intercorrências. No internamento após a cirurgia recebeu propranolol e dois dias depois recebe alta.

Mais tarde, com sete anos realiza a sua terceira valvuloplastia aórtica com balão percutânea no HSJ uma vez que mantém a EA com gradiente significativo e hipertrofia ventricular esquerda. A cirurgia decorreu sem intercorrências, é submetida a fluidoterapia e dois dias depois recebe alta.

Com onze anos a doente realiza a sua quarta valvuloplastia aórtica com balão percutânea através da veia femoral esquerda, no HSJ. A cirurgia decorreu como esperado, no entanto foi decidido durante a cirurgia o agendamento de uma substituição valvular cirúrgica (SVC) dada a severidade da estenose e a alteração da morfologia da válvula.

Três meses após a sua última cirurgia, é realizada a SVC. Inicialmente é realizado um alargamento anular da válvula com pericárdio bovino e de seguida é colocada a válvula biológica pericárdica Carpentier-Edwards, no modelo Perimount 19, como é possível ver na Figura 8.2. O pós-operatório é complicado, e com necessidade de manutenção de drenos torácicos até ao dia 9 por derrame pericárdico bilateral. Recebe alta 12 dias após internamento e inicia terapia com ácido acetilsalicílico (AAS).



Figura 8.2: Válvula biológica pericárdica Carpentier-Edwards Perimount.

Figura retirada e adaptada de (126).

Apesar da última cirurgia ter sido um sucesso, cerca de três após a intervenção, foi detetado em ecografias de rotina, que a válvula aórtica da doente se encontrava a pressionar a prótese biológica, deformando-a e causando uma consequente diminuição da passagem de fluxo sanguíneo. Esta descoberta levou à decisão médica de que o objetivo final nesta doente é a colocação de uma válvula mecânica, pois devido ao carácter maleável naturalmente inerente às próteses biológicas, a probabilidade de tal voltar a acontecer aquando de uma segunda SVC afigura-se bastante elevada.

Uma vez que se trata de uma adolescente ainda em fase de crescimento e desenvolvimento, a realização de uma segunda SVC com prótese mecânica, só será planeada quando a doente atingir a sua estatura adulta. Assim, a equipa de cirurgiões decidiu, três anos após a realização da SVC, que a doente deveria iniciar terapia anticoagulante de forma a prevenir eventos trombóticos e a retardar a colocação de uma válvula mecânica. Posto isto, no dia 9 de julho de 2018 a doente iniciou a terapia anticoagulante com varfarina sendo esta monitorizada no HSJ. O esquema posológico desta terapia é variável, uma vez que na consulta

de monitorização é efetuado o ajuste da dose de fármaco com base nos valores de INR obtidos, sendo sempre entregue à doente um novo esquema posológico, como é exemplificado na Figura 8.3. Na folha terapêutica constam os três valores de INR obtidos em análises anteriores, o INR obtido no dia da consulta, a margem terapêutica (intervalo de valores de INR de referência a respeitar), a data da próxima consulta de monitorização e uma tabela composta pelos dias da semana e um esquema ilustrativo do modo de toma em cada dia. Segundo o esquema apresentado, o comprimido de 5 mg de varfarina pode ser dividido em quatro partes iguais, sendo que neste caso a doente deve tomar o comprimido inteiro; três partes, devendo ser tomado apenas três quartos de comprimido; duas partes, deve ser tomado meio comprimido ou apenas uma parte, onde deve ser tomado um quarto do comprimido. A letra “H” corresponde à data da próxima consulta.

FOLHA TERAPÊUTICA						
Nome	[REDACTED]			Num Exa	: 3562990	
Entidade	: SERVIÇO NACIONAL SAÚDE			Num Int	: 20114359	
Cartão	: I62285362			Idade	: 15	
Fármaco	: VARFINE 5mg			Nr. Processo	: 4018169	
Patologia	: Prótese biológica;			Data	: 27-12-2019	
INR Ant	: 25-11-2019 - 1,61	04-12-2019 - 1,79	12-12-2019 - 2,76	Margem Terapêutica:	2,0 - 3,0	
INR do DIA	: 1,77			Próxima Consulta:	09-01-2020	
DOMINGO	SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÁBADO
					⊕	⊕
					27-12-2019 1	28-12-2019 1
⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕
29-12-2019 1	30-12-2019 1/2	31-12-2019 1	01-01-2020 1	02-01-2020 1/2	03-01-2020 1	04-01-2020 1
⊕	⊖	⊕	⊕	H		
05-01-2020 1	06-01-2020 1/2	07-01-2020 1	08-01-2020 1	09-01-2020		

Figura 8.3: Exemplo de uma folha terapêutica.

Na Tabela 8.1 estão discriminadas todas as datas de monitorização ao longo dos últimos dois anos assim como os respetivos valores de INR. É possível observar que no início da terapêutica os valores obtidos entre consultas eram bastante discrepantes e que a partir da data 10/12/2018 os valores se mantêm quase sempre constantes e dentro dos valores de referência, salvo algumas exceções, podendo isto ser causado pela alimentação e/ou estilos

de vida da doente, não cumprimento da dose prescrita, falha na adesão à terapêutica ou interação com algum medicamento não sujeito a receita médica.

Tabela 8.1: Valores de INR desde o início do tratamento até maio de 2020.

DATA	INR
9/7/2018	1,47
13/7/2018	3,21
18/7/2018	2,07
26/7/2018	1,9
2/8/2018	3,08
20/8/2018	3,29
12/9/2018	4,65
19/9/2018	2,50
1/10/2018	3,62
15/11/2018	3,06
3/12/2018	1,47
10/12/2018	2,92
7/1/2019	2,68
24/1/2019	1,19
4/2/2019	2,18
18/2/2019	2,74
18/3/2019	2,68
29/4/2019	2,52
17/6/2019	2,17
29/7/2019	2,19
9/9/2019	2,29
14/10/2019	2,85
25/10/2019	1,61
7/12/2019	1,79
12/12/2019	2,76
27/12/2019	1,72
9/1/2020	1,73
23/1/2020	2,14
21/2/2020	2,15
1/4/2020	3,2
30/4/2020	3,2
28/5/2020	2,83

Atualmente a doente encontra-se estável, e para além da toma da varfarina, é medicada com ácido acetilsalicílico desde a SVC e atenolol desde os 6 anos de idade. Futuramente será submetida a uma nova SVC onde colocará uma válvula mecânica, o que pressupõe a toma de algum ACO para o resto da vida.

8.3 Discussão

A SVC aumenta significativamente o risco de eventos tromboembólicos que para além de modificar a sobrevivência e qualidade de vida dos doentes, altera a história natural da doença. De forma a evitar esses eventos, a prescrição de anticoagulantes, como a varfarina, e de antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico, nos primeiros três meses após a SVC com prótese biológica está indicado segundo a maioria das diretrizes (127) (128).

Na Tabela 8.2 são apresentadas as diretrizes para terapia antitrombótica em doentes com válvula biológica aórtica, na ausência de fatores de risco.

Tabela 8.2: Diretrizes para terapia antitrombótica em doentes com válvula biológica aórtica, na ausência de fatores de risco. Informação retirada e adaptada de (129) (130) (131) (132) (133).

DIRETRIZES	TRATAMENTO RECOMENDADO	CLASSE DE RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
ACC/AHA	AAS	I	C
	AVK nos primeiros 3 meses (INR 2-3)	Ila	C
ESC	AVK nos primeiros 3 meses (INR 2-3)	1	C
ACCP	AAS	1	C+
	AVK nos primeiros 3 meses (INR 2-3)	2	C
CCS	AAS	2	C
	AVK nos primeiros 3 meses (INR 2-3)	2	C
BSH	AAS	A	Ib

ACC/AHA – American College of Cardiology / American Heart Association; **ESC** – European Society of Cardiology; **ACCP** – American College of Chest Physicians; **CCS** – Canadian Cardiovascular Society; **BSH** – British Society of Hematology; **AAS** – Ácido Acetilsalicílico; **AVK** – Antivitamínicos K; **INR** – Rácio de Normalização Internacional

Classe de Recomendação: I – Forte (Benefícios>>>Risco); Ila – Moderada (Benefício>>Risco); 1 – Forte para uma intervenção; 2 – Fraca para uma intervenção; A – Requer pelo menos um ensaio aleatorizado e controlado como parte de uma literatura de boa qualidade e consistência, abordando recomendações específicas.

Nível de Evidência: C – Dados limitados; C+ – Baixo; Ib – Evidência obtida através de pelo menos um ensaio controlado aleatorizado.

Um estudo realizado na Grã-Bretanha e Irlanda, publicado em 2005, demonstrou que 47% dos médicos que participaram no estudo, trataram os seus doentes com AVK após colocação de prótese biológica, nos primeiros três meses (134). Num estudo preliminar, determinou-se que apenas 25% dos centros médicos europeus recomendam apenas AAS no período pós-operatório imediato após SVC com prótese biológica (134).

Apesar de existirem diretrizes emitidas por diversas sociedades de profissionais de saúde, as práticas médicas relacionadas com a prevenção de eventos tromboticos após SVC com prótese valvular aórtica de natureza biológica ainda permanecem conflituosas (129).

No entanto, a doente em causa é medicada com AAS após a sua última cirurgia até à atualidade, e com varfarina anos após a sua SVC com válvula biológica, uma situação incomum, uma vez que tal como supracitado, as diretrizes apenas recomendam terapia antitrombótica nos primeiros três meses após a colocação da válvula. Esta decisão médica deve-se ao facto da doente necessitar de trocar a sua válvula biológica por uma mecânica, no entanto e como já foi explicado na descrição do caso, a doente ainda se encontra em fase de crescimento e desenvolvimento corporal, e por essa razão a equipa médica encontra-se neste momento a adiar a cirurgia.

O papel que o farmacêutico pode prestar na monitorização da terapêutica anticoagulante oral, particularmente em meio hospitalar ou clínicas de anticoagulação, tem sido alvo de vários estudos que identificam esta prática como uma oportunidade de valorização da profissão farmacêutica (135) (136) (137). Um estudo realizado por Witt DM *et al.* em 2005, comparou os resultados clínicos de monitorização de ACO obtidos através de um serviço de monitorização tradicional, realizada por médicos em meio hospitalar, com um serviço de anticoagulação de farmácia clínica, realizada por farmacêuticos, ao longo de seis meses (136). Curiosamente, os dados revelaram que 39% dos doentes que se encontravam no serviço de anticoagulação de farmácia clínica apresentaram menos probabilidade de complicações relacionadas com a terapia anticoagulante relativamente aos que se encontravam na monitorização tradicional, e os doentes no serviço de anticoagulação de farmácia clínica exibiram em 63,5% dos dias do estudo valores de INR dentro do intervalo de referência, em comparação com 55,2% no grupo da monitorização tradicional (136). O farmacêutico pode contribuir para a saúde do doente sob terapia ACO educando-o, informando acerca da toma correta, alertando acerca de possíveis efeitos adversos e dos riscos associados à terapêutica, as potenciais interações com medicamentos, suplementos e alimentos, promovendo sempre a adesão à terapêutica, monitorizando o valor de INR e consequentemente, elaborando a folha terapêutica até à data da próxima consulta de monitorização. Na Figura 8.4 é possível observar o aconselhamento que deve ser feito aquando da terapia com ACO segundo o guia prático da *European Heart Rhythm Association*.

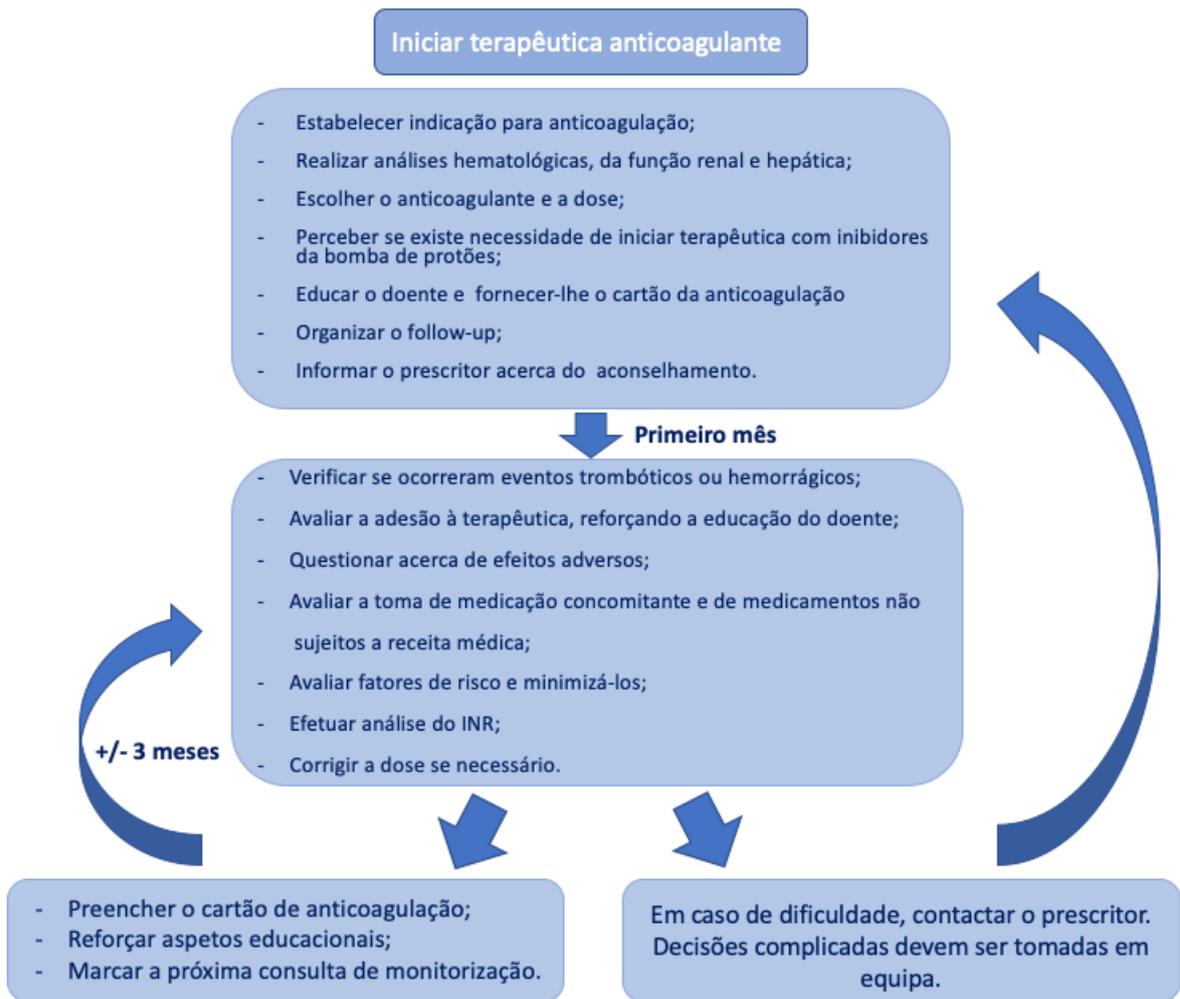


Figura 8.4: Aconselhamento prático de ACO segundo o guia prático da *European Heart Rhythm Association*.

Figura retirada e adaptada de (138).

8.4 Conclusão

Através deste caso é possível concluir que neste tipo de patologia não é possível uniformizar um determinado tratamento ou a criação de *guidelines* uma vez que cada doente apresenta as suas limitações e especificidades. Deverá sempre haver uma avaliação médica do que será mais favorável de forma a melhorar a qualidade de vida destes doentes, assim como retardar a evolução da doença.

Apesar da monitorização de ACO ser feita maioritariamente por médicos em meio hospitalar, o farmacêutico comunitário, através de uma dispensa ativa ou de uma consulta de aconselhamento farmacoterapêutico, é capaz de educar o doente, alertando para possíveis efeitos adversos, interações alimentares e medicamentosas, e incentivar a adesão à

terapêutica. Em algumas clínicas de análises onde é realizada monitorização de ACO, as análises são validadas por um farmacêutico, que também realiza o ajuste da dose de anticoagulante. O farmacêutico hospitalar intervém aquando da realização da reconciliação terapêutica, mas não efetua consultas de monitorização.

9. CONCLUSÃO

Apesar da EAB ser a mais frequente das cardiopatias congénitas, não existe nenhum tratamento farmacológico capaz de minorar esta patologia. A cirurgia é, por norma, o tratamento mais eficaz onde a válvula com defeito é reparada ou substituída por uma válvula biológica ou mecânica.

A terapia com ACO é usada como profilaxia farmacológica de tromboembolismo venoso e atualmente encontram-se disponíveis na clínica os AVK, uma terapia mais tradicional que inclui a conhecida varfarina, e os ACOD, também conhecidos como os novos anticoagulantes orais. Esta última classe de fármacos que inclui o dabigatrano etexilato, o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano apresenta uma grande vantagem em relação aos AVK: não é necessária realização de monitorização terapêutica.

A prescrição de ACO em crianças ocorre maioritariamente em situações de doença cardíaca congénita, onde o risco de tromboembolismo pode ser aumentado devido ao desenvolvimento da patologia ou a procedimentos cirúrgicos realizados. A indicação de ACO em crianças ainda é um desafio e é feita maioritariamente por extrapolação em adultos, não obstante a existência de várias características que são específicas das crianças.

A monitorização de ACO, é um claro exemplo de serviço no qual o farmacêutico pode intervir de forma mais ativa, sendo em farmácia comunitária aquando de uma dispensa ativa de um ACO, assim como em meio hospitalar, numa consulta de monitorização, ou numa clínica de análises. A proximidade deste profissional de saúde com o doente, assim como o conhecimento acerca do medicamento, proporcionam ao doente o acompanhamento e aconselhamento necessários.

Como perspetiva futura, considera-se que a monitorização de doentes anticoagulados deveria ser uma das áreas de intervenção do farmacêutico, uma vez que é o profissional de saúde que melhor pode acompanhar um doente ao longo de todo o processo de monitorização, incluindo o seu ajuste de dose, no entanto, ainda existe um longo caminho a percorrer.

REFERÊNCIAS

1. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomia e Fisiologia. 8ª ed. Loures: Lusociência; 2011.
2. Hernández Cortés KS, García CM. Clinical and morphofunctional characterization of patients operated with septal defects and mitral or aortic valve disease. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2019 [consultado em fev 2020];25(2). Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubcar/ccc-2019/ccc192e.pdf>.
3. Troncoso PB. Próteses Valvulares [Internet]. Madrid: Fundación Española del Corazón; c2020 [consultado em fev 2020]. Disponível em: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/protesis-valvulares.html>.
4. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Heart valve diseases: Overview [Internet]; 2019 [consultado em fev 2020]. Disponível em: <https://www.informedhealth.org/heart-valve-diseases.3324.en.html>.
5. Perin MA, De Brito FS, Almeida BO, *et al*. Percutaneous aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis. Early experience in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):277–83.
6. Sophocleous F, Berlot B, Ordonez MV, *et al*. Determinants of aortic growth rate in patients with bicuspid aortic valve by cardiovascular magnetic resonance. *Open Hear*. 2019;6(2):1–7.
7. Shan Y, Li J, Wang Y, *et al*. Aortic shear stress in patients with bicuspid aortic valve with stenosis and insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1263–72.
8. Newall F, Savoia H, Campbell J, *et al*. Anticoagulation clinics for children achieve improved warfarin management. *Thromb Res*. 2004;114(1):5–9.
9. Crone E, Saliba N, George S, *et al*. Commencement of warfarin therapy in children following the Fontan procedure. *Thromb Res*. 2013;131(4):304–7.
10. Santos E, Miñana G, Gummel J, *et al*. International Normalized Ratio and Mortality Risk in Acute Heart Failure and Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Receiving Vitamin K Antagonists. *Rev Española Cardiol (English ed.)*. 2019;72(8):616–24.
11. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(5):1226–33.

12. Cleveland Clinic. Valve Disease Types [Internet]. Cleveland, Ohio: Cleveland Clinic; c2020 [consultado em fev 2020]. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17600-valve-disease-types>.
13. Johns Hopkins Medicine, Heart and Vascular Institute. Valvular Heart Disease [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins Medicine, Heart and Vascular Institute; c2020 [consultado em fev 2020]. Disponível em: https://www.hopkinsmedicine.org/heart_vascular_institute/conditions_treatments/conditions/valvular_heart_disease.html.
14. Schoen FJ. Morphology, Clinicopathologic Correlations, and Mechanisms in Heart Valve Health and Disease. *Cardiovasc Eng Technol*. 2016;9(2):126–40.
15. Kaiser Permanente [Internet]. California: Kaiser Foundation Health Plan, Inc.; c2020 [consultado em fev 2020]. Disponível em: https://espanol.kaiserpermanente.org/static/health-encyclopedia/es-us/pi/media/medical/hw/s_h9991304_004_pi.jpg.
16. CUF. Valvulopatia [Internet]. Lisboa: CUF; c2020 [consultado em fev 2020]. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/valvulopatia>.
17. Brown DW. Valvar aortic stenosis in children [Internet]. Alphen aan den Rijn, The Netherlands: UpToDate, Inc.; c2020 [atualizado em 2 ag 2019; consultado em fev 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/valvar-aortic-stenosis-in-children?search=valvar-aortic-stenosis-in-&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
18. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83(1):81–5.
19. Fedak PWM, David TE, Borger M, *et al*. Bicuspid aortic valve disease: Recent insights in pathophysiology and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3(2):295–308.
20. Etz CD, Misfeld M, Borger MA, *et al*. Current indications for surgical repair in patients with bicuspid aortic valve and ascending Aortic Ectasia. *Cardiol Res Pract*. 2012;1(1):6–13.
21. Pedersen MW, Groth KA, Mortensen KH, *et al*. Clinical and pathophysiological aspects of bicuspid aortic valve disease. *Cardiol Young*. 2018;29(1):1–10.
22. Mordi I, Tzemos N. Bicuspid aortic valve disease: A comprehensive review. *Cardiol Res*

- Pract. 2012; 1–7.
23. Koenraadt WMC, Bartelings MM, Bökenkamp R, *et al.* Coronary anatomy in children with bicuspid aortic valves and associated congenital heart disease. *Heart*. 2018;104(5):385–93.
 24. Martínez M. Tipificación De Válvula Aórtica Bicúspide y Su Repercusión Hemodinámica En Pacientes Pediátricos [Tesis]. Guatemala: Universidad De San Carlos de Guatemala; 2015.
 25. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, *et al.* Bicuspid Aortic Valve Morphology and Interventions in the Young. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(22):20–3.
 26. Reynolds T, Kidd P, Size GP, *et al.* The Echocardiographer’s pocket reference. 2ª ed. Phoenix, AZ: Arizona Heart Foundation; 2000.
 27. Donner R, Carabello BA, Black I, *et al.* Left ventricular wall stress in compensated aortic stenosis in children. *Am J Cardiol*. 1983;51(6):946–51.
 28. Braghiroli J, Kapoor K, Thielhelm TP, *et al.* Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: a review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(1):59–71.
 29. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2739–86.
 30. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al.* 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252–89.
 31. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease: The task force on the management of valvular heart disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230–68.
 32. Teles RC. Valvuloplastia aórtica de balão na era das válvulas aórticas percutâneas. Um desafio à dimensão organizativa dos programas multidisciplinares. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(4):257–9.
 33. Waclawski J, Wilczek K, Hudzik B, *et al.* Aortic balloon valvuloplasty as a bridge-to-decision in patients with aortic stenosis. *Postep w Kardiol Interwencyjnej*. 2019;15(2):195–202.

34. Tokmaji G, Bouma BJ, Koolbergen DR, *et al.* Bicuspid Aortic Valve. In: Aikawa E, editor. Calcific Aortic Valve Disease. London: InTechOpen; 2013. p. 305-34 Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/calcific-aortic-valve-disease/bicuspid-aortic-valve>.
35. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, *et al.* ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation*. 2006; 114(5):e84-231.
36. Cohn LH, Adams DH. *Cardiac Surgery in the Adult*. 3rd ed. New York: McGraw Hill Companies; 2008.
37. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*. 1992;13(5):704–8.
38. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, *et al.* Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000;356(9239):1403–5.
39. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8.
40. Young MN, Elmariah S. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients within the observational study of effectiveness of SAVR-TAVI procedures for severe aortic stenosis treatment study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(5):1–4.
41. Falcão G. Substituição Percutânea da Válvula Aórtica (TAVI) em Doentes com Estenose Aórtica: Revisão Bibliográfica e análise da Casuística do CHVNG [Tese]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2011.
42. Teixeira, JIF. *Novos Horizontes na Abordagem da Estenose Valvular Aórtica: texto inédito*. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; 2010.
43. Patrício J, Alves V, Manuel A, *et al.* Implantação de válvulas aórticas por via percutânea. Transcatheter aortic valve implantation. *Salutis Scientia*. 2016;8:26-34.

44. Serruys P, Piazza N, Cribier A, *et al.* Transcatheter aortic valve implantation, tips and tricks to avoid failure. 1st ed. New York: Informa Healthcare; 2010.
45. Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and Safety of Percutaneous Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(20):1829–36.
46. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, *et al.* Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1(1):74–81.
47. Ruel M, Labinaz M. Transcatheter aortic-valve replacement: A cardiac surgeon and cardiologist team perspective. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(2):107–13.
48. Grupo HPA Saude Privative Health. Cirurgia Cardiorácica. [Internet]. Grupo HPA Saude [consultado em mar 2020]. Disponível em: <https://www.grupohpa.com/pt/especialidades-e-consultas/cirurgia-cardioracica/>
49. Serviço de Gaia Cirurgia Cardiorácica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho. O que é a doença valvular? Informação sobre doença valvular e o seu tratamento cirúrgico [Internet]. Vila Nova de Gaia: Serviço de Gaia Cirurgia Cardiorácica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho E.P.E.; 2020 [consultado em mar 2020]. Disponível em: <https://www.cardioracica-gaia.com/o-que-e-a-doenccedila-valvular.html>
50. Alamy [Internet]. Abingdon, United Kingdom: Alamy; 2020 [consultado em mar 2020]. Disponível em: <https://www.alamy.com>.
51. Tasca R, Tasca MG, Amorim PAA. Evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound. *Rev bras ecocardiogr imagem Cardiovasc.* 2011;24(3):58–83.
52. Bonow RO, Carabello B, Leon AC De, *et al.* ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. ACC/AHA Task Force Report. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1486–588.
53. Baumgartner F. Cardiothoracic surgery. 3rd ed. Austin, Texas: Landes Bioscience; 2003.
54. Webb JG, Dvir D. Transcatheter aortic valve replacement for bioprosthetic aortic valve failure: The valve-in-valve procedure. *Circulation.* 2013;127(25):2542–50.
55. Kaiser LR, Kron IL, Spray T. *Mastery of Cardiothoracic Surgery.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wikins.
56. Elkins RC, Santangelo K, Stelzer P, *et al.* Pulmonary Autograft Replacement of the Aortic

- Valve: An Evolution of Technique. *J Card Surg.* 1992;7(2):108–16.
57. Pavanello R. Terapia Anticoagulante Nas Valvulopatias. *Rev Da SOCESP.* 2017;27(3):228–33.
 58. Vander A, Sherman J, Luciano D. *Human Physiology: The Mechanisms of Body Function.* New York: McGraw-Hill; 2001.
 59. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, et al. *Prontuário Terapêutico - 11.* Lisboa: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP; Ministério de Saúde; 2013.
 60. Haas S. New oral Xa and Ila inhibitors: Updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25(1):52–60.
 61. Guimarães B, Gonçalves LR, Mansilha A. Anticoagulantes orais diretos: um novo paradigma no tratamento da trombose venosa profunda. *Angiol e Cir Vasc.* 2017;13(2):62–81.
 62. Lassen MR, Laux V. Emergence of new oral antithrombotics: A critical appraisal of their clinical potential. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1373–86.
 63. Marques P. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Rev Port Cardiol Port J Cardiol.* 2012;31:6–16.
 64. Hambleton J. *Basic & Clinical Pharmacology.* 14th ed. New York: McGraw Hill; 2004.
 65. Agência Europeia de Medicamentos. Anexo I. Resumo das características do medicamento [Internet]. Amsterdão: Agência Europeia de Medicamentos; 1995-2020c [consultado em mar 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_pt.pdf.
 66. Agência Europeia de Medicamentos. Anexo I. Resumo das características do medicamento [Internet]. Amsterdão: Agência Europeia de Medicamentos; 1995-2020c [consultado em mar 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pt.pdf.
 67. Agência Europeia de Medicamentos. Anexo I. Resumo das características do medicamento [Internet]. Amsterdão: Agência Europeia de Medicamentos; 1995-2020c [consultado em mar 2020]. Disponível em:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elixis-epar-product-information_pt.pdf.

68. Agência Europeia de Medicamentos. Anexo I. Resumo das características do medicamento [Internet]. Amsterdão: Agência Europeia de Medicamentos; 1995-2020c [consultado em mar 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_pt.pdf
69. Chaudhary R, Sharma T, Garg J, Sukhi A, Bliden K, Tantry U, *et al.* Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):271–86.
70. Weitz JI, Eikelboom JW. Urgent need to measure effects of direct oral anticoagulants. *Circulation*. 2016;134(3):186–8.
71. Fontana P, Robert-Ebadi H, Bounameaux H, *et al.* Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14286.
72. Ciurus T, Sobczak S, Cichocka-Radwan A, *et al.* New oral anticoagulants - A practical guide. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol*. 2015;12(2):111–8.
73. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, *et al.* Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–507.
74. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*. 2008;141(6):757–63.
75. Guimarães S, Moura D, Silva PS. *Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 5ª ed. Porto: Porto Editora; 2006.
76. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, *et al.* Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(SUPPL. 6):160S-198S.
77. Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: Regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25(1):45–51.
78. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Lisboa: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP;

- 2020 [consultado em mar 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml>.
79. Santos FC, Maffei FHDA, De Carvalho LR, *et al.* Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: Estudo coorte prospectivo. *J Vasc Bras.* 2006;5(3):194–202.
 80. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, *et al.* Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: A case-control study. *Br J Haematol.* 2005;129(1):72–8.
 81. Penning-van Beest FJA, Geleijnse JM, Van Meegen E, *et al.* Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(4):411–7.
 82. Whitley HP, Fermo JD, Chumney ECG, *et al.* Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(3):499–504.
 83. Cushman M, Booth SL, Possidente CJ, *et al.* The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol.* 2001;112(3):572–7.
 84. Hirsh J, Dalen J, Anderson D. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest.* 2001;119(1):8S-21S.
 85. Sebastian JL, Tresch DD. Use of oral anticoagulants in older patients. *Drug Aging.* 2000;16(6):409–35.
 86. Fang MC, Machtiger EL, Wang F, *et al.* Health literacy and anticoagulation-related outcomes among patients taking warfarin. *J Gen Intern Med.* 2006;21(8):841–6.
 87. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica.* 2002;87:1081-1086.
 88. White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. *J Pharm Pract.* 2010;23(3):194–204.
 89. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, *et al.* Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):823–31.
 90. Demirkan K, Stephens MA, Newman K. Response to Warfarin and Other Oral Anticoagulants: Effects of Disease States. *South Med J.* 2000;93(5):448-454.
 91. Rose AJ, Sharman JP, Ozonoff A, *et al.* Effectiveness of warfarin among patients with cancer. *J Gen Intern Med.* 2007;22(7):997–1002.
 92. Penning-Van Beest FJA, Van Meegen E, Rosendaal FR, *et al.* Characteristics of

- anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(2):569–74.
93. Cadiou G, Varin R, Levesque H, *et al.* Risk factors of vitamin K antagonist overcoagulation: A case-control study in unselected patients referred to an emergency department. *Thromb Haemost.* 2008;100(4):685–92.
 94. Oliveira CSGAG. O doente sob terapêutica anticoagulante oral e a intervenção farmacêutica [Dissertação]. Lisboa: Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa; 2012. Disponível em: [http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/11044/1/O doente sob terapêutica anticoagulante e oral e a intervenção farmacêutica.pdf](http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/11044/1/O%20doente%20sob%20terap%C3%A9utica%20anticoagulante%20e%20oral%20e%20a%20interven%C3%A7%C3%A3o%20farmac%C3%A9utica.pdf).
 95. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, *et al.* Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med.* 2008;358(10):999–1008.
 96. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, *et al.* The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements in an adult Turkish population. *Heart Vessels.* 2010;25(2):155–62.
 97. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: An update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(3):326–43.
 98. Holbrook A., Pereira J., Labiris R, *et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095–106.
 99. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, *et al.* Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(3):433–51.
 100. Wittkowsky AK. Workshop: Warfarin drug interactions: Detection, prediction, prevention. *J Thromb Thrombolysis.* 1996;2(4):295–9.
 101. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, *et al.* Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *J Am Med Assoc.* 1998;279(9):657–62.
 102. Hughes GJ, Patel PN, Saxena N. Effect of acetaminophen on international normalized ratio in patients receiving warfarin therapy. *Pharmacotherapy.* 2011;31(6):591–7.
 103. Lima N. Varfarina: Uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Rev Port Clínica Geral.* 2008;24(4):475–82.
 104. Pautas E, Gouin-Thibault I, Debray M, *et al.* Haemorrhagic complications of vitamin K antagonists in the elderly: Risk factors and management. *Drug Aging.* 2006;23(1):13–25.

105. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*. 2019;133(5):425–35.
106. Stewart A. Warfarin-induced skin necrosis treated with protein C concentrate (human). *Am J Heal Pharm*. 2010;67(11):901–4.
107. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Varfine. Lisboa: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP; 2016. [consultado em mar 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
108. Society B, Essex M. Self-monitoring for patients on warfarin? *Drug Ther Bull*. 2009;47(9):98–101.
109. Kuruvilla M, Gurk-Turner C. A Review of Warfarin Dosing and Monitoring. *Baylor Univ Med Cent Proc*. 2001;14(3):305–6.
110. Hambleton J. Home monitoring of anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16(1–2):39–42.
111. Barreira R, Ribeiro J, Farinha M, *et al*. Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais: Consulta de anticoagulação vs médico assistente. *Acta Med Port*. 2004;17(6):413–6.
112. Young G. Anticoagulation Therapies in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(6):1257–69.
113. Payne JH. Aspects of anticoagulation in children. *Br J Haematol*. 2010;150(3):259–77.
114. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, *et al*. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. *Blood*. 1999;94(9):3007–14.
115. Nowak-Göttl U, Dietrich K, Schaffranek D, *et al*. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes. *Blood*. 2010;116(26):6101–5.
116. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, *et al*. Central venous catheter related thrombosis in children: Analysis of the Canadian registry of venous thromboembolic complications. *J Pediatr*. 1998;133(6):770–6.
117. Newall F, Monagle P, Johnston L. Home INR monitoring of oral anticoagulant therapy in children using the CoaguChek™ S point-of-care monitor and a robust education program. *Thromb Res*. 2006;118(5):587–93.

118. Bauman ME, Black KL, Massicotte MP, *et al.* Accuracy of the CoaguChek XS for point-of-care international normalized ratio (INR) measurement in children requiring warfarin. *Thromb Haemost.* 2008;99(6):1097–103.
119. Bradbury MJE, Taylor G, Short P, *et al.* A comparative study of anticoagulant control in patients on long-term warfarin using home and hospital monitoring of the international normalised ratio. *Arch Dis Child.* 2008;93(4):303–6.
120. Newall F, Bauman M. Point-of-care antithrombotic monitoring in children. *Thromb Res.* 2006;118(1):113–21.
121. Champsaur G, Robin J, Tronc F, *et al.* Mechanical valve in aortic position is a valid option in children and adolescents. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1997;11(1):117–22.
122. Antunes MJ, Vanderdonck KM, Sussman MJ. Mechanical valve replacement in children and teenagers. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1989;3(3):222–8.
123. Leblanc JG, Sett SS, Vince DJ. Antiplatelet therapy in children with left sided mechanical prostheses. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1993;7(4):211–5.
124. El Makhoulouf A, Friedli B, Oberhansli I, *et al.* Prosthetic heart valve replacement in children: Results and follow-up of 273 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93(1):80–5.
125. Silva C, Azevedo L, Carvalho A. Indicações Atuais Para Anticoagulação Em Crianças Com Cardiopatias Congénitas. *Rev Da SOCESP.* 2015;25(3):126–33.
126. Edwards. Válvulas cirúrgicas de pericárdio aórtico [Internet]. Edwards Lifesciences Corporation; c2020 [consultado em ago 2020]. Disponível em: <https://www.edwards.com/br/devices/heart-valves/aortic-pericardial>
127. Owais T, Rouman M, Breuer M, *et al.* Anticoagulation After Biological Aortic Valve Replacement: Is There An Optimal Regimen?. *J Heart Valve Dis.* 2016;25(2):139-144.
128. Gherli T, Colli A, Fragnito C, *et al.* Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation.* 2004;110(5):496-500.
129. Colli A, Verhoye JP, Leguerrier A, *et al.* Anticoagulation or antiplatelet therapy of bioprosthetic heart valves recipients: an unresolved issue. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(4):573-577.
130. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, *et al.* Further Evolution of the ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System: A Report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J AM Coll Cardiol*. 2016;67(13):1572-1574.
131. GRADE Handbook. Symbolic representation [Internet]. Updated October 2013. [consultado em ago 2020]. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>.
 132. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol*. 1998;101(2):374-387.
 133. Jamieson WR, Cartier PC, Allard M, *et al*. Surgical management of valvular heart disease 2004. *Can J Cardiol*. 2004; 20 Suppl E:7E-120E.
 134. Vaughan P, Waterworth PD. An audit of anticoagulation practice among UK cardiothoracic consultant surgeons following valve replacement/repair. *J Heart Valve Dis*. 2005;14(5):576-582.
 135. Thompson AN, Ragucci KR, Fermo JD, *et al*. Evaluation of patient perceptions and outcomes related to anticoagulation point-of-care testing in ambulatory care clinics. *Pharm Pract (Granada)*. 2009;7(4):213-217.
 136. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, *et al*. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest*. 2005;127(5):1515-1522.
 137. Bond CA, Raehl CL. Pharmacist-provided anticoagulation management in United States hospitals: death rates, length of stay, Medicare charges, bleeding complications, and transfusions. *Pharmacotherapy*. 2004;24(8):953-963.
 138. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, *et al*. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20(8):1231-1242.