

O uso da varfarina na doença valvar

Ainda há lugar para a varfarina nos dias atuais?

A varfarina, um anticoagulante oral antagonista da vitamina K (AVK), é utilizada há mais de 60 anos na prática médica, com eficácia comprovada em diversos ensaios clínicos para prevenção e tratamento de diversas doenças tromboembólicas. Entretanto, características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dificultam o seu manejo, o que tem resultado em subutilização deste fármaco por receio de eventos hemorrágicos.

Na última década, as opções de anticoagulação vêm se modificando amplamente em função do uso mais difundido dos anticoagulantes orais de ação direta, também conhecidos como não-antagonistas da vitamina K (NOACs). Os fármacos desse grupo comercializados e aprovados até o momento são: o inibidor do fator II ativado (dabigatrana) e os inibidores do fator X ativado (rivaroxabana, apixabana e edoxabana).

Os resultados de uma metanálise com os NOACs revelaram que no subgrupo de pacientes com doença valvar nativa houve uma superioridade dos NOACs em comparação à varfarina na redução do risco de AVC hemorrágico e uma não-inferioridade em termos de redução do AVC isquêmico, sangramento maior e mortalidade por todas as causas. No entanto, os pacientes portadores de próteses valvares e com estenose mitral hemodinamicamente significativa foram excluídos da maioria dos estudos.

As diretrizes brasileira, americana e europeia recomendam ser razoável a utilização de um NOAC como alternativa ao AVK em pacientes com FA e valvopatia nativa aórtica, tricúspide ou insuficiência mitral e um escore $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$. No entanto, não recomendam a utilização dos NOACs para os pacientes com FA e estenose mitral reumática, para esse grupo de pacientes a indicação é de varfarina com manutenção do RNI entre 2,0 e 3,0.

Condição clínica	Medicação	SBC	AHA	ESC
Valva nativa com fibrilação atrial				
Estenose mitral	NOACs	III C	III B	III
	Varfarina (2,5 a 3,5)	I B	I B	I B
	AAS 200mg	IIb B	-	-
Demais valvopatias	NOACs	IIa C	IIa C	IIa B
	Varfarina (2,0 a 3,0)	I B	I C	I B
	AAS 200mg	IIb B	-	-
Valva nativa com evento embólico prévio	NOACs	III C	-	-
	Varfarina (2,0 a 3,0)	I B	-	-
SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology NOACs: Anticoagulantes não antagonista da vitamina K; AAS: Ácido acetilsalicílico				

A incidência de trombose de prótese ou embolia sistêmica sem terapia anticoagulante fica em torno de 15% para a prótese mecânica na posição aórtica, e de 22% para a posição mitral.

O único NOAC que avaliou pacientes portadores de próteses mecânicas foi o inibidor do fator II ativado, dabigatrana, no estudo RE-ALIGN. Foram comparadas as doses de 150, 220 e 300mg de dabigatrana duas vezes ao dia *versus* varfarina (RNI: 2,0 a 3,5). O estudo foi interrompido precocemente devido a ocorrência excessiva de eventos tromboembólicos (acidente vascular cerebral isquêmico, ataque isquêmico transitório, trombose de prótese e infarto agudo do miocárdio) e hemorrágicos (sangramento maior, sangramento pericárdico e sangramento menor) no grupo em uso de dabigatrana quando comparado à varfarina.

Os resultados indicaram que a dabigatrana nas doses testadas não foi tão efetiva quanto a varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com próteses mecânicas e esteve associada com aumento do risco de sangramento. A hipótese sugerida pelos pesquisadores do estudo seria de uma relativa inabilidade da dabigatrana em atuar sobre fatores de coagulação ativados quando o sangue é exposto à superfície das valvas protéticas.

A utilização de NOACs em pacientes portadores de próteses mecânicas está contraindicada de acordo com todas as diretrizes nacionais e internacionais e os AVKs são os anticoagulantes orais de escolha para estes pacientes e a intensidade da

anticoagulação dependerá do tipo de prótese implantada, da posição do implante e da presença de outros fatores de risco para tromboembolismo (TE).

Condição clínica	Medicação	SBC	AHA	ESC
Próteses mecânicas em posição mitral, tricúspide, aórtica do tipo bola-gaiola ou com FA ou com fatores para tromboembolismo	NOACs	III B	III B	III B C
	Varfarina (2,5 a 3,5)	I B	I B	I B
Próteses mecânicas em posição aórtica duplo-disco ou disco único sem fatores para tromboembolismo	NOACs	III	III B	III B C
	Varfarina (2,0 a 3,0)	I	I B	I

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology
 NOACs: Anticoagulantes não antagonistas da vitamina K; AAS: Ácido acetilsalicílico

As biopróteses são menos trombogênicas que as próteses mecânicas, entretanto a incidência de eventos tromboembólicos é maior nos três primeiros meses após o implante, período em que não ocorreu a endotelização completa da prótese, portanto indica-se o uso de AVK (RNI=2,0 a 3,0) durante os primeiros 90 dias após a cirurgia. Concluído esse período, preconiza-se a manutenção do AVK (RNI=2,0 a 3,0) quando outros fatores de risco para TE estão presentes ou a troca para AAS (50 a 100mg/dia) na ausência dos mesmos.

Segundo a diretriz brasileira de doença valvar publicada em 2017, a varfarina é o principal anticoagulante oral a ser utilizado nos pacientes valvopatas e ressaltam que até o momento não existem trabalhos publicados delineados especialmente para esse grupo de pacientes com os NOACs. Não recomenda a utilização do escore de CHA₂DS₂-VASc para pacientes com valvopatia clinicamente relevante, pois este pode subestimar o risco nos pacientes com escore ≤1.

Próteses biológicas	Medicação	SBC	AHA	ESC
Fibrilação atrial	NOACs	IIb C	-	-
	Varfarina (2,0 a 3,0)	I B	I B	I C
Ritmo sinusal mitral (6 primeiros meses)	NOACs	III	-	-
	Varfarina (2,0 a 3,0)	IIb C	IIa B-NR	IIa C
Ritmo sinusal aórtica (6 primeiros meses)	NOACs	III	-	-
	Varfarina (2,0 a 3,0)	IIb B	IIa B-NR	IIb C
	AAS	IIb C	-	IIb C
Ritmo sinusal mitral (>6 meses)	NOACs	III	-	-
	Varfarina (2,0 a 3,0)	III	-	-
	AAS	III	IIa B-NR	-
TAVI em fibrilação atrial	NOACs	IIb C	-	-
	Varfarina	I B	IIb B-NR	-
	AAS + Clopidogrel	IIb C	IIb C	-
TAVI ritmo sinusal (3 primeiros meses)	NOACs	-	-	-
	Varfarina	-	IIb B-NR	-
	AAS + Clopidogrel	III	IIb C	-

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology
NOACs: Anticoagulantes não antagonistas da vitamina K; AAS: Ácido acetilsalicílico

Faixa terapêutica para anticoagulação adequada com antagonistas da vitamina K segundo a diretriz brasileira de valvopatias

Condição clínica	Posição	RNI	Classe
Fibrilação atrial + válvula nativa	Mitral/Aórtica	2,0 a 3,0	I
Fibrilação atrial + prótese biológica	Mitral/Aórtica	2,0 a 3,0	I
Ritmo sinusal + Prótese mecânica	Aórtica	2,0 a 3,0	I
Ritmo sinusal + Prótese mecânica	Mitral	2,5 a 3,5	I
Fibrilação atrial + Prótese mecânica	Mitral/Aórtica	2,5 a 3,5	I

RNI: Relação Normalizada Internacional

Literatura recomendada:

1 - Tarasoutchi F et al, Arq. Bras. Card., Volume 109, Nº 6, Supl. 2, Dezembro 2017

2 - Nishimura RA 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 Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;11;70(2):252-289.

3 - Paulus Kirchhof et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J (2016) 37 (38): 2893-2962.