

Fatores na Decisão entre os Novos e os Tradicionais Anticoagulantes Orais na Prevenção de Embolia em Pacientes com Fibrilação Atrial

Factors in Deciding between Novel and Traditional Oral Anticoagulants to Prevent Embolism in Atrial Fibrillation Patients

Maurício Scanavacca e Francisco Darrieux

Unidade de Arritmias Cardíacas – InCor – HC – FMUSP, São Paulo, SP – Brasil

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica e com perspectiva de prevalência crescente nas próximas décadas. Sua ocorrência implica em redução da qualidade de vida e em aumento da mortalidade, devido principalmente ao acidente vascular cerebral (AVC) e ao tromboembolismo (TE) sistêmico. O AVC oriundo da FA apresenta maior risco de complicações graves, como incapacidade permanente e hospitalização prolongada, quando comparado ao de outras etiologias.¹⁻³

A partir de sua descoberta há mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K (VitK) tornaram-se o tratamento mais efetivo na prevenção do AVC e TE nos pacientes com FA. Entretanto, devido ao risco de complicações hemorrágicas, apenas pacientes com FA persistente considerados de muito alto risco, com acidente embólico prévio, portadores de próteses valvares mecânicas e aqueles que se submetiam a cardioversão elétrica recebiam esse tratamento numa fase inicial. Entre as décadas de 80 e 90 foram realizados os principais estudos clínicos controlados que determinaram a importância da prevenção do AVC na FA não valvar e deram o suporte científico para seu uso clínico atual. Foi demonstrado de forma indiscutível o maior benefício dos antagonistas da VitK em relação ao placebo (em média 64% de redução de risco relativo) e o papel modesto ou até ausente do ácido acetilsalicílico na prevenção de AVC nessa população.⁴

Apesar dessas evidências, o uso clínico dos antagonistas da VitK continuou muito limitado ao longo dos anos subsequentes, devido à sua complexa farmacocinética e farmacodinâmica. Interações medicamentosas indesejáveis e sua estreita janela terapêutica (limite entre eficácia na prevenção de embolia e o risco de sangramento) são as principais limitações para seu uso e motivo para a necessidade de monitorização frequente do nível de anticoagulação.⁵⁻⁷

Por outro lado, os avanços do conhecimento dos fatores de risco para formação de trombo atrial e embolia relacionados

a FA e do risco de sangramento pelos antagonistas da VitK motivaram o desenvolvimento de novas estratégias baseadas na relação risco-benefício do uso dos anticoagulantes na prevenção do AVC.⁸⁻¹¹ Os principais escores de risco utilizados atualmente são o CHA₂DS₂-VASc, para embolia, e o HASBLED, para sangramento. O balanço entre os dois escores tem facilitado a utilização de anticoagulantes. Apesar disso, os antagonistas da VitK mantiveram-se subutilizados na prática clínica. Estudos de mundo real demonstraram que apenas 50% dos pacientes com indicação para o seu uso recebiam recomendação médica e somente cerca de 50% desses (especialmente no Brasil) tinham os controles de INR adequados.¹²⁻¹⁴

Objetivando um perfil de maior segurança, com menores interações medicamentosas e alimentares, foram desenvolvidos os anticoagulantes orais não antagonistas da VitK, os “novos anticoagulantes orais” (NACOs). A dabigatrana, um inibidor direto da trombina, foi o primeiro NACO registrado e aprovado pelas principais agências regulatórias mundiais, a partir dos resultados do estudo RE-LY em 2009.¹⁵ Subsequentemente, foram desenvolvidos NACOs da família dos inibidores do fator X ativado, sendo também aprovados para uso clínico pelas principais agências reguladoras mundiais após a publicação dos estudos ROCKET-AF (rivaroxabana),¹⁶ ARISTOTLE (apixabana)¹⁷ e, mais recentemente, do estudo ENGAGE (edoxabana).¹⁸

Considerando a elevada eficácia da varfarina em relação ao placebo e ao ácido acetilsalicílico na prevenção de fenômenos TE, esses quatro estudos foram delineados para a hipótese de não inferioridade. De um modo geral, os resultados obtidos com grande número de pacientes (cerca de 70 mil) demonstraram que os NACOs são no mínimo não inferiores à varfarina no critério de eficácia. Por outro lado, não foi possível estabelecer uma comparação inequívoca entre os diferentes NACOs, visto que os estudos não são exatamente idênticos. Na análise indireta, a dabigatrana na dose de 150 mg, duas vezes ao dia, e a apixabana na dose de 5 mg, duas vezes ao dia, destacaram-se demonstrando superioridade em relação à varfarina na redução do AVC total. No critério de segurança, todos os NACOs foram superiores à varfarina na redução do AVC hemorrágico e das hemorragias com risco de morte. Já a rivaroxabana e a edoxabana destacaram-se pela comodidade posológica, com apenas uma tomada diária. Com base nesses estudos clínicos, a Diretriz Europeia de Cardiologia recomenda qualquer um dos NACOs (dabigatrana, apixabana ou rivaroxabana) como alternativa aos antagonistas da VitK nos pacientes com FA não valvar.¹⁹ A Diretriz Americana recomenda os

Palavras-chave

Anticoagulantes; Prevenção; Fibrilação Atrial; Embolia e Trombose; Acidente Vascular Cerebral.

Correspondência: Mauricio Scanavacca •

Unidade de Arritmias Cardíacas do InCor – HC – FMUSP
AV. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, Pinheiros, SP – Brasil
E-mail: mauricio.scanavacca@incor.usp

DOI: 10.5935/abc.20160010

antagonistas da VitK como classe IA e os demais NACOs (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana) como classe IB para pacientes com FA não valvar e fatores de risco para AVC e embolia sistêmica.²⁰

As observações de mundo real têm reproduzido os estudos clínicos iniciais, reiterando que os NACOs são alternativa efetiva para a prevenção do AVC/TE nos pacientes portadores de FA,²¹ tendo sido também recomendados pela diretriz de anticoagulação da Sociedade Brasileira de Cardiologia.²² Essa maior disponibilidade de escolha, entretanto, gera um natural questionamento sobre o papel atual dos antagonistas da VitK. Dois aspectos têm determinado a seleção dos anticoagulantes nessa fase de transição em que os clínicos passam a adquirir experiência com os novos medicamentos e os comparam com os tradicionalmente utilizados: 1) questões técnicas, relacionadas a eficácia e segurança do medicamento; e 2) a disponibilidade dos pacientes e dos serviços de saúde custearem o seu tratamento.

Na questão técnica, pesam a favor da varfarina: 1) único fármaco com demonstrada eficácia nos pacientes com estenose mitral, portadores de próteses valvares metálicas e com insuficiência renal; 2) maior experiência ao longo das décadas (50 anos de utilização); 3) o médico tem a percepção da efetividade ou risco do tratamento pelo controle do INR; 4) facilidade de manutenção do tratamento pelo baixo custo do medicamento; 5) possibilidade de atenuação do efeito pela administração de vitK ou hemoderivados; e 6) efeito terapêutico prolongado, de modo que o esquecimento de uma dose habitualmente não interfere na sua atividade terapêutica. Com relação aos NACOs, os aspectos técnicos que pesam a seu favor são: 1) efeito anticoagulante com início e término rápidos; 2) geralmente não precisam de transição com heparina de baixo peso molecular; 3) baixa interação medicamentosa; 4) ausência de interação alimentar; 5) redução importante do risco de acidente hemorrágico cerebral; e 6) menor necessidade de controles laboratoriais periódicos (embora o controle da anticoagulação não seja recomendado, ainda é necessária a monitorização regular da função renal).

Ainda existem algumas áreas de incerteza na utilização e indicação dos NACOs, como nos procedimentos de cardioversão, ablação e seu uso no contexto da doença coronariana aguda, nas intervenções com implante de *stents* metálicos e farmacológicos. Nas cardioversões da FA, os subestudos RE-LY, ARISTOTLE e ROCKET-AF mostraram efetividade semelhante entre os NOACs e os inibidores da VitK, observações confirmadas pelo estudo X-Vert que randomizou a rivaroxabana e antagonistas da VitK no cenário da cardioversão da FA.²³ No caso da ablação da FA, estudos isolados têm demonstrado, de um modo geral, que

os NACOs são eficazes e seguros, porém esses resultados dependem do tipo de protocolo utilizado. Novos estudos estão em andamento para definir a melhor estratégia para os pacientes nessa condição.

Já naqueles com FA no contexto da doença coronariana aguda, recente ou durante intervenções hemodinâmicas, ainda estão sendo esperados estudos prospectivos com os NACOs. As sub-análises dos estudos multicêntricos prévios ainda não autorizam o uso irrestrito dos NACOs nesses pacientes, sendo a varfarina o fármaco mais estudado, em combinação dupla ou tripla com os antiagregantes plaquetários. No entanto, já existem “recomendações” para o uso precoce dos NACOs na menor dose estudada (rivaroxabana 15 mg uma vez ao dia, dabigatrana 110 mg duas vezes ao dia ou apixabana 2,5 mg duas vezes ao dia) em associação ao antiagregante plaquetário, com preferência pelo clopidogrel.¹⁹ Os futuros resultados dos estudos conduzidos com essa finalidade irão reforçar ou não essas orientações atuais.

Um aspecto muito importante para incorporação dos NACOs é o custo do medicamento, muito superior aos dos antagonistas da VitK. Esse aspecto tem implicações clínicas relevantes, pois a sua suspensão, mesmo que transitória, coloca o paciente em risco de eventos embólicos pela perda rápida dos seus efeitos anticoagulantes e pela possibilidade de hipercoagulabilidade paradoxal. No âmbito social, grande parte dos pacientes tratados em hospitais públicos recebem os antagonistas da VitK. A incorporação dos novos anticoagulantes deve promover um impacto significativo no orçamento desses hospitais.^{24,25} Portanto, são necessários estudos brasileiros avaliando as necessidades locais e o impacto clínico e financeiro da introdução dessas novas estratégias terapêuticas nos pacientes com FA. É importante também salientar que enquanto essa relação de custo/efetividade não for esclarecida, a prevenção de embolia na FA com uso de antagonistas da VitK é um tratamento consagrado e que a manutenção do INR na faixa terapêutica promove níveis de eficácia superponíveis aos NACOs.

Concluindo, o conhecimento adquirido com o manuseio dos antagonistas da VitK ao longo dos anos permite-nos vislumbrar um horizonte de oportunidades para utilização dos NACOs no aperfeiçoamento da prevenção de fenômenos TE em pacientes com FA. O conforto proporcionado pelos NACOs, pela não necessidade de monitorização do nível de anticoagulação, entretanto, não deve ser confundido com a não necessidade de fármaco-vigilância e de atenção periódica ao paciente como um todo. Mais estudos clínicos realizados em nosso meio são necessários para que se reconheçam os perfis de pacientes mais favoráveis a cada um desses novos medicamentos, levando-se em conta uma boa relação de custo/efetividade.

Referências

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Atrial Fibrillation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
2. Almeida ED, Guimarães RB, Stephan LS, Medeiros AK, Foltz K, Santana RT, et al. Clinical differences between subtypes of atrial fibrillation and flutter: cross-sectional registry of 407 patients. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):3-10.
3. Ferreira C, Providência R, Ferreira MJ, Gonçalves LM. Atrial fibrillation and non-cardiovascular diseases: a systematic review. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(5):519-26.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
5. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):549-54.
6. Oliveira LH, Mallmann FB, Botelho FN, Paul LC, Gianotto M, Abt Rde B, et al. Cross-sectional study of treatment strategies on atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(3):195-202.
7. van der Sand CR, Leiria TL, Kalil RA. Assessment of the adherence of cardiologists to guidelines for the treatment of atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(2):127-33.
8. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
9. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80.
10. Santos C, Pereira T, Conde J. CHADS2 score in predicting cerebrovascular events: a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):294-301.
11. Lavitola P de L, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M. Bleeding during oral anticoagulant therapy: warning against a greater hazard. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):174-9.
12. Fornari LS, Calderaro D, Nassar IB, Lauretti C, Nakamura L, Bagnatori R, et al. Misuse of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients: frequent, pervasive and persistent. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(1):65-71.
13. Gamra H, Murin J, Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Brette S, Steg PG; Realise AF investigators. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the international Realise AF survey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(2):77-87.
14. Mendes Fde S, Atié J, Garcia MI, Gripp Ede A, Sousa AS, Feijó LA, et al. Atrial fibrillation in decompensated heart failure: associated factors and in-hospital outcome. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(4):315-22.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
18. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010;160(4):635-41.
19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2094-106.
20. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
21. Larsen TB, Potpara T, Dagres N, Proclemer A, Sciarrafia E, Blomström-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Preference for oral anticoagulation therapy for patients with atrial fibrillation in Europe in different clinical situations: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2015;17(5):819-24.
22. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum A Jr, Marques AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3 Suppl 3):1-95.
23. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-55.
24. Kountz DS, Shaya FT, Gradman AH, Puckrein GA, Kim MH, Wilbanks J, et al. A call for appropriate evidence and outcomes-based use and measurement of anticoagulation for atrial fibrillation: moving the population towards improved health via multiple stakeholders. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(11):1034-8.
25. Janzic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconomics*. 2015;3(4):395-408.