

O USO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS NA FIBRILAÇÃO ATRIAL

THE USE OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN ATRIAL FIBRILLATION

Samantha Lima dos Santos Carvalho,* Rovanda Sena,** Renata Jales Barreto,* Ciça Penedo,* Tatiane de Oliveira Farias.*

Resumo

A fibrilação atrial é a alteração do ritmo cardíaco mais comum na população, associada a aumento da morbimortalidade, degeneração da função sistólica, eventos tromboembólicos e déficit de cognição. É uma taquiarritmia supraventricular não dependente do nó atrioventricular, ocorrendo ativação atrial caótica não coordenada, com deterioração da função ventricular. A terapia antitrombótica com cumarínicos, atualmente, tem sido a principal estratégia de prevenção do acidente vascular cerebral isquêmico. No entanto, essas drogas não são ideais e apresentam vários efeitos adversos, que dificultam a aderência e a eficácia terapêutica, limitando seu uso em um grande número de pacientes. O objetivo desta revisão é descrever os novos anticoagulantes, as evidências de benefícios e peculiaridades do seu uso nos principais estudos, vistos como promessas de uma nova abordagem da prevenção de eventos tromboembólicos nos pacientes com fibrilação atrial.

Palavras-chave: Fibrilação atrial;¹ Tromboembolismo;² Anticoagulantes.³

Abstract

Atrial fibrillation is the most common heart alteration in the population associated with increased morbidity and mortality, systolic function deterioration, thromboembolic events and cognition deficit. It is a supraventricular tachyarrhythmia non-dependent of the atrioventricular node, where chaotic uncoordinated atrial activation with ventricular function deterioration occurs. Antithrombotic therapy with coumarin, currently has been the main strategy for ischemic stroke prevention. However, these drugs are not ideal and have several adverse effects that hinder adherence and therapeutic efficacy, limiting its use in a large number of patients. This review aims to describe the new anticoagulants, the evidence of benefits and its peculiarities presented in major studies, seen as promises of a new approach to prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation.

Keywords: Atrial fibrillation; Thromboembolism; Anticoagulants.

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e incapacidade em indivíduos adultos no Brasil e no mundo. A prevalência da fibrilação atrial na população

geral varia entre 0,95 e 2% e cresce significativamente com o envelhecimento, chegando a 17,5% nos octogenários. A incidência varia aproximadamente de 1,1/1.000 doentes aos 50 anos a 20,7/1.000 doentes com mais de 80 anos de idade.¹ A prevalência e a incidência

*Médica residente de Cardiologia do HUGV.

**Médica cardiologista do Hospital Universitário Francisca Mendes, responsável pelo Ambulatório de Anticoagulação.

têm aumentado com o passar dos anos. Vários fatores estão associados à gênese da fibrilação atrial: ativação de fibroblastos, deposição de tecido conjuntivo e a fibrose atrial. Surgimento de potenciais de ação espontâneos, além de microcircuitos de reentrada com desorganização da atividade contrátil do átrio.^{2,3} Tendo em vista essa patogênese multifatorial, várias condições estão associadas, por vezes com relação de causa e efeito, mas também com interseção entre fatores de risco. São exemplos a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca, a valvopatia mitral reumática, a insuficiência coronariana, entre outros.

Uma das principais consequências após o estabelecimento da fibrilação é a dilatação atrial que causa turbulência e estagnação sanguínea, sobretudo nos apêndices atriais, predispondo a formação de trombos fracamente aderidos à parede atrial. Esses trombos facilmente se transformam em êmbolos sistêmicos ao se desprenderem do átrio e, com frequência, acabam impactando o território vascular cerebral. O acidente vascular cerebral é a manifestação mais frequente dos fenômenos tromboembólicos associados à fibrilação atrial, podendo ocorrer espontaneamente ou no procedimento de cardioversão, independentemente de sua forma de apresentação.⁴ A fibrilação atrial tem sido responsável por mais de 50% dos fenômenos tromboembólicos sistêmicos de origem cardíaca, daí a importância do uso de anticoagulantes como forma de prevenção primária. A maior preocupação com a anticoagulação é a ocorrência de sangramentos maiores, incluindo os que necessitam de hospitalização, transfusão, cirurgia ou aqueles que envolvam localizações anatômicas mais sensíveis, sendo o sangramento intracraniano o evento mais grave. Portanto, é de extrema importância a estratificação de risco para tal complicação, bem como a escolha adequada da medicação anticoagulante a ser utilizada, levando em consideração sempre o risco-benefício e poder aquisitivo dos pacientes.

Esta revisão irá abordar os mecanismos envolvidos da cascata da coagulação, a estratificação de risco para tromboembolismo dos pacientes com fibrilação atrial com indicação

para anticoagulação, a avaliação do risco de sangramentos e a utilização dos anticoagulantes orais com ênfase a uma discussão sobre as novas classes de medicamentos que estão sendo utilizadas atualmente.

Revisão da Literatura

O conhecimento atual sobre o sistema de coagulação baseia-se nas observações realizadas em meados do século 19, época em que surgiram os primeiros estudos sobre o mecanismo fisiológico da coagulação sanguínea. Em 1964, MacFarlane propôs a hipótese da “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação sanguínea, dessa forma o sistema de coagulação consiste em uma série de reações coordenadas e em cascata, envolvendo proteínas plasmáticas específicas e células sanguíneas, que culminam na formação de um coágulo insolúvel.⁵ Considerando o papel fundamental na formação do trombo, muitas estratégias para prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos vêm se concentrando na inibição da geração de trombina ou no bloqueio de sua atividade. Assim, destacam-se três principais vias inibitórias da coagulação: via anticoagulante da proteína C, inibidor da via do fator tecidual e antitrombina. Antagonistas da vitamina K (varfarina) e heparina vêm sendo clinicamente utilizados há quase 50 anos, sendo inequívoca sua eficácia no tratamento e na prevenção do tromboembolismo.⁶ Virchow descreveu, há cerca de 150 anos, três condições que contribuem para a formação de trombos: anormalidades do fluxo sanguíneo (estase), lesão endotelial e hipercoagulabilidade. A estase sanguínea nos átrios é decorrente da falta de contração efetiva por um aumento da cavidade e restrição da velocidade de fluxo sanguíneo. A fibrilação atrial, tanto paroxística quanto crônica, confere ao organismo um estado de hipercoagulabilidade, independente de qualquer outro fator ou característica do indivíduo.

O acidente vascular cerebral é a complicação mais frequente e uma das mais temidas pelo grande potencial para incapacidades permanentes. Cerca de 30% podem ser atribuídos como consequência da fibrilação atrial, sobretudo na idade avançada. A incidência de fibrilação atrial

em indivíduos maiores de 70 anos pode chegar a 10%.^{7,8}

Antes da década de 1990, as evidências relacionadas à terapia antitrombótica só haviam sido verificadas em pacientes com valvopatia reumática, com próteses valvares metálicas ou que haviam apresentado episódio de acidente vascular cerebral. No caso dos pacientes com fibrilação atrial não valvar, cinco estudos demonstraram o impacto da anticoagulação nas taxas de ocorrência de tromboembolismo (BAATAF, SPINAF, AFASAK, CAFA e SPAF), com redução variando de 67 a 86%. Mesmo sendo evidente o impacto na redução do tromboembolismo, a anticoagulação aumenta a ocorrência de sangramentos, e os pacientes que se beneficiariam do tratamento eram os que também tinham maior risco de hemorragia.^{9,10} Consequentemente os escores de risco

começaram a ser sugeridos para selecionar os pacientes que obteriam real benefício com a terapia de anticoagulação, aumentando a especificidade da indicação. O escore CHADS2 se baseia em um sistema de pontuação para cada fator de risco presente, sendo conferidos dois pontos à história do evento tromboembólico prévio e um ponto aos demais fatores de risco, pois o primeiro adiciona risco de modo proporcional à presença de dois outros fatores. Observou-se a necessidade de se contemplar novos fatores de risco (idade e doença arterial), sendo proposto o escore CHA2DS2-VASC. As diretrizes mais recentes de fibrilação atrial não recomendam o uso de um escore em particular. No entanto, recomendam terapia antitrombótica em todos os pacientes com fibrilação atrial, exceto naqueles com fibrilação atrial isolada ou com contraindicações,¹¹ (Tabelas 1 e 2).

CHA2DS2VASCe	SCORE
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA OU FE <= 40%	1
HIPERTENSÃO	1
IDADE > = 75 ANOS	2
DIABETES	1
AVC/AIT OU TROMBOEMBOLISMO	2
DOENÇA VASCULAR	1
IDADE 65-74 ANOS	1
	1

Tabela 1: Pontuação e taxa ajustada de acidente vascular cerebral

CHADS2	ESCORE
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	1
HIPERTENSÃO	1
IDADE > 75 ANOS	1
DIABETES	1
AVC OU AIT	2

Tabela 2: Escore de Predição de eventos cerebrovasculares

A escolha do tipo de terapia antitrombótica deve se basear nos riscos absolutos de tromboembolismo e de sangramento. Indica-se anticoagulação também em todos os pacientes com próteses valvares metálicas e naqueles que não a possuem, na presença de fatores de alto risco para tromboembolismo (estenose mitral e antecedente de tromboembolismo).¹²

A maior preocupação com a anticoagulação é a ocorrência de sangramentos maiores. A varfarina é uma das principais drogas causadoras de efeitos adversos. Em 2010, Pisters et. al. propuseram um escore chamado HAS-BLED, baseado em informações facilmente retiradas da história clínica e que poderiam ser rotineiramente avaliadas¹³ (Tabela 3).

	Características clínicas	Pontos
H	Hipertensão	1
A	Função renal e hepática anormal (1 ponto cada)	1 ou 2
S	AVC	1
B	Sangramento	1
L	INR variável	1
E	Idade > 65 anos	1
D	Drogas ou alcoolismo (1 ponto cada)	1 ou 2
		Máximo Pontos 9

Tabela 3: Escore de HAS-BLED

1.1 Antagonistas da vitamina K (cumarínicos)

A varfarina é um anticoagulante oral antagonista da vitamina K capaz de reduzir o risco de acidente vascular cerebral em aproximadamente 60 a 70% em comparação com o placebo, e em 40% quando comparados à aspirina, sendo recomendado para aqueles pacientes com risco moderado a alto de fenômenos tromboembólicos. Apesar da sua eficácia bem definida, a varfarina apresenta algumas limitações, como início e término de ação lentos, reduzida janela terapêutica e metabolismo influenciado por dieta, medicamentos e polimorfismos genéticos.¹⁴ Em razão da variabilidade do efeito anticoagulante, seu uso requer monitorização por meio do INR e ajustes frequentes da dose para assegurar sua eficácia e segurança. Essas limitações explicam o motivo pelo qual apenas metade dos

pacientes com indicação para anticoagulação faz uso da varfarina. Entre os pacientes em vigência de terapia anticoagulante, o INR está fora da janela terapêutica, quase 30 a 50% do tempo, levando a maiores índices de fenômenos tromboembólicos, maior número de internações e risco aumentado de óbito.¹⁵ Infelizmente, os pacientes de maior risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial e, por conseguinte, dos fenômenos tromboembólicos relacionados são os que apresentam cardiopatia de base e os hipertensos entre 65 e 70 anos de idade, em que a terapia antitrombótica acarreta risco aumentado de sangramento. Apesar das controvérsias por muitos anos, atualmente existe consenso na utilização da terapêutica anticoagulante na fibrilação atrial diante dos resultados demonstrados nos grandes ensaios clínicos. A taxa de acidente vascular encefálico

foi significativamente reduzida com a varfarina (de 4,5%/ano para 1,4%/ano), embora o impacto dessa redução seja atenuado pelo maior risco de sangramento na população mais idosa (> 75 anos). De modo geral, esses estudos de prevenção primária (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF) demonstraram que a varfarina levou à diminuição do risco de embolia em 68%, sem elevar o risco de sangramento. Os pacientes < 65 anos de idade sem cardiopatia ou história de hipertensão, eventos cerebrovasculares ou diabetes melito, estão sob o risco baixo, não havendo diferença significativa entre o uso de cumarínicos ou aspirina nesse grupo específico. Assim, o benefício da anticoagulação para prevenção de eventos tromboembólicos deve ser avaliado com o risco de hemorragias maiores, em especial a hemorragia cerebral. O risco de hemorragias maiores relaciona-se com a idade, a intensidade da anticoagulação e a flutuação do INR.

Nos últimos 50 anos, os antagonistas da vitamina K, assim como a varfarina, eram os únicos agentes anticoagulantes orais aprovados para uso em longo prazo, embora apresentem grandes limitações. Esses agentes apresentam início e término de ação lentos e efeito anticoagulante imprevisível em razão de múltiplas interações com medicamentos, alimentação e polimorfismos genéticos.

1.2 Novos anticoagulantes orais

1.2.1 Ximelagatrana

A ximelagatrana é um anticoagulante oral lançado em meados de 2003 com a promessa de substituir a varfarina.¹⁶ Seu uso, inicialmente, foi indicado para três situações clínicas:

- a) Profilaxia primária de trombose venosa em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho na dosagem de 24 mg, 2 vezes/dia;
- b) Profilaxia secundária de trombose venosa profunda após o tratamento padrão do episódio agudo de trombose venosa profunda na dosagem de 24 mg 2 vezes/dia;
- c) Prevenção de complicações tromboembólicas

relacionadas à fibrilação atrial na dosagem de 36 mg 2 vezes/dia.

A ximelagatrana foi o primeiro membro da classe dos inibidores orais diretos da trombina. É rapidamente absorvida no intestino delgado, com biodisponibilidade oral de 20% e pouca interação com alimentos. Sua excreção se dá predominantemente pela urina e não necessita de monitorização nem dispõe de antídoto.¹⁷ Dois grandes ensaios clínicos, SPORTIF III e SPORTIF IV, compararam a segurança e eficácia da ximelagatrana (em dose fixa de 36 mg 2 vezes/dia) com a varfarina (em dose ajustada para manutenção de RNI entre 2-3) em pacientes com fibrilação atrial sem valvopatia e com pelo menos um fator de risco para acidente vascular cerebral. Os dois ensaios clínicos de não inferioridade demonstraram que a administração oral de ximelagatrana nas doses citadas, sem a necessidade de monitorização da coagulação ou ajuste de dose, foi tão eficaz quanto à terapia otimizada com varfarina para a prevenção de acidente vascular cerebral e eventos embólicos sistêmicos com menor taxa de sangramento.

Em agosto de 2004, o FDA proibiu a comercialização da ximelagatrana no mercado norte-americano pelas altas taxas de elevação dos níveis séricos de transaminases em aproximadamente 5 a 6% dos pacientes em uso regular da medicação.¹⁸ Essa reação foi mais comumente identificada entre o primeiro e o sexto mês de uso, entretanto sua gravidade e incidência aumentavam com o tempo de uso. A partir desse momento, a busca por novas drogas tinha um novo desafio - reduzir ou eliminar o risco de toxicidade hepática.

1.2.2 Dabigatrana

A dabigatrana é um anticoagulante oral, de nova geração, inibidor competitivo direto da trombina. Inicialmente, era usado na prevenção e no tratamento de trombose arterial e venosa (em cirurgias ortopédicas ou tratamento de trombose aguda).¹⁹ Recentemente, foi aprovada para profilaxia de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial pelo FDA e Health Canada em outubro de 2010, e reafirmada em

publicação da AHA em 2012 como alternativa à varfarina. É a pró-droga do componente ativo dabigatrana que se liga diretamente à trombina de modo reversível, com alta afinidade e especificidade. Inibidores diretos da trombina têm potencial vantagem em relação aos indiretos, como heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular.²⁰ Os inibidores indiretos têm a capacidade limitada para inibir o complexo fibrina-trombina e trombina livre de forma efetiva, impedindo a progressão do trombo. Possui meia-vida entre 12 e 14 horas em pacientes com função renal preservada, sendo prescrito em duas tomadas diárias. A absorção não é afetada pela coadministração do inibidor de bomba de prótons. Da mesma forma, não apresenta variações com a dieta. Possui excreção renal de 80 e 20% hepática.²¹ Não interfere no citocromo P450, porém é substrato para transportadores de glicoproteína P presentes, sobretudo, nos rins e intestino, e, se administrada em conjunto com inibidores desse transporte, o efluxo da pró-droga é diminuído, o que aumenta os níveis séricos da dabigatrana. Não há antídoto específico para a dabigatrana. Em vigência de sangramentos, além das medidas habituais, é importante lembrar que a diurese efetiva deve ser mantida porque a excreção da droga é predominantemente renal. A diálise consegue remover 62% da droga após 2 horas e 68% após 4 horas. É contraindicada em pacientes com clearance de creatinina menor que 15 ml/min.²²

O estudo RE-LY, publicado em 2009, foi o primeiro estudo randomizado a demonstrar a existência de um anticoagulante oral mais eficaz que a varfarina.²³ O desfecho primário para acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico) ou embolia sistêmica foi de 1,5%, 1,1% e 1,7% por ano com dabigatrana 110 mg, dabigatrana 150 mg e varfarina, respectivamente. As taxas diferem, sobretudo, nos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. A dabigatrana 150 mg mostrou-se significativamente mais eficaz que a varfarina, com 34% de redução dos eventos e sem aumento de sangramentos graves. A dabigatrana 110 mg não foi inferior à varfarina e, nessa dose, houve redução de 20% dos sangramentos graves. As taxas de acidente vascular cerebral hemorrágico foram significativamente mais baixas com

dabigatrana, independentemente da dose, em relação à varfarina. No entanto, dabigatrana 150 mg aumentou a incidência de sangramentos gastrintestinais comparativamente à varfarina. Também foi apresentada como uma alternativa eficaz à varfarina para cardioversão em análise retrospectiva dos pacientes do estudo RE-LY submetidos ao procedimento. Quando se enfoca a relação entre o uso da dabigatrana e a função renal, o FDA e o ACC recomendam o uso na dose de 150 mg 2 vezes/dia em pacientes com função renal preservada e 75 mg 2 vezes/dia para pacientes com função renal deprimida, estabelecida por propriedades farmacocinéticas, pois não foi testada no RE-LY. Também não foi testada em portadores de próteses valvares, fato que ainda bloqueia seu uso nesses pacientes. Ainda são desconhecidos os efeitos em longo prazo (dois anos foi a duração do RE-LY) do inibidor da trombina, uma vez que ela tem papel importante não só na coagulação como também na resposta imunológica, na infecção, na função endotelial, no crescimento de tumor e na angiogênese.²⁴ Essa segurança será avaliada no RELY-ABLE e o resultado da eficácia na síndrome coronária está sendo analisado no RE-DEEM.

1.2.3 Apixabana

É um inibidor direto e seletivo do fator Xa, administrada por via oral, é uma medicação rapidamente absorvida, com pico plasmático alcançado em três horas, com a biodisponibilidade > 50% e meia-vida de 12 horas, apresentando eliminação fecal (predominante) e renal.²⁵ O estudo AVERROES, publicado em 2010, foi um estudo multicêntrico e duplo-cego que incluiu 5.599 pacientes de 36 países. Os pacientes selecionados apresentavam risco aumentado para acidente vascular cerebral, mas também contraindicação para uso de varfarina. Pelo fato de o tratamento com aspirina para esses pacientes ser indicado, pela contraindicação ao uso de inibidores de vitamina K, o estudo comparou o uso da vitamina K e da apixabana em relação aos desfechos. O desfecho primário de eficácia analisado foi a ocorrência de acidente vascular cerebral ou tromboembolismo sistêmico, e o desfecho primário de segurança foi a ocorrência de

sangramento maior, definido como sangramento clinicamente evidente associado à queda de hemoglobina sérica ≥ 2 g/dL em um período de 24h, transfusão de dois ou mais concentrados de hemácias, sangramento em local crítico ou quando fatal.²⁶ Outros desfechos de interesse incluíram taxas de ocorrência de infarto agudo do miocárdio, de morte por causas vasculares e de morte por qualquer causa. Os pacientes deveriam ter idade ≥ 50 anos e fibrilação atrial documentada nos seis meses anteriores à inclusão, ou eletrocardiograma de 12 derivações no dia da randomização. Deveriam apresentar também alguns fatores de risco para tromboembolismo. Os pacientes foram randomizados para receber apixabana na dose de 5 mg 2 vezes/dia e aspirina na dose de 81 mg/dia a 324 mg/dia. O estudo foi interrompido antes da data prevista para seu término em razão do claro benefício em favor da apixabana (tempo total de 1,1 ano). A taxa de ocorrência do evento primário foi de 1,6% ao ano no grupo da apixabana e de 3,5% para o grupo da aspirina. Os autores concluíram que para pacientes com fibrilação atrial não valvar com risco de tromboembolismo, mas com contraindicação ao uso de inibidores da vitamina K, o uso da apixabana é superior ao uso da aspirina em prevenção de episódios tromboembólicos sem maior risco de sangramento ou mortalidade.²⁷

O ARISTOTLE, publicado em agosto de 2011 por Granger et. al., foi um estudo que randomizou 18.201 pacientes para tratamento com apixabana ou varfarina em dose ajustada. O objetivo primário foi testar a não inferioridade da apixabana em relação à varfarina no que diz respeito ao desfecho primário avaliado, e o objetivo secundário, avaliar a superioridade quanto ao desfecho primário e às ocorrências de sangramentos maiores e morte por todas as causas. O desfecho primário foi a taxa de ocorrência de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, tendo como desfecho secundário a morte por qualquer causa. Os pacientes incluídos tinham fibrilação atrial e fatores de risco para tromboembolismo. A apixabana mostrou-se superior à varfarina também nesse estudo, causou menos sangramento e resultou em menor mortalidade.^{28,29}

1.2.4 Rivaroxabana

É um inibidor do fator Xa da cascata de coagulação, de onde convergem a via extrínseca e a intrínseca. É uma inibição competitiva e dose - dependente. É quase completamente absorvida após administração oral e atinge o pico de concentração plasmática três horas após administração. Sua absorção não sofre interferência de alimentos, tendo biodisponibilidade de 80% após administração oral. Por ser muito pouco solúvel em água, circula ligada a albumina. A metabolização de dois terços da dose é feita no fígado pela enzima CYP3A4, e a administração conjunta de fármacos que utilizam essa via de metabolização pode aumentar sua biodisponibilidade e causar sangramento. Um terço é eliminado por via biliar e outro terço pelos rins, o terço restante de forma inalterada na urina.^{30,31,32}

Os estudos RECORD 1, 2, 3 e 4 compararam a rivaroxabana à enoxaparina em diferentes doses e tempos diferentes de profilaxia na cirurgia de quadril. Todos demonstraram a superioridade da rivaroxabana nos desfechos primários de mortalidade e incidência de tromboembolismo venoso, sem aumentar o risco de sangramento.³³ No estudo ATLAS ACS-TIMI 46, a rivaroxabana, administrada durante seis meses, reduziu significativamente as taxas de morte, reinfarto e acidente vascular cerebral, quando comparada ao placebo, mas dobrou as taxas de sangramento de maneira dose - dependente. O ROCKET-AF é o primeiro grande estudo comparando a rivaroxabana à varfarina na profilaxia primária de acidente vascular cerebral em pacientes portadores de fibrilação atrial de etiologia não valvar. Foram incluídos 14.269 pacientes de 1.100 centros em 45 países para acompanhamento por 40 meses, a partir de junho de 2009. Todos os pacientes apresentavam fatores de risco para acidentes vascular cerebral e mais de 80% deles tinham escore CHADS > 2 . Foram excluídos os pacientes com clearance de creatinina < 30 ml/min. Os resultados iniciais demonstram que a rivaroxabana não é inferior à varfarina no desfecho primário de acidente vascular encefálico. No desfecho secundário de sangramento, não houve diferença entre os grupos no que se refere a sangramentos

maiores e menores. Houve maior incidência de sangramento intracraniano no grupo rivaroxabana quando comparado ao grupo varfarina. Entretanto, houve maior incidência de sangramento gastrointestinal com o uso do rivaroxabana. Em relação à gravidade dos sangramentos, houve menos sangramentos fatais ou graves no grupo que recebeu rivaroxabana. Um subestudo do ROCKET-AF analisou pacientes com disfunção renal moderada, dividindo-os em dois grupos, de acordo com o clearance de creatinina e comparando com a varfarina. O estudo demonstrou que independente da terapia empregada os pacientes com clearance entre 30 e 49 ml/min apresentaram maior risco de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica, mas não houve diferença entre os grupos nesses desfechos. Esses são os primeiros dados que demonstram que existe equivalência entre rivaroxabana e varfarina na proteção contra eventos tromboembólicos.

1.2.5 Endoxabana

É um anticoagulante ativo oral e inibidor direto do fator Xa. É rapidamente absorvido, atingindo concentração plasmática entre 1 e 3h após administração, com meia-vida de 9 e 11h. Possui duplo mecanismo de eliminação, cerca de um terço é eliminado por via renal e o restante é excretado pelas fezes.^{34,35,36} Em estudos fase II, a endoxabana foi avaliada para profilaxia de tromboembolismo em pacientes submetidos à artroplastia de quadril eletiva e prevenção de acidente vascular cerebral na fibrilação atrial. Está em andamento o estudo fase III ENGAGE AF-TIMI 48, que compara as duas doses de endoxabana (30 e 60 mg/dia) com varfarina para prevenção de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial e para início e tratamento a longo prazo de trombose venosa. Até o momento a endoxabana só havia sido testada no Japão (estudo fase II) para prevenção de trombose venosa, em que foi considerada eficaz, porém comparada ao esquema de enoxaparina japonês, que difere do esquema empregado no restante do mundo, uma vez que o protocolo japonês inicia enoxaparina mais tardiamente e em doses mais baixas.

Discussão

O uso de cumarínicos há mais de 50 anos vem combatendo e diminuindo o risco de fenômenos tromboembólicos associados à fibrilação atrial. Infelizmente, essas drogas apresentam um perfil tanto farmacocinético como farmacodinâmico inadequado para sua utilização em todos os pacientes, que permanecem fora da faixa terapêutica durante a maior parte do tempo, mesmo em centros especializados em anticoagulação. A estreita faixa terapêutica, a necessidade de controle do tempo de protrombina, a interação com outras drogas e alimentos, a posologia variável de acordo com o tempo de protrombina e o risco de sangramento, mesmo na faixa terapêutica, tornam-se limitações e geram medo e ansiedade quanto ao uso desses medicamentos; o que ocasiona um sobreuso de antiagregantes que pouco interferem no risco de fenômenos tromboembólicos. Comprovadamente, a proteção atribuída à aspirina é muito inferior à da coagulação, com risco de sangramento não desprezível. Já os pacientes que conseguem se manter com aderência e controle rigoroso no tratamento têm sua qualidade de vida diminuída pelas restrições impostas pelo uso de anticoagulantes. A busca por novas terapias tem sido incessante e essas opções, a partir de 2010, têm sido finalmente liberadas para uso clínico. Todos os estudos até o momento compararam cada um dos novos anticoagulantes à varfarina, não havendo ainda estudos com comparação direta entre eles.

Além da busca da superioridade em relação à varfarina, diversas medicações buscam também maior abrangência de uso na prática clínica, englobando pacientes com contraindicação à terapia com varfarina. Nessa linha de pesquisa, a apixabana foi a única substância colocada à prova em dois estudos. Todos os novos medicamentos apresentam perfil de segurança e eficácia semelhantes entre si e com não inferioridade em relação à varfarina. No caso da apixabana e rivaroxabana existe até uma discreta superioridade em relação à varfarina. Questões sobre o manuseio dessas drogas em situações especiais, como pré-operatórios e pacientes com necessidades de antiagregação

plaquetária única ou dupla associada, só poderão ser respondidas após seu uso na população geral. Grande parcela de pacientes ainda apresenta contra-indicações ao uso das novas substâncias por não existirem estudos de segurança e eficácia nesses casos específicos.

Do ponto de vista farmacocinético, as três novas drogas já testadas têm perfil muito semelhantes. Entretanto, a rivaroxabana leva vantagem por ser usada em dose única diária, o que facilita muito a aderência ao tratamento. Dabigatran, quando usado de forma crônica, se mostrou seguro nos pacientes submetidos à cardioversão, porém não há dados relativos à apixabana e rivaroxabana.

Conclusão

Descrita essa variedade de novas drogas anticoagulantes, torna-se imperativo a avaliação de custo efetividade na hora de decidir sobre a substituição do uso atual da varfarina. Estima-se que, para o paciente que se mantém > 70% do tempo dentro da faixa terapêutica, a troca da varfarina não é uma medida custo efetiva. Torna-se importante o emprego do escore CHADS e a individualização da decisão para cada paciente levando em consideração sempre as condições clínicas e socioeconômicas. Atentar para a decisão de quando contra-indicar a terapia baseada no escore de risco de sangramento. Quando se optar por terapia em pacientes de alto risco, manter INR o mais próximo de 2. Os fatores socioeconômicos são sempre os determinantes na decisão de se anticoagular. Esse novo arsenal terapêutico tende a aumentar e cabe aos médicos o desenvolvimento da experiência em relação ao uso, aos efeitos colaterais, à tolerabilidade e ao acesso ao medicamento em ambiente não controlado. Os fármacos disponíveis no Brasil, dabigatran e rivaroxabana, já têm recomendações de uso estabelecidas na diretriz de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes publicado recentemente, 2014, porém deve-se atentar à farmacovigilância e à inexistência de antídotos para essas drogas. Vale salientar que as novas drogas não foram testadas nos portadores de valvopatias, devendo-se limitar o uso nessa subpopulação, que necessita de evidências

adicionais, mantendo-se o uso dos cumarínicos ainda como única opção terapêutica. Somente o tempo dará as respostas desejadas, não cabendo no momento descartar o uso da varfarina, que durante mais de 50 anos se mostrou, dentro de suas limitações, eficaz em prevenir eventos tromboembólicos. Com o surgimento de antitrombóticos modernos, novos horizontes se abrem para que a abrangência da anticoagulação passe a ser indicada a todos os pacientes com risco, com taxas de proteção contra embolias cada vez maiores e com menores índices de sangramento.

Referências

1. Carroll K, Majeed A. Comorbidity associated with atrial fibrillation: a general practice-based-study. *Br J Gen Pract.* 2001; 51(472): 884-6, 889-91.
2. Macedo PG, Ferreira Neto E, Silva BT et. al. Anticoagulação oral em pacientes com fibrilação atrial: das diretrizes à prática clínica. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(1): 56-61.
3. Esmerio FG, Souza E, Leiria TL et. al. Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveis adequados. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(5): 549-54.
4. Moreira DAR, Habib RG, Andalaft R et. al. Abordagem clínica da fibrilação atrial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2008; 18(3): 205-20.
5. Colman RW. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
6. Leadley Jr RJ. Coagulation factor Xa inhibition: biological background and rationale. *Curr Top Med Chem.* 2001; 1: 151-159.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22: 983-988.
8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et. al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national

- implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001; 285(18): 2370-5.
9. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J et. al. Placebo controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation anticoagulation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet*. 1989; 1(8631): 175-9.
10. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M et. al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18(2): 349-55.
11. Lip GYH, Frison L, Halperin JL et. al. 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.
12. Bates SM, Weitz JI. The status of new anticoagulants. *Br J Haematol*. 2006; 134: 3-19.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et. al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138(5): 1093-100.
14. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, Nalysnyk L. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2004; 126: 1938-1945.
15. Murray M, Wild D, Reaney M. Exploring patient satisfaction with long-term warfarin for the treatment of atrial fibrillation. (Abstract 2245). *Blood*. 2005; 106.
16. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Horrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293: 690-698.
17. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1843-1853.
18. Olsson SB; Executive Steering Committee for the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 362(9397): 1691-8.
19. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kuth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Buller HR. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007; 370: 949-956.
20. Friedman RJ, Caprini JA, Comp PC, Davidson BL, Francis CW, Ginsberg J, Huo M, Lieberman JR, Muntz J, Raskob G, Clements ML, Hantel S, Schnee J. Dabigatran etexilate versus enoxaparin in preventing venous thromboembolism following total knee arthroplasty. (Abstract O-W-051). *J Thromb Haemost*. 2007; 5.
21. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 204S-233S.
22. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1028-1040.
23. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et. al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010; 376(9745): 975-83.
24. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et. al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term

- anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011; 123(21): 2363-72.
25. Luetttgen JM, Bozarth TA, Bozarth JM, Barbera FA, Lam PY, Quan ML, Pinto DJ, Wexler RR, Rendina AR, Knabb R. In vitro evaluation of apixaban, a novel, potent, selective and orally bioavailable Factor Xa inhibitor. (Abstract 4130). *Blood*. 2006; 108.
26. He K, He B, Grace JE, Xin B, Zhang D, Pinto DJ, Luetttgen JM, Knabb RM, Lam PY, Wexler RR, Humphreys WG, Shyu W. Preclinical pharmacokinetic and metabolism of apixaban, a potent and selective Factor Xa inhibitor. (Abstract 910). *Blood*. 2006; 108.
27. De Caterina R, Abbate R. The AVERROES study. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2011; 12 (9): 551-5.
28. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. A phase II randomized, double-blind, eight-arm, parallel-group, dose-response study of apixaban, a new oral Factor Xa inhibitor for the prevention of deep vein thrombosis in knee replacement surgery on behalf of the apixaban investigators. (Abstract 574). *Blood*. 2006; 108.
29. Mearns BM. Atrial fibrillation: ARISTOLE reveals superiority of apixaban over warfarin in patients with atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(43): 196-203.
30. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber S, Haas S, Huisman MV, Hull R, Kakkar AK, Misselwitz F. Treatment of acute, symptomatic, proximal deep vein thrombosis with the oral, direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939) - the ODIXa-DVT dose-ranging study. (Abstract). *Eur Heart J*. 2006; 27(suppl.): 761.
31. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban-an oral, direct Factor Xa inhibitor-are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol*, 2006; 46: 981-990.
32. Perzborn E, Roehrig S, Straub A et. al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(3): 376-81.
33. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost*. 2007, in press.
34. Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI et. al. Oral direct factor Xa inhibition with endoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement: a randomized double-blind dose response study. *Thromb Haemost*. 2010; 104(3): 642-9.
35. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I et. al. Randomized, parallel - group, multicenter, multinacional phase 2 study comparing endoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010; 104(3): 635-41.
36. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et. al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor endoxaban 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.