

# Atualização terapêutica

O objetivo desta seção é trazer ao leitor, de maneira crítica e prática, uma análise das opções terapêuticas disponíveis e dos mais recentes avanços terapêuticos em determinado campo. As atualizações serão elaboradas por especialistas nas diversas áreas da saúde que terão a oportunidade de compartilhar com o leitor sua experiência aliada às melhores evidências científicas.

Marcia Regina Pinho Makdisse

Editora da seção

## Novos anticoagulantes orais – parte I – Fibrilação atrial

Antonio Carlos Bacelar Nunes Filho<sup>1</sup>, Fernanda Farias Vianna<sup>2</sup>, Vanessa Cristina Salomon Palma Braga<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Preceptor da Residência Médica em Cardiologia do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Residente em Cardiologia do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Residente em Cardiologia do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

### INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum na prática clínica, em especial nos idosos. Sua principal complicação é a ocorrência de eventos tromboembólicos sistêmicos, principalmente o acidente vascular cerebral (AVC). Para diminuir esses eventos, a varfarina tem sido usada como uma droga segura e eficaz, desde que rigorosamente controlada. No entanto, a manutenção da Relação Normatizada Internacional (RNI) na faixa terapêutica é difícil e dependente de inúmeros fatores. A maioria dos efeitos adversos estão relacionados ao ajuste da dose, período no qual o paciente fica exposto à fenômenos trombóticos e hemorrágicos. Essas dificuldades fazem com que ela seja subutilizada na prática clínica. Atualmente, na busca por um melhor perfil de segurança e de eficácia, foram desenvolvidas novas classes de anticoagulantes orais descritos a seguir.

### INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA

#### Dabigatrana

Os inibidores diretos da trombina (fator IIa) bloqueiam seletivamente a atividade da trombina e, assim, dimi-

nuem a autoamplificação da cascata de coagulação bem como a conversão do fibrinogênio em fibrina.

A dabigatrana (Pradaxa<sup>®</sup>) tem eliminação renal (80%), fato que deve ser levado em conta quando for administrado para pacientes com disfunção renal. Sua meia-vida é de 14 a 17 horas e é administrada 2 vezes ao dia.

O RE-LY<sup>(1)</sup> foi um estudo de não inferioridade, multicêntrico, que comparou duas diferentes doses de dabigatrana (150 mg ou 110 mg 2 vezes ao dia) à varfarina. O estudo envolveu 18.113 pacientes (média etária de 71 anos, com escore CHADS<sub>2</sub> médio de 2,1) com FA não valvar e pelo menos um fator de risco adicional: AVC prévio ou ataque isquêmico transitório, fração de ejeção < 40%, classe funcional ≥ II (NYHA) nos últimos 6 meses antes da randomização e idade ≥ 75 anos. Para pacientes com idade entre 65 a 74 anos era necessária a presença de diabetes, de hipertensão arterial sistêmica ou de doença arterial coronária. Em 2 anos de seguimento, a dabigatrana 150 mg dia foi superior à varfarina na prevenção de AVC hemorrágico/isquêmico ou tromboembolismo sistêmico (1,11 *versus* 1,69% por ano; Risco Relativo (RR): 0,66; IC95%: 0,53-0,82; p < 0,001, respectivamente). O risco de sangramento maior foi similar (3,11 *versus* 3,36% por ano no grupo dabigatrana 150 mg e varfarina, respectivamente; RR: 0,93; IC95%: 0,81-1,07; p = 0,31). Somado a isso, a dabigatrana 110 mg apresentou eficácia similar à varfarina (1,53 *versus* 1,69% por ano; RR: 0,91; IC95%: 0,74-1,11, p = 0,34). Enquanto a taxa de sangramento maior foi significativamente menor (2,71 *versus* 3,36% por ano; RR: 0,80; IC95%: 0,69-0,93; p = 0,003).

O tempo na faixa terapêutica da varfarina foi de 64%. Eventos adversos foram similares entre os grupos exceto para dispepsia, a qual foi significativamente mais comum com a dabigatrana (11,8% no grupo dabiga-

trana 110 mg e 11,3% no grupo dabigatrana 150 mg, *versus* 348 pacientes (5,8%) no grupo varfarin, ambos  $p < 0,001$  comparado a varfarin).

A dabigatrana já recebeu aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) para prevenção de AVC e embolia sistêmica nas doses de 150 mg e 75 mg, duas vezes ao dia. Muita crítica fez-se em relação à posologia de 75 mg, pois foi uma dose não testada em humanos.

## INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa

### Rivaroxabana

A rivaroxabana (Xarelto®) inibe seletivamente o fator X ativado. Ela interrompe a cascata de coagulação tanto pela via intrínseca quanto extrínseca, inibindo a formação de trombina e o desenvolvimento de trombos, sem ação sobre o fator II ou sobre as plaquetas.

No estudo ROCKET-AF<sup>(2)</sup> multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e *double-dummy*, a rivaroxabana (20 mg uma vez ao dia) foi comparada à varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistêmico em pacientes com FA de etiologia não valvar. O estudo incluiu pacientes com AVC, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica prévia ou pacientes com CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 (insuficiência cardíaca, hipertensão, idade > 75 anos e diabetes). Foram analisados 14.264 com média etária de 73 anos, 87% com escore CHADS<sub>2</sub> ≥ 3 e 55% com eventos embólicos prévios. Dos pacientes alocados no grupo da varfarina, 58% mantiveram RNI adequado.

Avaliada pela intenção de tratar (ITT), a rivaroxabana foi não inferior à varfarina em relação ao desfecho primário (2,10 eventos/100 pacientes-ano *versus* 2,41/100 pacientes-ano;  $p < 0,001$  para não inferioridade). Quando analisado pelos pacientes que realmente fizeram uso da medicação (*per protocol*), a rivaroxabana foi superior à varfarina (1,70 eventos/100 *versus* 2,15/100 pacientes-ano, redução de risco relativo de 21%,  $p = 0,015$ ).

Em relação à segurança, a rivaroxabana apresentou taxas semelhantes de sangramentos maiores e sangramentos clinicamente relevantes comparada à varfarina (14,9 *versus* 14,5%;  $p = 0,442$ ). Pacientes no grupo rivaroxabana apresentaram menos hemorragias intracranianas (0,5 *versus* 0,7%;  $p = 0,019$ ), assim como menor mortalidade secundária a sangramento (0,2 *versus* 0,5%;  $p = 0,003$ ). Ao contrário, o uso da rivaroxabana esteve associado a queda de hematócrito (2,8 *versus* 2,3%;  $p = 0,019$ ) e necessidade de hemotransfusão (1,7 *versus* 1,3%,  $p = 0,044$ ) comparada à varfarina. Não houve diferença em relação aos eventos adversos e suspensão do medicamento.

### Apixabana

A apixabana (Eliquis®) é um inibidor direto do fator Xa. É parcialmente metabolizado por meio do citocro-

mo P450 CYP3A4 e eliminado, em sua maioria, pela via fecal (70%). Isso pode ser uma vantagem em potencial nos pacientes com disfunção renal.

O estudo AVERROES<sup>(3)</sup> foi um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego, que incluiu 5.600 pacientes portadores de FA com, pelo menos, um fator de risco para tromboembolismo sistêmico e com contraindicação para o uso de varfarina. Os pacientes foram randomizados para o uso de apixabana 5 mg a cada 12 horas ou ácido acetilsalicílico (AAS) 81 a 324 mg/d. A média de idade foi de 70 anos e CHADS<sub>2</sub> de 2,1. No seguimento de 36 meses, houve uma redução de 54% de AVC ou embolia sistêmica no grupo apixabana (RR: 0,46; IC95%: 0,33-0,64;  $p < 0,001$ ), comparado ao grupo AAS. Em relação à segurança da droga, não houve diferença significativa entre os grupos no sangramento maior (RR: 1,14; IC95%: 0,74-1,75;  $p = 0,56$ ). Sangramentos intracranianos e fatais também foram similares entre os grupos (RR: 1,09; IC95%: 0,50-1,09;  $p = 0,83$ ; e RR: 0,77; IC95%: 0,26-2,75;  $p = 0,77$ , respectivamente). Apenas os sangramentos menores foram significativamente mais frequentes no grupo apixabana (5,2 *versus* 4,1%; RR: 1,27; IC95%: 1,01-1,61;  $p = 0,04$ ). Um número maior de pacientes do grupo AAS descontinuaram a droga ( $p = 0,04$ ) durante o seguimento do estudo.

O ensaio duplo-cego ARISTOTLE<sup>(4)</sup> incluiu 18.201 pacientes com FA persistente ou paroxística e, pelo menos, 1 fator de risco adicional para eventos tromboembólicos (idade maior que 75 anos; AVC, ataque isquêmico transitório (AIT) ou embolia sistêmica prévios; insuficiência cardíaca sintomática nos últimos 3 meses ou fração de ejeção menor que 40%; *diabetes mellitus*, ou hipertensão em tratamento farmacológico) para comparar apixabana, na dose de 5 mg duas vezes ao dia à varfarina. Os pacientes tinham idade média de 70 anos e CHADS<sub>2</sub> médio de 2,1. Aproximadamente, 57% dos pacientes estavam previamente em uso de antagonista da vitamina K e 19% tinham AVC prévio. No seguimento de 1,8 anos, a taxa de descontinuação da medicação no grupo varfarina foi maior que no grupo apixabana (27,5 *versus* 25,3%, respectivamente;  $p = 0,001$ ). O tempo mediano na faixa terapêutica foi de 66% no grupo em uso de varfarina. A incidência de AVC ou embolia sistêmica foi de 1,27% (212 pacientes) no grupo apixabana, comparado a 1,60% (265 pacientes) no grupo varfarina (*hazard ratio* – HR: 0,79; IC95%: 0,66-0,95;  $p < 0,001$  para não inferioridade;  $p = 0,01$  para superioridade). A taxa de sangramento maior foi de 2,13% no grupo apixabana, contra 3,09% no grupo varfarina (HR: 0,69; IC95%: 0,60-0,80;  $p < 0,001$ ), e as taxas de mortalidade global foram 3,52 e 3,94%, respectivamente (HR: 0,89; IC95%: 0,80-0,99;  $p = 0,047$ ). Houve redução de 49% na incidência de AVC hemorrágico no grupo apixabana, em comparação ao grupo

varfarina (HR: 0,51; IC95%: 0,35-0,75;  $p < 0,001$ ) e de 8% na taxa de AVC isquêmico (0,97 *versus* 1,05%, respectivamente; HR: 0,92; IC95%: 0,74-1,13;  $p = 0,42$ ). Sangramentos maiores ocorreram em 327 pacientes do grupo apixabana (2,13%), em comparação a 462 pacientes do grupo varfarina (3,09%; HR: 0,69; IC95%: 0,60-0,80;  $p < 0,001$ ). Houve redução também na taxa de sangramento intracraniano com o uso de apixabana em comparação à varfarina (HR: 0,42; IC95%: 0,30-0,58;  $p < 0,001$ ). A respeito da taxa de sangramentos, houve redução ainda maior desse desfecho nos pacientes não diabéticos e naqueles com disfunção renal moderada a grave. Foi observado um bom perfil de segurança da medicação, sem aumento dos eventos adversos reportados.

## REFERÊNCIAS

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; 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.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
3. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.