

# Prevenção de eventos tromboembólicos em portadores de fibrilação atrial – novos anticoagulantes

Prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation – new anticoagulants

Alexandre Holthausen Campos<sup>1</sup>, Cláudio Cirenza<sup>2</sup>

## RESUMO

Os autores apresentam as alternativas terapêuticas para o tratamento das arritmias cardíacas. Sua detecção baseia-se no uso de diferentes métodos de registro da atividade elétrica cardíaca. O tratamento envolve intervenção sobre o distúrbio de base, drogas antiarrítmicas, dispositivos de estimulação e desfibrilação cardíaca e, em casos infrequentes, cirurgia. Avanços tecnológicos nas últimas duas décadas têm propiciado maior eficiência diagnóstica e terapêutica nesse campo. Pacientes portadores de fibrilação atrial vão se beneficiar de um novo conjunto de drogas anticoagulantes testadas nos últimos 3 anos. As vantagens potenciais incluem maior segurança e eficácia, assim como comodidade por dispensarem controles laboratoriais frequentes.

**Descritores:** Arritmias cardíacas/ prevenção & controle; Fibrilação atrial/ quimioterapia; Anticoagulantes/ uso terapêutico

## ABSTRACT

The authors present alternatives for the treatment of cardiac arrhythmias. Its detection is based on the use of different methods that record the cardiac electrical activity. The treatment involves intervening in the underlying disorder, antiarrhythmic drugs, stimulation and cardiac defibrillation devices, and, less often, surgery. The technological advances in the last two decades have provided greater efficiency in diagnoses and therapy. Atrial fibrillation patients will benefit from a new set of anticoagulant drugs tested in the past three years. The potential advantages include greater safety and efficacy, as well as convenience for not requiring frequent laboratory controls.

**Keywords:** Arrhythmias, cardiac/ prevention & control; Atrial fibrillation/ drug therapy; Anticoagulants/ therapeutic use

## INTRODUÇÃO

Arritmias cardíacas ocorrem como manifestação primária, secundária a outras doenças cardíacas (cardiomiopatias, isquemia etc.) ou ainda a distúrbios sistêmicos,

como drogas, sépsis, distúrbios hidroeletrólíticos, tireoidopatias, entre outros<sup>(1)</sup>. Embora benignas em sua maior parte, estão associadas à piora na qualidade de vida e a internações hospitalares, estando relacionadas até mesmo a aumentos na mortalidade da população geral e, em particular, de cardiopatas<sup>(1)</sup>. A detecção das arritmias baseia-se no uso de diferentes métodos, invasivos ou não, de registro da atividade elétrica cardíaca. O tratamento envolve intervenção sobre o distúrbio de base, drogas antiarrítmicas, dispositivos de estimulação e desfibrilação cardíaca e, em casos infrequentes, cirurgia. Avanços tecnológicos nas últimas duas décadas têm propiciado maior eficiência diagnóstica e terapêutica nesse campo. Contudo, lacunas ainda permanecem.

## Fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente, está associada a diversas condições cardíacas e sistêmicas, e aumenta em prevalência com o envelhecimento<sup>(1-3)</sup>. Além da morbidade causada por sintomas, acarreta risco significativamente maior de eventos tromboembólicos, mormente acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCi)<sup>(4)</sup>. Seu controle envolve reversão e manutenção do ritmo sinusal por meios químicos ou elétricos, ou simples controle da frequência ventricular. Os estudos que compararam controle de ritmo com o de frequência cardíaca concluíram que a mortalidade de ambas as estratégias é similar. Entretanto, para qualquer dos tratamentos escolhidos, fica evidente que a efetiva anticoagulação oral é a variável crítica para a redução de morbimortalidade no grupo de pacientes estudados<sup>(5,6)</sup>. Assim, em um grupo relativamente grande de portadores de FA, anticoagulação em longo prazo é mandatória.

<sup>1</sup> Instituto Israelita de Pesquisa Albert Einstein – IIPAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil

Autor correspondente: Alexandre Holthausen Campos – Avenida Albert Einstein, 627, 2SS, Bloco A – Morumbi – CEP 05651-901 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 2151-0800 – e-mail: holthausen@einstein.br

Conflitos de interesse: Nenhum

Data de submissão: 31/1/2011 – Data de aceite: 6/6/2011

Os indivíduos de maior risco para eventos tromboembólicos já foram identificados em estudos clínicos e incluem os portadores de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, acidente vascular cerebral prévio e idade avançada<sup>(1)</sup>. Com a melhoria nas condições socioeconômicas nos países em desenvolvimento e as mudanças em estilo de vida (sedentarismo, dieta inadequada e obesidade, por exemplo) em todo o mundo, a prevalência de FA bem como de comorbidades associadas a eventos tromboembólicos cresce. Por isso, a importância da anticoagulação apropriada é progressivamente maior. Até recentemente, as únicas drogas anticoagulantes orais disponíveis no mercado eram derivadas de cumarínicos. Embora grande experiência no uso desses compostos tenha sido adquirida e sua eficácia em comparação a placebo ou ácido acetilsalicílico na prevenção de AVCi seja largamente documentada<sup>(1)</sup>, seu uso envolve controles periódicos do tempo de protrombina; sua ação sofre interferências por um grande número de drogas, álcool ou alimentos; seu início de ação é lento e a meia-vida, prolongada; e o padrão de resposta interindividual altamente variável. Isso acarreta baixa aderência ao tratamento e anticoagulação ineficaz (insuficiente ou excessiva), com perda do efeito protetor ou indução/facilitação de sangramentos como complicações.

Há alguns anos surgiu uma alternativa que contornava essas dificuldades. O ximelagatran, inibidor direto da ação da trombina, foi lançado como anticoagulante eficaz que dispensava controles laboratoriais e tinha comodidade posológica. No entanto, hepatotoxicidade observada na fase pós-venda fez com que a droga fosse retirada do mercado em 2006<sup>(7)</sup>.

### Recentes avanços

Em 2009, Connolly et al. publicaram um estudo que testava a eficácia e a segurança de uma nova droga, também inibidora direta da trombina, o dabigatran<sup>(8)</sup>. Esse ensaio clínico randomizado, com administração de warfarina no grupo controle e parcialmente cego (uma vez que usuários de warfarina dependiam de monitoração laboratorial) avaliou dois diferentes regimes de dabigatran (110 ou 150 mg, duas vezes ao dia). Os resultados demonstraram que a droga teste tinha eficácia semelhante à da warfarina, com menor risco de sangramento na dose mais baixa, e com eficácia significativamente maior e risco de sangramento relevante não superior em relação ao grupo controle com a dose maior. O perfil de efeitos adversos do dabigatran foi considerado aceitável e não diferiu daquele visto no grupo controle, exceto no caso de distúrbios gastrointestinais. Essa descoberta trouxe uma nova possibilidade para o manuseio de pacientes com

FA. A *Food and Drug Administration* (FDA), órgão que controla medicamentos nos Estados Unidos, liberou para comercialização a droga para aquela finalidade (prevenção de AVCi associado à FA) em Outubro de 2010. Dabigatran tornou-se disponível para venda no Brasil em 2010 (para prevenção de trombose venosa profunda/tromboembolismo venoso após cirurgia ortopédica) e, recentemente, em 2011, foi liberado para uso na FA. O custo elevado ainda é um limitante para a aplicação mais disseminada da droga. Além disso, a utilização em ampla escala determinará o real perfil de segurança desse medicamento. Não obstante, os dados atuais indicam que a adição do dabigatran ao arsenal terapêutico existente seja bastante positiva.

Nesse sentido, merece menção a possível chegada ao mercado de outros agentes anticoagulantes orais. De mecanismo de ação distinto dos cumarínicos e também do dabigatran, alguns desses inibidores diretos do fator X ativado tiveram sua eficácia e segurança na prevenção de eventos tromboembólicos sistêmicos em portadores de FA recentemente demonstradas em diferentes ensaios clínicos. Nesse grupo de substâncias, encontram-se rivaroxaban, apixaban, edoxaban e otamixaban. A primeira delas foi avaliada em ensaio randomizado, em comparação à warfarina, sendo considerado não inferior a essa nos quesitos eficácia e segurança<sup>(9)</sup>. Resultados ainda melhores foram obtidos com a droga apixaban. Em estudo publicado em Agosto de 2011<sup>(10)</sup> ficou demonstrado que, em comparação à warfarina, apixaban era igualmente efetivo em prevenir AVCi, mas associado a menor número de sangramentos e menor mortalidade. Tanto rivaroxaban quanto apixaban ainda não foram liberados para uso clínico pelo FDA, exceto quando parte de projetos de pesquisa. Contudo, o surgimento de ambas as drogas bem como do já mencionado dabigatran deixa claro que a área de prevenção de AVCi embólico avança rapidamente. São bons ventos em um campo do conhecimento que recentemente teve frustrada a expectativa da inclusão de um novo antiarrítmico para o tratamento da FA. A dronedarona, análogo da clássica amiodarona, com potencial menor de toxicidade sistêmica, teve sua eficácia e segurança testadas em portadores de FA permanente em comparação a placebo. A droga, que já havia sido liberada para tratamento de FA não permanente e *flutter* atrial pelo FDA, foi associada no estudo PALLAS (precocemente interrompido) a aumentos de mortalidade, acidente vascular cerebral (AVC) e internações hospitalares por insuficiência cardíaca<sup>(11)</sup>. A análise final do FDA quanto ao uso da dronedarona em suas diferentes indicações é aguardada.

Em conclusão, pacientes portadores de FA vão se beneficiar de um novo conjunto de drogas anticoagulantes testadas nos últimos 3 anos. As vantagens poten-

ciais incluem maior segurança e eficácia, assim como comodidade por dispensarem controles laboratoriais frequentes. Custo, perfil de efeitos adversos ainda não inteiramente conhecido e falta de familiaridade dos médicos com esses novos fármacos (incluindo a forma de reverter a anticoagulação, se indicado) são contrapontos que devem ser considerados no momento da escolha do remédio ideal para indivíduos com FA e risco elevado de fenômenos embólicos.

## REFERÊNCIAS

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354
2. 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 AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
3. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74(3):236-41.
4. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, Dimarco JP, Hart RG, Haywood LJ, Hoyte K, Kaufman ES, Kim MH, Nasco E, Waldo AL; National Heart, Lung, and Blood Institute AFFIRM Investigators. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1185-91
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation (AFFIRM). *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
6. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40.
7. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20060214--AstraZeneca-Decides-to-Withdraw-Exanta>. Consulta em 31/08/2011.
8. 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.
9. 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; the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Aug 10. Epub ahead of print
10. 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; the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Aug 27. Epub ahead of print
11. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedarone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events. [cited 2011 Aug 31]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264059.htm>