

Novas evidências em antitrombóticos na fibrilação atrial 2010*

New evidences in antithrombotics for atrial fibrillation 2010

Uri Adrian Prync Flato^{1,7}, Flavia Cunacia D'Eva^{1,7}, Elias Marcos Silva Flato³, Joseane Silveira Vomero⁴, Daniela Mirandola Ferreira⁴, Hélio Penna Guimarães^{2,5,7}, Renato Delascio Lopes^{2,6,7}

*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A principal arritmia cardíaca em pacientes acima dos 60 anos de idade é a fibrilação atrial (FA). Com o aumento da expectativa de vida, estima-se que 30% da população acima de 65 anos, apresentará FA, e esta é associada a um risco de eventos cardioembólicos anuais ao redor de 6% ao ano. Devido as complicações cardioembólicas, o tratamento de eleição é o uso de fármacos antitrombóticos, os quais estão incluídos, os antiplaquetários e os anticoagulantes, baseados na estratificação de risco do paciente. Até o momento, a terapia de eleição na prevenção de eventos cardioembólicos são os antagonistas de vitamina K (AVK); entretanto, devido sua janela terapêutica estreita, controle laboratorial rigoroso, interação com outros medicamen-

tos e principalmente dificuldade de utilização em pacientes idosos, torna-se um fator limitador na prática clínica diária. Dentro deste cenário, novos antitrombóticos estão sendo desenvolvidos no intuito de melhorar o cuidado e a qualidade de vida dos portadores de FA e talvez substituir os AVK.

CONTEÚDO Artigos publicados entre 1969 e 2009 foram selecionados no banco de publicações Medline, através das palavras-chaves fibrilação atrial, antitrombóticos, anticoagulantes e antiplaquetários, assim como diretrizes internacionais foram buscadas no link <http://sumsearch.uthscsa.edu>.

CONCLUSÃO: O desenvolvimento de novos antitrombóticos, através de ensaios clínicos aleatórios, talvez em um futuro próximo possibilite a utilização e implementação de forma sistemática na prática clínica destes novos medicamentos, como, por exemplo, os inibidores diretos da trombina, inibidores diretos e indiretos do fator Xa, superando as limitações dos AVK.

Descritores: anticoagulantes, antiplaquetários, antitrombóticos, Fibrilação atrial.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The main cardiac arrhythmia in patients over 60 years of age is atrial fibrillation (AF). With increasing life expectancy, it is estimated that 30% of the population over 65 years, will present FA, and this is associated with a risk of cardioembolic events annually around 6% per annum. Because of cardioembolic complications, the treatment of choice is the use of antithrombotic drugs, which are included, the antiplatelet agents and anticoagulants, based on risk stratification of patients. So far, the therapy of choice in the prevention of cardioembolic events are antagonists of vitamin K (AVK), however, due to its narrow therapeutic window, under strict control, interaction with other drugs and especially difficult to use in elderly patients, it is a limiting factor in clinical practice. Within this scenario, new antithrombotic agents are being developed in order to improve care and quality of life of patients with AF and perhaps replace the AVK. The development of new antithrombotic drugs through clinical trials, perhaps in the near future allow the use and implementation in a systematic manner in the clinical practice of these new drugs, such as the direct thrombin inhibitors, indirect and direct inhibitors

1. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil
2. Médico Assistente Unidade Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM. São Paulo, SP, Brasil
3. Médico Residente da Disciplina de Clínica Médica da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil
4. Coordenadora de Pesquisa Clínica do Centro de Atenção a Saúde Humana Invitare. São Paulo, SP, Brasil
5. Coordenador do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração-CETES-HCor e Vice-Presidente da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP, Brasil
6. *Adjunct Professor, Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke Clinical Research Institute, Duke Medical Center, Duke University, Durham-USA*; Diretor Científico da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM), Durham, USA
7. Título de Especialista em Clínica Médica com Área da Atuação em Medicina de Urgência pela SBCM/AMB. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 16 de setembro de 2009

Aceito para publicação em 29 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Uri Adrian Prync Flato

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 3º A

04012-180 São Paulo, SP.

Fone/Fax: (11) 5081-4531

E-mail: uriflato@gmail.com

of factor Xa, overcoming limitations of AVK.

CONTENTS: Articles published from 1969 to 2009 were selected in the MedLine database, using the keywords Atrial Fibrillation, antithrombotics, anticoagulants, antiplatelets in the MedLine database as well as search for international guidelines in <http://sumsearch.uthscsa.edu>.

CONCLUSION: The development of new antithrombotic drugs through clinical trials, perhaps in the near future allow the use and implementation in a systematic manner in the clinical practice of these new drugs, such as the direct thrombin inhibitors, indirect and direct inhibitors of factor Xa, overcoming limitations of AVK.

Keywords: antithrombotics, anticoagulants, antiplatelets, Atrial fibrillation.

INTRODUÇÃO

Fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais frequente no mundo, afetando aproximadamente 0,7% da população mundial¹. Estima-se em 2,2 milhões de portadores de FA atualmente nos Estados Unidos^{2,3}, acarretando aumento do risco de eventos tromboembólicos em 5 vezes e, por conseguinte aumento da morbimortalidade. Dados de registros, multicêntricos incluindo o Brasil⁴, sugerem que a prevalência de FA em pacientes com acidente vascular encefálico (AVE), gira em torno de 11% a 30%^{5,6}, acarretando anualmente, aproximadamente 5 milhões de mortes e 5 milhões de pessoas incapacitadas, ou economicamente inativas. Considerando que a incidência de FA aumenta exponencialmente com a idade, é projetado que em 2050⁷ existam pelo menos 10 milhões de pacientes com FA, fato que está intimamente relacionado com o aumento da expectativa de vida e desenvolvimento de novas tecnologias na área da saúde. Devido a fatores elétricos, mecânicos e genéticos, a FA participa de forma integral na formação do trombo, principalmente no átrio esquerdo e consequentemente nos eventos cardioembólicos. Inúmeras estratégias para a sua prevenção e tratamento relacionados à FA, tem sido desenvolvidas nos últimos 50 anos⁸. A decisão para o uso da terapia antitrombótica e o tipo de terapia utilizada para a prevenção de eventos cardiovasculares, são baseados na estratificação de risco de eventos embólicos e hemorrágicos relacionados ao paciente. Existem descritos na literatura inúmeros escores ou tabelas de estratificação de risco para individualizar a terapia antitrombótica, entretanto a mais utilizada é o Escore CHADS2 e HEMORR2HAGES⁹, devido a sua simplicidade e fácil implementação na prática clínica. Deve-se lembrar que algumas situações não são contempladas por estes escores, e mesmo que estiverem categorizados em baixo risco de eventos cardioembólicos, possuem alto de risco de eventos, como, por exemplo, portadores de estenose mitral reumática e doenças de hipercoagulabilidade. O escore CHADS2, assim como o HEMORR2HAGES utiliza as palavras-chaves que estão descritas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Estratificação CHADS2 e porcentagem de eventos cardioembólicos

Risco de AVE em pacientes com fibrilação atrial	Escore de Risco CHADS2:	Escore de risco de AVE CHADS2 (% ao ano):
C – Insuficiência cardíaca	1 ponto	0 1,9 Baixo
H – Hipertensão arterial	1 ponto	1 2,8 Baixo
A – Idade > 75 anos	1 ponto	2 4,0 Moderado
D – Diabetes	1 ponto	3 5,9 Moderado
S – Acidente vascular encefálico (AVE)	2 pontos	4 8,5 Alto
		5 12,5 Alto
		6 18,2 Alto

Tabela 2 – Escore hemorrágico, determinação de potencial sangramento com uso de AVK.

Risco de Sangramento utilizando AVK em portadores de FA	Escore de Risco HEMORR2HAGES:
H – Doença hepática ou renal	= 1 ponto
E – Etanol uso	= 1 ponto
M – Malignidade	= 1 ponto
O – Idade > 75 anos	= 1 ponto
R – Redução qualitativa/quantitativa de plaquetas	= 1 ponto
R2 – Ressangramento	= 2 pontos
H – Hipertensão não controlada	= 1 ponto
A – Anemia	= 1 ponto
G – Fatores genéticos (polimorfismos CYP 2C9)	= 1 ponto
E – Risco elevado de quedas	= 1 ponto
S – Acidente vascular encefálico	= 1 ponto

AVK = antagonistas da vitamina K

O trombo é o produto final da cascata da coagulação formado por um aglomerado de plaquetas e fibrina. A cascata da coagulação inicia-se pelo contato do fator tecidual (FT) com o fator VII ativado (FVIIa), circulante na corrente sanguínea, resultando na formação do complexo FT-FVIIa. Simultaneamente este complexo ativa a conversão do fator IX (FIX) para fator IX ativado (IXa) e fator X (FX) para fator X ativado (FXa). A interação conjunta do fator V ativado (FVa), fosfolípidios e cálcio associado ao FXa, formam o chamado complexo protrombinase, o qual catalisa a conversão da protrombina (FII) em trombina (FIIa), que por sua vez ativa o fibrinogênio em fibrina e por conseguinte associado às plaquetas ativadas formam o trombo. A trombina uma vez acionada (FIIa) participa ativamente como amplificadora da resposta trombogênica ativando os fatores V, VIII e XI através de mecanismos de alça fechada, aumentando de forma significativa a conversão do FX em FXa. Outra ação importante da trombina seria a ativação plaquetária e liberação de outras citocinas inflamatórias relacionadas com a coagulação. Dentre os antitrombóticos, devem-se destacar os antiplaquetários¹⁰ como, por exemplo, aspirina, clopidogrel¹¹ e entre os anticoagulantes¹² devem-se citar os antagonistas da vitamina K (AVK) como, por exem-

plo, os warfarínicos, os inibidores indiretos do fator Xa (fondaparinux, idraparinux), inibidores diretos do fator Xa (apixaban, edoxaban, rivoraxaban entre outros), inibidores diretos da trombina, ou denominados inibidores do fator II (dabigatran) (Figura 1). Através do escore CHADS2 podem-se eleger os pacientes quanto ao tratamento antitrombótico mais adequado, ou seja, iniciar imediatamente um antiplaquetário e ou um anticoagulante. No contexto clínico, escore CHADS < 1, sugere-se iniciar antiplaquetário; CHADS2 = 2 ou 3 sugere-se antiplaquetário ou iniciar anticoagulante; e CHADS ≥ 4 utilizar anticoagulante. Existe uma série de outros fármacos, em estudos fase I e II que não serão citados nesta revisão e carecem de evidências científicas consistentes para sua implementação na prática diária de portadores de FA.

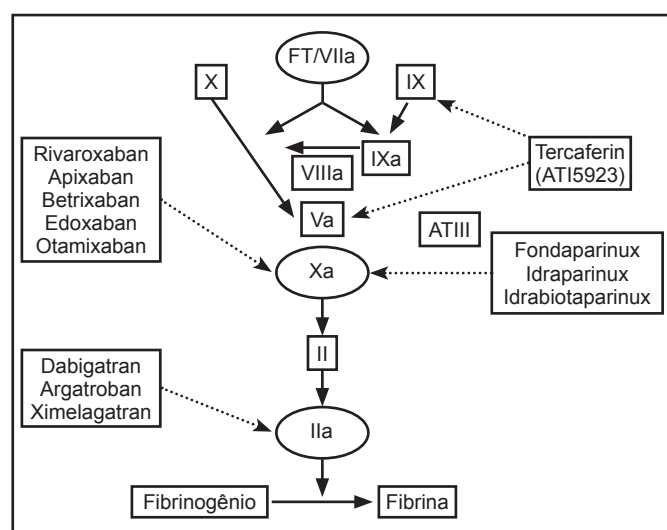


Figura 1 – Cascata de coagulação e o local de ação dos anticoagulantes disponíveis para fibrilação atrial.

O início dos agentes antitrombóticos foi em 1916, através do descobrimento do efeito anticoagulante da substância heparan-sulfato, extraído do fígado de porcos por McLe-an¹³. A partir desta descoberta, iniciou-se a elucidação dos mecanismos da cascata da coagulação e de possíveis terapias para o tratamento das doenças aterotrombóticas. Posteriormente em 1940, Karl Paul Link desvendou o mistério da forragem estragada, a qual dizimou milhares de animais nos séculos XIX e XX secundário ao sangramento maciço. Tinha descoberto o dicumarol (AVK), que inicialmente era utilizado como raticida, e na década de 1950, após seu aperfeiçoamento como hidroxycumarina, possibilitou seu uso em humanos como anticoagulante oral. Há aproximadamente 50 anos, antagonistas da vitamina K (principalmente warfarina), vêm sendo clinicamente utilizados com grande eficácia no tratamento e prevenção do tromboembolismo, mas está associada a diversos problemas que limitam sua utilização de forma universal e prática como, por exemplo, janela terapêutica estreita, farmacodinâmica e farmacocinética imprevisível, interações medicamentosas importantes, necessidade de

monitorização laboratorial frequente, interação alimentar e com bebidas alcoólicas, hipercoagulabilidade excessiva, ocasionando eventos trombotogênicos e hipocoagulabilidade, ocasionando eventos hemorrágicos, barreiras na aceitação pelo paciente e adesão dos profissionais de saúde em prescrever e conduzir a anticoagulação adequada. A monitorização adequada da anticoagulação^{14,15} com AVK é um ponto primordial na condução destes pacientes, o qual se faz através do *International Normalized Ratio* (INR), ou seja, padronização dos kits de tempo de protrombina ativada. Devido à variabilidade inter e intra-paciente com os fatores já citados, fazem deste medicamento uma limitação na sua implementação de forma integral a todos os pacientes, que em tese necessitam de sua utilização. Dados ingleses demonstram que apenas 57% dos pacientes elegíveis (FA e CHADS2 > 1) para receber AVK, utilizavam esta terapia^{16,17}. Outro dado descrito na literatura são os motivos e a frequência de pacientes que estão utilizando anticoagulante oral e não estão sendo adequadamente anticoagulados, ou seja, com INR subterapêuticos e/ou tempo em faixa terapêutica (TFT) inadequados: não adesão (17%), interrupção para realizar procedimentos (16%), redução de doses recentemente (15%) e causa não identificada (15%)¹⁸. Suas implicações são importantíssimas, pois está associado a um aumento de eventos tromboembólicos e morbimortalidade. Nas últimas duas décadas, através do desenvolvimento de compostos sintéticos como por exemplos as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), pentassacárides (fondaparinux) desencadearam a busca do anticoagulante ideal¹⁹. As principais características de um anticoagulante ideal para pacientes com doenças crônicas, como a FA, deveriam ser: um composto de administração oral, farmacocinética e farmacodinâmica previsível, baixa interação medicamentosa com alimentos e fármacos, doses fixas de administração, janela terapêutica ampla e que não necessitasse de monitoramento laboratorial. Entretanto, ainda não se dispõe de tal medicamento, mas novos compostos promissores estão chegando ao mercado, para talvez substituir os AVK. O propósito desta revisão foi salientar os principais estudos publicados e apresentados na literatura sobre novos anticoagulantes e antiplaquetários no cenário de FA (Tabela 3).

INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA (IDT)

Os IDT bloqueiam a atividade da trombina em dois locais, ou seja, trombina livre no plasma e quando está ligada ao trombo, consequentemente impedindo a conversão do fibrinogênio em fibrina e bloqueando a amplificação da cascata da coagulação via trombina. Uma vantagem deste composto é que não se liga às proteínas plasmáticas como no caso da heparina não-fracionada (HNF), permitindo estabilidade plasmática constante, não necessitando de monitorização laboratorial em pacientes com depuração de creatinina superior a 30 mL/kg/min, pico de ação rápido, eliminação predominantemente renal e não é

Tabela 3 – Estudos comparando AVK *versus* AAS na redução de eventos tromboembólicos

Estudos	Nº de Pacientes	INR	Redução Risco Relativo % (p)	Redução Risco Absoluto (%/ ano)	NNT
AFASAK	671	2,8-4,2	58 (< 0,05)	2,6	39
SPAF I	421	2,0-4,5	65 (0,01)	4,7	22
BAATAF	420	1,5-3,0	86 (0,002)	2,6	39
CAFA	378	2,0-3,0	33 (> 0,05)	2,5	40
SPINAF	571	1,5-3,0	79 (0,001)	3,4	30
EAFIT	439	2,5-4,0	66 (0,001)	8,4	12

INR = *International Normalization Ratio*; NNT= número necessário para tratar.

neutralizada pelo fator plaquetário Tipo 4 (FPT4), evitando assim a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), a qual é mediada pelo FPT4. Esta classe de anticoagulante pode ser dividida em dois grupos, os que se ligam de forma bivalente à trombina (hirudina e bivalirudina) e os que se ligam de forma univalente à trombina (ximelagatran, argatroban e dabigatram). A hirudina, bivalirudina e argatroban são fármacos de uso parenteral e são aprovados para utilização em outras situações que não seja FA, como por exemplo: trombocitopenia induzida por heparina, síndromes coronarianas agudas, prevenção e tratamento de trombose venosa profunda entre outras. Ximelagatran e dabigatram são compostos de uso oral com evidências de sua utilização em pacientes com FA. Inicialmente o ximelagatran mostrou-se promissor em estudos fase III^{20,21} na prevenção de AVE e eventos embólicos em pacientes portadores de FA não valvar, demonstrando não inferioridade *versus* AVK. Entretanto, após identificação de risco aumentado de hepatotoxicidade²² (odds ratio 6,73), aumento da incidência de eventos cardiovasculares maiores, análise estatística duvidosa (poder estatístico de não inferioridade deveria ser no máximo 1,4; utilizou-se 2.0) foi retirada do mercado pelo FDA (Food and Drugs Administration) em 2006. Uma preocupação constante relacionada aos estudos envolvendo IDT orais, que é a monitorização da função hepática relacionada à segurança do produto. Após os resultados do estudo fase II²³, utilizando dabigatran em pacientes com FA, sugeriu-se que a dose oral de 150 mg, duas vezes ao dia, tinha mesma eficácia e segurança que os AVK. Recentemente foi publicado o estudo RE-LY^{24,25}, fase III, aleatório, aberto, comparando duas doses de dabigatram (110 a 150 mg) *versus* warfarina (objetivo manter INR 2,0-3,0) na avaliação de redução de AVE, eventos embólicos e segurança. Foram incluídos 18.113 pacientes com seguimento médio de 24 meses. Descrito como um estudo de não inferioridade demonstrou eficácia similar à warfarina associado à redução nos eventos relacionados a sangramento maior (3,36% *versus* 2,71%, $p = 0,003$). O esquema posológico de 150 mg de dabigatram resultou, inclusive em diminuição de AVE/embolismo sistêmico comparado com a warfarina, 1,11% *versus* 1,69%; (IC 0,53 a 0,82; $p < 0,001$, superioridade). Observou-se uma incidência maior de dispepsia no grupo dabigatram (12% *versus* 5,8%). Deve-se salientar que a função hepática foi monitorada de forma sistemática não sendo

observada diferença significativa entre o grupo dabigatram e a warfarina (2,1% *versus* 2,2%). O resultado deste estudo foi recebido pela comunidade científica com muito entusiasmo, pois pela primeira vez um medicamento de uso oral, com características de eficácia e segurança similares à warfarina e sem suas limitações como já descritas, possam talvez, em futuro breve, estar disponível para a população. Está em andamento uma continuação do estudo RE-LY, denominado RELY-ABLE (Long Term Multi-Center Extension of Dabigatram Treatment in Patients with Atrial Fibrillation who Completed RE-LY Trial), o qual está avaliando a segurança do dabigatram nos pacientes que estão fazendo uso desta medicação no estudo RE-LY, com previsão de 28 meses de duração e término no final de 2011.

INIBIDORES DIRETOS DO FATOR XA (IDFXa)

Esta classe de antitrombótico liga-se diretamente ao fator Xa, sem a necessidade de participação da antitrombina III. A atividade antitrombótica destes agentes é específica para o fator Xa, sem nenhuma interação ou efeito em outros fatores da cascata de coagulação e ou efeitos indesejáveis como, por exemplo, trombocitopenia.

A principal vantagem dos IDFXa²⁶ está no tamanho de suas moléculas (baixo peso molecular), na forma de administração (uso oral) e na sua capacidade de inativar as formas circulantes e ligadas do fator Xa. A inibição é produzida de maneira estequiométrica: uma molécula do IDFXa inativa uma molécula do fator Xa. Em teoria, a capacidade de inibir o fator Xa no complexo protrombinase, bem como coágulos ligados ao fator Xa, facilitando maior controle sobre a formação e a progressão de trombos e, portanto, maior eficácia clínica (Figura 2).

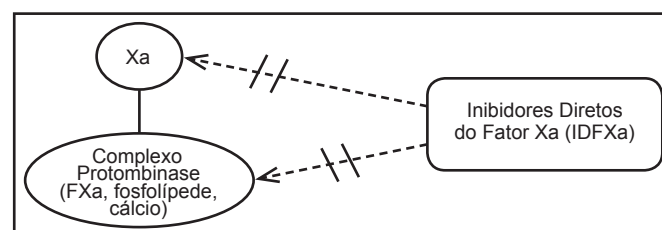


Figura 2 – Mecanismo de ação dos inibidores diretos FXa, ligação ao local do fator Xa e ao complexo protrombinase presente no coágulo.

Rivaroxaban

É um inibidor direto do fator Xa²⁷, derivado da oxazolilidiona e está em condução de estudos clínicos fase II e III. Atualmente o rivaroxaban tornou-se o IDFXa mais estudado no mundo, com aproximadamente 32.000 pacientes e outros milhares de indivíduos estão em seguimento estudos fase III²⁸. Em estudos fase I, 30 mg de rivaroxaban demonstrou inibição da trombina por mais de 24 horas sem alteração plaquetária, associado à taxa de sangramento comparáveis a enoxaparina e menores que warfarina e inibidores diretos da trombina²⁹.

Este fármaco possui rápida absorção, meia-vida de 5 a 9 horas, não necessita de ajuste para peso e/ou sexo. Sua eliminação é realizada 66% por via hepática e 33% por via renal. Deve-se salientar que sua metabolização é realizada predominantemente pela enzima CYP3A4 e a coadministração de fármacos que utilizam esta via de metabolização como, por exemplo, a claritromicina e o ritonavir, podem aumentar sua biodisponibilidade e ocasionar um evento adverso como, por exemplo, o sangramento. Pacientes portadores de doença hepática avançada, depuração de creatinina inferior a 30% e em uso de indutores e/ou inibidores de CYP3A4 foram excluídos dos estudos. Cerca de 50.000 pacientes serão alocados no programa de desenvolvimento clínico deste inibidor, o qual irá avaliar as complicações tromboembólicas da fibrilação atrial. No universo dos pacientes portadores de FA, está em andamento o estudo ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)³⁰ no qual, 15.000 pacientes estão em acompanhamento clínico. Trata-se de um estudo de não inferioridade, prospectivo, aleatório, duplo-cego objetivando comparar a eficácia e a segurança de uma dose diária de rivaroxaban (20 mg, sendo modificada para 15 mg diária para pacientes que apresentam disfunção renal moderada na fase de seleção) associada a uma dose ajustada de warfarina na prevenção de AVE e embolismo sistêmico em pacientes com FA não valvar. Ambos os tratamentos foram administrados em média durante 18 meses, sendo 12 meses o período mínimo de tratamento e alguns pacientes irão receber o tratamento por mais de 24 meses. A previsão de término deste estudo é maio de 2010.

A dose fixa de 20 mg uma vez ao dia seria adequada para a realização do estudo ROCKET AF já mencionado. Também foram realizados dois estudos fase II em pacientes japoneses com FA para determinar a existência de diferenças étnicas na segurança e farmacologia do rivaroxaban, demonstrando segurança e eficácia neste grupo de pacientes, ou seja, de superfície corpórea e alimentação diferente da população ocidental³¹.

Apixaban

É um potente IDFXa, com meia-vida de aproximadamente 12 horas e predominantemente de eliminação hepática (75%). Semelhante ao rivaroxaban é metabolizado pela

enzima CYP3A4, o qual aumenta sua disponibilidade na presença de indutores e/ou inibidores desta enzima como, por exemplo, imidazólicos e diltiazem. Baseado em estudos anteriores, em pacientes com trombose venosa profunda e síndromes coronarianas agudas foi determinado a dose de 5 mg duas vezes ao dia como estratégia de prevenção de AVE em pacientes com FA. O estudo ARISTOTLE³² será realizado em 18.000 pacientes com FA crônica não valvar que serão tratados com apixaban (5 mg oral, duas vezes ao dia) ou com warfarina para que atinjam um INR de 2,0 a 3,0. O principal objetivo desse estudo duplo-cego, paralelo é demonstrar que o apixaban³³ não é inferior à warfarina, administrada de forma segura com INR entre 2 e 3. Em outro estudo fase III, denominado AVERROES³⁴⁻³⁷, aproximadamente 5.600 pacientes, que tinham contra-indicações ao uso de AVK, serão tratados com apixaban (5 mg oral, duas vezes ao dia durante 36 meses) *versus* uso de aspirina. O objetivo desse estudo é verificar se o uso deste anticoagulante é mais efetivo que o ácido acetilsalicílico (AAS – 81 a 324 mg) na prevenção de AVE em pacientes com FA.

Edoxaban

É um inibidor oral, competitivo e direto do FXa, com meia-vida de 6-12 horas e metabolização predominantemente hepática. Possui as mesmas características de interação farmacológica com os inibidores e/ou indutores da CYP3A4. Em estudos *in vivo*, edoxaban inibiu de forma dose-dependente a formação de trombos em voluntários humanos, não prolongando de forma significativa o tempo de sangramento quando utilizada uma dose terapêutica eficaz³⁸. O uso do edoxaban uma vez ao dia e duas vezes ao dia foi verificado em estudos fase II na prevenção de AVE em pacientes com FA, comparado com a terapia padrão com warfarina durante 3 meses³⁹. Maior incidência de eventos hemorrágicos clinicamente relevantes foi observada em pacientes que receberam 30 e 60 mg de edoxaban duas vezes ao dia (7,8% e 10,6%) do que naqueles que receberam warfarina (3,2%). Já ao utilizar as mesmas doses de edoxaban (30 e 60 mg) uma vez ao dia a incidência de eventos hemorrágicos clinicamente relevantes (3% e 4,7%) foi similar ao uso de warfarina (3,2%). Atualmente um estudo fase III (ENGAGE-AFTIMI)⁴⁰ está sendo realizado para comparar dose baixa e dose alta de edoxaban com warfarina durante 24 meses em pacientes com FA não valvar, com ajustes de dose para função renal entre 50% e 30% e peso corpóreo inferior a 50 kg. Seus resultados, provavelmente serão publicados em 2011.

Betrixaban

É um inibidor direto do FXa, o qual possui meia-vida de 19 horas, metabolização predominantemente hepática e excreção biliar. Em estudo fase II, na prevenção de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes submetidos à prótese total de joelho, a dose de 15 ou 40 mg de betrixaban demonstrou-

se taxas de eficácia e sangramento similares à enoxaparina⁴¹. Em pacientes com FA não valvar, está em andamento o estudo fase II, EXPLORE-Xa (Tolerability and Pilot Efficacy of Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared to Warfarin) que avaliará a prevenção de AVE em portadores de FA.

INIBIDORES INDIRETOS DO FATOR Xa (IIFXa)

Uma alternativa na anticoagulação de pacientes portadores de FA é a utilização dos pentassacárides sintéticos, atualmente em estudos clínicos o fondaparinux e o idraparinix, diferenciando-se pelo tempo de ação. Os pentassacárides foram sintetizados em laboratório através da menor partícula da heparina que se ligava à ATIII, formada por 5 sacarídeos. Os pentassacárides se ligam a ATIII e, por conseguinte ao FXa, formando um complexo terciário irreversível, que por sua vez interrompe a cascata da coagulação. Após a formação do complexo terciário, o pentassacáride pode ser liberado deste complexo e inibir outra molécula de ATIII livre no plasma e/ou aderido ao complexo protrombinase. O fondaparinux estabeleceu-se, dentro do cenário de síndromes coronarianas agudas, como tratamento de TVP e nos casos de FA, aonde necessita de ponte para algum procedimento cirúrgico.

Idraparinux é um anticoagulante de uso parenteral, subcutâneo, podendo ser administrado a cada sete dias e avaliado inicialmente em estudo fase III denominado AMADEUS⁴², em pacientes portadores de FA não valvar e risco de eventos tromboembólicos. Este estudo comparou o AVK (cumarínicos) com dose ajustada INR (entre 2 e 3) *versus* idraparinix (2,5 mg uma vez por semana). Os resultados demonstraram uma redução de eventos tromboembólicos com esta nova terapia (HR 0,71 [0,39-1,30] p = 0,007 não inferioridade), associado à aumento nas taxas de sangramento clinicamente relevante (HR 1,74 [1,47-2,06] p = 0,0001). Não houve diferença significativa em relação à mortalidade entre os dois grupos; entretanto, as complicações relacionadas ao sangramento limitaram sua utilização clínica.

Ainda está em andamento o estudo BOREALIS-AF (Evaluation of Weekly Subcutaneous Biotinylated Idraparinux versus Oral Adjusted-Dose Warfarin to Prevent Stroke and Systemic Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation), em que foi realizado um processo químico adicionado ao idraparinix, a biotinição. Através deste processo, a molécula se denomina idrabiotaparinux, a qual possui alta afinidade por avidina, uma molécula que quando ligada ao idrabiotaparinux leva à sua rápida eliminação e neutralização de seu efeito anticoagulante. Seu efeito anticoagulante é idêntico ao idraparinix, com possibilidade de reversão total através da infusão parenteral de avidina, caso ocorra um grave evento adverso, como por exemplo, sangramento clinicamente relevante. O estudo está em andamento com previsão de término em 2012.

NOVOS ANTAGONISTAS DA VITAMINA K (AVK)

Recentemente foi publicado um novo antagonista da vitamina K, o tercaferin (ATI5923)⁴³. Este novo composto é estruturalmente análogo à warfarina, entretanto possui metabolização através das carboxiesterases dos microsossomos hepáticos. Esta mudança na forma de metabolização, evita o principal complicador do uso dos warfarínicos, que é a interação de fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (sistema CYP450) obtendo um efeito terapêutico longe do ideal, ou demonstrado nos estudos clínicos como tempo em faixa terapêutica (TFT) inadequado (INR < 2). Os estudos aleatórios bem conduzidos com warfarínicos demonstram um TFT que varia de 60% a 65%⁴⁴⁻⁴⁶. Em registros, assim como na prática clínica estes valores variam de 9% a 34%⁴⁷. O estudo fase IIa com tercaferin, evidenciou uma TFT de 71% após a terceira semana. Parece que a tercaferin possui vantagens em relação à warfarina, melhorando ou otimizando o tempo em faixa terapêutica e, por conseguinte diminuição de eventos tromboembólicos. Necessitam-se, entretanto, novas evidências científicas comparando este novo fármaco *versus* warfarina, quanto ao quesito de eficácia e principalmente segurança.

Antiplaquetários (ácido acetilsalicílico e clopidogrel)

Existem fortes evidências da superioridade dos AVK (Tabela 2) frente ao ácido acetilsalicílico (AAS), no que se refere a redução de eventos tromboembólicos⁴⁸. Entretanto dependendo do escore de risco, já discutido, pode-se optar pelo uso de AAS, nos casos de baixo risco e/ou contra-indicação ao uso de anticoagulante oral sabendo muitas vezes que seu benefício será limitado.

Com o advento dos novos antiplaquetários, como os inibidores da adenosina difosfato (clopidogrel) realizaram-se estudos comparando este fármaco *versus* AVK. O estudo ACTIVE-W (Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events)⁴⁹ avaliou a associação de AAS e clopidogrel *versus* AVK, evidenciando uma inferioridade desta terapia antiplaquetária no que diz respeito à eficácia e taxas de sangramento não estatisticamente significativas, respectivamente (RR 1,72 [1,24-2,37] p = 0,001 e RR 1,1 [0,83-1,45] p = 0,53). Recentemente publicado o estudo ACTIVE A^{50,51}, o qual avaliou a combinação de clopidogrel associado ao AAS *versus* AAS e placebo. Foi evidenciada redução significativa de eventos vasculares (principalmente AVE) no grupo clopidogrel, entretanto às custas de aumento significativo de sangramentos, principalmente no sistema gastrointestinal (aumento de 57%), neutralizou o benefício de tal estratégia farmacológica neste grupo de pacientes.

Tabela 4 – Dados dos principais antitrombóticos em estudo no cenário de FA.

Antitrombóticos	Alvos	Formas de Administração	Excreção Renal	Meia-Vida	Fase do Estudo	Nome do Estudo	Previsão de Término
Rivoraxaban	IDFXa	VO	66%	9-13	III	ROCKET-AF	2010
Apixaban	IDFXa	VO	25%	8-15h	III	ARISTOTLE/AVERROES	2010
Edoxaban	IDFXa	VO	62%	6-12	III	ENGAGE-AF-TIMI	2011
Betrixaban	IDFXa	VO	0%	19	II	EXPLORE-AF	2012
Dabigatran	IDT	VO	80%	12-14	III	RE-LY	Concluído
Idrabiotaparinux	IIFXa	SC	100%	130	III	BOREALIS-AF	2012
Tercafarin	AVK	VO	0%	119	II	Tercafarin (ATI-5923)	Concluído

IDFXa = inibidor direto do fator Xa; IDT = inibidor direto da trombina; IIFXa = inibidor indireto do fator Xa; AVK = antagonista da vitamina K; VO = via oral; SC = subcutânea.

CONCLUSÃO

Novos antitrombóticos (Tabela 4), os quais inibem direta ou indiretamente o fator Xa e o fator II, possuem o potencial de bloquear a cascata de coagulação de forma mais efetiva e previsível que os AVK, entretanto sua segurança e necessidade de antídotos na presença de sérios eventos adversos carecem de evidências sólidas. A maioria dos estudos de novos antitrombóticos é direcionada para testar a hipótese de não inferioridade com a warfarina, os quais possuem limitações como, por exemplo, necessidade de amostra de sujeitos de pesquisa elevada (> 10000), critérios de análise de segurança mais restritos, estudos duplo-cego aleatórios, entre outras. Em segundo lugar, os estudos com AVK foram realizados em pacientes selecionados, diminuindo sua validade externa (mundo real), com números de pacientes limitados, geralmente inferior a 5000 pacientes, excluindo muitas vezes a população maior que 75 anos, a qual teria maior benefício com tal terapêutica e na sua maioria estudos abertos e observacionais. Em um futuro breve, os dados destes novos estudos provavelmente representarão uma alternativa aos portadores de FA. O substituto dos AVK está a caminho, no intuito de oferecer aos pacientes com FA, a redução de eventos tromboembólicos, melhoria da qualidade de vida e universalidade de tratamento, o qual não é possível na atualidade com os AVK.

REFERÊNCIAS

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):e46-e215.
- Walker AM, Bennett D. Epidemiology and outcomes in patients with atrial fibrillation in the United States. *Heart Rhythm* 2008;5(10):1365-72.
- Ezekowitz MD. Stroke prevention in atrial fibrillation: anticoagulants and antithrombotics. *Am Heart Hosp J* 2004;2(4 Suppl 1):31-5.
- Cabral NL, Goncalves AR, Longo AL, et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(7):755-61.
- Smith DB, Murphy P, Santos P, et al. Gender differences in the Colorado Stroke Registry. *Stroke* 2009;40(4):1078-81.
- Lip GY. Risk factors and stroke risk stratification for atrial fibrillation: limitations and new possibilities. *Am Heart J* 2008;156(1):1-3.
- Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Med Lett Drugs Ther* 2009;51(1313):41.
- Yaghy M, Murin J, Pernicky M, et al. Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation as a risk factor of stroke. *Bratisl Lek Listy* 2008;109(3):133-40.
- Somme D, Corvol A, Lazarovici C, et al. Clinical Usefulness in Geriatrics patients of Combining the CHADS2 and HEMORR2HAGES Scores for Guiding Antithrombotic Prophylaxis in Atrial Fibrillation. A preliminary study. *Aging Clin Exp Res* 2009;1, [Epub ahead of print].
- Padanilam BJ, Prystowsky EN. Atrial fibrillation: goals of therapy and management strategies to achieve the goals. *Cardiol Clin* 2009;27(1):189-200.
- Richard T, Butaffuoco F, Vanhaeverbeek M. Clopidogrel plus aspirin in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(13):1313-5.
- Estes NA 3rd, Halperin JL, Calkins H, et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2008;117(8):1101-20.
- McLean J. The thromboplastic action of heparin. *Am J Physiol* 1916;41:250-7.
- Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, et al. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med* 2009;20(1):63-9.
- Mergenhagen KA, Sherman O. Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(22):2113-6.
- Gattellari M, Worthington J, Zwar N. Warfarin: an inconvenient truth. *Stroke* 2009;40(1):5-7.
- Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, et al. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J Thromb Haemost* 2008;6(10):1647-54.

18. Rose AJ, Ozonoff A, Grant RW, et al. Epidemiology of subtherapeutic anticoagulation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(6):591-7.
19. Harenberg J. New anticoagulants in atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(6):574-85.
20. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003;146(3):431-8.
21. Petersen P, Grind M, Adler J. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1445-51.
22. Trimeche B, Bouraoui H, Mahdhaoui A, et al. Oral anticoagulants and atrial fibrillation. *Rev Med Interne* 2009;30(4):311-5.
23. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008;28(11):1354-73.
24. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Results of the RE-LY study. *Kardiologija* 2009;49(10):75-6.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
26. Hammwohner M, Smid J, Lendeckel U, et al. New drugs for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23(1):15-21.
27. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, et al. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(6):925-37.
28. Haas S. Rivaroxaban -- an oral, direct Factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol* 2009;82(5):339-49.
29. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008;111(10):4871-9.
30. The Executive Steering Committee on behalf of the ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban – Once daily, oral, direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;In press.
31. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29(2):155-65.
32. Lopes R, Alexander J, Al-Khatib S, et al. Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and Rationale. *Am Heart J* 2010;In press.
33. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115(1):15-20.
34. Bode C, Verheugt FW. The need for new oral anticoagulants in clinical practice: an introduction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10(8):593-4.
35. Carreiro J, Ansell J. Apixaban, an oral direct Factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(12):1937-45.
36. Umer Usman MH, Raza S, Raza S, Ezekowitz M. Advancement in antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;22(2):129-37.
37. Harenberg J. New anticoagulants in atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(6):574-85.
38. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Factor Xa Inhibitor Edoxaban in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;15. [Epub ahead of print]
39. Hylek E. DU-176b, an oral, direct Factor Xa antagonist. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(9):778-83.
40. Weitz J, Connolly S, Kunitada S, et al. Randomised, parallel group, multicentre, multinational study evaluating safety of DU-176b compared with warfarin in subjects with non-valvular atrial fibrillation. *ASH Annual Meeting*, San Francisco, 2008.
41. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* 2009;101(1):68-76.
42. Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371(9609):315-21.
43. Ellis D, Usman MH, Milner P, et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial Fibrillation. *Circulation* 2009;120(12):1029-35.
44. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118(20):2029-37.
45. Micheli S, Agnelli G, Caso V, et al. Clinical benefit of early anticoagulation in cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(4):289-96.
46. Ezekowitz MD, Koti MJ, Fulton B. Reducing stroke rates in patients with atrial fibrillation: how low can we go? *Circulation* 2009;29;120(13):1169-70.
47. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, et al. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res* 2008;8:221.
48. 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.
49. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart H, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-12.
50. Richard T, Butaffuoco F, Vanhaeverbeek M. Clopidogrel plus aspirin in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(13):1313-5.
51. Pisters R, Dinh T, Crijns HJ. Clopidogrel plus aspirin in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(13):1312-5.