

Aplicação clínico-farmacológica de Anticoagulantes em pacientes com Fibrilação Atrial: uma análise transversal da literatura vigente com drogas recentes no mercado

Clinical-pharmacological application of Anticoagulants in patients with Atrial Fibrillation: a cross-sectional analysis of the current literature with recent drugs on the market

Carlos Eduardo Rocha Pinto[†], Eduarda Teodoro Bueno[†], Tales de Sousa Coutinho Ferreira Pires[†], Breno Souza Brito[†], Paulo Víctor Innocencio Póvoa de Castro[†], Bruno Cezario Costa Reis[‡]

Como citar esse artigo. Pinto, C.E.R.; Bueno, E.T.; Pires, T.S.C.F.; Brito, B.S.; de Castro, P.V.I.P.; Reis, B.C.C. Aplicação clínico-farmacológica de Anticoagulantes em pacientes com Fibrilação Atrial: uma análise transversal da literatura vigente com drogas recentes no mercado. Revista de Saúde. 2020 Jul./Dez.; 11 (2): 20 - 24.

Resumo

A fibrilação atrial apresenta como principal complicação a ocorrência de eventos tromboembólicos, sendo fundamental a prescrição de anticoagulantes no tratamento desse grupo de pacientes. O grande desafio atualmente é buscar uma terapia que diminua o risco de eventos isquêmicos, e também evolui com baixo risco de eventos adversos, sendo o principal deles o sangramento, especialmente em populações de alto risco, como idosos, portadores de fibrilação atrial associada à Doença renal crônica em estágio terminal e pacientes com associação entre fibrilação atrial e coronariopatias. Novos estudos surgiram com o objetivo de avaliar a eficácia dos novos anticoagulantes não inibidores de vitamina K, como Dabigatrana, Rivaroxabana e Apixabana, tendo em vista a dificuldade do controle desses pacientes com a Varfarina, atual terapia padrão. Foi utilizado o método de revisão sistemática da literatura com artigos científicos presentes nas bases de dados PUBMED, Lilacs e SciELO, publicados a partir de 2014. Foram utilizados ensaios clínicos controlados, randomizados, conduzidos em indivíduos de ambos os sexos, em indivíduos adultos, que tenham sido publicados em inglês ou português. As intervenções de interesse consistiram na utilização de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACS), como Rivaroxabana, Dabigatrana, Apixabana e Edoxabana em comparação com outros anticoagulantes orais e/ou antiagregantes plaquetários, em pacientes com Fibrilação atrial. A literatura científica parece, de maneira geral, sustentar as vantagens da utilização da nova classe de anticoagulantes, em detrimento da terapia com Varfarina, nos grupos de pacientes estudados.

Palavras-chave: Anticoagulantes não antagonistas da vitamina K, Arritmias cardíacas, Tromboembolismo, Sangramentos.

Abstract

Atrial fibrillation presents as the main complication in the occurrence of thromboembolic events, being essential the prescription of anticoagulants in the treatment of this group of patients. The great challenge today is to seek a therapy that reduces the risk of ischemic events, and also evolves with a low risk of adverse events, the main one being bleeding, especially in high-risk populations, such as the elderly, atrial fibrillation associated with end-stage kidney disease and patients with an association of atrial fibrillation and coronary artery disease. New studies have emerged with the objective of evaluating the efficacy of new non-vitamin K inhibiting anticoagulants, such as Dabigatrana, Rivaroxabana and Apixabana, in view of difficulty in controlling these patients with Warfarin, current standard therapy. The method used was a systematic review of the literature with scientific articles present in PUBMED, Lilacs and SciELO databases, published from 2014 onwards. Controlled, randomized clinical trials were used, conducted in individuals of both sexes, in adults, that have been published in English or Portuguese. The interventions of interest consisted of the use of oral non-antagonist vitamin K (NOACS) anticoagulants, such as Rivaroxabana, Dabigatrana, Apixabana and Edoxabana in comparison with other oral anticoagulants and / or antiplatelet agents, in patients with atrial fibrillation. The scientific literature seems, in general, to support the advantages of using the new class of anticoagulants, to the detriment of warfarin therapy, in the groups of patients studied.

Keywords: Non-vitamin K inhibiting anticoagulants, cardiac arrhythmias, Thromboembolismo, Bleeding.

Introdução

A fibrilação atrial (FA) acomete cerca de 2,5% da população mundial, o equivalente a 175 milhões de pessoas, classificando-se como a arritmia mais prevalente na população, principalmente em idosos (10% dos indivíduos acima de 75 anos), devido não apenas ao aumento progressivo da incidência com a idade, mas também da frequente associação com outras cardiopatias, como as síndromes coronarianas agudas

(SCA)^{1,2}. Entre as complicações mais frequentes, destaca-se a ocorrência de eventos tromboembólicos, como acidente vascular encefálico (AVE), sendo a anticoagulação, sua principal forma de prevenção³. O grande desafio ainda é evitar sangramentos decorrentes do seu uso, principalmente na população idosa, que deve receber atenção especial em relação à prescrição de anticoagulantes, devido à presença de múltiplas comorbidades e interações medicamentosas (polifarmácia), fatores que podem incrementar os riscos

Afiliação dos autores:

[†] Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. Orcid ID: 0000-0001-6222-1456; 0000-0002-4999-5649; 0000-0001-9842-1599; 0000-0002-2480-3559; 0000-0002-2102-7769

[‡] Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. Orcid ID: 0000-0002-6530-9653

* Email de correspondência: dudurocha_@hotmail.com

Recebido em: 28/03/20. Aceito em: 06/07/20.

de possíveis sangramentos^{3,4}. A Varfarina é o principal anticoagulante oral nessa população, mas atualmente, tem se desenvolvido diversas pesquisas envolvendo os anticoagulantes orais não antagonistas de vitamina K (NOACS) que vem ganhando espaço na prática clínica, visto que possuem o mesmo ou até maiores benefícios comparados a Varfarina, associados muitas vezes a um menor risco de sangramento⁵. Dessa forma, a indicação desses medicamentos deve ser realizada de forma cautelosa e individualizada, sendo necessária sempre a avaliação, tanto do risco de fenômenos tromboembólicos, quanto do risco de sangramentos importantes³. A associação entre FA e doença arterial coronariana (DAC) merece destaque, visto que estão sujeitos, além da terapia anticoagulante, a indicação de antiplaquetários^{6,7}. O objetivo desse trabalho é discorrer sobre as vantagens da terapia com anticoagulantes orais não antagonistas de vitamina K (NOACS) não apenas na prevenção de acidente vascular encefálico (AVC) e fenômenos tromboembólicos, mas também na ocorrência de sangramentos em pacientes com FA, seja isolada ou associada a outras comorbidades como DAC e doença renal crônica (DRC), com a organização de um fluxograma visando orientar a melhor terapia para esses grupos de pacientes.

Material e Métodos

Foi utilizado o método de revisão sistemática da literatura, com artigos científicos presentes nas bases de dados PUBMED, Lilacs e SciELO, publicados a partir de 2014. Foram utilizados ensaios clínicos controlados, randomizados, conduzidos em indivíduos de ambos os sexos, em indivíduos adultos, que tenham sido publicados em inglês ou português. As intervenções de interesse consistiram na utilização de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACS), como Rivaroxabana, Dabigatran, Apixabana e Edoxabana em comparação com outros anticoagulantes orais e/ou antiagregantes plaquetários, em pacientes com Fibrilação atrial. Os *endpoints* avaliados foram ocorrências de fenômenos tromboembólicos e/ou AVC, além de episódios de sangramentos importantes, dando ênfase em sangramentos de origem do trato digestivo e cerebral. A estratégia de busca utilizada, baseada na metodologia PICO, utilizando as variáveis P, I, C e O, foi: “oral anticoagulants in atrial fibrillation”, “anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation”, “bleeding complications in anticoagulant therapy”, “anticoagulant therapy in stable coronary disease”, “end-stage kidney disease and atrial fibrillation”, “atrial fibrillation and antiplatelet therapy”. A seleção dos 11 (onze) artigos foi baseada na conformidade dos assuntos aos objetivos deste trabalho e na desconsideração de 4 (quatro) estudos que, apesar de aparecerem no resultado

da busca, através da leitura do resumo, não abordaram o assunto do ponto de vista comparativo entre Varfarina e anticoagulantes orais não inibidores de vitamina K. As palavras chaves utilizadas foram “fibrilação atrial”, “anticoagulantes não inibidores de vitamina K”, “sangramentos”, “AVC” e “tromboembolismo”.

Discussão

A FA tem como principal complicação, a formação de trombos intramurais nas cavidades cardíacas, que eventualmente podem se desprender, sendo lançados na circulação sistêmica, obstruindo vasos de menor calibre, localizados em cérebro, pulmão e outros órgãos, determinando eventos como AVC isquêmico e tromboembolismo pulmonar, responsáveis por elevar substancialmente a morbidade e mortalidade desses pacientes^{3,5}. Baseado nesse contexto, o princípio do tratamento desses pacientes é a anticoagulação plena de forma contínua realizada principalmente com a Varfarina, medicamento que exerce seu efeito atuando como antagonista da vitamina K, enquanto cofator enzimático na carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico das proteínas que compõem os fatores de coagulação II, VII, IX, X e proteínas anticoagulantes endógenas C, S e Z^{1,2}.

Apesar de ser considerada terapia de escolha, a Varfarina apresenta diversas ‘nuances’ em relação ao padrão de resposta relacionado ao tratamento, pois polimorfismos genéticos, alimentação, interação medicamentosa, extremos de idade e outras comorbidades influenciam em sua farmacocinética^{1,3,4}. Outro fator a ser considerado durante o tratamento é sua estreita janela terapêutica, necessitando de controle de resposta, através da manutenção do INR (Razão normalizada internacional) dentro dos valores alvo (Entre 2,0-3,0), sendo essencial a dosagem semanal, visto que apenas metade dos pacientes permanece dentro do INR-alvo, fundamental para eficácia terapêutica, por mais de 60% do tempo, reduzindo os benefícios do tratamento³. Além disso, é importante frisar que o uso de anticoagulantes orais possui impacto direto no risco de discrasias sanguíneas, aumentando principalmente a incidência de sangramentos gastrointestinais e cerebrais, em especial em indivíduos acima de 65 anos, pacientes com outras comorbidades, como DAC e doença renal crônica (DRC), além da população que apresenta INR fora dos limites terapêuticos^{4,8}.

Em razão das diversas variáveis acerca do tratamento com a Varfarina, estudos recentes buscam avaliar a eficácia da terapia anticoagulante na FA baseada na utilização dos novos anticoagulantes orais não inibidores de vitamina K (NOACS), classe que engloba medicamentos como, por exemplo, Rivaroxabana e Apixabana, cujo princípio de ação

baseia-se no bloqueio da cascata de coagulação a partir da inibição do fator Xa, responsável pela conversão da Protrombina em Trombina, além da Dabigatrana, que atua inibindo diretamente a Trombina^{3,5}. Uma das vantagens dessa classe de medicamentos é sua farmacocinética previsível, não sendo necessário monitoramento de rotina do tratamento, tendo em vista maior estabilidade dessas drogas, em relação a menos interações medicamentosas e alimentares, oferecendo maior conforto aos pacientes.^{1,3,5} Outro benefício desses medicamentos diz respeito a menor prevalência de eventos adversos, sendo o principal deles as hemorragias cerebrais e gastrointestinais, que caso presentes, podem ser manejadas através de medidas de suporte, associada a utilização de antagonistas específicos contra esses novos medicamentos, como Idarucizumab (Anticorpo monoclonal FaB, específico para reversão da Dabigatrana) e Andexanet-Alfa (Fator Xa inativo, indicado no antagonista da Apixabana, Rivaroxabana e outros inibidores do fator Xa).^{2,3}

Dessa forma, estudos recentes foram publicados buscando comparar os benefícios e as desvantagens da utilização dessa nova classe de anticoagulantes em relação à terapia padrão com Varfarina^{1,2}. ROCKET AF, ECR ARISTOTLE e RE-LY avaliaram a eficácia na prevenção de AVE e embolismo sistêmico de Rivaroxabana, Apixabana e Dabigatrana, respectivamente, comparada a Varfarina em pacientes com FA isolada, com vantagem para os novos anticoagulantes que se mostraram não inferiores ($p < 0,001$) na prevenção de AVE e embolismo sistêmico, e superiores em relação à ocorrência de hemorragias cerebrais intraparenquimatosas^{2,3,5}. Siontis et al. englobou pacientes portadores de FA e Doença renal crônica em estágio terminal (*Clearence* de creatinina abaixo de 15 mg/dL), por se tratar de uma população na qual a Varfarina apresenta riscos ainda maiores de sangramentos associada a menor eficácia na prevenção de eventos isquêmicos, demonstrando que Apixabana em dose padrão (5 mg 2x/dia) apresentou menores riscos de sangramentos, além de maiores benefícios na prevenção de eventos tromboembólicos, quando comparada a Varfarina e também a própria Apixabana em doses reduzidas (2,5 mg 2x/dia)^{2,3,9}.

Também merece destaque a população que apresenta concomitantemente FA e Doença arterial coronariana (DAC), avaliada pelos estudos AFIRE e AUGUSTUS devido à necessidade da associação de anticoagulação com agentes antiplaquetários, visto que apresentam risco de sangramento ainda mais elevado, tornando a escolha do tratamento ainda mais desafiadora^{6,7,10,11}. O estudo AFIRE avaliou um grupo de pacientes com FA e DAC estável e evidenciou superioridade da Rivaroxabana em monoterapia na prevenção de eventos adversos, quando comparada à associação com Clopidogrel^{6,10}. Já o estudo AUGUSTUS observou, em pacientes com FA associadas à Síndrome

coronariana aguda (SCA) ou após Intervenção coronariana percutânea (ICP), que a administração de Apixabana + Clopidogrel propicia menor incidência de eventos adversos, comparada à terapia tripla (Apixabana + Clopidogrel + AAS)^{6,7,11}.

A importância dessa análise é baseada no contínuo aumento da prevalência de FA, especialmente em pacientes com risco aumentado de sangramento, como, por exemplo, pacientes com associação entre FA e DAC, assim como associação entre FA e DRC estágio terminal, visando alcançar melhor controle terapêutico a menor incidência de complicações possível, considerando conforto e qualidade de vida aos pacientes^{2,5,8,10,11}.

Conclusão

Pacientes com fibrilação atrial e alto risco cardioembólico, $CHA^2DS^2VASC > 2$ em homens e > 3 em mulheres (Quadro 1) estão mais propensos à

Quadro 1. Escore para avaliação do risco de eventos isquêmicos (CHA^2DS^2VASC)

C	Insuficiência cardíaca	1 ponto
H	Hipertensão arterial sistêmica	1 ponto
A	Idade ≥ 75 anos	2 pontos
D	Diabetes mellitus	1 ponto
S	AVC/AIT	2 pontos
V	Doença vascular (IAM prévio, doença arterial periférica, placa na aorta)	1 ponto
A	Idade entre 65 e 74 anos	1 ponto
S	Sexo feminino	1 ponto

AVC: Acidente vascular cerebral

AIT: Acidente isquêmico transitório

IAM: Infarto agudo do miocárdio

Fonte: Modificado a partir de Chan e Eikelboom³

ocorrência de eventos tromboembólicos, principalmente AVE isquêmico, sendo fundamental a utilização de terapia anticoagulante. Tendo em vista a instabilidade farmacocinética da Varfarina, pesquisas recentes fortalecem a indicação dos novos anticoagulantes orais não antagonistas de vitamina K (NOACS), sobretudo em idosos, já que essa população apresenta alto risco de sangramento.

Em pacientes que apresentam risco de sangramento elevado, $HAS-BLED > 3$ (Quadro 2), a anticoagulação não deve ser contraindicada, porém fatores de risco modificáveis devem ser controlados. Em vigência de sangramentos importantes durante uso de NOACS, é recomendada após início das ações de suporte básico de vida, a avaliação da severidade do

Quadro 2. Escore para avaliação do risco de sangramento (HASBLED).

H	Hipertensão arterial sistêmica descontrolada	1 ponto
A	Alteração hepática ou renal	1 ponto cada
S	AVC	1 ponto
B	Sangramento prévio ou predisposição a sangramentos	1 ponto
L	Labilidade na razão normalizada internacional (INR)	1 ponto
E	Idade \geq 65 anos	1 ponto
D	Drogas que interfiram na Varfarina ou uso de álcool	1 ponto cada

Considera-se hipertensão arterial sistêmica descontrolada se PAS \geq 160mmHg

Considera-se alteração renal: Insuficiência renal crônica (IRC) dialítica, transplante renal ou Creatinina sérica \geq 2,6mg/dL;

Considera-se alteração hepática: Doença hepática crônica, como Cirrose; Elevação de Bilirrubinas acima de 2x os valores de referência; Transaminase glutâmica oxalacética (TGO) ou transaminase glutâmica pirúvica (TGP) acima de 3x os valores de referência;

Labilidade de INR: Valor instável, alto ou com pouco tempo em níveis terapêuticos (Abaixo de 60%);

AVC: Acidente vascular encefálico

Fonte: Modificado a partir de Chan e Eikelboom³

sangramento e do risco de eventos tromboembólicos, visando a reversão do efeito anticoagulante, com base na utilização de Idarucizumab ou Andexanet-alfa.

Sendo assim, criamos um fluxograma (Figura 1) utilizando os resultados encontrados, com o objetivo de facilitar o entendimento em relação à orientação da terapia ideal para os pacientes abordados, demonstrando que a indicação dos NOACS como primeira linha na terapia anticoagulante de pacientes se torna um consenso em pacientes com FA não valvular, sendo importante ressaltar que em pacientes com FA valvar (associada à prótese valvar e/ou estenose mitral de moderada a severa), a Varfarina se mantém como tratamento de escolha. Conclui-se também que em pacientes com FA e DRC estágio terminal a terapia de escolha indicada é a anticoagulação com Apixabana, por ser menos dependente de metabolismo renal quando comparada a Dabigatrana e Rivaroxabana, ressaltando que a terapia deve ser mantida em dose plena, a menos que dois dos critérios de redução de dose sejam preenchidos (Idade $>$ 80 anos; Creatinina sérica \geq 1,5 mg/dL; Peso \leq 60 kg). Assim sendo, no grupo de pacientes portadores de DAC com indicação para anticoagulação a descontinuação precoce do AAS deve ser considerada em pacientes com SCA, e a interrupção do Clopidogrel deve ser realizada após 12 meses do evento isquêmico.

Novos estudos ainda irão aparecer e possivelmente novos anticoagulantes ainda irão surgir tentando sempre minimizar o risco de evolução com trombose e reduzindo a incidência de sangramento, com a preferência atual sendo a utilização dos anticoagulantes orais não inibidores de vitamina K, nos grupos de pacientes abordados, tendo em vista maiores benefícios na prevenção de eventos tromboembólicos e maior segurança, devido menor incidência de sangramentos importantes oferecida por essa nova classe de anticoagulantes.

Referências

- Freitas C, Almonfrey F, Sepulveda M, et al. Terapia anticoagulante no idoso: Foco na fibrilação atrial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2017;27(3):243-50. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20172703243-50>
- T. January C, Wann SL, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140:e125–e151.
- Chan N, Eikelboom J. How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism. 2019 by The American Society of Hematology Blood | Volume 133, Number 21
- Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. 2019 by The American Society of Hematology. Blood | Volume 133, Number 5
- Fernandes AL, Andrade A, Cruz C, et al. Novos anticoagulantes orais (NOACS) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2015 abr-jun; 13(2):98-106. Disponível em: www.sbcm.org.br
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS-The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2018) 39, 213–254.
- Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. A North American Perspective—2018 Update. *Circulation*. 2018;138:527-536. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722. Disponível em: www.ahajournals.org/journal/circ
- Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the anticoagulation forum. *Am J Hematol*. 2019;94:697-709; DOI 10.1002/ajh.25475. Downloaded from: wileyonlinelibrary.com/journal/ajh
- Siontis K, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519–1529. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
- Lopes RD, Heizer GH, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. Downloaded from The New England Journal of Medicine; DOI 10.1056/NEJMoa1817083.
- Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. Downloaded from The New England Journal of Medicine; DOI 10.1056/NEJMoa1904143.

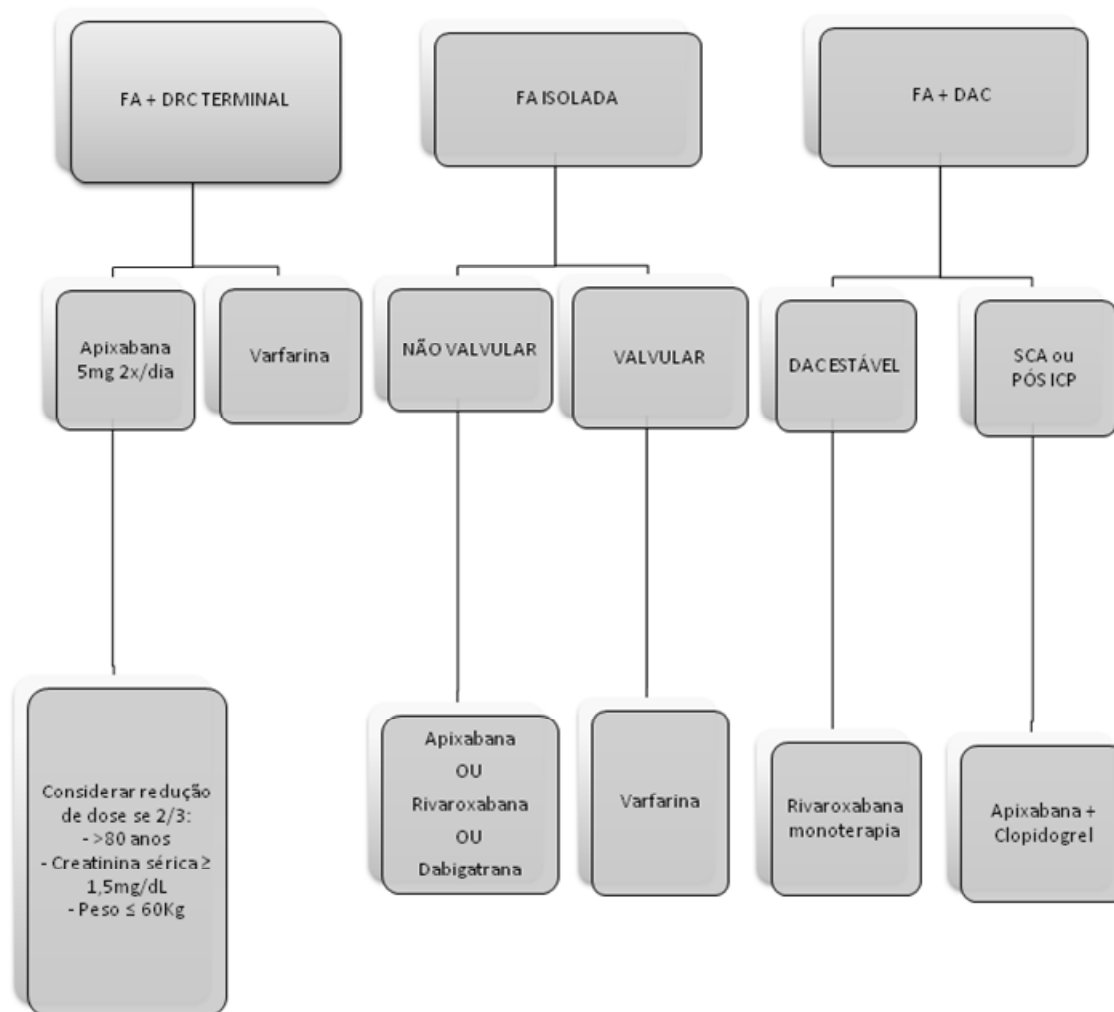


Figura 1. Fluxograma para manejo da anticoagulação em pacientes com Fibrilação Atrial

FA: Fibrilação atrial

DRC: Doença renal crônica

DAC: Doença arterial coronariana

SCA: Síndrome coronariana aguda

ICP: Intervenção coronária percutânea