
ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS COM OS NOVOS ANTICOAGULANTES

GUILHERME FENELON^{1,2}, THAIS AGUIAR DO NASCIMENTO¹, ANGELO DE PAOLA^{1,2}

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(3):40-46
RSCESP (72594)-2135

Os eventos tromboembólicos são complicações significativas da fibrilação atrial (FA) e podem ser prevenidos com a anticoagulação oral plena. A varfarina reduz em 64% o risco de tromboembolismo, no entanto, a dificuldade no seu manejo clínico motivou a busca por novos anticoagulantes orais (NOACs). Os NOACs inibem especificamente um único fator na cascata da coagulação, têm meia vida curta, efeito previsível e estável, dispensam monitorização e interagem pouco com alimentos e medicamentos. Os estudos RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48 compararam a varfarina com a dabigatana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, respectivamente, e evidenciaram que os NOACs são equivalentes (dabigatana 110 mg, rivaroxabana, edoxabana) ou superiores (dabigatana 150 mg, apixabana) à varfarina na prevenção de tromboembolismo sistêmico ou AVC em pacientes com FA não valvar. Ademais, apresentam índices de hemorragias intracranianas substancialmente menores do que a varfarina. Já a apixabana foi superior à aspirina na prevenção de AVC, com os mesmos índices de sangramento. Os NOACs não devem ser usados em gestantes, crianças, e em pacientes com estenose mitral significativa, próteses valvares ou função renal muito deprimida. Porém, podem ser usados nos cenários de cardioversão e ablação da FA. Ainda não há estudos comparativos entre os diversos NOACs, nem consenso de quando recomendar a troca da varfarina em pacientes com RNI estável. Cerca de 50% dos pacientes com FA e indicação de anticoagulação não recebem terapia anticoagulante. Portanto, com advento dos NOACs, a expectativa é reduzir essa parcela, diminuindo a incidência de fenômenos tromboembólicos na FA.

Descritores: anticoagulantes, arritmias cardíacas, eletrofisiologia, fibrilação atrial.

CRITICAL ANALYSIS OF STUDIES ON THE NOVEL ANTICOAGULANTS

Thromboembolic events are important complications of atrial fibrillation (AF) and can be prevented by oral anticoagulation. Warfarin reduces by 64% the risk of thromboembolism, however, the difficulties in its clinical management prompted the search for novel oral anticoagulants (NOACs). The NOACs specifically inhibit a single factor in the coagulation cascade, have a short half-life, predictable and stable effect, do not require monitoring and have minor interactions with food and drugs. The RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF-TIMI 48 trials compared warfarin to dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban, respectively, and showed that NOACs are equivalent (110 mg dabigatran, rivaroxaban, edoxaban) or superior (dabigatran 150 mg, apixaban) to warfarin in preventing stroke or systemic embolism in patients with nonvalvular AF. Furthermore, they are associated with substantially lower levels of intracranial bleeding than warfarin. Apixaban was superior to aspirin in preventing strokes, with the same rate of bleeding. The NOACs should not be used in pregnant women, children, and patients with significant mitral stenosis, prosthetic valves or impaired renal function. However, these novel drugs can be used in the scenarios of cardioversion and AF ablation. There are no studies comparing individual NOACs or consensus about switching patients on warfarin with stable INR. Approximately 50% of patients with AF and recommendation for anticoagulation do not receive anticoagulant therapy. Therefore, with the advent of NOACs, the expectation is to improve this figure, ultimately decreasing the incidence of thromboembolic events in AF.

Descriptors: anticoagulants, arrhythmias, cardiac, atrial fibrillation, electrophysiology.

¹ Disciplina de Cardiologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Centro de Arritmia do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Guilherme Fenelon. Laboratório de Eletrofisiologia Cardíaca Experimental UNIFESP - Escola Paulista de Medicina.

Rua Pedro de Toledo, nº 781, 10º andar. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 04079-032.

E-mail: guilhermefenelon@uol.com.br

Afibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente, afetando 1 a 2% da população^{1,2}. Embora possa acometer pacientes jovens, a FA é mais prevalente no idoso, atingindo aproximadamente 10% da população acima dos 80 anos. Além de estar associada a maior morbidade e mortalidade, a FA pode resultar em complicações significativas. Dentre elas, a mais frequente é o desenvolvimento ou agravamento da disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, denominado de taqui-cardiomiopatia, porém, a mais temida são os fenômenos tromboembólicos, principalmente cerebrais². O acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico secundário à FA, que pode ser a primeira manifestação clínica da arritmia, é mais grave, comumente resultando em sequelas e incapacitação para o trabalho, acarretando pesados custos sociais e econômicos³. Todavia, nos pacientes com FA e fatores de risco (aferidos pelos escores CHADS2 e CHA2DS2VASc), os eventos tromboembólicos podem ser prevenidos de maneira bastante eficaz por meio da anticoagulação oral plena⁴. Evidências sólidas apontam redução de 64% no risco de tromboembolismo nos pacientes adequadamente tratados com varfarina.

Não obstante sua elevada eficácia, a varfarina é um fármaco de difícil manejo clínico. A manutenção da faixa terapêutica ideal (RNI entre 2,0 e 3,0) é muitas vezes desafiadora, requerendo frequentes ajustes na dosagem. A acentuada flutuação nos níveis de anticoagulação se deve às múltiplas interações da varfarina com alimentos, medicamentos, álcool e também a características farmacocinéticas do fármaco e peculiaridades genéticas individuais⁴. Dessa forma, é necessário aferir constantemente a taxa de anticoagulação, porque níveis baixos reduzem a proteção contra fenômenos tromboembólicos, ao passo que níveis elevados aumentam o risco de sangramento. Como consequência desses fatores, a varfarina é utilizada em apenas metade dos pacientes com FA e indicação de anticoagulação oral⁵. A subutilização da varfarina atinge principalmente os idosos com FA, população em risco elevado de eventos tromboembólicos e que teria grandes benefícios com a anticoagulação oral.

As limitações da varfarina - há mais de meio século como única droga disponível - motivaram a busca por novos fármacos anticoagulantes, culminando com o recente lançamento dos bloqueadores da trombina (dabigatrana) ou do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana), além de outros em desenvolvimento⁶. Esses novos anticoagulantes orais (NOACs) vêm revolucionando a prevenção dos fenômenos tromboembólicos em pacientes com FA. Afóra demonstrarem eficácia igual ou superior à varfarina, os NOACs não necessitam monitoração ou ajustes de dose, facilitando sobremaneira o manejo clínico da anticoagulação oral. Este artigo revisa brevemente as características dos NOACs, os principais ensaios clínicos que documentaram sua eficácia e segurança, e discute as implicações clínicas desses estudos.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DOS NOVOS ANTICOAGULANTES

Os NOACs possuem diferenças marcantes em relação à varfarina (Tabela 1)^{4,6,7}. Enquanto a varfarina bloqueia a síntese de múltiplos fatores da coagulação, os NOACs inibem especificamente apenas um (Figura 1). O início de ação dos NOACs é rápido, ocorrendo em torno de 2 horas, e a meia vida é curta. Portanto, aderência é fundamental no tratamento com NOACs, pois o esquecimento de uma ou duas doses pode interferir significativamente nos níveis de anticoagulação. Os efeitos anticoagulantes dos NOACs são bastante previsíveis e estáveis, dispensando monitorização rotineira com RNI ou outros parâmetros. Essa característica ainda provoca inquietação em alguns médicos, vez que não é possível aferir laboratorialmente com precisão se o paciente está anticoagulado ou aderindo ao tratamento. Em situações especiais, como cirurgias de urgência, o tempo de trombina pode ser utilizado para avaliar o nível de anticoagulação com a dabigatrana. A fim de preencher essa lacuna, testes laboratoriais específicos estão em desenvolvimento. Uma grande vantagem dos NOACs é que a interação com alimentos e medicamentos é pouco significativa. Não é preciso fazer modificações na dieta habitual do paciente e alterações na dose dos NOACs devido a uso concomitante de outros medicamentos raramente são necessárias. Porém, interações relevantes são observadas com fármacos que atuam fortemente sobre o citocromo CYP3A e/ou a glicoproteína P (ex. cetoconazol, rifampicina). Contrariamente aos antagonistas da vitamina K (varfarina), os NOACs ainda não possuem antídoto específico, embora estejam em desenvolvimento. Devido à sua meia vida curta, a suspensão dos NOACs e a instauração de medidas de suporte são suficientes para controlar a maioria dos quadros hemorrágicos. Em situações mais graves, o concentrado de complexo protrombínico ativado pode ser administrado para atenuar os efeitos dos inibidores do fator Xa. Já para os inibidores diretos da trombina (dabigatrana), a diálise é efetiva.

Os NOACs possuem algumas diferenças entre si que merecem ser destacadas por suas implicações clínicas (Tabela 2)^{4,6,7}. A começar pelo mecanismo de ação, com a dabigatrana sendo inibidora direta da trombina e os demais (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) inibidores do fator Xa. A posologia também é variável: dabigatrana e apixabana são administradas em duas tomadas diárias, enquanto a rivaroxabana e a edoxabana em dose única. De suma importância é a eliminação renal: a dabigatrana é a mais dependente, sendo 80% excretada pelos rins, contra cerca de 1/3 para a rivaroxabana e a apixabana. A função renal deve ser monitorada com atenção nos pacientes em uso de NOACs, especialmente os mais idosos. Os NOACs são contraindicados na insuficiência renal grave e devem ser administrados em doses mais baixas quando o *clearance* de creatinina for reduzido.

Tabela 1. Diferenças entre a varfarina e os novos anticoagulantes (NOACs).

Medicamento	Varfarina	NOACs*
Início de ação	Lento	Rápido
Dose	Variável	Fixa
Interação com alimentos	Sim	Não
Interação com fármacos	Muitos	Poucos
Necessidade de monitorização	Sim	Não
Meia vida	Longa	Curta
Presença de antídoto	Sim	Não

* Novos anticoagulantes orais (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana).

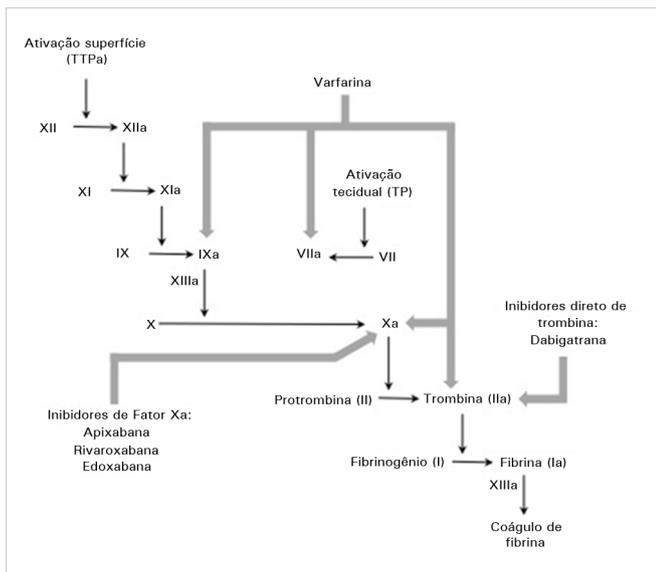


Figura 1. Local de ação dos anticoagulantes na cascata de anti-coagulação.

NOVOS ANTICOAGULANTES CONTRA VARFARINA

Os NOACs foram comparados com a varfarina na prevenção do tromboembolismo sistêmico e AVC por grandes ensaios clínicos controlados e randomizados (Tabela 3). Esses estudos forneceram as evidências científicas que embasaram as indicações atuais desses fármacos como alternativas seguras e eficazes à varfarina para prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes com FA.

Dabigatrana

A dabigatrana foi comparada com a varfarina no estudo RELY⁸, que incluiu cerca de 18.000 pacientes portadores de fibrilação atrial paroxística ou permanente, com idade acima de 75 anos ou com idade abaixo, mas com mais de um fator de risco associado (insuficiência cardíaca, diabetes, hipertensão arterial ou história prévia de AVC). A varfarina em doses ajustadas pelo RNI foi comparada à dabigatrana nas posologias de 110 mg e 150 mg duas vezes ao dia. O estudo foi aberto, ba-

seado na intenção de tratar e três anos de seguimento. O ensaio foi de não inferioridade, ou seja, desenhado para demonstrar que a dabigatrana possui eficácia e segurança equivalentes à varfarina. O CHADS2 médio da amostra foi 2,3. Já o tempo na faixa terapêutica para o grupo varfarina foi de 64%.

A taxa anual de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica foi de 1,71% para a varfarina e 1,54% para a dabigatrana 110 mg (risco relativo 0,90; IC 95% variando entre 0,74 e 1,10) e 1,11% para dose de 150 mg (risco relativo 0,65; IC 95% 0,52-0,81). Já a hemorragia intracraniana foi menos frequente em ambas as doses de dabigatrana, 150 mg (0,10%) e 110 mg (0,12%) do que com a varfarina (0,38%) ($p < 0,001$ para ambas as doses). Sangramentos maiores foram observados em 3,57% no grupo varfarina e em 2,8% com dabigatrana 110 mg ($p = 0,003$) e 3,22% com dabigatrana 150 mg ($p = 0,31$). Esses achados indicaram que, na dose de 110 mg, a dabigatrana foi equivalente à varfarina na prevenção do tromboembolismo sistêmico, porém, com menores taxas de sangramento. Já na dose de 150 mg, a dabigatrana foi superior à varfarina na prevenção de tromboembolismo sistêmico e AVC isquêmico, mas com taxas de sangramento semelhantes. A dabigatrana, na dose de 150 mg, foi o primeiro fármaco a demonstrar superioridade em relação à varfarina.

A dabigatrana foi bem tolerada, contudo, dispepsia foi mais frequente (11%), motivando muitas vezes a interrupção do fármaco. Foi observada tendência a maior risco de infarto do miocárdio no grupo dabigatrana (0,82% e 0,81%) em relação à varfarina (0,64% ao ano; $p = 0,09$ e 0,12). A menor proteção da dabigatrana em relação à varfarina no tocante ao infarto do miocárdio ainda é motivo de controvérsia. Todavia, análises recentes sugerem que a dabigatrana aumenta esse risco, especialmente nos pacientes que estão trocando a varfarina pela dabigatrana⁹. Esse efeito não foi observado em pacientes iniciando a anticoagulação com dabigatrana, ou seja, naqueles que não faziam uso da varfarina.

Rivaroxabana

O estudo ROCKET-AF¹⁰ comparou a rivaroxabana com a varfarina (ajustada pelo RNI) na prevenção de tromboembolismo sistêmico e AVC em 14.264 pacientes com fibrilação atrial não

Tabela 2. Características farmacológicas nos novos anticoagulantes.

	Dabigatana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Alvo de inibição	IIa (trombina)	Xa	Xa	Xa
Biodisponibilidade, %	3-7	~66 ^a	~50	62
Tempo de Cmax, h	1-2	2-4	3-4	1-2
Meia vida, h	12-17	5-13 ^b	~12	6-11 ^c
Eliminação renal, % do <i>clearance</i> total	80	36	27	49
Ligação proteica, %	35	> 90	87	40-59

Cmax: Concentração máxima; ^a Biodisponibilidade de 66% na dose de 20 mg em jejum, > 66% se administrada com alimentos; ^b Cinco a 9 horas em pacientes saudáveis com idade de 20-40 anos e 11-13 horas em idosos; ^c Seis a 9 horas para dose única de 10-150 mg e 9-10 horas para doses múltiplas de 60-120 mg.

Tabela 3. Resumo dos ensaios clínicos que compararam a varfarina com os novos anticoagulantes.

Estudo	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Pacientes (n)	18.000	14.264	18.201	21.105
Desenho estudo	PROBE	Duplo cego	Duplo cego	Duplo cego
CHADS 2 Médio	2,3	3,5	2,1	2,8
Droga	Dabigatana x varfarina	Rivaroxabana x varfarina	Apixabana x varfarina	Edoxabana x varfarina
Dose (mg)/Uso	110-150/12/12h	20 (15*)/1x/dia	5 (2,5*)/12/12h	60* (30*)/1x/dia
% Redução risco AVCI, (valor <i>p</i>)	24 (0,03) ^a	6 (0,581)	8 (0,42)	0 (0,97) ^a
% Redução risco SIC, (valor <i>p</i>)	59 (< 0,001) ^a	33 (0,02)	58 (< 0,001)	53 (< 0,001) ^a
% Redução risco Morte, (valor <i>p</i>)	12 (< 0,051) ^a	8 (0,15)	11 (0,047)	8 (0,08) ^a

AVCI: Acidente vascular cerebral isquêmico; SIC: Sangramento intracraniano; ^a Comparação com a dose maior de dabigatana ou edoxabana. * Dose ajustada de acordo com eliminação da droga; ** Máximo de 10% com escore de CHADS2 de 2. PROBE: Estudo, prospectivo, randomizado, aberto (*open label*) e de avaliação cega.

valvar e fatores de risco para tromboembolismo. A dose de rivaroxabana avaliada foi 20 mg uma vez ao dia (15 mg para pacientes com *clearance* renal entre 30-49 ml/min). O estudo foi duplo-cego e com critérios de não inferioridade. O CHADS2 médio da população foi 3,5, o mais elevado de todos os estudos. Os resultados foram analisados pelo protocolo (pacientes efetivamente tomando a medicação de acordo com o protocolo) e pela intenção de tratar (incluindo todos os pacientes randomizados para a medicação).

A análise pelo protocolo mostrou taxa de tromboembolismo sistêmico e AVC de 1,7% ao ano para a rivaroxabana contra 2,2% com a varfarina ($p < 0,001$ para não inferioridade). Na análise pela intenção de tratar, essas cifras foram 2,1% ao ano para a rivaroxabana contra 2,4% com a varfarina no grupo da varfarina ($p < 0,001$ para não inferioridade; $p = 0,12$ para superioridade). A ocorrência de eventos hemorrágicos foi similar em ambos os grupos, mas a de sangramentos intracranianos foi menor com a rivaroxabana em comparação com a varfarina (0,5% vs. 0,7%; $p = 0,02$). A rivaroxabana foi bem tolerada, não apresentando diferenças na taxa de efeitos colaterais em relação à varfarina.

Os resultados do ROCKET-AF indicam que a rivaroxabana é equivalente à varfarina na prevenção de fenômenos tromboembólicos. A ausência de superioridade da rivaroxabana em relação à varfarina no ROCKET-AF tem sido atribuída a limitações metodológicas, como a transição abrupta para a varfarina ao final do estudo e também a características da população avaliada⁶. Estudos adicionais são necessários para esclarecer essa questão. Embora com taxa de sangramento global similar à varfarina, a rivaroxabana se mostrou capaz de reduzir significativamente os mais graves, particularmente os intracranianos.

Apixabana

O estudo ARISTOTLE¹¹ comparou apixabana com a varfarina (dose ajustada pelo RNI) na prevenção de tromboembolismo sistêmico e AVC em 18.201 pacientes com fibrilação atrial e ao menos um fator de risco adicional para AVC. A dose avaliada foi 5 mg duas vezes ao dia. O estudo foi duplo cego e de não inferioridade. O CHADS2 médio da população foi 2,1.

A ocorrência de tromboembolismo ou AVC foi de 1,27% ao ano para a apixabana contra 1,60% com a varfarina ($p < 0,001$ para não inferioridade; $p < 0,01$ para superioridade), mas não houve diferença na taxa de AVC isquêmico ou de causa indeterminada ($p = 0,42$). Já os eventos hemorrágicos foram menos frequentes com a apixabana (2,13% vs. 3,09%; $p < 0,001$), incluindo os sangramentos intracranianos (0,24% vs. 0,47%; $p < 0,001$). Digno de nota, a mortalidade total foi menor com a apixabana (3,52% vs. 3,94%; $p = 0,047$). A apixabana foi bem tolerada e a ocorrência de efeitos adversos foi similar à observada com a varfarina.

Os resultados do ARISTOTLE indicam que a apixabana é superior à varfarina na prevenção fenômenos tromboembólicos e com menores taxas de sangramento e mortalidade total. A apixabana é o primeiro fármaco a demonstrar redução de mortalidade em relação à varfarina.

Edoxabana

O estudo ENGAGE AF¹² comparou edoxabana à varfarina (dose ajustada pelo RNI) na prevenção fenômenos tromboembólicos em 21.105 pacientes com FA não valvar e escore CHADS2 igual ou superior a 2. Foram avaliadas duas dosagens de edoxabana (60 mg e 30 mg uma vez ao dia). O estudo foi duplo-cego e com critérios de não inferioridade. O CHADS2 médio da amostra foi 2,8. Na dose de 60 mg, a taxa de AVC ou tromboembolismo sistêmico foi 1,18% para a edoxabana contra 1,50% com a varfarina ($p < 0,001$ para não inferioridade). Os eventos hemorrágicos maiores foram 20% menos frequentes com a edoxabana ($p < 0,001$ para superioridade). Na dose de 30 mg, a taxa de AVC ou tromboembolismo sistêmico foi 1,61% para a edoxabana contra 1,50% com a varfarina ($p = 0,005$ para não inferioridade), enquanto sangramentos maiores foram reduzidos em 53% no grupo edoxabana ($p < 0,001$ para superioridade). O fármaco foi bem tolerado, não havendo diferenças entre os grupos na incidência de efeitos colaterais.

Esses achados apontam que ambas as doses de edoxabana são não inferiores à varfarina na prevenção de tromboembolismo e AVC, sendo que foi observada tendência de superioridade com a dose de 60 mg. A edoxabana, nas doses de 30 mg e 60 mg, se mostrou capaz de reduzir significativamente os sangramentos em relação à varfarina, incluindo os intracranianos, porém, esse efeito foi mais acentuado com a dose mais baixa (30 mg).

NOVOS ANTICOAGULANTES CONTRA ASPIRINA

O estudo AVERROES¹³ comparou apixabana (5 mg duas vezes ao dia) com a aspirina (81-324 mg/dia) em 5599 pacientes com fibrilação atrial e fatores de risco para AVC, mas que por algum motivo não podiam utilizar varfarina. O ensaio foi duplo-cego e randomizado. A investigação foi interrompida precocemente devido à expressiva redução de tromboembolismo sistêmico e AVC com a apixabana (1,6% vs. 3,7%; $p < 0,001$) com taxas similares de sangramentos maiores (1,4% para a apixabana e 1,2% para a aspirina). Além disso,

houve tendência a menor mortalidade total com a apixabana (3,5% vs. 4,4%; $p < 0,07$). Essas observações indicam que a apixabana possui grande superioridade em relação à aspirina na prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial sem, contudo, aumentar o risco de sangramento (Figura 2).

LIÇÕES DOS GRANDES ESTUDOS COM NOVOS ANTICOAGULANTES

Os resultados desses grandes estudos aleatórios^{8,13} evidenciam de forma consistente e inequívoca que os NOACS são equivalentes (dabigatrana 110 mg, rivaroxabana, edoxabana) ou superiores (dabigatrana 150 mg, apixabana) à varfarina na prevenção de tromboembolismo sistêmico ou AVC em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Em relação aos sangramentos maiores, os NOACs apresentam taxas mais baixas (dabigatrana 110 mg, apixabana, edoxabana) ou semelhantes (dabigatrana 150 mg, rivaroxabana) à varfarina. Entretanto, todos os NOACs apresentam índices de hemorragias intracranianas substancialmente menores do que a varfarina. Esse achado foi muito consistente em todos os ensaios clínicos. Outro dado interessante foi a forte tendência para menor mortalidade total com os NOACs, embora apenas com a apixabana essa diferença tenha atingido significância estatística¹¹.

Merece destaque a demonstração de que a apixabana é bem superior à aspirina na prevenção de AVC com os mesmos índices de sangramento¹³. Essas observações reforçaram a recomendação das diretrizes para que a prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial e escore de CHA2DS2VASc igual a 1 seja feita preferencialmente com anticoagulantes orais ao invés da aspirina^{14,15}. Já nos pacientes de muito baixo risco, a opção preferencial é não dar nenhuma medicação, realçando o papel limitado da aspirina na prevenção do AVC em pacientes com fibrilação atrial^{14,15}.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DOS NOVOS ANTICOAGULANTES

Inegavelmente, a incorporação dos NOACS à prática clínica facilitou bastante a difícil tarefa de anticoagular pacientes com fibrilação atrial e fatores de risco para fenômenos tromboembólicos. Por outro lado, o aumento das opções para a terapia anticoagulante trouxe novos desafios ao clínico. Atualmente, além da varfarina, é necessário conhecer os NOACs e as diferenças entre eles^{6,7}. É igualmente importante considerar as peculiaridades e contraindicações dessa nova classe de medicamentos. O entendimento desses aspectos, destacados a seguir, é fundamental para o uso adequado e seguro dos NOACs.

Fibrilação atrial não valvar

Os NOACs foram avaliados e recomendados para pacientes com fibrilação atrial não valvar, termo que gera muitas dúvidas entre os clínicos. No RELY (dabigatrana)⁸, foram excluídos pacientes com próteses valvares e valvopatias hemodinamicamente relevantes, ao passo que no ROCKET

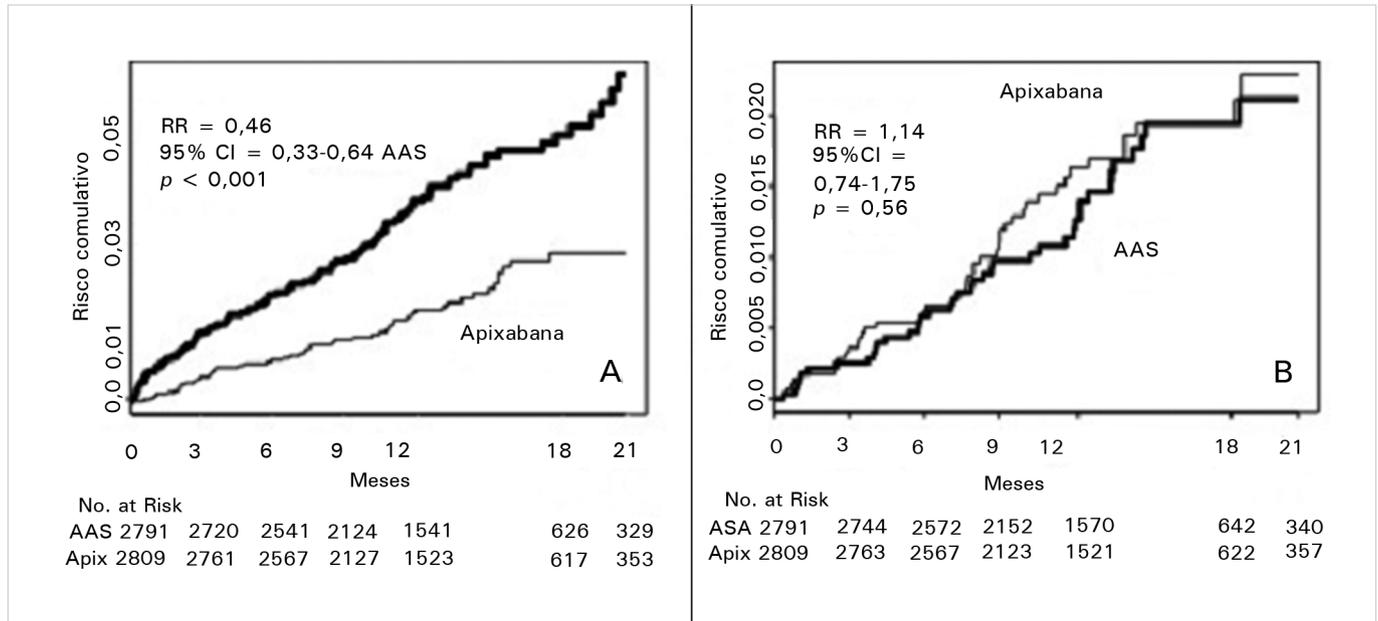


Figura 2. Curvas de Kaplan Meier do estudo AVERROES que compara AAS *versus* apixabana. A: Acidente vascular e embolia sistêmica e B: Sangramento maior.

(rivaroxabana)¹⁰ a exclusão atingiu portadores de estenose mitral hemodinamicamente relevante e valvas protéticas. Por fim, foram excluídos no ARISTOTLE¹¹ pacientes com estenose mitral significativa (moderada e grave) ou válvula mecânica. Com base nesses estudos, fibrilação atrial não valvar tem sido definida como aquela em que não há estenose mitral hemodinamicamente relevante ou próteses valvares mecânicas ou biológicas^{14,15}. Até que surjam novas evidências, a presença dessas condições contraindica o uso dos NOACs e a anticoagulação deve ser feita com varfarina^{4,14,15}. Corroborando essas recomendações, o estudo RE-ALIGN¹⁶, que avaliou a dabigatrana em 252 pacientes com válvulas mecânicas, foi interrompido precocemente devido a elevadas taxas de eventos tromboembólicos.

Contraindicações

Os NOACs (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana, edoxabana) ainda não foram estudados e não devem ser usados em gestantes e crianças^{6,7}. Também são contraindicados em pacientes com função renal muito deprimida e nos dialíticos. Fármacos com baixíssima taxa de eliminação renal estão em desenvolvimento e podem ser úteis nessa população¹⁷.

Qual novo anticoagulante escolher?

Os estudos disponíveis não permitem análises comparativas entre os diversos NOACs. Para tal, são necessários ensaios clínicos comparando diretamente um fármaco contra outro¹⁸. Portanto, a escolha do NOAC deve ser individualizada, considerando fatores como posologia (uma ou duas vezes ao dia), função renal e potenciais efeitos adversos¹⁹. Contudo, seja qual for o fármaco escolhido, é de extrema importância

que a posologia recomendada seja rigorosamente respeitada e a função renal monitorada periodicamente, principalmente nos pacientes idosos e com baixo peso, nos quais doses reduzidas devem ser empregadas. Essas precauções são decisivas para prevenir complicações hemorrágicas. A aplicação de escores de risco validados, como o HAS-BLED^{4,19}, é útil para identificar pacientes mais propensos a sangramentos.

Migrar da varfarina para NOACs

Pacientes com RNI lábil claramente se beneficiam dos NOACs, face à sua ação anticoagulante bastante previsível⁴. Porém, não há consenso quanto a trocar a varfarina pelos NOACs em pacientes bem controlados com RNI estável^{6,7,19}. Essa decisão deve atender a critérios individuais (ex. custo) e também a preferência do paciente (ex. controle periódico de RNI desnecessário).

Custo efetividade

Uma limitação relevante dos NOACs, especialmente no nosso meio, é o seu elevado custo em comparação à varfarina. Entretanto, estudos recentes apontam que os NOACs (dabigatrana, rivaroxabana e apixabana) são custo efetivos em relação à varfarina em pacientes com fibrilação atrial e risco de AVC²⁰. Essas questões devem ser analisadas pelos gestores dos sistemas de saúde.

Cardioversão elétrica

Análises de subgrupos dos estudos RELY, ROCKET e ARISTOTLE demonstram que cardioversão pode ser realizada com riscos de eventos tromboembólicos semelhantes à varfarina^{14,15,19}. Porém, é importante ressaltar que os pacientes

devem receber essas medicações (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana) por no mínimo três semanas antes e quatro semanas após a cardioversão, conforme recomendação das diretrizes. Ainda não há dados com a edoxabana.

Ablação da fibrilação atrial

Séries de casos indicam que os NOACs (dabigatrana, rivaroxabana e apixabana) podem ser utilizados com segurança para anticoagulação pré e pós-ablação por cateter da fibrilação atrial^{14,15,19}. O protocolo de emprego dos NOACs nessa situação não é uniforme, variando de acordo com o serviço.

CONCLUSÃO

Sem dúvida, os NOACs vêm revolucionando a prevenção do AVC em pacientes com fibrilação atrial. Várias características contribuíram para a grande aceitação dessa classe de medicamentos: praticidade na prescrição, previsibilidade na ação anticoagulante, eficácia igual ou superior à varfarina e redução expressiva das hemorragias intracranianas. Esses fatores facilitaram bastante o manejo clínico da anticoagulação oral. É importante lembrar que aproximadamente 50% dos pacientes com fibrilação atrial e indicação de anticoagulação não recebem terapia anticoagulante^{5,6}. Com o advento dos NOACs, a expectativa é que essa parcela se eleve substancialmente, diminuindo a incidência de fenômenos tromboembólicos na fibrilação atrial.

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82(8A):2N-9N. PMID: 9809895 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00583-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00583-9)
2. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6 supl.1):1-39.
3. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology.* 2003;22(2):118-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000068743>
4. Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3Supl.3):1-93.
5. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke.* 2000;31(4):822-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.4.822>
6. Stambler BS. A new era of stroke prevention in atrial fibrillation: comparing a new generation of oral anticoagulants with warfarin. *Int Arch Med.* 2013;6(1):46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1755-7682-6-46>
7. Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:789-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S45644>
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
9. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rosenzweig M, Lane D, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med.* 2014;127(4):329-336.e4. PMID: 24361757 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.005>
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. PMID: 21830957 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. PMID: 21870978 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. PMID: 24251359 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
13. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>
14. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47.
15. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC Jr, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;pii: S0735-1097(14)01739-2 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>
16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al.; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206-14. PMID: 23991661 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, Hohnloser SH, Gretler DD, Sinha U, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J.* 2013;34(20):1498-505. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd039>
18. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):480-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988>
19. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013;34(27):2094-106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd134>
20. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2013;44(6):1676-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000402>