



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

José Carlos de Oliveira Marçalo  
Novas opções terapêuticas de  
hipocoagulação na Fibrilhação  
Auricular

Abril, 2010

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

José Carlos de Oliveira Marçalo  
Novas opções terapêuticas de  
hipocoagulação na Fibrilhação  
Auricular

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Medicina**

**Trabalho efectuado sobre a Orientação de:  
Prof. Dr. Paulo Miguel Bettencourt Sardinha  
Pontes Fernando**

De acordo com normas de publicação da revista:  
*“Pharmacotherapy”*

**Abril, 2010**

**FMUP**

Eu, **José Carlos de Oliveira Marçalo**, abaixo assinado, nº mecanográfico **040801126**, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/04/2010

Assinatura: josé Carlos de Oliveira Marçalo

**Nome:** José Carlos de Oliveira Marçalo

**Endereço electrónico:** skyr2006@gmail.com

**Título da Monografia:** Novas opções terapêuticas de hipocoagulação na Fibrilhação Auricular

**Nome completo do Orientador:** Prof. Dr. Paulo Miguel Bettencourt Sardinha Pontes  
Fernando

**Ano de conclusão:** 2010

**Designação da área do projecto de opção:** Medicina

É autorizada a reprodução integral desta Monografia apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/04/2010

Assinatura:

José Carlos de Oliveira Marçalo

## *Agradecimentos*

---

O autor deseja agradecer ao Professor Dr. Paulo Miguel Bettencourt Sardinha Pontes Fernando pela sugestão do tema, pela acessibilidade e disponibilidade com que orientou a preparação deste trabalho e pelas correcções efectuadas.

Para além disso, gostaria de prestar um agradecimento especial aos meus pais pelo apoio incondicional prestado em todos os momentos e, concretamente, por me terem proporcionado as condições necessárias à execução desta tarefa.

**Abstract:**

Atrial Fibrillation is the most common clinically relevant cardiac arrhythmia.

Especially in older ages, AF is associated with many structural changes which often result in the formation of thrombi in left atrial cavities.

This study intended to: describe the way AF relates with embolic complication of the thrombi, analyze current antithrombotic therapies and discuss the most recent available data regarding new anticoagulants. Eighty articles were reviewed for this matter.

Risk factor studies of stroke revealed a five-fold increase in the risk of ischemic stroke for AF patients. Warfarin is, at the present time, the only oral anticoagulant fully available and validated for use in this setting.

However, prescription of this drug is still far from the approach recommended on ACC/AHA/ESC guidelines. The reasons for this are: need for frequent laboratory monitoring, propensity for drug interactions and diet conflicts, high intra- and interindividual response differences and concerns about hemorrhagic complications.

Therefore, new anticoagulants have been developed and proposed for clinical trial investigation. Dabigatran etexilate, a new, reversible, direct oral thrombin inhibitor was compared with warfarin, on a recent (RE-LY) study, and (a 110 mg dose) shown to be as effective as warfarin for the prevention of stroke in AF patients, with less hemorrhagic risk, and more effective at a higher (150 mg) dose, with a similar hemorrhagic rate. Rivaroxaban, a direct, oral factor Xa inhibitor, already approved for the prevention of venous thromboembolism, is currently being subject of a clinical trial (ROCKET-AF) which will compare a 20 mg dose of this drug with warfarin for stroke prevention in about 14000 patients with AF.

More drugs are now under the scope of pharmacology laboratories, which will, in a near future, change the way AF patients at risk of stroke are treated.

**Keywords:** atrial fibrillation, stroke, anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban.

**Resumo:**

A fibrilhação auricular é a arritmia cardíaca mais comum na prática clínica.

A formação de um trombo na cavidade auricular é, geralmente, o resultado final de um conjunto de alterações estruturais que se encontram associadas à FA e que são mais frequentes em idades mais avançadas.

Este trabalho pretende: descrever a forma como a fibrilhação auricular se correlaciona com os fenómenos tromboembólicos, analisar as terapêuticas antitrombóticas tradicionais e discutir os avanços mais recentes ao nível das novas opções terapêuticas disponíveis. Foram analisados oitenta artigos para esse efeito.

Verificou-se que os pacientes com FA têm cinco vezes mais probabilidade de vir a desenvolver um acidente vascular cerebral que a restante população, sendo que a varfarina é, actualmente, o único anticoagulante oral plenamente validado para prevenir essa associação.

Ainda assim, a taxa de utilização deste fármaco encontra-se muito abaixo do recomendado pelas linhas da ACC/AHA/ESC. Algumas das razões apontadas para este facto são: a necessidade de monitorização laboratorial frequente, a grande variabilidade intra- e interindividual na resposta ao fármaco, propensão para interacções - alimentares e medicamentosas - e preocupação do clínico com as complicações hemorrágicas.

Por este motivo, novos fármacos hipocoagulantes foram desenvolvidos e propostos para ensaios clínicos. O dabigatran etexilato, um novo inibidor directo da trombina, foi comparado com a varfarina, no estudo RE-LY, e (uma dose de 110 mg p.o.) mostrou ser, pelo menos, igualmente eficaz na prevenção do AVC em doentes com FA, comportando menor risco hemorrágico. Uma dose superior (150 mg) foi também estudada, resultando em superioridade do dabigatran, sendo que o risco hemorrágico foi idêntico ao da varfarina. O rivaroxaban é um anticoagulante oral, que inibe o factor Xa, e que se encontra já aprovado para a prevenção do tromboembolismo venoso. Actualmente, decorre um estudo clínico de fase III (ROCKET-AF) que compara a eficácia de 20 mg deste fármaco com varfarina para a prevenção de AVC em cerca de 14000 doentes com FA.

Vários outros fármacos estão a ser alvo de investigação por parte dos laboratórios farmacêuticos, sendo que num futuro próximo, a hipocoagulação em doentes com FA poderá sofrer uma drástica amplificação de seus agentes.

**Palavras-chave:** fibrilhação auricular, acidente vascular cerebral, anticoagulantes, dabigatran, rivaroxaban.

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>Definição .....</b>	<b>4</b>
<b>Epidemiologia.....</b>	<b>4</b>
Prevalência .....	4
Incidência.....	5
<b>Classificação.....</b>	<b>5</b>
<b>Patogénese.....</b>	<b>6</b>
<b>OBJECTIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>Acidente Vascular Cerebral .....</b>	<b>8</b>
<b>Trombogénese .....</b>	<b>8</b>
Factores promotores.....	8
Mecanismos.....	8
<b>Embolização .....</b>	<b>9</b>
Factores de Risco .....	9
Estratificação de Risco.....	9
<b>Terapêutica antitrombótica.....</b>	<b>10</b>
Princípios hemostáticos .....	10
Heparina e Antitrombina .....	11
Varfarina .....	12
<b>Novas opções terapêuticas.....</b>	<b>14</b>
Inibidores Directos da Trombina.....	14
Dabigatran.....	15
Inibidores do Factor Xa.....	16
Rivaroxaban .....	18
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>19</b>

# Introdução

---

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mais frequente na população adulta e idosa <sup>1, 2</sup>. A sua frequência, bem como, a mortalidade e morbilidade a que se associa fazem desta arritmia um importante problema clínico sobre o qual existe intensa investigação epidemiológica, fisiopatológica e terapêutica.

Para além de ser um factor de risco independente para **Acidente Vascular Cerebral** (AVC) <sup>3</sup>, como irá ser discutido ao longo deste trabalho, a FA pode condicionar, ainda:

1. **Comprometimento hemodinâmico** e diminuição do desempenho cardíaco em resultado dos efeitos causados pelos impulsos eléctricos originados nas aurículas que, para além de causarem disfunção mecânica progressiva, fazem chegar ao nó aurículo-ventricular (AV) frequências acima dos 400 bpm. Daí podem resultar: **a)** aumento da frequência cardíaca (entre 120 e 170bpm), **b)** dissincronia aurículo-ventricular e, devido à diminuição da contractilidade muscular causada pela disfunção eléctrica **c)** estase sanguínea ao nível da aurícula esquerda (AE) <sup>4, 5</sup>
2. Diminuição da **qualidade de vida** e do **status funcional**
3. **Custos de saúde** elevados <sup>5</sup>, actualmente, ainda subestimados em diversos países, sendo que, a título de exemplo, no Reino Unido é responsável por 1% dos custos de saúde globais <sup>6</sup>.
4. Aumento do **risco de morte** <sup>4, 5</sup>

## Definição

A FA é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada por uma activação auricular desordenada e é definida, na maioria dos estudos, a partir dos seus achados electrocardiográficos.

No electrocardiograma a FA caracteriza-se por ausência de ondas P e presença de oscilações rápidas ou ondas fibrilatórias, associadas, frequentemente, a resposta ventricular rápida e irregular. Esta resposta irá depender de diversos factores como a integridade do nó AV, o tónus vagal e simpático e a acção de fármacos.

Na presença de bloqueio AV ou taquicardia juncional é possível encontrar intervalos RR regulares <sup>7</sup>.

## Epidemiologia

Com o envelhecimento populacional em decurso no mundo Ocidental e a declarada incerteza no que concerne ao fardo que a FA representa para os serviços nacionais de saúde, surge a necessidade de agregar os dados relativos à prevalência e incidência desta afecção.

## Prevalência

A prevalência global de FA parece depender da população em estudo, tendo sido investigada em vários países, com resultados bastante díspares entre si <sup>8</sup>. Deverá situar-se entre 0,4 e 1% <sup>4, 5</sup>.

No entanto, existem relações epidemiológicas bem estabelecidas que modelam esta prevalência na população adulta.

**Idade** - A prevalência de FA aumenta com a idade, sendo incomum em crianças, adolescentes e adultos jovens (ocorrendo nestas faixas etárias quase exclusivamente

em concomitância com outras lesões cardíacas estruturais) <sup>4</sup>. O estudo de Roterdão realizado numa amostra populacional de 6808 indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos, sugere esta afirmação <sup>8</sup>. Em primeiro lugar porque a prevalência geral observada foi de 5,5% vs 0,4-1% descrita para a população global. Pode, ainda, salientar-se que para estratos etários sucessivamente crescentes houve um aumento progressivo da prevalência de FA. A prevalência foi de 0,7% para o escalão etário dos 55-59 anos e de 17,8% no escalão etário com mais de 85 anos.

Num estudo realizado em Portugal <sup>1</sup> e que reuniu 67654 doentes, a FA só surgiu em idades superiores a 34 anos (38126 doentes). No escalão etário dos 35-44 anos a prevalência foi de 0,02% (2 casos em 9663) sendo que no grupo de indivíduos com mais de 75 anos obteve-se um valor de 2,87% (166 casos em 5781).

**Sexo** - A FA é ligeiramente mais comum no homem. Uma diferença que não deverá exceder 1%, revelando-se constante para todos os escalões etários <sup>1,5,8</sup>.

**Estudo ATRIA** <sup>5</sup> - Com vista a ultrapassar algumas limitações patenteadas por estudos anteriores, como a restrição etária, a homogeneidade étnica e o reduzido número de doentes, um estudo norte-americano [*Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA)*] analisou estatisticamente os dados clínicos de 1.89 milhões de adultos, chegando às seguintes conclusões que se passam a citar em resumo: Prevalência Global – 0,95% (70% dos afectados tinha mais de 65 anos e 45% tinha mais de 75 anos). Prevalência em indivíduos com menos de 55 anos – 0,1%; acima de 80 anos - 9%. Estes dados corroboram e expandem os conhecimentos anteriores sobre a epidemiologia da FA.

Em relação à etnia: a prevalência de FA parece ser maior em indivíduos brancos

(2,2%) do que em negros (1,5%) para o mesmo escalão etário (>50 anos).

### Incidência

A incidência de FA, assim como a prevalência, aumenta progressivamente com o avançar da idade. Numa amostra de 6432 indivíduos, seguidos durante um período de até 10 anos, a incidência variou de 1.1/1000 pessoas-ano no escalão etário dos 55-59 anos, para 20.7/1000 pessoas-ano no escalão etário entre o 80-84, estabilizando num valor de 18.2 no escalão de indivíduos com idade igual ou superior a 85 anos. No mesmo estudo, o risco de desenvolver FA ao longo da vida foi acima de 20% para todos escalões etários, sendo que decresceu progressivamente a partir dos 75 anos <sup>8</sup>.

Num outro estudo, no qual 3983 homens foram seguidos durante 44 anos, 7.5% desenvolveram fibrilhação auricular. E mais uma vez, o risco aumentou com o avançar da idade (de 0.5/1000 pessoas-ano antes dos 50 anos, para 9.7/1000 pessoas-ano depois dos 70) <sup>4</sup>.

### Classificação

Segundo proposto pela AAC/AHA/ESC <sup>7</sup> a FA pode dividir-se em:

- \* Recorrente – a partir do momento em que o doente tenha 2 ou mais episódios.
- \* Paroxística – quando esses episódios terminam espontaneamente em menos de 7 dias, geralmente em menos de 24h.
- \* Persistente – quando esses episódios se prolongam para além de 7 dias, mesmo que a cardioversão seja alcançada. Um doente que tenha tido um episódio de FA persistente pode ter posteriormente um outro episódio de FA paroxística.
- \* Permanente – quando a arritmia dura por mais de 1 ano e a cardioversão não foi tentada ou bem sucedida.

- \* Isolada – toda a FA em que não existe lesão estrutural independentemente de ser paroxística, persistente ou permanente. Comporta melhor prognóstico, ocorrendo em indivíduos mais jovens (<60 anos), maioritariamente, homens. Estima-se que possa englobar cerca de 15 a 30% de todos os casos de FA crónica e cerca de 25 a 45% de FA paroxística <sup>4</sup>.
- \* FA não-valvular – quando a arritmia não se encontra associada a valvulopatia reumática ou a prótese valvular.

## Patogénese

Só uma doença de etiologia multifactorial justificaria o facto de existirem formas de apresentação clínica tão diferentes. De facto, a FA parece comportar-se não apenas como uma entidade, mas como várias entidades clínicas, sendo que cada uma delas tem manifestações electrocardiográficas, alterações estruturais cardíacas, tratamentos e prognósticos diferentes.

Em alguns doentes a arritmia parece ter origem em activadores focais localizados nas veias pulmonares <sup>7, 9</sup>. Outros focos como a aurícula direita, a veia cava superior e o seio coronário também foram relatados. Um mecanismo envolvendo múltiplas ondas reentrantes poderá ainda existir isoladamente, ou estar acoplado ao anteriormente descrito. A hipótese das múltiplas ondas descreve um processo pelo qual há propagação pela aurícula de ondas fraccionadas que se auto-perpetuam, formando réplicas, obedecendo a uma organização espacial <sup>7</sup>.

Inflamação, fibrose, dilatação com aumento da pressão intracavitária e remodelamento eléctrico ao nível das aurículas, bem como, alterações da ultra-estrutura dos miócitos, e dos canais de

cálcio contribuem em conjunto com a disfunção ventricular esquerda para a iniciação e manutenção da FA.

O isolamento de cada um destes factores e a descoberta de novas formas de intervenção específica pautam cada vez mais o tratamento etiológico da FA: fármacos anti-arrítmicos, técnicas de ablação por catéter e cardioversão eléctrica fazem agora parte da estratégia multimodal recomendada tanto pelo consenso da AFNET/EHRA como pelas linhas propostas pela ACC/AHA/ESC.

## Diagnóstico

A abordagem inicial de um doente em FA deverá incluir: Hemograma, Ionograma, estudo da função renal, tireoideia e coagulação, ECG e ecocardiograma transtorácico <sup>10</sup>.

## Situações Clínicas associadas

A complicação frequente mais severa que se associa à FA é o tromboembolismo arterial, sendo a face mais marcante e evidente o Acidente Vascular Cerebral (tema que será desenvolvido na secção - **Discussão**). No entanto, quando se procurou a presença de outras doenças em indivíduos com FA, as mais frequentes foram: Hipertensão Arterial (70%), Insuficiência Cardíaca (41%), Doença Valvular (20%) e Diabetes Mellitus (19%) <sup>1</sup>.

Outras entidades clínicas, em que se confirmou existir aumento da prevalência de FA são: Hipertireoidismo, Cardiomiopatia Hipertrófica, Doença Cardíaca Congénita, Apneia do Sono, Obesidade e Síndrome Metabólico <sup>6</sup>.

## Objectivos

---

A finalidade deste trabalho é abordar a relevância dos novos fármacos hipocoagulantes no tratamento da Fibrilhação Auricular. De forma a contextualizar o tema seguiu-se a seguinte estrutura:

1. Reconhecimento da FA como factor de risco major para Acidente Vascular Cerebral
2. Resumo das terapêuticas anti-trombóticas tradicionais
3. Levantamento dos artigos existentes, actualmente, sobre as novas opções terapêuticas hipocoagulantes (p.ex: inibidores directos da trombina – Dabigatran; inibidor do Factor Xa - Rivaroxaban), actualmente, em diferentes estadios de desenvolvimento

## Material e Métodos

---

Esta monografia segue a estrutura proposta pela revista *American Family Physician* para estudos de revisão<sup>11</sup> e respeita as regras de publicação da revista *Pharmacotherapy*. Os artigos nela referenciados foram seleccionados com vista a criar um conjunto heterogéneo e relevante, onde se compaginam artigos originais, revisões sistemáticas e algumas actualizações breves.

Inicialmente foram pesquisados, na *PubMed*, os seguintes termos *MeSH*: "atrial fibrillation/therapy" e "anticoagulants" resultando 1972 artigos. Destes foram seleccionados 120, tendo como base a adequação do título dos artigos aos objectivos deste trabalho.

A estratégia de pesquisa foi complementada na primeira fase, pelas referências

bibliográficas presentes nos artigos do UpToDate (76-79). Com base na totalidade dessa lista, foram escolhidos os artigos com mais citações e cujo tópico fosse mais útil para a discussão do tema em questão. A partir da bibliografia dessas mesmas obras, bem como por pesquisa de outras redigidas pelos mesmos autores, processou-se a segunda fase de identificação dos estudos.

Após análise da literatura disponível, constataram-se os temas ainda em carência, pelo que se procedeu a nova pesquisa com recurso à base de dados *MEDLINE*. Foram introduzidas várias palavras-chave: ("antithrombotic"; "dabigatran"; "rivaroxaban") sendo seleccionados os artigos que abordassem o tema de forma transversal: guidelines, revisões de literatura, sumários de conferências de consenso e ensaios clínicos recentes. Cerca de 120 "abstracts" foram analisados. Tendo sido excluídos artigos que focassem apenas a vertente bioquímica da coagulação, sem qualquer correlação clínica e os ensaios clínicos iniciais de fármacos implementados há muitos anos na prática médica.

De salientar que em todas estas fases existiram algumas dificuldades na aquisição de determinados artigos e que mesmo após utilização das credenciais da FMUP não foi possível obter a totalidade dos artigos de relevo, sendo que houve certificação de que os temas neles debatidos estariam contidos noutros trabalhos de cariz e moldes semelhantes.

Durante o processo de nomeação, tentou-se que os critérios de inclusão ou exclusão, bem como a qualidade dos estudos, fossem adequados para o cumprimento dos objectivos propostos, tendo daí resultado 80 artigos que constituem a fundamentação da presente monografia.

## Resultados e Discussão

### Acidente Vascular Cerebral

Portugal é um dos países da Europa com uma mortalidade por AVC mais alarmante<sup>10</sup>. Além disso, quando não mata, o AVC incapacita, limita e complica a vida de mais de metade dos que o sofrem.

A sua associação com a FA será discutida nas seguintes secções: Trombogénese e Embolização.

### Trombogénese

Os vários factores que concorrem para a formação de trombo intracavitário, frequentemente localizado no apêndice auricular esquerdo, podem ocorrer nas diversas formas de FA. A ecocardiografia transesofágica é mais sensível e específica do que a técnica transtorácica para a identificação desta complicação<sup>7</sup>.

### Factores promotores

**Anomalias da Aurícula Esquerda**, que cursam com estase sanguínea, podem estar associadas à presença de contraste ecográfico espontâneo o que mostrou estar associado a aumento de fenómenos tromboembólicos<sup>6</sup>.

**Cardioversão** - pode condicionar a formação de novos trombos devido a disfunção sistólica da aurícula esquerda após restauração do ritmo sinusal. Ao fenómeno pelo qual ocorre uma disfunção contráctil transitória da AE chama-se atordoamento (*stunning*) auricular e pode resultar quer do restabelecimento eléctrico por cardioversão, quer químico<sup>12</sup>.

**Disfunção Ventricular Esquerda** - A presença de um ventrículo esquerdo dilatado e pouco contráctil promove a estase sanguínea e leva a um aumento do

risco de formação de trombos intracavitários<sup>7</sup>.

**Hipertensão** - pensa-se que poderá estar associado a um estado hipercoagulativo provavelmente devido a propriedades reológicas do sangue e alterações da função endotelial<sup>12</sup>.

**Valvulopatia** - a presença de regurgitação mitral parece proteger contra o desenvolvimento de trombos intracardíacos na FA crónica, provavelmente devido a um aumento da turbulência e uma diminuição da estase na aurícula esquerda<sup>12</sup>.

**Estado Hipercoagulável** - índices anormais de factor de Von Willebrand, aumento dos níveis de D-dímeros de Fibrina e evidência de lesão endotelial caracterizada por aumento do número de células endoteliais circulantes são coadjuvantes das alterações hemoestáticas e resultam num estado protrombótico associado a FA<sup>12</sup>.

### Mecanismos

Apesar de não existir, actualmente, um conhecimento preciso a respeito da patogénese do trombo, um conjunto de alterações reversíveis tem vindo a ser descrito. Pensa-se que a estase sanguínea associada a disfunção endotelial possa estimular a produção de IL-6 pelos macrófagos ao nível da vasculatura pulmonar provocando um aumento da síntese hepática de fibrinogénio. Este estado pró-inflamatório associa-se também a um aumento da PCR que foi demonstrado estar associado à presença de contraste ecográfico espontâneo.

Outros mecanismos investigados são: aumento das metaloproteinases da matriz com diminuição dos seus inibidores, alterações dos factores de crescimento

associados ao factor tecidual e activação neuro-endócrina com aumento da expressão de marcadores de activação plaquetária<sup>12</sup>.

## Embolização

### Factores de Risco

**Hipertensão Arterial** – é a doença de base mais frequentemente associada à ocorrência de enfarte cerebral<sup>6</sup>. Um estudo de 1991 encontrou um risco de AVC três vezes superior nos doentes hipertensos, em comparação com a população geral<sup>13</sup>.

Metade dos doentes em FA manifesta um perfil tensional elevado, sendo que o grande motivo de preocupação é o risco de embolização. Ainda assim, a HTA mostrou aumentar o risco de AVC em FA não-trombótica<sup>7</sup>.

**Sexo e Idade** – a incidência de AVC associado a FA é maior para o sexo feminino, e aumenta com a idade para ambos os sexos<sup>14</sup>.

O risco de AVC atribuível à FA tem uma variação marcada com a idade. Enquanto no escalão etário dos 50-59 anos é de 1.5% no escalão dos 80-89 anos é de 23.5%<sup>13</sup>.

Um episódio tromboembólico que ocorra em idades mais avançadas tem uma maior probabilidade de ser fatal<sup>2</sup>.

**FA** – Os doentes com esta arritmia têm uma probabilidade 4 a 5 vezes maior de desenvolver um AVC<sup>2</sup>. A FA está também associada a: acidentes mais severos, mortalidade 30 dias pós-AVC superior e maior risco de recorrência, particularmente na ausência de hipocoagulação<sup>15</sup>. Há, ainda, uma relação entre ocorrência de acidentes isquémicos transitórios mais longos do que os resultantes de êmbolos provenientes de lesão carotídea. Além disso, a FA está também associada a quadros clínicos mais silenciosos (evidên-

cia imagiológica de zonas de enfarte cerebral na ausência de déficits neurológicos)<sup>16</sup>.

**Cardioversão** – quando os doentes com FA retornam ao ritmo sinusal pode haver deslocamento dos trombos intracavitários com conseqüente episódio tromboembólico. Na ausência de hipocoagulação, tal pode ocorrer em cerca de 1 a 7% dos doentes no primeiro mês após cardioversão<sup>7</sup>. Quase todos os fenómenos embólicos em doentes que permanecem em ritmo sinusal originam-se nos primeiros 10 dias após cardioversão<sup>16</sup>.

### Estratificação de Risco

De todos os esquemas de classificação de risco de AVC em doentes com FA existentes, o mais seguido e validado é o CHADS2 que sumaria vários estudos [*Atrial Fibrillation Investigators (AFI)* e *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II)*].

Este esquema pressupõe a atribuição de 1 ponto a cada um dos seguintes parâmetros clínicos: História de Insuficiência Cardíaca Congestiva, Hipertensão e Diabetes Mellitus. Se existirem antecedentes de AVC ou AIT deverão ser somados 2 pontos<sup>10</sup>.

A soma das pontuações mostrou em vários estudos correlacionar-se com um risco relativo de AVC compatível (%/ano): para a pontuação CHADS2=0 houve uma Taxa de AVC de 1,9; para a pontuação CHADS2=6 a Taxa de AVC foi de 18<sup>10</sup>. Noutro estudo foi comparada a incidência de AVC em doentes com CHADS2 de 0 e 6; o resultado foi 0,5/1000 pessoas-ano e 6,9/1000 pessoas-ano, respectivamente<sup>16</sup>.

A ACC/AHA/ESC refere a existência de 3 estudos que propõe a ecografia transesofágica (método mais sensível e específico para detectar trombos localizados na aurícula e esquerda e apêndice auricular esquerdo) como medida adicional de estratificação de risco<sup>7</sup>.

## Terapêutica antitrombótica

Existem múltiplas opções terapêuticas anticoagulantes e antiagregantes para diminuir o risco de ocorrência de fenómenos tromboembólicos na FA.

Os anticoagulantes tradicionalmente usados na prevenção ou tratamento da doença tromboembólica (heparina, seus análogos e varfarina) têm essencialmente duas limitações: uma estreita janela terapêutica entre hipocoagulação e hemorragia e uma grande variabilidade dose-resposta o que obriga a monitorização laboratorial frequente<sup>17</sup>.

Estas limitações têm impulsionado o desenvolvimento de outros agentes antitrombóticos. Os exemplos principais são: os inibidores directos da trombina e os inibidores do factor Xa.

Antes de iniciar um estudo mais aprofundado destes novos agentes é importante fazer uma ponte entre alguns dos mecanismos hemostáticos mais importantes, as terapêuticas tradicionais e as novas opções.

### Princípios hemostáticos

Os três componentes principais da hemostase são a activação plaquetária, a cascata da coagulação e a fibrinólise, de onde resulta a divisão habitual entre agentes antiagregantes, anticoagulantes, e trombolíticos<sup>18</sup>. A molécula central para compreender a interacção entre estes componentes discute-se de seguida.

### Trombina

A trombina é a enzima final da cascata de coagulação e por isso, é o alvo preferencial dos anticoagulantes actualmente em uso. A sua estrutura tridimensional evidência 3 locais de interacção possíveis: 1 centro activo e 2 exócitos. O centro activo encontra-se protegido por estruturas adjacentes e pela localização profunda

onde se situa<sup>19</sup>. O exócito 1 é o local a partir do qual a trombina interage com vários dos seus mais relevantes substratos, como o fibrinogénio, o factor V, a proteína C e a trombomodulina. O exócito 2 interage com a heparina e com o sulfato de heparina endógeno<sup>20</sup>.

A formação de trombina está intimamente ligada à activação plaquetária, visto que na cascata da coagulação (ver Figura 1) existem 2 complexos enzimáticos: protrombinase (tendo o factor Xa como protease, o factor Va como cofactor e a protrombina como o substrato) e tenase (tendo o factor IXa como protease, o factor VIII como cofactor e o factor X como substrato) que são accionados na plaqueta activada<sup>21</sup>.

### Cascata de Coagulação

O factor tecidual é o iniciador fisiológico da coagulação numa lesão vascular. O complexo formado por FT+FVIIa activa o factor X. Por sua vez, o factor Xa, na presença do cofactor Va,  $Ca^{2+}$  e fosfolípidos de membrana convertem a protrombina a trombina<sup>22</sup>.

Está agora comprovado que os elementos da via intrínseca (factor IX, XI e XII) funcionam essencialmente como formas de amplificar todo o processo coagulativo após pequenas quantidades de trombina começarem a formar-se<sup>21</sup>.

Ou seja:

Em primeiro lugar, dá lugar uma fase de iniciação, que culmina na activação do factor X, dando origem a pequenas quantidades de trombina que por sua vez activam o factor V, VIII e XI e as plaquetas (que expõe as suas superfícies celulares).

Assim, dá início a fase de amplificação e propagação o que leva a um aumento explosivo da formação de trombina<sup>21</sup>.

## Heparina e Antitrombina

Fisiologicamente, o mecanismo principal que medeia o término da coagulação é a inibição da Trombina pela antitrombina. Esta glicoproteína neutraliza ainda o factor Xa, IXa, XIa e XIIa<sup>23</sup>.

A inactivação da Trombina pela AT conhece duas ordens de magnitude que são mediadas pelos dois centros reactivos. Um deles liga-se ao centro activo da trombina e o outro liga-se a heparina<sup>19</sup>.

### Acções da Heparina

Na presença de heparina, a formação do complexo AT+T é acelerada cerca de 1000 vezes<sup>19</sup>. A inactivação da trombina passa, então, pela criação de um complexo ternário heparina/AT/trombina<sup>23</sup>.

Na presença de altas doses de heparina, duas outras acções do complexo heparina/AT podem ocorrer: a inibição do Factor Xa e do factor IXa, sendo que esta última depende da utilização de doses não recomendadas na prática clínica<sup>23</sup>.

### Limitações

Colocam-se dois problemas relacionados com as propriedades farmacocinéticas da heparina: em primeiro lugar, a resposta a este fármaco é altamente variável, devido à sua ligação (independente da AT) a células endoteliais, proteínas plasmáticas e proteínas libertadas pelas plaquetas. Este mecanismo, está também na génese da resistência à heparina, situação que cursa com necessidade de altas doses para fins terapêuticos<sup>23</sup>. Por este motivo, a monitorização dos doentes com recurso ao aPTT é recomendada.

Outra limitação da heparina é a sua actividade reduzida na presença de trombina ligada a fibrina. De facto, para uma mesma concentração de heparina (0.2 U/ml) a inibição da actividade da trombina foi de 100% na ausência de trombo e

menos de 25% na sua presença<sup>24</sup>. Outro estudo demonstrou que trombos ricos em plaquetas evidenciam um papel inibidor da heparina, provavelmente, mediado pelo Factor 4 plaquetário<sup>25</sup>.

### Efeitos secundários

Trombocitopenia induzida por Heparina (ligação de anticorpos IgG ao F4P) e Osteoporose (activação de osteoclastos) são as duas condições patológicas não hemorrágicas mais frequentemente associadas à terapia com Heparina<sup>23</sup>.

### Heparina de baixo peso molecular

As HBPM têm uma acção anti FXa relativamente maior do que a Heparina. Além disso apresentam uma razão risco-benefício e propriedades farmacocinéticas mais favoráveis.

Cinquenta a 70% das cadeias de HBPM são demasiado curtas para catalizar a ligação da trombina à antitrombina, no entanto, essas cadeias são eficazes na inactivação do factor Xa, pelo que haverá maior especificidade para esta molécula<sup>23</sup>.

Outra característica é a grande biodisponibilidade subcutânea (cerca de 90%) e a menor variabilidade de resposta. Além disso, estão associadas a um risco de TIH 3 vezes inferior à heparina (havendo no entanto reactividade cruzada), bem como, menor risco de osteoporose<sup>23</sup>.

A limitação clinicamente mais relevante das HBPM é o seu aumento de semi-vida em insuficientes renais, para além de não ultrapassarem algumas das condicionantes apresentadas pela variante não-fraccionada no que diz respeito ao mecanismo de acção<sup>23</sup>.

## Varfarina

É o único anticoagulante oral recomendado na prevenção a longo prazo de AVC em doentes de risco moderado a grave <sup>17</sup>. Tem como mecanismo de acção a inactivação das enzimas dependentes da Vitamina K que são responsáveis pela regulação dos factores: II, VII, IX, X e indirectamente V e VIII <sup>26</sup>.

### Redução de AVC

Duas meta-análises que reuniram em conjunto mais de 20 ensaios clínicos randomizados comprovaram a eficácia da varfarina na prevenção de AVC em doentes com FA (redução do risco relativo de 64% <sup>27</sup>; e 68% <sup>28</sup>). Para além disso a mortalidade foi significativamente diminuída pela varfarina quando comparada com o grupo placebo (redução de 30% <sup>6</sup>).

### Uso da varfarina na prática clínica

É reconhecida a sub-utilização de varfarina na prática clínica. Um estudo mostrou que 27% dos doentes, com evidência clínica de FA, não realiza terapêutica antitrombótica e que apenas 59% dos doentes de alto risco para AVC está medicado com Varfarina, sendo que 28% faz terapêutica com Aspirina <sup>29</sup>, ao contrário do que é indicado nas recomendações da American College of Cardiology (ACC) e American College of Chest Physicians (ACCP).

### Risco hemorrágico

Todos os antitrombóticos conferem aumento do risco hemorrágico. A hemorragia intracraniana é a grande preocupação nos doentes medicados com varfarina (0.3% de casos por ano), mas o risco dessa complicação não parece diferir muito dos doentes não hipocoagulados (0.1% por ano) <sup>30</sup>.

Os factores de risco principais para hemorragia nos doentes hipocoagulados

com varfarina são: idade, Hipertensão Arterial, antecedentes hemorrágicos e uso concomitante de antiagregantes plaquetários <sup>31</sup>.

### INR

A varfarina deverá ser administrada até se atingir um INR de 2.5, tendo como limite superior 3 e inferior 2. Na medida em que há evidência de aumento de risco de AVC para valores inferiores a 2 e aumento do risco hemorrágicos para valores superiores a 3 <sup>31</sup>.

A frequência de monitorização do INR após o início da terapêutica com varfarina é determinada por quão rapidamente o doente conseguir atingir o INR alvo de forma consistente. Os três meses iniciais de terapêutica com varfarina são críticos para o risco hemorrágico: por isso, o estudo da coagulação deverá ser mais exaustivo durante esse período. Após estabilização a um nível terapêutico, o INR deverá ser pesquisado pelo menos 1 vez por mês e mais frequentemente se existir alguma alteração na medicação ou na dieta que possa modificar os efeitos da varfarina <sup>32</sup>.

### Limitações

A necessidade de constante monitorização do INR (risco de hemorragia), bem como, de evitar interacções medicamentosas e com a dieta constituem as principais limitações ao uso de varfarina <sup>33</sup>.

Por esse motivo, inúmeras alternativas têm vindo a ser estudadas, incluindo: baixa dose de varfarina, aspirina isolada, baixa dose de varfarina + aspirina e clopidogrel + aspirina. Segundo as recomendações da ACC/AHA/ESC a varfarina deverá ser utilizada em doentes de alto risco para AVC, enquanto a aspirina é considerada uma alternativa válida em doentes com baixo risco tromboembólico.

### Baixa dose de Varfarina

Uma meta-análise revelou que esta opção terapêutica está associada a maior risco tromboembólico, sem reduzir significativamente o risco hemorrágico <sup>34</sup>.

### Aspirina

Vários estudos demonstram que a aspirina é menos eficaz do que a varfarina na prevenção de AVC na FA <sup>6, 27, 35</sup>.

Ainda assim, uma meta-análise de seis ensaios clínicos randomizados revelou uma diminuição da incidência de enfarte cerebral de 22% em doentes medicados com aspirina isoladamente. Houve ainda uma associação pouco significativa com a diminuição da mortalidade (redução de risco relativo de 16%) <sup>27</sup>.

Há dados contraditórios no que diz respeito ao risco hemorrágico. Alguns estudos indicam que a terapêutica com varfarina poderá estar associada a maior risco de hemorragia do que com a aspirina <sup>28</sup>, enquanto outros afirmam o contrário <sup>35</sup>.

### Varfarina vs Baixa-dose de varfarina + Aspirina

A terapêutica combinada mostrou não ser tão eficaz como a varfarina em doses ajustadas, comportando um risco hemorrágico superior. Por esse motivo não se recomenda o seu uso para a prevenção de AVC em doentes com FA. A adição de um agente antiplaquetário à terapêutica anticoagulante, apenas terá indicação em doentes com doença coronária aguda e quando se equaciona a intervenção coronária percutânea <sup>6</sup>.

### Varfarina vs Aspirina + Clopidogrel

Um estudo em que se fez esta comparação teve de ser interrompido devido à evidência clara de superioridade da anticoagulação com varfarina <sup>36</sup>. No entanto, um outro estudo demonstra que

em doentes que não possam ser tratados com varfarina (impossibilidade de monitorização do INR ou dificuldades em controlá-lo) a adição de clopidogrel à terapêutica com aspirina reduz o risco de tromboembolismo cerebral, aumentando o risco hemorrágico <sup>37</sup>.

### Resumo

A varfarina é eficaz na prevenção de fenómenos tromboembólicos no contexto de FA, sendo até à data o único anticoagulante oral aprovado para este efeito.

Em casos em que não pré-exista qualquer factor de risco para hemorragia a terapêutica anticoagulante não deverá ser protelada em doentes com FA. Deve existir, isso sim, uma monitorização regular do INR (semanalmente durante o início da terapêutica e mensalmente quando estabilizar).

Ainda assim, a **baixa taxa de prescrição de varfarina** pela presença de interações medicamentosas e alimentares e a necessidade de monitorização laboratorial frequente (com a necessidade de deslocação dos doentes a centros laboratoriais), em muito motivada pela sua estreita janela terapêutica, assim como pelo tempo em que os doentes estão “de facto” com INR na margem terapêutica, levou à investigação de novos fármacos que pudessem despoletar e incentivar um maior uso de terapêutica hipocoagulante na prevenção dos fenómenos tromboembólicos no contexto de FA.

## Novas opções terapêuticas

É importante começar este tema alertando para o facto de, ao contrário da heparina e da varfarina, para os quais se conhecem antídotos eficazes (protamina e vitamina K, respectivamente), não existir forma específica de reverter a acção da maioria dos novos fármacos hipocoagulantes, pelo que o risco hemorrágico deverá ser ponderado de forma a não suplantarem o benefício clínico.

### Danaparoid

O danaparoid é um heparinóide de baixo peso molecular que tem como constituintes principais: sulfato de heparina, sulfato de dermatina e sulfato de condroitina. O seu efeito anticoagulante é mediado pela inibição da trombina via combinação com a AT (cofactor I da heparina) e o cofactor II da heparina, sendo um inibidor mais selectivo para o factor Xa (razão de inibição FXa/Trombina de 28:1), cerca de 9x superior às HBPM. Tem uma reduzida acção sobre as plaquetas, revelando uma baixa reactividade cruzada com os anticorpos da TIIH (10%), por esse motivo pode ser usado nessas situações como substituto da heparina. Tem uma biodisponibilidade de 100% após administração subcutânea<sup>38</sup>.

Devido às desvantagens que apresenta: possibilidade, ainda que baixa, de reacção cruzada com TIIH, custos elevados, semi-vida muito longa (25 a 100h) e a ausência de um antídoto, a produção deste fármaco foi descontinuada<sup>39</sup>.

### Inibidores Directos da Trombina

#### Via Parentérica

#### Hirudina

É uma proteína com 65 aminoácidos originalmente extraída da glândula salivar de sanguessugas que tem a capacidade de

ligar-se ao centro activo da trombina e ao exócito I de forma irreversível<sup>40</sup>.

É o inibidor específico da trombina mais potente que se conhece<sup>41</sup>. É um fármaco de administração parentérica, com uma semi-vida de 1-2 horas e sofre excreção renal. Apresenta uma estreita janela terapêutica, pelo que o seu uso deve ser monitorizado pelo aPTT.

Um estudo demonstrou a sua eficácia na prevenção de complicações tromboembólicas após cirurgia ortopédica<sup>39</sup>.

Limitações: A relação entre os níveis plasmáticos de hirudina e a resposta anticoagulante não é linear<sup>40</sup>. Tem ainda como desvantagens o seu custo elevado e a ausência de um antídoto<sup>39</sup>.

#### Lepirudina

A Lepirudina é uma hirudina recombinante que foi aprovada nos EU para o tratamento da TIIH. Deve ser usada com precaução em Insuficientes Renais, visto este fármaco ser metabolizado pelo rim e o seu efeito anticoagulante não ser facilmente revertido. Nestes doentes a monitorização do aPTT torna-se ainda mais importante<sup>39</sup>.

#### Bivalirudina

A bivalirudina ou hirulog é um inibidor directo da trombina e ao contrário da hirudina, é reversível. Pode ser utilizado nos EU, em alternativa à heparina, na intervenção coronária percutânea. É de administração parentérica e tem uma semi-vida de 25 minutos, sendo a sua degradação levada a cabo por péptidases endógenas. Em comparação com a hirudina, parece causar menos hemorragia<sup>40</sup>.

#### Argatroban

É outro inibidor directo da trombina, actualmente comercializado nos EU para a

profilaxia ou tratamento de pacientes com TIIH e hipocoagulação alternativa, em doentes propostos para intervenção coronária percutânea. É administrado por via parentérica e tem uma semi-vida de 45 minutos. A sua acção deverá ser monitorizada pelo aPTT<sup>40</sup>. Em contraste com a hirudina, interage no centro activo da trombina mas não faz contacto com o exócito I ou II<sup>39</sup>. É a droga de escolha no contexto de Insuficiência Renal, visto sofrer metabolização hepática, no entanto, o seu uso deverá ser limitado em Insuficientes Hepáticos<sup>40</sup>.

Assim como os restantes inibidores directos da trombina parentéricos, o argatroban não possui antídoto.

Devido à sua acção inibidora das plaquetas, por via da inibição da trombina, o argatroban foi também avaliado como possível adjuvante da aspirina na estratégia de tratamento da trombose coronária<sup>42</sup>. Outros estudos, reportam o uso deste fármaco como alternativa à heparina em doentes propostos para angioplastia coronária, sem no entanto se registar superioridade deste<sup>43</sup>.

Num pequeno estudo, 12 doentes hipocoagulados com heparina no contexto de FA, desenvolveram TIIH. O argatroban foi introduzido de imediato em vez de varfarina (devido a preocupações com necrose cutânea induzida pela varfarina e gangrena venosa das extremidades) resultando no seguinte: 2 doentes tiveram episódio tromboembólico e 3 doentes morreram. Ocorreu para os restantes um aumento da contagem de plaquetas. Segundo os autores, estes resultados são idênticos aos alcançados por estudos anteriores em que se usou heparina no tratamento da FA, sem que houvesse TIIH<sup>44</sup>. Parece por isso, existir uma boa resposta ao argatroban na TIIH em doentes com FA figurando-se como uma potencial alternativa à heparina. Além disso, o seu início de acção (cerca de 25 minutos) é mais rápido do que o da heparina<sup>42</sup>.

## Via Oral

### Ximelagatran

Pró-farmacó do melagatran. Tem uma semi-vida de 4-5 horas e é eliminado pelo rim<sup>43</sup>. Foi usado anteriormente para a profilaxia e tratamento da TVP mostrando-se mais eficaz do que a enoxaparina<sup>45,46</sup>.

Um ensaio clínico randomizado, que incluiu 6405 doentes durante 20 meses, comparou a sua eficácia na prevenção do enfarte cerebral em doentes com FA em comparação com a varfarina, alertando para a existência de um potencial de hepatotoxicidade<sup>46</sup>. Outros ensaios clínicos de fase III (SPORTIF III e SPORTIF V) demonstraram igualmente a sua eficiência hipocoagulante, bem como reproduziram a sua toxicidade hepática<sup>40,47</sup>.

De facto, em 2006 este agente foi retirado do mercado, devido a esse risco, e acabou por ser descontinuado<sup>17</sup>.

### Dabigatran

O Dabigatran é uma molécula pequena que tem a capacidade de inibir, específica e reversivelmente, a trombina e pode ser administrado oralmente através do seu pró-farmacó (Dabigatran etexilato).

Dois estudos detalham a sua farmacocinética e farmacodinâmica apresentando os seguintes resultados:

- \* O **pico plasmático** foi atingido após 1.5-2 horas de administração<sup>48,49</sup> sendo que as variações interindividuais da concentração plasmática foram baixas<sup>49</sup>.
- \* A **biodisponibilidade** do dabigatran após administração p.o. foi de 7.2%<sup>48</sup>.
- \* A **semi-vida** foi de 8-10 horas<sup>48,49</sup> em dose única de 10-400mg e de 12 a 17 horas em múltiplas dosagens

- \* A **metabolização** do fármaco parece ser independente das acções do citocromo P450
- \* A **excreção** do fármaco após terapêutica p.o. é feita predominantemente nas fezes <sup>48</sup>
- \* Foi demonstrada uma relação linear favorável entre as concentrações plasmáticas e o INR, o que indicia que a administração do fármaco por via oral consegue atingir concentrações farmacologicamente activas, sem comportar um risco hemorrágico elevado <sup>48, 49</sup>.
- \* 171 casos (de AVC) com dabigatran na dosagem de 110 mg (1.4% por ano) - mortalidade de 3.8%
- \* 122 casos com dabigatran na dosagem de 150 mg (1% por ano) - mortalidade 3.6%
- \* 185 casos com varfarina (1.6% por ano) - mortalidade de 4.1

O estudo conclui que o Dabigatran demonstra ser tão eficaz como a varfarina na dose de 110 mg, acarretando menor risco hemorrágico e mais eficaz na dose de 150 mg, sendo o risco hemorrágico idêntico ao da varfarina <sup>54</sup>.

### Tromboembolismo Venoso

Um ensaio clínico randomizado demonstrou que na dose de 150 mg 2x dia a ocorrência de tromboembolismo venoso foi menor do que com a enoxaparina 40 mg, sendo que o risco hemorrágico foi ligeiramente superior (4%) e dependente da dose. Ocorreram ainda aumento das enzimas hepáticas AST e ALT em todos os doentes <sup>50</sup>.

Dois outros estudos recomendam uma dose de 220 mg 1x dia para obter uma redução de risco não-inferior à HBPM no tromboembolismo venoso (TEV) após cirurgia de prótese do joelho <sup>51, 52</sup> reportando uma menor frequência de tromboembolismo pulmonar <sup>52</sup>, com incidência de hemorragia idêntica ou ligeiramente superior <sup>51- 53</sup>. Este fármaco encontra-se já aprovado para uso na terapêutica do TEV na Europa e no Canadá <sup>39</sup>.

### FA

O estudo mais recente [*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)*] que compara a acção do dabigatran na prevenção dos fenómenos tromboembólicos em 18113 doentes com FA seguidos durante 2 anos apresentou os seguintes resultados:

### Hepatotoxicidade

Ao contrário do Ximelagatran, o Dabigatran não mostrou ser hepatotóxico, nem no estudo RE-LY, nem num ensaio clínico de fase II de 2007 realizado em 502 doentes com FA tratados com Dabigatran <sup>55</sup>.

Para além disso, o dabigatran não necessita de monitorização do INR, está menos susceptível a alteração da dieta e da medicação e não têm uma janela terapêutica tão estreita como a varfarina. As desvantagens são a dosas dupla diária, a ausência de evidência a longo prazo e o custo elevado.

### Inibidores do Factor Xa

A inibição do factor Xa parece evidenciar vantagens sobre a inibição da trombina: proporciona a manutenção de alguns mecanismos hemoestáticos e anti-inflamatórios associados à coagulação mas situados fora da cascata; parece estar associada a uma janela terapêutica mais favorável não sendo necessária qualquer monitorização; não causa um efeito “rebound” na trombina (como acontece com as heparinas). Outro argumento a favor da vantagem na especificidade para o factor Xa é a evidência de que a heparina tem evoluído e melhorado com o

aparecimento de agentes cada vez mais específicos para o factor Xa, com melhor perfil <sup>17</sup>.

### **Fondaparinux**

É um análogo sintético do pentassacarídeo da heparina que se liga à AT, catalizando a inactivação do factor Xa, sem inibir a trombina <sup>56</sup>.

Mostrou, em dois ensaios clínicos randomizados, maior eficácia do que a enoxaparina no tratamento da trombose venosa profunda <sup>57</sup> e na prevenção de tromboembolismo venoso após cirurgia ortopédica <sup>58</sup>, sem aumento do risco hemorrágico e sem reacção cruzada com anticorpos na THH. Uma meta-análise de quatro ensaios clínicos de fase III encontrou os mesmos resultados <sup>59</sup>.

O perfil de segurança deste fármaco revelou existir maior risco hemorrágico do que com a enoxaparina. Ainda assim, este fármaco encontra-se aprovado para a prevenção do tromboembolismo após cirurgia ortopédica e tratamento inicial da trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar <sup>60</sup>.

### **Idraparinux**

Idraparinux é um análogo de longa duração do fondaparinux, capaz de ser utilizado apenas 1 vez por semana <sup>17</sup>.

Um estudo demonstrou eficácia na prevenção de fenómenos tromboembólicos em doentes com trombose venosa profunda <sup>61</sup>.

Um estudo de fase III [(*Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients With Atrial Fibrillation (AMADEUS)*)] comparava o idraparinux à varfarina na prevenção de AVC em doentes com FA, mas teve de ser interrompido devido a uma baixa incidência de eventos em todos os grupos, além disso, foi demonstrada uma maior

tendência para hemorragia. Por esse motivo, o desenvolvimento deste fármaco tem-se virado mais para a sua versão biotinilada <sup>17</sup>.

### **Idrabioparinux**

Versão biotinilada do idraparinux. Esta modificação faz com que avidina possa ser infundida intravenosamente, resultando na remoção deste fármaco do sistema. Isto neutralizará a sua actividade anti-Xa, servindo como antídoto. Estudos de fase III, estão agora a decorrer, para o uso deste fármaco na TVP e prevenção do tromboembolismo <sup>62</sup>.

### **Betrixaban**

Pequena molécula de administração oral que inibe específica e reversivelmente o FXa, tem uma biodisponibilidade de 47% e uma semi-vida de 19 horas e é excretado na bile. O estudo mais recente de fase II, para a prevenção do tromboembolismo venoso, mostrou a eficácia deste fármaco quando em comparação com a enoxaparina e estão agora planeados estudos para a prevenção do AVC em doentes com FA <sup>17</sup>.

### **Apixaban**

Potente inibidor directo e selectivo do FXa, com uma alta biodisponibilidade oral e uma semi-vida de 12 horas. Não apresenta toxicidade orgânica em estudos toxicológicos e é eliminado por via renal (30%) e gastro-intestinal (70%) <sup>63</sup>.

Um estudo de fase IIb comparou este fármaco à enoxaparina e à varfarina na prevenção do tromboembolismo venoso concluindo tratar-se de um fármaco mais eficaz e com risco hemorrágico inferior <sup>56</sup>. Um outro estudo realizado em 1271 indivíduos submetidos a artroplastia revelou que o Apixaban em doses de 2.5 mg b.i.d. tem um perfil de risco-benefício favorável, quando comparado com as

terapêuticas habitualmente recomendadas<sup>64</sup>.

Em Abril de 2011 deverão ser conhecidos os dados de um estudo de fase III [*Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation* (ARISTOTLE)] que avalia a eficácia do apixaban vs varfarina na prevenção do AVC em 18000 doentes. A dose utilizada será de 5mg 2x por dia<sup>65</sup>.

### Rivaroxaban

Este inibidor directo, específico e reversível do factor Xa, activo oralmente, diminui a formação de trombina e fibrina e revelou ter uma relação dose-efeito linear e efeitos mantidos até 96h após cessação da toma<sup>66</sup>.

Apresenta uma biodisponibilidade oral de 60-86%<sup>67</sup>, um pico plasmático obtido 2.5-4 horas após administração oral<sup>56</sup> e uma semi-vida de 5-9 horas<sup>68</sup>. É metabolizado no fígado via CYP 3A4, CYP2J2 e é eliminado na urina e na bile. Não deverá ser usado em situações de Insuficiência Renal severa ou Insuficiência Hepática<sup>69</sup>.

Há ainda evidência de uma baixa propensão para interacção medicamentosa com o naproxeno<sup>70</sup>, aspirina e digoxina<sup>56</sup> fármacos usados, concomitantemente, na prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas.

Um estudo de fase IIa e ensaios clínicos de fase IIb validam o rivaroxaban na prevenção de tromboembolismo venoso em doentes submetidos a cirurgia ortopédica<sup>56,60</sup>. Foi aprovado no Canadá e na Europa, para a prevenção do tromboembolismo venoso nesta situação, após vários estudos que confirmaram que uma dose diária de 10mg (não monitorizada) seria mais eficaz do que a enoxaparina 40 mg<sup>68</sup>.

O Rivaroxaban não parece causar activação plaquetária ou reactividade cruzada com anticorpos da TIIH. Além disso, também não parece causar a libertação ou interacção com o factor 4 plaquetário, sugerindo o seu uso potencial na TIIH<sup>71</sup>.

Um estudo de fase III [*Randomized, Double-Blind Study Comparing Once Daily Oral Rivaroxaban With Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation* (**ROCKET-AF**)] está a comparar a eficácia e a segurança de uma dose de 20mg de rivaroxaban vs varfarina na prevenção de AVC em 14269 doentes com FA. Neste estudo, doentes com insuficiência renal irão receber uma dose de 15mg. Os resultados deste ensaio clínico randomizado têm divulgação programada para Novembro de 2010<sup>72</sup>.

**Ainda em desenvolvimento** - Proteína C Activada (Foi aprovada na sépsis severa); Trombomodulina recombinante solúvel (um estudo de fase II mostrou ser eficaz na profilaxia de VTE após cirurgia de substituição de anca) ; Inibidores do Factor IXa e do FT/FVIIa (ver Figura 1); Inibidores do Factor V e do Factor VIII; Inibidores selectivos das propriedades procoagulantes da trombina<sup>39,73</sup>.

**Tratamento dos Episódios Hemorrágicos** - Enquanto não forem desenvolvidos antídotos eficazes, as medidas preventivas e terapêuticas disponíveis são: monitorização dos parâmetros hemostáticos, precaução com situações de potencial risco hemorrágico (intervenções invasivas), remover o fármaco e administrar agentes prohemostáticos (antifibrinolíticos, desmopressina e factor IIa recombinante). Em casos extremos, considerar técnicas de remoção extra-corporal<sup>39</sup>.

## Conclusão

---

A varfarina é, actualmente, o único anticoagulante oral aprovado para a prevenção de acidentes vasculares cardio-embólicos em doentes com FA. A frequência do seu uso, nestas populações de risco, é diminuído, contribuindo para este facto: a necessidade de monitorização laboratorial, as frequentes interacções medicamentosas, assim como a percepção dos clínicos de risco hemorrágico em sub-grupos desta população.

A evolução do conhecimento e necessidade de novas opções terapêuticas neste contexto levou ao desenvolvimento de múltiplas estratégias, que pudessem ser mais frequentemente utilizadas em doentes com FA, mantendo pelo menos a mesma eficácia e menor risco hemorrágico. Os desenvolvimentos em fármacos parentéricos apesar de eficazes são inconvenientes para uso prolongado e têm elevado custo.

O recente conhecimento parece indicar que os inibidores directos da trombina administrados por via oral assim como os inibidores do factor Xa, também administrados por via oral, têm o perfil “ideal” para serem considerados opções na profilaxia tromboembólica de doentes em FA. Estes fármacos não necessitam de controlo laboratorial e têm baixa frequência de interacções medicamentosas. Resultados preliminares do uso de dabigatran em doentes com FA mostram que este é pelo menos tão eficaz como a varfarina na profilaxia tromboembólica ou mesmo superior quando em doses mais elevadas (embora a melhor eficácia seja acompanhada de maior risco hemorrágico). Estão em curso ensaios clínicos com o rivoraxaban que pretendem expandir a esta população os resultados de eficácia na profilaxia trombótica em doentes em risco de tromboembolismo venoso.

O desenvolvimento de novos fármacos, com idêntica ou maior eficácia na prevenção do tromboembolismo em doentes com FA, com elevada segurança e que não necessitam de monitorização laboratorial, constitui um importante avanço na abordagem desta frequente condição clínica.

## Bibliografia

---

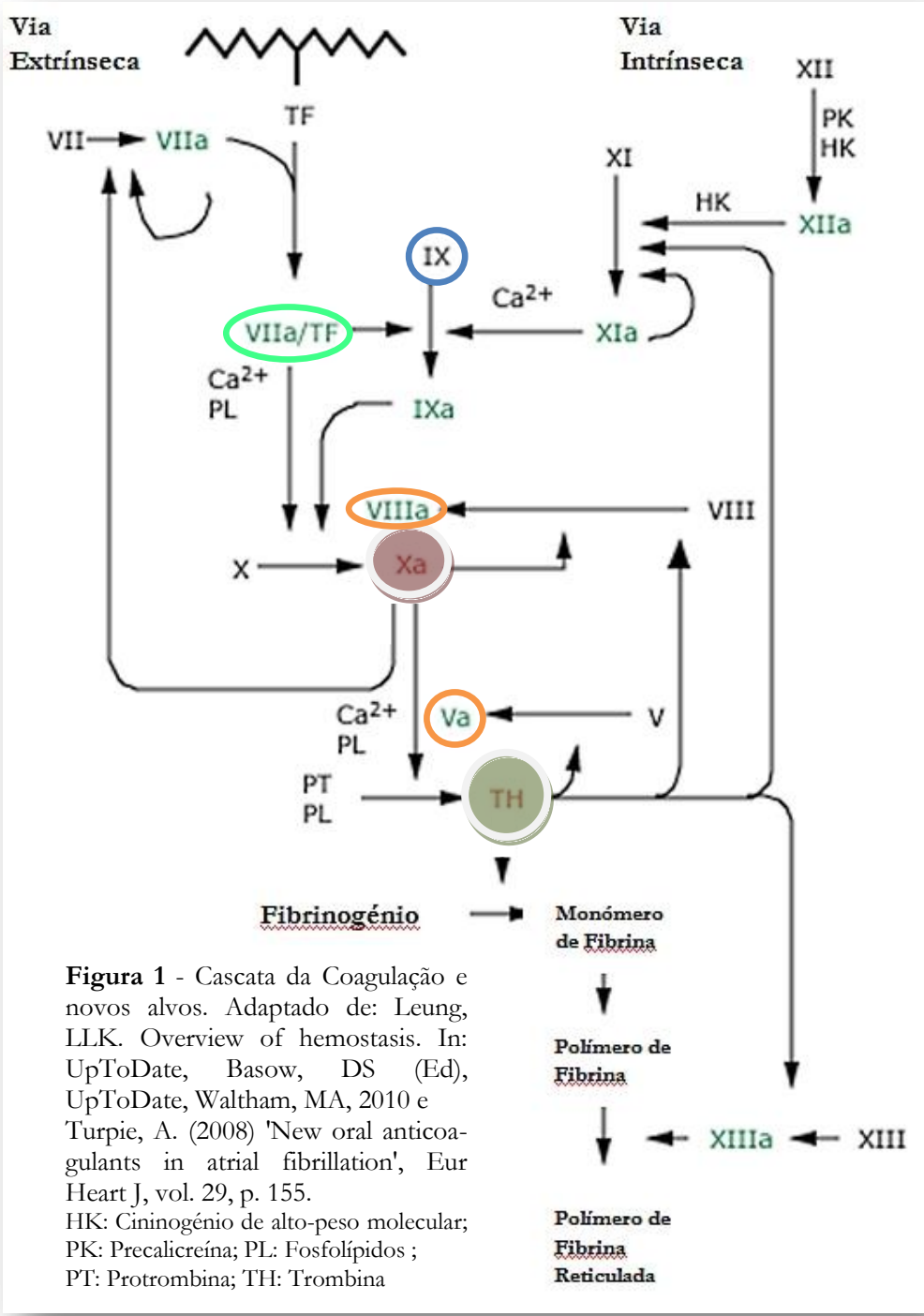
1. Ascensão P. Fibrilhação auricular e prevenção do tromboembolismo. Estudo numa população de utentes de Centros de Saúde. *Rev Port Clin Geral*. 2006;22:13-24.
2. Lin H, Wolf P, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-1764.
3. Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
4. Arnsdorf M, Ganz L. Causes of atrial fibrillation. In: UpToDate, Basow, DS (Ed). *UpToDate, Waltham, MA*. 2010.
5. Go A, Hylek E, Phillips K, Chang Y, Henault L. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375.
6. Lip G, Lim H. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2007;6:981-993.
7. ACC/AHA/ESC. 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Pra. *Eur Heart J.* 2006;27:1979-2030.
8. Heeringa J, van der Kuip D, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27:949-953.
  9. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation. *Europace.* 2009;11:860-885.
  10. Cardiovasculares CNpaD. Terapêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular. 2009.
  11. Siwek J, Gourlay M, Slawson D, Shaughnessy A. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician.* 2002;65:251-8.
  12. Lip G. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation. In: *UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA.* 2010.
  13. Wolf P, nAbbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-988.
  14. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Husted S. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med.* 2000;108:36-40.
  15. Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez J, Riancho J. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med ;*114:206-210.
  16. Manning J, Hart R. Stroke in patients with atrial fibrillation. In: *UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA.* 2010.
  17. Turpie A. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29:155.
  18. van Schoor J. Anticoagulation Therapy. *SA Pharmaceutical Journal.* November/December 2009:18-24.
  19. Tsiang M, Jain A, Gibbs C. Functional requirements for inhibition of thrombin by antithrombin III in the presence and absence of heparin. *J Biol Chem.* 1997;272:12024.
  20. Sheehan J, Sadler J. Molecular mapping of the heparin-binding exosite of thrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:5518.
  21. Leung L. Overview of hemostasis. In: *UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA.* 2010.
  22. Tracy P, Eide L, Mann K. Human prothrombinase complex assembly and function on isolated peripheral blood cell populations. *J Biol Chem.* 1985;260:2119.
  23. Hirsh J, Bauer K, Donati M, al. e. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:141S.
  24. Weitz J, Hudoba M, Massel D, al. e. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest.* 1990;86:385.
  25. Eitzman D, Chi L, Saggin L, al. e. Heparin neutralization by platelet-rich thrombi. *Circulation.* 1994;89:1523.
  26. Mann K, Nesheim M, Church W, al. e. Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes.

- Blood*. 1990;76:1.
27. Hart R, Benavente O, McBride R, Pearce L. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(492-501).
  28. Singer D, Albers G, Dalen J, al. e. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 (Suppl):546S-592S.
  29. Glazer NL N, Dublin S, Smith N, French B, Jackson L. Newly detected atrial fibrillation and compliance with antithrombotic guidelines. *Arch Intern Med*. 2007;167:246-252.
  30. Lip G, Tello-Montoliu A. Management of atrial fibrillation. *Heart*. 2006;92:1177--1182.
  31. Hughes M, LIP G. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Q J Med*. 2007;100:599–607.
  32. Manning W, Singer D, Lip G, FESC, Hart R. Antithrombotic therapy to prevent embolization in nonvalvular atrial fibrillation. In: *UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA*. 2010.
  33. Crowther M, Warkentin T. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *BLOOD*. 2008;111:10:4871-4879.
  34. Perret-Guillaume C, Wahl D. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted dose - a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2004;91:394-402.
  35. Mant J, Hobbs R FKeaR, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
  36. Connolly S, Pogue J, Hart R, al. e. 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;367:1903.
  37. Connolly S, Pogue J, Hart R, al e. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066.
  38. de Valk H, Banga J, Wester J, al e. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 1995;123:1.
  39. Leung L. Anticoagulants other than heparin and warfarin. In: *UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA*. 2010.
  40. Weitz J, Middeldorp S, Geerts W, Heit J. Thrombophilia and new anticoagulant drugs. *Hematology*. 2004;Am Soc Hematol Educ Program:424–38.
  41. Lefkovits J, Topol E. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation*. 1994;90:1522.
  42. Clarke R, Mayo G, FitzGerald G, Fitzgerald D. Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man. *Circulation*. 1991;83:1510.

43. Hirsh J, Weitz J. New antithrombotic agents. *Lancet*. 1999;353:1431.
44. AlMahameed A, Deaconess B. Argatroban Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Heparin-induced. *CARDIOLOGY*;Cases in.
45. Heit J, Colwell C, Francis C, al. e. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med*. 2001;161:22.
46. Fiessinger J, Huisman M, Davidson B, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:681-689.
47. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller H. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005;353:1028.
48. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The Metabolism and Disposition of The Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(2):386-99.
49. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:292-303.
50. Eriksson B, Dahl O, Buller H, al. e. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005;3:103.
51. Eriksson B, Dahl O, Kurth A, al. e. Oral Dabigatran Etexilate Versus Subcutaneous Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Knee Replacement: The RE-MODEL Randomized Trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-85.
52. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370:949-956.
53. Ginsberg J, Davidson B, Comp P, al. e. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009;24:1.
54. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, al. e. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139.
55. Ezekowitz M, Reilly P, Nehmiz G, al. e. Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*. 2007;100(14):1419-26.
56. Turpie A. Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in Development for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;10:1161.
57. Buller H, Davidson B, Decousus H, Gallus A, Gent M. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867-873.
58. Turpie A, Bauer K, Eriksson B, Lassen M. Fondaparinux vs enoxaparin for the

- prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002;162:1833-1840.
59. Bauer K. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa—is one better? *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:67–72.
  60. Bauer K. New anticoagulants. *Hematology*. 2006;Am Soc Hematol Educ Program:450–456.
  61. Buller H, Cohen A, Davidson B, et al. Idraparinix versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1094-1104.
  62. Harenberg J. Development of idraparinix and idrabiotaparinux for anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 2009;102:811–815.
  63. Alexander J, Becker R, Bhatt D, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPR).
  64. Lassen, Lassen M, Davidson B, et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost*. 2007; in press.
  65. Garcia D, Libby E, Crowther M. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:1:15-20.
  66. Becker R, Alexander J, Dyke C, et al. Effect of the novel direct factor Xa inhibitor DX-9065a on thrombin generation and inhibition among patients with stable atherosclerotic coronary artery disease. *Thromb Res*. 2006;117:439-446.
  67. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005;3:514-521.
  68. Eikelboom J, Weitz J. Selective factor Xa inhibition for thromboprophylaxis. *Lancet*;372:6-8.
  69. Gross P, Weitz J. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:380.
  70. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939) - an oral direct Factor Xa inhibitor - has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:469-476.
  71. Walenga J, Prechel M, Jeske W, Hoppensteadt D, Bakhos M. Rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor--has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2008;143(1):92-9.
  72. Investigators RAS. 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;159(3):340-347.
  73. Weitz J, Bates S. New anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1843-1853.



**Figura 1** - Cascata da Coagulação e novos alvos. Adaptado de: Leung, LLK. Overview of hemostasis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010 e Turpie, A. (2008) 'New oral anticoagulants in atrial fibrillation', Eur Heart J, vol. 29, p. 155.

HK: Cininogénio de alto-peso molecular;  
 PK: Precalicreína; PL: Fosfolípidos ;  
 PT: Protrombina; TH: Trombina