FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Susana Patrícia Dias de Sá

Terapêutica Anticoagulante da Fibrilação Auricular

Abril 2010

FMUP

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Susana Patrícia Dias de Sá

Terapêutica Anticoagulante da Fibrilação Auricular

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Prof. Doutor José Pedro Nunes

Abril, 2010

FMUP

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO
UNIDADE CURRICULAR PROJECTO DE OPÇÃO
DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA/RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Projecto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Susana Patrícia Dias de Sá

Endereço electrónico: m04067@med.up.pt

Monografia:

Terapêutica Anticoagulante da Fibrilação Auricular

Nome completo do Orientador:

Professor Doutor José Pedro Lopes Nunes

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, 15 de Abril de 2010

Assinatura:

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO
UNIDADE CURRICULAR
PROJECTO DE OPÇÃO
DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA/RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Projecto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Susana Patrícia Dias de Sá, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801067, aluna 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, 15 de Abril de 2010

Assinatura:

TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE DA FIBRILAÇÃO AURICULAR

Susana Patrícia Dias de Sá

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência

Susana Patrícia Dias de Sá

Morada: Rua Campo Grande 1033, 3885-530 Esmoriz

Telefone: 00351 916255173

E-mail: m04067@med.up.pt

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Pedro Nunes pela orientação, revisão crítica, cedência de bibliografia e pelo apoio prestado em todas as fases da elaboração deste Projecto de Opção.

Contagem de Palavras

Texto Principal: 15 206

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas _____ 1

Lista de Tabelas _____ 2

Resumo _____ 3

Introdução _____ 3

Principais estudos clínicos sobre terapêutica anticoagulante da fibrilação auricular _____ 4

Comentário _____ 28

Conclusão _____ 32

Bibliografia _____ 33

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico
ACO – Anticoagulação oral
ACTIWE – *Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events*
AFASAK – *Atrial Fibrillation, ASpirin, AntiKoagulation*
AIT – Acidente isquémico transitório
AVC – Acidente vascular cerebral
BAATAF – *Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation*
BAFTA – *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study*
CHARISMA – *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*
DAC – Doença arterial coronária
DM – Diabetes *mellitus*
EAFT – *European Atrial Fibrillation Trial*
EAM – Enfarte agudo do miocárdio
ECG – Electrocardiograma
ESPS – *European Stroke Prevention Study*
FA – Fibrilação auricular
FEVE – Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo
HIC – Hemorragia intracraniana
HR – *Hazard ratio*
HTA – Hipertensão arterial
IC – Intervalo de confiança
ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
INR – *International Normalized Ratio* (Razão Normalizada Internacional)
JAFST – *Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial*
JNAFESP - *Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation Embolism Secondary Prevention*
LASAF – *Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation*
NASPEAF - *NAtional Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation*
NS – Não significativo
NYHA – *New York Heart Association*
PATAF – *Prevention of Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation*
PTR – *Prothrombin-time ratio*
RE-LY – *Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy*
RR – Risco relativo
RRA – Redução do risco absoluto
RRR – Redução do risco relativo
SAFT – *Swedish Atrial Fibrillation Trial*
SIFA – *Studio Italiano Fibrillazione Atriale*
SPAF – *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study*
SPINAF – *Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators*
SPORTIF – *Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation*

LISTA DE TABELAS

Tabelas:

I - AFASAK II (1998) 5
II - Bleeding during Warfarin and Aspirin Therapy – AFASAK II Study (1999) 6
III - BAATAF (1990) 7
IV - SPAF (1991) 7
V - SPAF II (1994) 8
VI - SPAF III (1996) 9
VII - SPINAF (1992) 10
VIII - EAFT (1993) 11
IX - SIFA (1997) 12
X - ESPS II (1997) 12
XI - Atrial Fibrillation at Low Risk of Stroke (1998) 13
XII - Minidose Warfarin in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (1998) 14
XIII a,b - PATAF (1999) 15
XIV a,b - LASAF (1999) 16
XV - JNAFESP (2000) 16
XVI - SPORTIF II (2003) 17
XVII - SPORTIF III (2003) 18
XVIII - SPORTIF V (2005) 19
XIX - G. C. Flaker et al. (2006) 19
XX - Thrombin Inhibition and Stroke Prevention in Elderly (2007) 20
XXI - SAFT (2003) 21
XXII - NASPEAF (2004) 21
XXIII - JAFST (2006) 22
XXIV - ACTIWE-W (2006) 23
XXV - ACTIWE-A (2009) 24
XXVI - BAFTA (2007) 25
XXVII - CHARISMA (2008) 25
XXVIII - Estudo Amadeus (2008) 26
XXIX - RE-LY (2009) 28

RESUMO

A fibrilação auricular (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na prática clínica, sendo responsável por fenómenos tromboembólicos, com consequências significativas em termos de morbilidade e mortalidade. Portanto, todas as medidas tendentes à sua prevenção, nas quais se inclui a prevenção do tromboembolismo, são importantes.

Realizou-se uma revisão narrativa dos estudos disponíveis sobre a terapêutica anticoagulante da FA, começando com o *Atrial Fibrillation, ASpirin, AntiKoagulation* (1989) e terminando com o Estudo *RE-LY* (2009).

Os dados avaliados nesta revisão não sustentam a substituição dos antagonistas da vitamina K por outros fármacos antitrombóticos em investigação, sem necessidade de monitorização regular da coagulação. Os antiagregantes plaquetários e a terapêutica combinada com anticoagulação oral (ACO) e antiagregantes plaquetários, não ofereceram, de forma geral, maior eficácia na prevenção dos eventos tromboembólicos relativamente à varfarina. O dabigatran e o ximelagatran são fármacos promissores, embora sejam necessários mais estudos para avaliar a relação risco-benefício dos fármacos.

INTRODUÇÃO

A FA é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada por uma activação auricular não coordenada, com consequente deterioração da função auricular. Após a detecção do primeiro episódio, esta pode tornar-se paroxística, se a arritmia termina espontaneamente e tem duração inferior a sete dias, ou persistente, se persiste para além de sete dias. A FA persistente pode ser de longa duração (mais de um ano), e tornar-se permanente. Na FA permanente, a arritmia torna-se crónica, com diagnóstico efectuado há anos e com cardioversão eléctrica sem sucesso ou não tentada. Estas categorias não são mutuamente exclusivas. O doente pode ter vários episódios de FA paroxística e ocasionalmente FA persistente, ou o inverso. Na prática deve classificar-se o doente de acordo com a sua forma de apresentação mais frequente[1].

Foram excluídas da presente revisão todas as situações de FA secundária – no contexto de enfarte agudo do miocárdio (EAM), cirurgia cardíaca, pericardite, miocardite, hipertiroidismo ou doença pulmonar aguda – para as quais o tratamento da situação subjacente faz terminar, habitualmente, a arritmia, sem recidivas.

O termo FA isolada aplica-se aos indivíduos com menos de 60 anos sem evidência clínica ou ecocardiográfica de doença cardiopulmonar, incluindo hipertensão arterial (HTA). Estes indivíduos têm prognóstico favorável relativamente ao tromboembolismo e à mortalidade[1].

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na prática clínica, com uma prevalência estimada entre 0,4%-1% na população geral. A prevalência de FA aumenta com a idade, ocorrendo em menos de 1% das pessoas com menos de 50 anos de idade e aumentando para mais de 10% nas pessoas com mais de 75 anos[2].

É responsável por cerca de um terço das admissões hospitalares por arritmias, tendo estas aumentado, nos últimos 20 anos, cerca de 66% devido ao envelhecimento da população, ao aumento da prevalência de doenças cardíacas crónicas, ao aumento do uso de monitorização electrocardiográfica ambulatória ou a outros factores[3].

Por outro lado, a FA representa um problema de saúde pública importante, com custos associados elevados, devido às hospitalizações (52%), uso de medicamentos

(23%), consultas médicas (9%), outras investigações (8%), faltas ao trabalho (6%) e procedimentos paramédicos (2%)[4].

A FA pode provocar alterações hemodinâmicas importantes mas o prognóstico é marcado, sobretudo, pelos fenómenos tromboembólicos a que está associada, com consequências significativas em termos de morbilidade e mortalidade. A formação de trombos resultante da estase no apêndice auricular esquerdo é a principal fonte de cardioembolismo em doentes com FA[5]. A FA não valvular está associada a um risco de 5% (2 a 7 vezes maior que nos doentes sem FA) de trombose cerebral isquémica, aumentando para 12% nos doentes com trombose cerebral e acidente isquémico transitório (AIT) prévio. Nos doentes com 80-90 anos, o risco é de cerca 24% [6].

Em estudos prévios foram identificados 4 factores de risco independentes para a trombose cerebral em doentes com FA: história prévia de trombose cerebral ou AIT; diabetes *mellitus* (DM); HTA; aumento da idade. Outros factores foram identificados: doenças cardíacas; insuficiência cardíaca congestiva (ICC); doença arterial coronária (DAC)[4]. Nestes doentes de alto risco, a prevenção do tromboembolismo é fundamental.

Assim, dada a elevada mortalidade e morbilidade associadas à FA, todas as medidas tendentes à sua prevenção, nas quais se inclui a prevenção do tromboembolismo, são importantes.

Este trabalho tem como objectivo conhecer a eficácia e a relação risco-benefício das diversas modalidades de tratamento antitrombótico da FA não valvular, com vista a diminuir o seu risco tromboembólico, particularmente o de trombose cerebral.

Serão expostos os resultados dos estudos mais relevantes, com bibliografia disponível, sobre o tema. No final da descrição de cada estudo, poderá ser apresentada uma tabela com os resultados mais importantes. Serão também abordados os novos fármacos que estão a ser investigados como alternativas à terapêutica antitrombótica convencional.

PRINCIPAIS ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE DA FIBRILAÇÃO AURICULAR

AFASAK I (1989)[7]

Neste estudo, foram aleatorizados 1007 doentes com FA crónica, para receberem, de forma aberta, varfarina (*International Normalized Ratio* [INR] de 2,8-4,2, n=335), ou, de forma cega, aspirina (75 mg/dia, n=336) ou placebo (n=336). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA crónica não valvular documentada por electrocardiograma (ECG) em doentes com ≥ 18 anos. Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: eventos cerebrovasculares (<1 mês); terapia anticoagulante (<6 meses); HTA (> 180/100 mmHg); doença valvular cardíaca; prótese valvular; indicação ou contra-indicação para a varfarina ou aspirina. O *outcome* primário foi a trombose cerebral, o AIT, ou o embolismo sistémico. O *outcome* secundário foi a mortalidade de causa cardiovascular.

O período médio de *follow-up* foi de 2 anos. No grupo da varfarina, em relação ao

grupo da aspirina e do placebo, verificou-se uma incidência significativamente menor das **complicações tromboembólicas** (5, 20 e 21 eventos respectivamente; p<0,05) e da **mortalidade de causa cardiovascular** (3, 12 e 15 eventos respectivamente; p<0,02). A incidência anual das complicações tromboembólicas foi de 2,0% (intervalo de confiança [IC] 95% 0,6%-4,8%) com a varfarina e 5,5% (IC 95% 2,9%-9,4%) com a aspirina e o placebo. As **complicações hemorrágicas** ocorreram em 21 doentes com varfarina (7%), em 2 doentes com aspirina (2%) e em nenhum doente com placebo (0%).

AFASAK II (1998)[8]

Neste estudo foram aleatorizados 677 doentes com FA crónica, para receberem varfarina em dose fixa baixa (n=167; 1,25 mg/dia), ou varfarina em dose fixa baixa (1,25 mg/dia) mais aspirina (n= 171; 300 mg/dia), ou aspirina (n=169; 300 mg/dia), ou dose ajustada de varfarina (n=170; INR 2,0-3,0). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA crónica não valvular documentada por ECG em doentes com mais de 18 anos. Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: FA isolada; HTA (> 180/100 mmHg); trombose cerebral ou AIT prévio (< 6 meses); risco aumentado de hemorragia; indicação ou contra-indicação para a varfarina ou aspirina. O *outcome* primário foi o embolismo sistémico e a trombose cerebral (isquémica ou hemorrágica). Os *outcomes* secundários foram o EAM, o AIT e a mortalidade.

O estudo foi terminado precocemente após a publicação de evidências que apontam para a ineficácia da terapia anticoagulante de baixa intensidade mais aspirina. A taxa cumulativa do ***outcome* primário** foi, após um ano, de 5,8%, 7,2%, 3,6% e 2,8% para a dose fixa baixa de varfarina, varfarina mais aspirina, aspirina, e dose ajustada de varfarina respectivamente (p=0,67 – Tabela I). Após 3 anos, não se verificaram diferenças entre os grupos. O aumento da idade (p=0,001), as reacções adversas farmacológicas (p=0,01) e o EAM prévio (p=0,004) foram os únicos factores de risco independentes para a trombose cerebral e para o embolismo sistémico. A taxa cumulativa de **mortalidade** foi, após três anos, de 3,9%, 5,9%, 13,4% e 10,3% para a dose fixa baixa de varfarina, varfarina mais aspirina, aspirina, e dose ajustada de varfarina respectivamente (p=0,27). O aumento da idade (p=0,003) foi o único factor de risco independente para a mortalidade.

Tabela I

Resultados	***Grupos de Tratamento***				***p***
	Varfarina (1,25 mg)	***Varfarina (1,25 mg) + Aspirina (300 mg)***	***Aspirina (300 mg)***	***Varfarina (INR 2,0-3,0)***	
Outcome primário (ao 1º ano)	5,8%	7,2%	3,6%	2,8%	0,67
Mortalidade (ao 3º ano)	3,9%	5,9%	13,4%	10,3%	0,27

BLEEDING DURING WARFARIN AND ASPIRIN THERAPY – AFASAK II (1999)[9]

Neste trabalho foi efectuada uma avaliação do estudo AFASAK II, em relação aos eventos hemorrágicos.

O estudo foi terminado precocemente após a publicação de evidências que apontam para a ineficácia da terapia anticoagulante de baixa intensidade mais a aspirina. Os **eventos hemorrágicos** ocorreram em 130 doentes (19,2%), sendo mais frequentes nos homens (3:2) e numa idade média de 74,4 anos. Durante o tratamento com dose fixa baixa de varfarina, varfarina mais aspirina, aspirina, e dose ajustada de varfarina, a taxa anual de **hemorragia *major*** foi de 0,8%, 0,3%, 1,4% e 1,1%, respectivamente (p=0,20 – Tabela II). Após 3 anos de tratamento, a taxa cumulativa de hemorragia (*major* e *minor*) foi de 24,7%, 24,4%, 30,0% e 41,1%, respectivamente (p=0,003). A **hemorragia *minor*** foi significativamente maior nos doentes que receberam dose ajustada de varfarina (11,8%; p=0,02). Uma complicação hemorrágica relacionada com o tratamento em estudo constitui um factor de risco independente para um evento tromboembólico tardio nos doentes que não interromperam o tratamento após episódio hemorrágico (p=0,006). O aumento do INR (p<0,001) e o EAM prévio (p=0,001) foram os únicos factores de risco independentes para a hemorragia. Nenhum dos episódios hemorrágicos *major* esteve associado a um INR superior a 2,8.

Tabela II

Resultados	***Varfarina (1,25 mg)***	***Varfarina (1,25 mg) + Aspirina (300 mg)***	***Aspirina (300 mg)***	***Varfarina (INR 2,0-3,0)***
Hemorragia Minor (%/ano; IC 95%)	5,6% (4,5-7,0)	7,4% (5,1-10,7)	7,1% (5,8-8,7)	11,8% (8,8-16,0)
Hemorragia Major (%/ano; IC 95%)	0,8% (0,3-2,5)	0,3% (0,04-2,1)	1,4% (0,6-3,4)	1,1% (0,5-1,5)

BAATAF (1990)[10]

Neste estudo aberto, foram aleatorizados 420 doentes com FA não valvular, para receberem varfarina em baixa dose (n=212*; prothrombin-time ratio* [PTR] de 1,2-1,5) ou placebo (n=208; aspirina ou nada). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA crónica ou paroxística não valvular documentada por ECG em adultos. Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: trombo intracardíaco; aneurisma ventricular esquerdo; ICC; próteses valvulares; trombose cerebral (<6 meses); condições com risco aumentado de hemorragia; cardioversão planeada; indicação/ contra-indicação para anticoagulação. O *outcome* primário foi a trombose cerebral e o embolismo sistémico. Os *outcomes* secundários foram a mortalidade e a hemorragia.

O período médio de *follow-up* foi de 2,2 anos. A taxa anual de **trombose cerebral** foi de 2,98% no grupo do placebo e de 0,41% no grupo da varfarina (Risco relativo [RR] 0,14; IC 95% 0,04-0,49; p=0,0022 – Tabela III). A taxa anual de **mortalidade** foi de 5,97% para o placebo e de 2,25% para a varfarina (RR 0,38; IC 95% 0,17-0,82; p=0,005). Verificou-se apenas uma **hemorragia fatal** em cada grupo. Ocorreram 3 eventos **hemorrágicos *major*** (2 com a varfarina e 1 com o placebo). Verificaram-se 38 episódios

de **hemorragias *minor*** com a varfarina e 21 episódios com o placebo (RR 1,62; IC 95% 0,95-2,74). A idade (P=0,006) e as calcificações da válvula mitral (p=0,003) estiveram associadas à trombose cerebral. O PTR esteve dentro da margem terapêutica em 83% do tempo do estudo. Em 8% do tempo esteve abaixo de 1,2 e em 9% do tempo esteve acima de 1,5.

Tabela III

Resultados	***Placebo (n=212)***	***Varfarina (n=208)***	***RR (IC 95%)***	***p***
Trombose cerebral	13 episódios	2 episódios	0,14 (0,04-0,49)	0,002
Outcome secundário				
- Mortalidade	26 episódios	11 episódios	0,38 (0,17-0,82)	0,005
- Hemorragia Minor	21 episódios	38 episódios	1,62 (0,95-2,74)	NS

SPAF (1991)[11]

Neste estudo multicêntrico, foram aleatorizados 1330 doentes com FA permanente/ paroxística para receberem aspirina (325 mg/dia de forma cega), varfarina (INR 2,0-4,5) ou placebo. A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios nomeadamente a presença de FA não valvular diagnosticada por ECG até 12 meses antes. Foram incluídos doentes com trombose cerebral isquémica e AIT prévio (há mais de 2 anos). Os doentes foram excluídos se apresentassem próteses valvulares, estenose mitral, indicação ou contra-indicação para a anticoagulação e incapacidade de dar o consentimento informado. Foram constituídos 2 grupos. No Grupo 1, os doentes podiam receber varfarina (de forma aberta; n=210), ou aspirina (n=206) ou placebo (de forma duplamente cega; n=211). No grupo 2, os doentes podiam receber aspirina (n=346) ou placebo (n=357). O *outcome* primário foi a trombose cerebral isquémica e o embolismo sistémico.

Durante um período médio de *follow-up* de 1,3 anos, verificou-se uma redução de 42% da taxa do ***outcome* primário** no grupo que recebeu aspirina (3,6%/ano [aspirina] vs 6,3%/ano [placebo]; IC 95% 0,09-0,63; P=0,02) e uma redução de 67% no grupo com varfarina (2,3%/ano [varfarina] vs 7,4%/ano [placebo]; IC 95% 0,27-0,85; P=0,01 – Tabela IV). O ***outcome* primário** e a **mortalidade** foram reduzidas em 58% (p=0,01; IC 95% 0,20-0,78) com a varfarina e em 32% (p=0,02; IC 95% 0,07-0,50) com a aspirina. O risco de **hemorragia** significativa foi de 1,5%, 1,4% e 1,6% por ano nos doentes que receberam varfarina, aspirina e placebo, respectivamente.

Tabela IV

Resultados	***Grupo 1***			***Grupo 1 + 2***		
	Varfarina	***Placebo***	***Redução do Risco/IC 95% p***	***Aspirina***	***Placebo***	***Redução do Risco/IC 95% p***
Outcome primário	6 (2,3%/ano)	18 (7,4%/ano)	0,67 (0,27-0,85); 0,01	26 (3,6%/ano)	46 (6,3%/ano)	0,42 (0,09-0,63); 0,02
Mortalidade	6 (2,2%/ano)	8 (3,1%/ano)	0,25 (-1,11-0,73); 0,56	39 (5,3%/ano)	50 (6,5%/ano)	0,20 (-0,20-0,46); 0,97
Outcome primário ou mortalidade	10 (3,8%/ano)	24 (9,8%/ano)	0,58 (0,20-0,78); 0,01	57 (7,9%/ano)	86 (11,8%/ano)	0,32 (0,07-0,50); 0,02

SPAF II (1994)[12]

Neste estudo multicêntrico, foram aleatorizados 715 doentes com ≤ 75 anos e 385 doentes com > 75 anos com FA, para receberem aspirina (325 mg/dia) ou varfarina (INR 2,0-4,5). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA não valvular documentada por ECG em adultos. Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: FA isolada; eventos tromboembólicos (<2 anos); doença valvular cardíaca; prótese valvular; indicação ou contra-indicação para a varfarina ou aspirina. O *outcome* primário foi a trombose cerebral e o embolismo sistémico.

Nos doentes com idade **≤ 75 anos**, a taxa anual do ***outcome* primário** foi de 1,9% com a aspirina e de 1,3% com a varfarina (RR 0,67; IC 95% 0,34-1,3; p=0,24; média do PTR de 1,5 – Tabela V). Nos doentes com idade **> 75 anos**, a taxa anual do *outcome* primário foi de 4,8% com a aspirina e de 3,6% com a varfarina (RR 0,73; IC 95% 0,37-1,5; p=0,39; média do PTR de 1,4). A taxa anual global do *outcome* primário foi de 2,7% com a aspirina e de 1,9% com a varfarina (RR 0,70; IC 95% 0,43-1,14; p=0,15). Os doentes com factores de risco para tromboembolismo (história de HTA, tromboembolismo prévio, EAM recente) apresentam um maior risco com a aspirina, relativamente aos doentes sem factores de risco (p<0,001). Nos doentes com **≤ 75 anos**, a taxa anual de **hemorragia *major*** foi de 0,9% com a aspirina e de 1,7% com a varfarina (p=0,17), e nos doentes com **> 75 anos**, a taxa anual de hemorragia foi, respectivamente, 1,6% e 4,2% (p=0,04). A taxa de hemorragia *major* com a varfarina foi maior nos doentes mais velhos, apesar da intensidade de hipocoagulação semelhante (p=0,008). A taxa de hemorragia intracraniana **(HIC)** foi maior nos doentes com > de 75 anos com a varfarina, em relação aos doentes com ≤ 75 anos (1,8% vs 0,5%; p=0,05).

Tabela V

Resultados	***≤ 75 anos***			***> 75 anos***		
	%/ano		***RR (IC 95%) P***	***%/ano***		***RR (IC 95%) P***
	Aspirina	***Varfarina***		***Aspirina***	***Varfarina***	
Outcome primário	1,9%	1,3%	0,67 (0,34-1,3) 0,24	4,8%	3,6%	0,73 (0,37-1,5) 0,39
Hemorragia Major	0,9%	1,7%	P=0,17	1,6%	4,2%	P=0,04

SPAF III (1996)[13]

Neste estudo foram aleatorizados 1044 doentes com FA e com pelo menos um factor de risco tromboembólico, para receberem, de forma aberta, varfarina em dose baixa fixa (0,5-3,0 mg/dia, INR de 1,2-1,5) mais aspirina (325 mg/dia; N=521), ou doses ajustadas de varfarina (INR 2,0-3,0; N=523). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios nomeadamente a presença de FA diagnosticada 6 meses antes, e a existência de pelo menos uma das seguintes características: ICC ou fracção de ejecção do ventrículo esquerdo (FEVE) ≤ 25%; AIT, trombose cerebral isquémica ou embolismo sistémico prévio (< 30 dias); pressão arterial sistólica > 160 mmHg; sexo feminino com > 75 anos. Os doentes foram excluídos se apresentassem próteses valvulares, estenose mitral, indicação ou contra-indicação ao uso de varfarina ou

aspirina e incapacidade de dar o consentimento informado. O *outcome* primário foi a trombose cerebral ou o embolismo sistémico. Os *outcomes* secundários foram a hemorragia *major* e a mortalidade.

O estudo foi interrompido após um período médio de *follow-up* de 1,1 anos, devido a uma taxa de **trombose cerebral isquémica** e de **embolismo sistémico** maior no grupo com terapia combinada (7,9%/ano vs 1,9%/ano; p< 0,001; IC 95% 5,9-10,6 – Tabela VI). O mesmo verificou-se para as taxas anuais de **trombose cerebral incapacitante ou fatal** (5,6%/ano versus 1,7%/ano; p=0,0007) e para as taxas de ***outcome* primário** ou de **mortalidade de causa cardiovascular** (11,8%/ano versus 6,4%/ano, p=0,002). A taxa de **hemorragia *major*** foi semelhante em ambos os grupos (2,4%/ano para o grupo com terapia combinada versus 2,1%/ano para o grupo da varfarina; IC 95% 1,4-4,1). A média do INR no grupo com terapia combinada foi de 1,3 e no grupo com dose ajustada de varfarina foi de 2,4.

Tabela VI

Resultados	***Dose ajustada de varfarina (N=523)***	***Dose fixa e baixa de varfarina mais aspirina (N=521)***	***P***
Outcome primário *- Trombose cerebral fatal ou incapacitante*	*11 (1,9%)* 10 (1,7%)	*44 (7,9%)* 31 (5,6%)	<0,001 0,0007
Outcome primário/ mortalidade de causa cardiovascular	37 (6,4%)	66 (11,8%)	0,002

SPINAF (1992)[14]

Neste estudo duplamente cego, foram aleatorizados 525 doentes com FA crónica não valvular, para receberem varfarina (n=260; PTR de 1,2-1,5) ou placebo (n=265). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA não valvular documentada por ECG em homens de qualquer idade. Os doentes foram excluídos se apresentassem FA paroxística e indicação ou contra-indicação para tratamento com agentes antiplaquetários ou agentes anticoagulantes. O *outcome* primário foi a trombose cerebral. Os *outcomes* secundários foram a mortalidade e a hemorragia.

O período médio de *follow-up* foi de 1,7 anos para o grupo do placebo e de 1,8 anos para o grupo da varfarina. A taxa anual do ***outcome* primário** foi de 4,3% no grupo do placebo e de 0,9% no grupo da varfarina (IC 95% 0,52 a 0,90; p=0,001 – Tabela VII). Nos doentes com **mais de 70 anos**, foi de 4,8% no grupo do placebo e de 0,9% no grupo da varfarina (Redução do risco: 0,79; p=0,02). A trombose cerebral foi mais comum entre os doentes com **trombose cerebral prévia** (9,3% para o placebo e 6,1% para a varfarina; Redução do risco: 0,40; IC 95% -0,93 a 0,02; P=0,04). O único episódio de **hemorragia cerebral** ocorreu num doente com 73 anos no grupo da varfarina (com PTR normal). Todas as **hemorragias *major*** ocorreram a nível gastrointestinal, com uma taxa anual de 0,9% no grupo do placebo e de 1,3% no grupo da varfarina (p=0,54). A taxa anual de **hemorragia *minor*** foi de 10,5% com o placebo e de 14,0% com a varfarina (Redução do risco: -0,42; IC 95%-0,98 a 0,02; p=0,31). A

taxa anual de **mortalidade** foi de 5,0% com o placebo e de 3,3% com a varfarina (Redução do risco: 0,31; IC 95% -0,29 a 0,63; p=0,19). O risco de **trombose cerebral** ou de **mortalidade** foi 53% mais baixo no grupo da varfarina (IC 95% 0,24 a 0,71; p=0,003). O PTR esteve dentro da margem terapêutica em 56% do tempo do estudo. Em 29% do tempo esteve abaixo de 1,2 e em 15% do tempo esteve acima de 1,5.

Tabela VII

Resultados	***Placebo (n=265)***	***Varfarina (n=260)***	***Redução do risco (IC 95%)***	***p***
Outcome primário	4,3%	0,9%	0,79 (0,52 a 0,90)	0,001
Outcome secundário				
- Mortalidade	5,0%	3,3%	0,31 (-0,29 a 0,63)	0,19
- Hemorragia Minor	10,5%	14,0%	-0,42 (-0,98 a 0,02)	0,31
Outcome primário ou mortalidade	9,3%	4,2%	0,53 (0,24 a 0,71)	0,003

EAFT (1993)[15]

Neste estudo multicêntrico e randomizado, 1007 doentes com FA e com AIT ou trombose cerebral prévia, foram divididos em dois grupos. O grupo 1 podia receber, de forma aberta, varfarina (INR de 2,5-4,0; n=225), ou, de forma cega, aspirina (300 mg/dia; n=230) ou placebo (n=214). O grupo 2 (doentes com contra-indicação para anticoagulação) podia receber, de forma cega, aspirina (n=174) ou placebo (n=164). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA não valvular documentada por ECG, em doentes com ≥ 25 anos e com AIT ou trombose cerebral prévia (<3 meses). Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: causas reversíveis de FA; em terapia antiagregante plaquetária ou anticoagulante; outras fontes de êmbolos cardíacos para além da FA (doença valvular cardíaca, prótese valvular…); indicação ou contra-indicação para a varfarina ou aspirina. Os doentes foram excluídos do tratamento anticoagulante se apresentassem: risco elevado de hemorragia; HTA (>180/100 mmHg); alcoolismo crónico; retinopatia hemorrágica; HIC prévia. O *outcome* primário foi a mortalidade de causa cardiovascular, a trombose cerebral (isquémica e hemorrágica) e o embolismo sistémico.

O período médio de *follow-up* foi de 2-3 anos. Para o grupo 1, a taxa anual do ***outcome* primário** foi de 8% com a varfarina e de 17% com o placebo (*Hazard ratio* [HR] 0,53; IC 95% 0,36-0,79; p=0,001 – Tabela VIII). O risco de **trombose cerebral** foi reduzido de 12% para 4%/ano (HR 0,34; IC 95% 0,20-0,57; p<0,001). No grupo 2, a taxa anual do *outcome* primário foi de 15% com a aspirina e de 19% com o placebo (HR 0,83; IC 95% 0,65-1,05; p=0,12). A taxa anual de trombose cerebral foi de 10% com a aspirina e de 12% com o placebo (HR 0,86; IC 95% 0,64-1,15; p=0,31). Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre a varfarina e a aspirina (8%/ano vs 9%/ano; HR 0,82; IC 95% 0,54-1,28; p=0,37), nem entre a aspirina e o placebo, (11%/ano vs 12%/ano; HR 0,91; IC 95% 0,69-1,20; p=0,48) em relação à **mortalidade**. A varfarina foi mais eficaz que a aspirina (HR 0,60; IC 95% 0,41-0,87; p=0,008), em grande parte devido à diminuição da taxa de trombose cerebral (HR 0,38; IC 95% 0,23-0,64; p<0,001). A taxa anual de **hemorragia** foi maior com a varfarina em

relação à aspirina (HR 2,8; IC 95% 1,7-4,8; p<0,001), e em relação ao placebo (HR 3,4; IC 95% 1,9-6,0; p<0,001). O INR médio foi de 2,9 nos doentes com varfarina. Em 32% dos doentes foi inferior a 2,5 e em 9% dos doentes foi superior a 4,0.

Tabela VIII

Resultados	***Grupo 1***		***HR (IC 95%) p***	***Grupo 1+2***		***HR (IC 95%) p***
	Varfarina (n=225)	***Placebo (n=214)***		***Aspirina (n=404)***	***Placebo (n=378)***	
Outcome primário	43 (8%/ano)	67 (17%/ano)	0,53 (0,36-0,79) 0,001	130 (15%/ano)	136 (19%/ano)	0,83 (0,65-1,05) 0,12
Trombose cerebral	20 (4%/ano)	50 (12%/ano)	0,34 (0,20-0,57) <0,001	88 (10%/ano)	90 (12%/ano)	0,86 (0,64-1,15) 0,31
Mortalidade	41 (8%/ano)	44 (9%/ano)	0,82 (0,54-1,28) 0,37	102 (11%/ano)	99 (12%/ano)	0,91 (0,69-1,20) 0,48
Hemorragia major/ fatal	13	3	3,20 (0,91-11,3)	6	4	1,29 (0,36-4,56)
Hemorragia minor	47	11	3,33 (1,72-6,43)	29	21	1,26 (0,71-2,18)

SIFA (1997)[16]

Neste estudo multicêntrico, prospectivo e aberto, foram aleatorizados 916 doentes com FA não valvular e um episódio recente (≤ 15 dias) de isquemia cerebral, para receberem indobufeno (462 doentes, 100 mg [se *Clearance* da Creatinina < 80 mL/min] ou 200 mg) ou varfarina (454 doentes, INR=2-3,5) ao longo de 12 meses. A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios nomeadamente a presença de FA crónica ou paroxística não valvular em doentes com mais de 30 anos e que tiveram um AIT ou uma trombose cerebral isquémica nas duas semanas anteriores à selecção. Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: doença valvular reumática/ congénita; prótese valvular; cardioversão (< 2 semanas); tumor ou trombo intracardíaco; aneurisma ventricular esquerdo; insuficiência cardíaca *New York Heart Association* (NYHA) > 3; EAM ou angina instável (< 1 mês); HTA; endarterectomia carotídea ou procedimentos de revascularização coronários/ periféricos (< 6 meses). O *outcome* primário foi a trombose cerebral não fatal (isquémica e hemorrágica), o embolismo sistémico, o EAM não fatal e a mortalidade de causa cardiovascular.

A incidência do **outcome primário** foi de 10,6% no grupo com indobufeno (IC 95% 7,7%-13,5%) e de 9% no grupo com varfarina (IC 95% 6,3-11,8%), sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela IX). A incidência de **episódios hemorrágicos** foi de 0,6% no grupo com indobufeno (IC 95% 0-1,5%) e de 5,1% no grupo com varfarina (IC 95% 2,9-7,2%), sendo esta diferença estatisticamente significativa (p< 0,01).

Tabela IX

Resultados	**Indobufeno (N=462)**		**Varfarina (N=454)**	
	Total	**% (IC 95%)**	**Total**	**% (IC 95%)**
Outcome primário	49	10,6 (7,7-13,5)	41	9,0 (6,3-11,8)
- Trombose cerebral (isquémica, hemorrágica, indefinida/ Major ou Minor)	23	5,0 (2,0-7,1)	18	4,0 (2,1-5,9)
Hemorragia Major ou Minor	3	0,6 (0-1,5)	23	5,1 (2,9-7,2)

ESPS II (1997)[17]

Neste estudo multicêntrico e duplamente cego, foram aleatorizados 6602 doentes para receberem ácido acetilsalicílico (AAS) (n=1649; 50 mg/dia), dipiridamol (n=1654; 400 mg), tratamento combinado (n=1650) ou placebo (n=1649). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA não valvular, em doentes com mais de 18 anos e com trombose cerebral ou AIT prévio (< 3 meses). Os doentes foram excluídos se apresentassem risco aumentado de hemorragia, intolerância à medicação do estudo, distúrbios gastrointestinais ou hemorrágicos, necessidade de tratamento com anticoagulantes ou AAS. O *outcome* primário foi a trombose cerebral, a mortalidade ou a combinação de ambos.

O período médio de *follow-up* foi de 2 anos. A taxa anual de **trombose cerebral** (Tabela X) foi de 12,9% para o AAS, 13,2% para o dipiridamol, 9,9% para a terapia combinada e 15,8% para o placebo. O risco de trombose cerebral diminuiu, em relação ao placebo, cerca de 18,1% com o AAS isolado (p=0,013), 16,3% com o dipiridamol (p=0,039) e 37,0% com a terapia combinada (p<0,001). A terapia combinada permitiu uma redução da taxa anual de trombose cerebral de 23,1% em relação ao AAS (p=0,006), e de 24,7% em relação ao dipiridamol (p=0,002). O risco de **trombose cerebral** ou de **mortalidade** diminuiu, em relação ao placebo, cerca de 13,2% com o AAS isolado (p=0,016), 15,4% com o dipiridamol (p=0,015) e 24,4% com a terapia combinada (p<0,001). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os efeitos do AAS e do dipiridamol na redução da trombose cerebral ou da mortalidade, sugerindo que os efeitos destes dois agentes serão aditivos. As **hemorragias** foram mais frequentes (p<0,001) nos doentes com terapia combinada (8,7%) e com AAS (8,2%), em relação ao dipiridamol (4,7%) e ao placebo (4,5%).

Tabela X

Resultados	***AAS (n=1649)***	***Dipiridamol (n=1654)***	***Terapia combinada (n=1650)***	***Placebo (m=1649)***
Trombose cerebral	12,9%	13,2%	9,9%	15,8%
Hemorragia	8,2%	4,7%	8,7%	4,5%

ATRIAL FIBRILLATION AT LOW RISK OF STROKE (1998)[18]

Neste estudo multicêntrico, 892 doentes com FA e com baixo risco de trombose cerebral, receberam uma dose diária de aspirina (325 mg). Os doentes seleccionados apresentavam baixo risco de trombose cerebral, com base na ausência de 4 factores de risco tromboembólicos: ICC ou FEVE ≤ 25%, tromboembolismo prévio, pressão arterial sistólica > 160 mmHg, ou sexo feminino com idade > 75 anos. Foram excluídos doentes com FA isolada, com próteses valvulares, com estenose mitral, com contra-indicação para a aspirina ou com indicação para anticoagulantes. Os doentes com FA e sem nenhum dos 4 factores de risco tromboembólicos acima referidos, apresentam um risco anual de cerca de 3% para trombose cerebral isquémica e embolismo sistémico. O *outcome* primário foi a trombose cerebral isquémica e o embolismo sistémico.

O período médio de *follow-up* foi de 2 anos. A taxa anual do ***outcome* primário** foi de 2,2% (IC 95% 1,6-3,0% - Tabela XI). A taxa anual de **trombose cerebral isquémica** foi de 2,0% (IC 95% 1,5-2,8%). A taxa do outcome primário foi maior nos doentes com hipertensão em relação aos doentes sem hipertensão (3,6% vs 1,1%; p<0,001). A taxa de trombose cerebral isquémica foi baixa tanto nos doentes com hipertensão, como nos doentes sem hipertensão (1,4% vs 0,5%). A taxa anual de **hemorragia *major* não central** foi de 0,6% (IC 95% 0,3-1,1). A hipertensão prévia (RR 3,3%; IC 95% 1,7-6,9; p=0,001) e a idade (RR de aumenta 1,7 em 10 anos; IC 95% 1,1-2,6; p=0,01) são factores de risco independentes para a trombose cerebral.

Tabela XI

Resultados	*Número de eventos*	*%/ano (IC 95%)*
Outcome primário	39	2,2 (1,6-3,0)
- Trombose cerebral isquémica	36	2,0 (1,5-2,8)
HIC	2	0,1 (0,03-0,5)
Hemorragia major não-central	11	0,6 (0,3-1,1)

MINIDOSE WARFARIN IN NONRHEUMATIC ATRIAL FIBRILLATION (1998)[19]

Neste estudo multicêntrico, 303 doentes com mais de 60 anos e com FA não valvular, foram aleatorizados, de forma aberta, para receberem dose baixa fixa de varfarina (1,25 mg/dia) ou dose ajustada de varfarina (INR 2-3). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios nomeadamente a presença de FA crónica não valvular, diagnosticada por ECG em doentes com mais de 60 anos. Os doentes foram excluídos tendo em conta os seguintes critérios: incapacidade para dar o consentimento informado; pressão arterial sistólica > 180 mmHg; Creatinina sérica > 3 mg/dL; Doença hepática crónica (INR > 1,5); Alcoolismo crónico ou distúrbios psiquiátricos; hemorragia *major* (<6 meses); Insuficiência cardíaca (NYHA III e IV); Terapia antiplaquetária (<1 semana); Esperança média de vida < 12 meses; Cardioversão prevista; Isquemia cerebral prévia; EAM recente (< 1 mês); Estenose mitral; Insuficiência mitral moderada a grave; Cardiomiopatia dilatada; Trombo intracardíaco. O *outcome* primário foi a trombose cerebral isquémica, o embolismo

sistémico, a hemorragia cerebral ou fatal e a mortalidade de causa cardiovascular. A hemorragia *major* foi um dos *outcomes* secundários.

Este estudo foi interrompido precocemente após a publicação de evidências (SPAF III[13]) que indicam que a varfarina em dose baixa (INR < 1,5) é insuficiente para a prevenção da trombose cerebral em doentes de alto risco com FA. O período médio de *follow-up* foi de 14,5 meses. A taxa do ***outcome* primário** foi de 6,2% no grupo com varfarina em dose baixa fixa e de 3,6% no grupo com dose ajustada de varfarina (p=0,29 – Tabela XII). A taxa de **trombose cerebral isquémica** foi maior no grupo com varfarina em dose baixa fixa (3,7% vs 0%/ano; p=0,025). A **hemorragia *major*** ocorreu em 2,6%/ano no grupo com dose ajustada de varfarina e em 1%/ano no grupo com varfarina em dose baixa fixa (p=0,19). A maioria das complicações tromboembólicas ocorreu com INR < 1,2 e das complicações hemorrágicas com INR > 3.

Tabela XII

Resultados	***Nº de eventos (taxa/ano)***		
	Dose baixa fixa (N=150)	***Dose Ajustada (N=153)***	
Outcome primário	10 (6,2%)	6 (3,6%)	P=0,29
- Trombose cerebral isquémica	5 (3,7%)	0	P=0,025
- Embolismo sistémico	0	2	
- Mortalidade de causa vascular	5	3	
- Hemorragia cerebral	0	1	
Hemorragia major não fatal	1 (1%)	4 (2,6%)	P=0,19

PATAF (1999)[20]

No estudo PATAF, os doentes foram divididos em 2 grupos. Os doentes do grupo 1 foram aleatorizados de forma a receberem uma dose ajustada de anticoagulante (131 doentes, INR 2,5-3,5), ou uma dose baixa de anticoagulante (122 doentes, INR 1,1-1,6), ou aspirina (141 doentes, 150 mg/dia). Os doentes do grupo 2 podiam receber aspirina (178 doentes, 150 mg/dia) ou uma dose baixa de anticoagulante (127 doentes, INR 1,1-1,6). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios nomeadamente a presença de FA crónica ou paroxística em doentes com mais de 60 anos, diagnosticada por ECG até 2 anos antes da selecção. Os doentes foram excluídos tendo em conta os seguintes critérios: FA com causa tratável; trombose cerebral prévia; doença valvular reumática; EAM ou cirurgia de revascularização (<1 ano); cardiomiopatia (FEVE < 40%); insuficiência cardíaca crónica; embolismo sistémico prévio; uso de cumarínicos (<3 meses); contra-indicação para varfarina e cumarínicos; esperança média de vida < 12 meses; *pacemaker*. Os doentes foram excluídos da terapêutica com dose ajustada de anticoagulante se: idade ≥ 78 anos; retinopatia; úlcera duodenal; história de hemorragia gastrointestinal ou genitourinária; HTA (>185/105 mmHg). O *outcome* primário foi a trombose cerebral isquémica, o embolismo sistémico, a hemorragia *major* e mortalidade de causa cardiovascular.

Verificaram-se 108 eventos do ***outcome* primário** (taxa anual de 5,5%), sem diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com dose ajustada de anticoagulante (HR 0,78; IC 95% 0,34-1,8), ou entre os doentes com dose baixa (HR 0,91; IC

95% 0,61-1,4), em relação à aspirina (Tabela XIIIa). Ocorreram 45 **mortes** de causa cardiovascular (taxa anual de 2%), não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com dose ajustada de anticoagulante (HR 0,76; IC 95% 0,23-2,5), ou entre os doentes com dose baixa (HR 1,1; IC 95% 0,58-2,0), em relação à aspirina. A taxa anual de **hemorragia** (Tabela XIIIb) foi de 3,9%, sem diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com dose ajustada de anticoagulante (HR 1,3; IC 95% 0,59-3,0), ou entre os doentes com dose baixa (HR 1,02; IC 95% 0,58-1,8), em relação à aspirina.

Tabela XIIIa

Resultados	***Grupo 1***			***Grupo 2***		***Total***	***HR (IC95%)***	
	Dose ajustada	***Dose baixa***	***Aspirina***	***Dose Baixa***	***Aspirina***		***Ajustada vs Aspirina***	***Baixa vs Aspirina***
Outcome primário *n (%/ano)*	10 (2)	8 (2)	12 (3)	37 (10)	41 (10)	108 (5,5)	0,78 (0,34-1,8)	0,91 (0,61-1,4)
Mortalidade de causa cardiovascular	5 (1)	2 (1)	6 (2)	18 (5)	14 (3)	45 (2,3)	0,76 (0,23-2,5)	1,1 (0,58-2,0)

Tabela XIIIb

Resultados	***Dose ajustada***	***Dose baixa***	***Aspirina***	***Total***	***HR (IC95%)***	
					Ajustada vs Aspirina	***Baixa vs Aspirina***
Hemorragia *n (%/ano)*	16 (4,0)	29 (3,9)	30 (3,7)	75 (3,9)	1,3 (0,59-3,0)	1,02 (0,58-1,8)
- Minor	14 (3,5)	19 (2,6)	19 (2,4)	52 (2,7)	1,4 (0,59-3,2)	0,99 (0,52-1,9)
- Major	2 (0,5)	10 (1,4)	11 (1,4)	23 (1,2)	1,8 (0,16-0,20)	0,99 (0,42-2,3)

LASAF (1999)[5]

Neste estudo multicêntrico e aberto, foram aleatorizados 258 doentes com FA em 3 grupos. O Grupo A1 foi tratado com 125 mg de aspirina por dia (n=104). O Grupo A2 foi tratado com 125 mg de aspirina em dias alternados (n=90). O grupo C (controlo) não recebeu tratamento com ACO nem com antiagregantes plaquetários (n=91). Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: contra-indicação para o uso de aspirina; indicação para ACO ou para tratamento antiplaquetário. O *outcome* primário foi a mortalidade cardiovascular e global, o acidente vascular cerebral (AVC) trombótico, embólico ou hemorrágico, o embolismo sistémico e o EAM. Os eventos cardiovasculares *major* resultam da combinação do AVC, do EAM e da mortalidade cerebrovascular.

A taxa de **mortalidade de causa cardiovascular** (Tabela XIVa) foi de 4,8% no grupo A1 e de 6,6% no grupo C (redução do risco relativo [RRR] 27%; IC 95% -4,2-7,8). A taxa de **eventos cardiovasculares *major*** foi de 7,7% no grupo A1 e de 11% no grupo C (RRR 43%; IC 95% -4,7-11,3). A taxa de **trombose cerebral** foi de 3,8% no grupo A1 e de 3,3% no grupo C (RRR 13%; IC 95% -1,1-2,1). Verificou-se uma redução de 65% do risco de trombose cerebral no grupo A2 (Tabela XIVb) em relação ao grupo C (1,1% vs 3,3%; IC 95% -1,8-6,2; p=0,05). Por outro lado, a taxa de mortalidade de causa cardiovascular (1,1% vs 6,6%; IC 95% 0,5-10,5; p=0,02) e a incidência dos eventos

cardiovasculares major (2,2% vs 11%; IC 95% 1,8-15,8; p=0,001) foram reduzidos em 80% no grupo A2, em relação ao grupo C. A redução dos principais eventos cardiovasculares entre os grupos A1 e A2 foi estatisticamente significativa (7,7% vs 2,2%; redução do risco absoluto [RRA] 5,5%; IC 95% 1-11%; p<0,05).

Tabela XIVa

Resultados	***Grupo A1***	***Grupo C***	***RRA (IC 95%) RRR***	***P***
Mortalidade cardiovascular	5 (4,8%)	6 (6,6%)	1,8% (-4,2-7,8) 27%	NS
Trombose cerebral	4 (3,8%)	3 (3,3%)	0,5 (-1,1-2,1) 13%	NS
Eventos cardiovasculares major	8 (7,7%)	10 (11%)	3,3 (-4,7-11,3) 43%	NS (0,06)

Tabela XIVb

Resultados	***Grupo A2***	***Grupo C***	***RRA (IC 95%) RRR***	***P***
Mortalidade cardiovascular	1 (1,1%)	6 (6,6%)	5,5% (0,5-10,5) (80%)	0,02
Trombose cerebral	1 (1,1%)	3 (3,3%)	2,2 (-1,8-6,2) (65%)	0,05
Eventos cardiovasculares major	2 (2,2%)	10 (11%)	8,8 (1,8-15,8) (80%)	0,001

JNAFESP (2000)[21]

Neste estudo prospectivo e multicêntrico, foram aleatorizados 115 doentes com FA não valvular e com trombose cerebral ou AIT prévio, para receberem varfarina em dose terapêutica (INR 2,2-3,5; n= 55) ou varfarina em dose baixa (INR 1,5-2,1; n= 60). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA não valvular em doentes com < 80 anos e com trombose cerebral ou AIT prévio (1-6 meses antes). Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: trombo intracardíaco; aneurisma ventricular esquerdo; ICC (NYHA classe IV); doença valvular cardíaca; risco aumentado de HIC; doença renal ou hepática grave. O *outcome* primário foi a trombose cerebral e o embolismo sistémico. O *outcome* secundário foi a hemorragia.

O estudo foi interrompido após um período médio de *follow-up* de cerca 658 ± 423 dias, devido à ocorrência de **complicações hemorrágicas *major*** em 6 doentes com varfarina em dose terapêutica (6,6%/ano vs 0%/ano; p=0,01 – Tabela XV). Em todos os doentes (idade média de 74 anos) o INR encontrava-se dentro da margem terapêutica. A taxa anual de **trombose cerebral isquémica** foi baixa em ambos os grupos (1,1% com varfarina em dose terapêutica e 1,7% com dose baixa; p >0,99).

Tabela XV

Resultados	***Dose terapêutica (n=55)***	***Dose baixa (n=60)***	***P***
Trombose isquémica	1	2	> 0,99
Hemorragia Major	6	0	0,01
Hemorragia Minor	2	0	0,23

SPORTIF II (2003)[22]

Neste estudo foram aleatorizados 254 doentes para receberem, de forma cega, ximelagatran (n=187) em três doses diferentes (20 mg, 40 mg ou 60 mg, duas vezes por dia), ou varfarina (n=67; INR de 2,0-3,0). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA crónica/ paroxística/ persistente não valvular documentada por ECG em doentes com mais de 18 anos, e a presença de pelo menos um dos seguintes factores de risco: trombose cerebral isquémica, AIT ou embolismo sistémico prévio; HTA; disfunção ventricular esquerda; idade ≥ 75 anos; idade entre 65-75 anos em doentes com DM ou DAC. Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: próteses valvulares; causas reversíveis de FA; trombose cerebral ou embolismo sistémico (<2 anos); risco aumentado de hemorragia; contra-indicação à anticoagulação; insuficiência renal; doença hepática; tratamento com antiplaquetários ou fibrinolíticos (<1 semana); HTA (>180/100 mmHg); aneurisma ventricular esquerdo. O *outcome* primário foi a trombose cerebral (isquémica ou hemorrágica) ou o AIT.

O período médio de *follow-up* foi de 12 semanas. Verificou-se a ocorrência de uma **trombose cerebral** e de um **AIT** no grupo com ximelagatran (60 mg) e dois AITs no grupo com varfarina (Tabela XVI). Ocorreu apenas uma **hemorragia *major*** (com a varfarina). O número de **hemorragias *minor*** foi baixo em todos os grupos. A elevação da alanino-aminotransferase (3 vezes acima do normal) verificou-se em oito doentes (4,3%) com o ximelagatran.

Tabela XVI

Resultados	***Ximelagatran***			***Varfarina (INR 2,0-3,0) n=67***
	20 mg (n=66)	***40 mg (n=62)***	***60 mg (n=59)***	
Trombose cerebral	0	0	1	0
AIT	0	0	1	2
Embolismo sistémico	0	0	0	0
Hemorragia Major	0	0	0	1
Hemorragia Minor	4	5	7	6

SPORTIF III (2003)[23]

Neste estudo multicêntrico e aberto, foram aleatorizados 3410 doentes com FA e com pelo menos um factor de risco para trombose cerebral, para receberem varfarina (INR 2,0-3,0; N=1703) ou ximelagatran (dose fixa; 36 mg duas vezes por dia; N=1704). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios nomeadamente a presença de FA não valvular paroxística ou persistente diagnosticada por ECG, e a presença de pelo menos um dos seguintes factores de risco: trombose cerebral isquémica, AIT ou embolismo sistémico prévio; HTA que requer tratamento farmacológico; disfunção ventricular esquerda; idade ≥ 75 anos; idade entre 65-75 anos em doentes com DM ou DAC. Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: estenose mitral; causas reversíveis de FA; trombose cerebral (<30 dias) ou AIT (<3 dias);

risco aumentado de hemorragia; necessidade de tratamento anticoagulante crónico; insuficiência renal; doença hepática; tratamento com antiagregantes plaquetários ou fibrinolíticos (<30 dias). O *outcome* primário foi a trombose cerebral (isquémica ou hemorrágica) ou o embolismo sistémico.

A taxa do ***outcome* primário** foi de 2,3% por ano com a varfarina e 1,6% por ano com o ximelagatran (RRA de 0,7%/ ano, IC 95% -1,4-0,1, p=0,10; RRR de 29%, IC 95% -6,5-52 – Tabela XVII). As **hemorragias *minor*** e ***major*** combinadas foram inferiores com o ximelagatran em relação à varfarina (25,8% vs 29,8% por ano; RRR de 14%; p=0,007). A taxa combinada do ***outcome* primário** e de **mortalidade** foi de 5,1% por ano com a varfarina e de 4,2% por ano com o ximelagatran (RRA de 0,9%/ ano, IC 95% -2,1-0,3, p=0,1538). A subida da alanina aminotransferase (3 vezes acima do limite superior normal) foi maior com o ximelagatran (6% vs 1%; P<0,0001). O benefício clínico potencial do tratamento com o ximelagatran em relação ao tratamento com a varfarina foi avaliado pelo cálculo das taxas combinadas de mortalidade, do *outcome* primário e das hemorragias *major* ao longo do tratamento. Verificaram-se 143 eventos com a varfarina (6,1% por ano) e 104 com o ximelagatran (4,6% por ano; RRR de 25%; IC 95% 4-42; p=0,019).

Tabela XVII

Resultados	***Nº de doentes (nº eventos [% por doentes-ano])***		***RRA (IC 95%)***	***P***
	Ximelagatran (n=1704)	***Varfarina (n=1703)***		
Outcome primário	40 (1,6%)	56 (2,3%)	-0,7% (-1,4-0,1)	P=0,1000
Hemorragia Major/ Minor	478 (25,8%)	547 (29,8%)	-4,0% (-6,9 - -1,1)	P=0,007
Outcome primário e mortalidade	103 (4,2%)	124 (5,1%)	-0,9% (-2,1-0,3)	P=0,1538

SPORTIF V (2005)[24]

Neste estudo multicêntrico e duplamente cego, foram aleatorizados 3922 doentes com FA não valvular e com factores de risco adicionais, para receberem varfarina (n= 1962; INR 2,0-3,0) ou dose fixa de ximelagatran (n= 1960; 36 mg, 2 vezes por dia). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA paroxística ou persistente não valvular, e a existência de pelo menos um dos seguintes factores de risco: HTA; embolismo sistémico, trombose cerebral e AIT prévio; disfunção ventricular esquerda; idade > 75 anos; idade > 65 anos em doentes com DAC ou DM. Os doentes foram excluídos se necessitassem de tratamento contínuo com aspirina em dose superior a 100 mg ou outros agentes antitrombóticos e se apresentassem insuficiência renal. O *outcome* primário foi o embolismo sistémico e a trombose cerebral (isquémica ou hemorrágica). Os *outcomes* secundários foram o embolismo sistémico, a trombose cerebral, o EAM, o AIT, a mortalidade e a hemorragia.

O período médio de *follow-up* foi de 20 meses. A taxa anual do ***outcome* primário** foi de 1,6% com o ximelagatran e de 1,2% com a varfarina (diferença absoluta de 0,45%; IC 95% -0,13 a 1,03%; p=0,13 – Tabela XVIII). Não se verificou diferença estatisticamente significativa em relação à taxa de **hemorragia *major*** entre os dois grupos, mas a taxa de **hemorragia total** (*major* e *minor*) foi menor com o ximelagatran (37% vs 47%/ ano; IC 95% -14 a -6,0%; p<0,001). A taxa anual de **mortalidade**, de **AIT** e de **EAM** foi,

respectivamente, 3,6%, 1,2% e 1,0% com o ximelagatran e 3,8%, 0,9% e 1,4% com a varfarina. Os níveis da alanina aminotransferase sérica aumentaram 3 vezes acima do limite normal em 6,0% dos doentes tratados com ximelagatran e em 0,8% dos doentes tratados com varfarina (p<0,001). Verificou-se um caso de doença hepática fatal com o ximelagatran. Nos doentes com varfarina, os valores do INR estiveram dentro da margem terapêutica (2,0-3,0) em 68% do tempo de tratamento, abaixo de 2,0 em 20%, e acima de 3,0 em 12%.

Tabela XVIII

Resultados	***%/ano***		***Diferença Absoluta IC 95%***	***P***
	Ximelagatran (n=1960)	***Varfarina (n=1962)***		
Outcome primário	1,6%	1,2%	0,45 (-0,13 a 1,0)	0,13
Hemorragia minor	36%	44%	-8,4 (-12,4 a -4,4)	< 0,001
Hemorragia minor ou major	37%	47%	-10 (-14 a -6,0)	< 0,001

G. C. FLAKER ET AL. (2006)[25]

Neste trabalho foi efectuada uma avaliação conjunta dos estudos SPORTIF III[23] e SPORTIF V[24].

O período médio de *follow-up* foi de 16,5 meses. A taxa do ***outcome* primário** (Tabela XIX) foi semelhante nos doentes com varfarina, com ou sem aspirina (1,55% vs 1,7%; p=0,78), e nos doentes com ximelagatran, com ou sem aspirina (1,4% vs 1,7%; p=0,52). Verificou-se uma maior taxa de **hemorragia *major*** no grupo com aspirina e varfarina (3,9%/ano; p <0,01) em relação ao grupo com apenas varfarina (2,3%/ano), ou ao grupo com aspirina mais ximelagatran (2,0%/ano), ou ao grupo com ximelagatran (1,9%/ano). A hemorragia *major* foi maior a nível gastrointestinal (38,2%). O uso combinado de varfarina e aspirina esteve associado, de forma independente, ao aumento do risco de hemorragia *major* (HR 1,58; IC 95% 1,01-2,49; p=0,05). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas das taxas de **EAM** (aspirina e varfarina [0,6%/ano] vs varfarina [1,0%/ano]; p=0,40/ ximelagatran [1,0%/ano] vs aspirina e ximelagatran [1,4%/ano]; p=0,23) e de **mortalidade** (aspirina e varfarina [2,6%/ano] vs varfarina [2,5%/ano]; p=0,84/ ximelagatran [3,0%/ano] vs aspirina e ximelagatran [2,3%/ano]; p=0,26) entre os grupos.

Tabela XIX

Resultados	***Ximelagatran***	***Ximelagatran + Aspirina***	***P***	***Varfarina***	***Varfarina + Aspirina***	***P***
Outcome primário	1,4%	1,7%	0,52	1,55%	1,7%	0,78
Hemorragia Major	1,9%	2,0%	0,83	2,3%	3,9%	0,01
Hemorragia Major/Minor	31,45%	39,4%	0,83	36,8%	62,8%	< 0,01

THROMBIN INHIBITION AND STROKE PREVENTION IN ELDERLY (2007)[26]

Neste trabalho foi efectuada uma avaliação conjunta dos estudos SPORTIF III[23] e V[24].

O ximelagatran foi tão eficaz quanto a varfarina na redução da **trombose cerebral** e do **embolismo sistémico** nos idosos (2,23 %/ano vs. 2,27%/ano, respectivamente; IC 95% -0,94 a 0,86; p=1,06), assim como nos doentes jovens (1,25 %/ano vs. 1,28%/ano, respectivamente; IC 95% -0,56 a 0,49; p=0,92 – Tabela XX). A **hemorragia** foi menor com o ximelagatran em relação à varfarina nos idosos (40% vs. 45%; IC 95% -9,4 a -0,2; p=0,0014), e nos jovens (27% vs 35%; IC 95% -11,4 a -5,1; p< 0,001). O aumento dos valores da alanina aminotransferase (> 3x) entre os doentes que receberam ximelagatran, foi maior nos idosos (7,5%) em relação aos jovens (5,3%), particularmente nas mulheres (9,5% nas mulheres vs. 6,1% nos homens; p=0,018).

Tabela XX

Resultados	***≥ 75 anos***		***IC 95%***	***P***	***< 75 anos***		***IC 95%***	***P***
	Ximela.	***Varfarina***			***Ximela.***	***Varfarina***		
Outcome primário	2,23%	2,27 %	-0,94 a 0,86	1,06	1,25%	1,28%	-0,56 a 0,49	0,92
Hemorragia	40%	45%	-9,4 a -0,2	0,0014	27%	35%	-11,4 a -5,1;	< 0,001

SAFT (2003)[27]

Neste estudo aberto e multicêntrico, foram aleatorizados 668 doentes com FA persistente ou permanente, para receberem varfarina (1,25 mg) mais aspirina (75 mg; n=334), ou nenhum fármaco (n=334). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA persistente ou permanente não valvular, em doentes com ≥ 60 anos. Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: prótese valvular cardíaca; doença valvular cardíaca; HTA (>190/110 mmHg); causas reversíveis de FA; ICC; tromboembolismo prévio; insuficiência renal; doença hepática; distúrbio hemorrágico; indicação ou contra-indicação para anticoagulação ou antiagregantes plaquetários. O *outcome* primário foi a trombose cerebral (isquémica ou hemorrágica). Os *outcomes* secundários foram a mortalidade de causa cardiovascular, o AIT, o EAM, o embolismo periférico e a hemorragia.

O período médio de *follow-up* foi de 33 meses. A taxa de **trombose cerebral** foi de 9,6% com a terapia combinada e de 12,3% com o controlo (HR 0,78; p=0,28 – Tabela XXI). A taxa de **AIT** foi de 3,3% com a terapia combinada e de 4,5% com o controlo (HR 0,73; p=0,42). A taxa de **EAM** foi de 4,2% com a terapia combinada e de 5,4% com o controlo (HR 0,77; p=0,46). A taxa de **mortalidade de causa cardiovascular** foi de 17,7% com a terapia combinada e de 22,2% com o controlo (HR 0,76; p=0,14). As **hemorragias** foram mais frequentes com a terapia combinada (5,7% vs 1,2%; HR=5,11; p=0,003).

Tabela XXI

Resultados	*Varfarina + aspirina (n/%)*	*Controlo (n/%)*	*HR (IC 95%)*	*P*
Trombose cerebral	32 (9,6)	41 (12,3)	0,78 (0,49-1,23)	0,28
AIT	11 (3,3)	15 (4,5)	0,73 (0,33-1,58)	0, 42
Embolismo periférico	5 (1,5)	5 (1,5)	0,99 (0,29-3,42)	0,99
EAM	12 (4,2)	18 (5,4)	0,77 (0,38-1,55)	0,46
Mortalidade cardiovascular	59 (17,7)	74 (22,2)	0,76 (0,52-1,10)	0,14
Hemorragia	19 (5,7)	4 (1,2)	5,11 (1,75-15,0)	0,003

NASPEAF (2004)[28]

Neste estudo multicêntrico e aberto, foram aleatorizados 1209 doentes com FA em dois grupos. O grupo de alto risco inclui doentes sem estenose mitral predominante e com embolismo prévio ou doentes com estenose mitral com ou sem embolismo prévio. Os restantes doentes foram incluídos num grupo de risco intermédio (doentes com factores de risco ou idade > 60 anos). No grupo de risco intermédio, 242 doentes receberam triflusal (600 mg/dia), 237 doentes receberam acenocumarol (INR de 2-3) e 235 doentes receberam uma combinação com ambos os fármacos (INR 1,25-2). No grupo de alto risco, 259 doentes receberam acenocumarol (INR de 2-3) e 236 doentes receberam terapia combinada (INR de 1,4-2,4). Foram incluídos doentes com FA crónica ou paroxística. Os doentes foram excluídos se apresentassem prótese valvular, trombose cerebral (<6 meses), creatinina sérica > 3 mg/dL, alcoolismo ou abuso de drogas, HTA grave não controlada, arteriosclerose difusa e indicação para terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides ou indicação/ contra-indicação à terapêutica com antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes. O *outcome* primário foi a mortalidade de causa cardiovascular, o AIT, a trombose cerebral não fatal ou o embolismo sistémico.

O período médio do *follow-up* foi de 2,76 anos. Com a terapia combinada verificou-se uma menor ocorrência do ***outcome* primário** em relação ao grupo com triflusal (HR 0,24; IC 95% 0,09-0,64; p=0,001) ou ao grupo com acenocumarol (HR 0,33; IC 95% 0,12-0,91; p=0,02 – Tabela XXII). Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre o grupo com acenocumarol e o grupo com triflusal (HR 0,72; IC 95% 0,37-1,39; p=0,32). No grupo de alto risco, a terapia combinada permitiu uma redução de 49% da taxa do *outcome* primário em relação à terapêutica com acenocumarol (HR 0,51; IC 95% 0,27-0,96; p=0,03). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à **hemorragia grave**. Os doentes com estenose mitral e com tratamento anticoagulante tiveram uma taxa de embolismo semelhante aos doentes sem patologia valvular.

Tabela XXII

Resultados	*Grupo de Risco Intermédio*			*Grupo de Alto Risco*	
	Triflusal	*Anticoagulante*	*Ambos*	*Anticoagulante*	*Ambos*
Outcome primário	22 (3,82)	15 (2,70)	5 (0,92)	29 (4,76)	14 (2,44)
Hemorragia grave	2 (0,35)	10 (1,80)	5 (0,92)	13 (2,13)	12 (2,09)

JAFST (2006)[29]

Neste estudo aberto e multicêntrico, foram aleatorizados 871 doentes para receberem aspirina (150-200 mg; n=426) ou nenhum tratamento (n=445). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA crónica ou paroxística não valvular documentada por ECG em doentes Japoneses. Os doentes foram excluídos tendo em conta diversos critérios, nomeadamente: prótese valvular cardíaca; doença valvular cardíaca; HTA; causas reversíveis de FA; ICC; tromboembolismo prévio; HIC ou gastrointestinal prévia (< 6 meses); indicação para anticoagulação ou antiagregantes plaquetários. O *outcome* primário foi o AIT, a trombose cerebral e a mortalidade de causa cardiovascular.

O período médio de *follow-up* foi de 768±403 dias. O estudo foi interrompido precocemente, devido à ocorrência de 27 eventos do ***outcome* primário** no grupo com aspirina (3,1%/ano) e de 23 eventos no grupo controlo (2,4% - Tabela XXIII). Verificaram-se 7 **eventos hemorrágicos *major*** no grupo com aspirina (1,7%/ano) e 2 eventos no controlo (0,4%/ano; p=0,101). A idade ≥ 75 anos (HR 2,06; IC 95% 1,08-3,95; p=0,028), a DM (HR 2,46; IC 95% 1,26-4,83; p=0,009) e o complexo trombina-antitrombina plasmático ≥ 2,70 ng/mL (HR 1,95; IC 95% 1,06-3,56; p=0,031) foram factores de risco independentes para os *outcomes*.

Tabela XXIII

Resultados	***Aspirina (n=426)***	***Controlo (n=445)***	***P***
Outcome primário	27 (3,1%/ano)	23 (2,4%/ano)	0,458
Outcome secundário *- Hemorragia major*	7 (1,7%/ano)	2 (0,4%/ano)	0,101

ACTIWE-W (2006)[30]

Neste estudo aberto, foram aleatorizados 6706 doentes para receberem ACO (n=3371; INR 2,0-3,0) ou clopidogrel (75 mg por dia) mais aspirina (75-100 mg por dia; n=3335). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios nomeadamente a presença de FA diagnosticada por ECG, e a existência de pelo menos uma das seguintes características: idade ≥ 75 anos; em tratamento para a HTA; AIT, embolismo sistémico e trombose cerebral prévia; FEVE < 45%; doença arterial periférica; idade entre 55 e 74 anos em doentes com DM ou DAC. Os doentes foram excluídos se apresentassem contra-indicação para o clopidogrel ou para a ACO, doença ulcerosa péptica (< 6 meses), HIC prévia, trombocitopenia significativa ou estenose mitral. O *outcome* primário foi a trombose cerebral (isquémica, hemorrágica e de tipo incerto), o embolismo sistémico, o EAM e a mortalidade cardiovascular. Os *outcomes* foram avaliados de forma cega.

O estudo foi interrompido devido à evidência clara da superioridade da ACO. Verificaram-se 165 eventos do ***outcome* primário** nos doentes com ACO (risco anual 3,93%) e 234 eventos nos doentes com terapia antiagregante plaquetária combinada (risco anual 5,60%; RR 1,44; IC 95% 1,18-1,76; p=0,0003 – Tabela XXIV). A principal vantagem da ACO verificou-se ao nível da **trombose cerebral** (RR 1,72; IC 95% 1,24-2,37; p=0,001) e do **embolismo sistémico** (RR 4,66; IC 95% 1,58-13,8; p=0,005). A taxa de

EAM foi inferior a 1% em ambos os grupos (p=0,09). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos relativamente à **mortalidade de causa cardiovascular** (RR 1,14; IC 95% 0,88-1,48; p=0,34), ou à **mortalidade total** (RR 1,01; IC 95% 0,81-1,26; p=0,91). A combinação dos ***outcome* primário** e a **hemorragia *major*** foi mais favorável para a ACO (RR 1,41; IC 95% 1,19-1,67; p<0,0001). As **hemorragias *major*** foram semelhantes entre grupos (RR 1,10; IC 95% 0,83-1,45; p=0,53), mas as **hemorragias *minor*** foram mais frequentes com a terapia combinada (RR 1,23; IC 95% 1,09-1,39; p=0,0009). Os doentes com ACO que já recebiam este tratamento previamente ao estudo (77% dos doentes), tiveram uma redução maior dos eventos do *outcome* primário (RR 1,50; IC 95% 1,19-1,80) e um risco significativamente menor de hemorragias *major* (RR 1,30; IC 95% 0,94-1,79; P=0,03) em relação aos doentes que não recebiam previamente ACO (RR 1,27; IC 95% 0,85-1,89 e RR 0,59; IC 95% 0,32-1,08, respectivamente).

Tabela XXIV

Resultados	***Clopidogrel + Aspirina (N=3335)***		***ACO (N=3371)***		***RR (IC 95%)***	***P***
	n.º eventos	*% / ano*	*n.º eventos*	*% / ano*		
***Outcome* primário**	234	5,60	165	3,93	1,44 (1,18-1,76)	0,0003
Embolismo sistémico	18	0,43	4	0,10	4,66 (1,58-13,8)	0,005
Trombose cerebral	100	2,39	59	1,40	1,72 (1,24-2,37)	0,001
- *Isquémica*	90	2,15	42	1,00	2,17 (1,51-3,13)	<0,0001
- *Hemorrágica*	5	0,12	15	0,36	0,34 (0,12-0,93)	0,036
Mortalidade total	159	3,80	158	3,76	1, 01 (0,81-1,26)	0,91
- Causa vascular	152	2,87	106	2,52	1,14 (0,88-1,48)	0,34
- Causa não-vascular	39	0,93	52	1,24	0,76 (0,50-1,15)	0,20
Hemorragia						
- *Major*	101	2,42	93	2,21	1,10 (0,83-1,45)	0,53
- *Minor*	568	13,58	555	13,21	1,23 (1,09-1,39)	0,0009
Outcome primário + Hemorragia Major	316	7,56	229	5,45	1,41 (1,19-1,67)	<0,0001

ACTIWE-A (2009)[31]

Neste estudo foram aleatorizados 7554 doentes com FA que apresentavam elevado risco de trombose cerebral e em que a terapêutica com antagonistas da vitamina K era inapropriada, para receberem, de forma cega, clopidogrel (3772 doentes, 75 mg/dia) ou placebo (3782 doentes), juntamente com aspirina (75-100 mg/dia). Os critérios de selecção, de exclusão e os *outcomes* estabelecidos foram os mesmos do ACTIWE-W[30].

Numa média de 3,6 anos de *follow-up*, o ***outcome* primário** verificou-se em 832 doentes que receberam clopidogrel (6,8% por ano) e em 924 doentes que receberam placebo (7,6% por ano) (RR 0,89; IC 95% de 0,81-0,98; P=0,01 – Tabela XXV). A **trombose cerebral** ocorreu em 296 doentes que receberam clopidogrel (2,4% por ano) e em 408 doentes que receberam placebo (3,3% por ano) (RR 0,72; IC 95% de 0,62-0,83; P<0,001). O **EAM** ocorreu em 90 doentes que receberam clopidogrel (0,7% por ano) e em

115 doentes que receberam placebo (0,9% por ano) (RR 0,78; IC 95% de 0,59-1,03; P=0,08). As taxas anuais de **embolismo sistémico** (0,4%/ano para ambos grupos; p=0,84) e de **mortalidade de causa cardiovascular** (4,7%/ano para ambos os grupos; p=0,97) foram semelhantes entre os dois grupos. A **hemorragia *major*** ocorreu em 251 doentes que receberam clopidogrel (2,0% por ano) e em 162 doentes que receberam placebo (1,3% por ano) (RR 1,57; IC de 1,29-1,92; P<0,001).

Tabela XXV

Resultados	***Clopidogrel + Aspirina (N=3772)***		***Aspirina (N=3782)***		***RR (IC 95%)***	***P***
	nº eventos	***%/ ano***	***nº eventos***	***%/ ano***		
Outcome primário	832	6,8	924	7,6	0,89 (0,81-0,98)	0,01
- Trombose cerebral	296	2,4	408	3,3	0,72 (0,62-0,83)	<0,001
- EAM	90	0,7	115	0,9	0,78 (0,59-1,03)	0,08
- Embolismo sistémico	54	0,4	56	0,4	0,96 (0,66-1,40)	0,84
- Mortalidade de causa cardiovascular	600	4,7	599	4,7	1,00 (0,89-1,12)	0,97
Hemorragia *major*	251	2,0	162	1,3	1,57 (1,29-1,92)	<0,001
- Intracraniana	54	0,4	29	0,2	1,87 (1,19-2,94)	0,006
- Extracraniana	200	1,6	134	1,1	1,51 (1,21-1,88)	<0,001
Hemorragia *minor*	408	3,5	175	1,4	2,42 (2,03-2,89)	<0,001

BAFTA (2007)[32]

Neste estudo aberto, foram aleatorizados 973 doentes seguidos em Medicina Geral e com FA, para receberem varfarina (INR de 2-3) ou aspirina (75 mg/dia). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA diagnosticada por ECG em doentes com ≥ 75 anos. Os doentes foram excluídos se apresentassem doença cardíaca reumática, hemorragia *major* não traumática (< 5 anos), HIC, doença péptica (< 1 ano), varizes esofágicas, hipersensibilidade alérgica à varfarina ou aspirina, doença terminal, cirurgia nos últimos 3 meses e HTA (>180/110 mmHg). O *outcome* primário foi a trombose cerebral fatal ou incapacitante (isquémica ou hemorrágica) e o embolismo sistémico. Os *outcomes* secundários foram a hemorragia *major*, outros eventos vasculares *major* (trombose cerebral, EAM, embolismo pulmonar e mortalidade de causa cardiovascular) e a mortalidade. A avaliação dos *outcomes* foi realizada de forma cega.

O período médio de *follow-up* foi de 2,7 anos. A taxa do ***outcome* primário** (Tabela XXVI) foi de 1,8% no grupo com varfarina e de 3,8% no grupo com aspirina (RR 0,48; IC 95% 0,28-0,80; p=0,003). Verificou-se uma diminuição da **trombose cerebral isquémica** no grupo da varfarina (0,8% vs 2,5%; IC 95% 0,13-0,63; p=0,0004). Os **eventos vasculares *major*** foram menos frequentes no grupo com varfarina (5,9% vs 8,1%; RR 0,73; IC 95% 0,53-0,99; p=0,03). A combinação **do *outcome* primário** mais a **hemorragia *major*** foi também menos frequente no grupo da varfarina (3,0% vs 5,1%; RR 0,59; IC 95% 0,38-0,89; p=0,008). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a varfarina e a aspirina em relação à **mortalidade total** (8,0% vs 8,4%; P=0,73) e à **hemorragia *major*** (1,9% vs 2,0%; p=0,90).

Tabela XXVI

Resultados	***Varfarina (N=448)***		***Aspirina (N=485)***		***RR (IC 95%)***	***P***
	n.º	*% / ano*	*n.º*	*% / ano*		
***Outcome* primário**	24	1,8%	48	3,8%	0,48 (0,28-0,80)	0,0027
Trombose cerebral	21	1,6%	44	3,4%	0,46 (0,26-0,79)	0,003
- Isquémica	10	0,8%	32	2,5%	0,30 (0,13-0,63)	0,0004
Outcome secundário						
- Hemorragia major total	25	1,9%	25	2,0%	0,96 (0,53-1,75)	0,90
- Mortalidade total	107	8,0%	108	8,4%	0,95 (0,72-1,26)	0,73
- Eventos vasculares major	76	5,9%	100	8,1%	0,73 (0,53-0,99)	0,03
Outcome primário/ hemorragia major	39	3,0%	64	5,1%	0,59 (0,38-0,89)	0,008

CHARISMA (2008)[33]

Neste estudo duplamente cego, foram aleatorizados 593 doentes com FA não valvular e múltiplos factores de risco cardiovasculares, para receberem clopidogrel (75 mg/dia) mais aspirina (75-162 mg/dia; n=298) ou apenas aspirina (n=285). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios, nomeadamente a presença de FA não valvular em doentes com ≥ 45 anos, e pelo menos um dos seguintes aspectos: factores de risco aterotrombóticos múltiplos, DAC, doença cerebrovascular e arterial periférica. Os doentes foram excluídos se apresentassem indicação ou contra-indicação para anticoagulação. O *outcome* primário foi a trombose cerebral, o EAM e a mortalidade de causa cardiovascular.

O período médio de *follow-up* foi de 2,3 anos. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos relativamente ao ***outcome* primário** (35 eventos para a terapia antiagregante plaquetária combinada e 27 eventos para a aspirina; HR 1,24; IC 95% 0,75-2,05; p=0,40 – Tabela XXVII). A taxa anual de **trombose cerebral** foi de 2,2% no grupo com clopidogrel mais aspirina e de 2,1% no grupo com aspirina (HR 1,03; IC 95% 0,49-2,13; p=0,94). Nos doentes com trombose cerebral e AIT prévio (24%), a taxa de trombose cerebral isquémica foi maior do que nos doentes sem história prévia (3,7%/ano vs 1,5%/ano; IC 95% 1,3-6,0; p=0,005). Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos relativamente à **mortalidade** (HR 1,12; IC 95% 0,65-1,90; p=0,69). A **hemorragia extracraniana grave/ fatal** ocorreu em 6 doentes com terapia combinada e em 3 doentes com aspirina (p=0,51).

Tabela XXVII

Resultados	***Clopidogrel + Aspirina (n=298)***	***Aspirina (n=285)***	***HR (IC 95%)***	***p***
Outcome primário	35	27	1,24 (0,75-2,05)	0,40
- Trombose cerebral	15	14	1,03 (0,49-2,13)	0,94
Mortalidade	29	25	1,12 (0,65-1,90)	0,69
Hemorragia extracraniana grave/ fatal	6	3	-	0,51

ESTUDO AMADEUS (2008)[34]

Neste estudo multicêntrico e aberto, foram aleatorizados 4576 doentes, 2283 para receberem Idraparinux subcutâneo (2-5 mg por semana) e 2293 para receberem antagonistas da vitamina K com dose ajustada (INR 2-3). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios nomeadamente a presença de FA não valvular diagnosticada por ECG, e uma indicação para anticoagulação a longo prazo baseada na presença de pelo menos um dos seguintes factores de risco: trombose cerebral isquémica, AIT ou embolismo sistémico prévio; HTA que requer tratamento farmacológico; disfunção ventricular esquerda; idade > 75 anos; idade entre 65-75 anos em doentes com DM ou DAC sintomática. Os doentes foram excluídos tendo em conta os seguintes critérios: incapacidade de dar consentimento informado; contra-indicação para a anticoagulação; taxa de depuração da creatinina < 10 mL/ minuto; amamentação; gravidez; procedimentos invasivos com risco potencial de hemorragia não controlável. O *outcome* primário foi o AVC (isquémico, hemorrágico ou indefinido) e o embolismo sistémico.

O estudo foi terminado antecipadamente devido a um excesso de **hemorragias clinicamente relevantes** no grupo com Idraparinux (346 casos vs 226 casos; 19,7%/ano vs 11,3%/ano; RR=1,74; IC 95% 1,47-2,06; p<0,0001 – Tabela XXVIII). O período médio de *follow-up* foi de 10,7 meses. O Idraparinux foi não inferior em relação ao ***outcome* primário** relativamente aos antagonistas da vitamina K (RR=0,71; IC 95% 0,39-1,30; p=0,007). As **hemorragias clinicamente significativas não *major*** foram também mais frequentes no grupo do Idraparinux (p<0,0001; RR=1,60; IC 95% 1,34-1,91). O mesmo foi verificado com a **HIC** (p=0,014; RR=2,58; IC 95% 1,18-5,63). A incidência do AVC hemorrágico foi semelhante em ambos os grupos (p=1,0). Não se verificou diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre os grupos (p=0,49). O risco de hemorragia clinicamente significativa com o Idraparinux em relação aos antagonistas da vitamina K foi 1,4 (IC 95% 1,0-1,09) nos doentes com taxa de depuração da creatinina ≥ 80 mL/min, 3,0 (IC 95% 1,9-4,6) nos doentes com taxa de depuração da creatinina entre 30-50 mL/min, e 3,9 (IC 95% 1,3-11,7) nos doentes com taxa de depuração da creatinina < 30 mL/min, apesar do ajuste da dose de Idraparinux de acordo com a função renal. O risco de hemorragia clinicamente significativa com Idraparinux em relação aos antagonistas da vitamina K foi 1,5 (IC 95% 1,2-1,8) nos doentes com idade inferior a 75 anos, e 2,4 (IC 95% 1,8-3,1) nos doentes com idade superior a 75 anos. Nos doentes com antagonistas da vitamina K, o INR encontrou-se dentro da margem terapêutica em cerca de 63% do tempo de tratamento, abaixo da margem em 18% e acima da margem em 19%.

Tabela XXVIII

Resultados	*Idraparinux*	*Antagonistas da Vit K*	*RR (IC 95%) p*
Outcome primário	0,9%/ano	1,3%/ano	0,71 (0,39-1,30) 0,007
Hemorragia clinicamente significativa	19,7%/ano	11,3%/ano	1,74 (1,47-2,06) <0,0001
Hemorragia não major	16,4%/ano	10,3%/ano	1,60 (1,34-1,91) <0,0001
HIC	1,1%/ano	0,4%/ano	2,58 (1,18-5,63) 0,014

RE-LY (2009)[35]

Neste ensaio clínico de não inferioridade foram aleatorizados 18113 doentes com FA, para receberem, de forma cega, dabigatran em doses fixas (110 mg ou 150 mg, duas vezes por dia) ou, de forma aberta, varfarina (doses 1, 3 ou 5 mg; INR 2,0-3,0). A selecção dos doentes baseou-se em diversos critérios nomeadamente a presença de FA diagnosticada por ECG até 6 meses antes, ou a existência de pelo menos uma das seguintes características: AIT e trombose cerebral prévia; FEVE < 40%; NYHA classe II ou sintomas de insuficiência cardíaca avançada (<6 meses); idade ≥ 75 anos ou idade entre 65 e 74 anos em doentes com DM, HTA ou DAC. Os doentes foram excluídos se apresentassem doença cardíaca/ valvular grave, trombose cerebral (<14 dias) ou trombose cerebral grave (<6 meses), risco elevado de hemorragia, *clearance* da creatinina < 30 mL/minuto, doença hepática activa e gravidez. O *outcome* primário foi a trombose cerebral ou o embolismo sistémico.

A duração média do *follow-up* foi de 2 anos. A taxa anual do ***outcome* primário** (Tabela XXIX) foi de 1,69% com a varfarina, 1,53% com 110 mg de dabigatran (RR 0,91; IC 95% 0,74-1,11; P<0,001) e 1,11% com 150 mg de dabigatran (RR 0,66; IC 95% 0,53-0,82; P<0,001). A taxa anual de **hemorragia *major*** foi de 3,36% com a varfarina, 2,71% com 110 mg de dabigatran (RR 0,80; IC 95% 0,69-0,93; P=0,003) e 3,11% com 150 mg de dabigatran (RR 0,93; IC 95% 0,81-1,07; P=0,31). A taxa anual de **AVC hemorrágico** foi de 0,38% com a varfarina, 0,12% com 110 mg de dabigatran (RR 0,31; IC 95% 0,17-0,56; P<0,001) e 0,10% com 150 mg de dabigatran (RR 0,26; IC 95% 0,14-0,49; P<0,001). A taxa anual de **mortalidade de causa cardiovascular** foi de 2,69% com a varfarina, 2,43% com 110 mg de dabigatran (RR 0,90; IC 95% 0,77-1,06; P=0,21) e 2,20% com 150 mg de dabigatran (RR 0,85; IC 95% 0,72-0,99; P=0,04). A taxa anual de **EAM** foi de 0,53% com a varfarina, 0,72% com 110 mg de dabigatran (RR 1,35; IC 95% 0,98-1,87; P=0,07) e 0,74% com 150 mg de dabigatran (RR 1,38; IC 95% 1,00-1,91; P=0,048). Verificou-se uma taxa maior de **hemorragia gastrointestinal *major*** com 150 mg de dabigatran (1,51%/ano) em relação à varfarina (1,02%/ano) (RR 1,50; IC 95% 1,19-1,89; P<0,001). Relativamente à dose de 110 mg de dabigatran, a dose de 150 mg permitiu uma maior redução do risco de trombose cerebral e embolismo sistémico (P=0,005). Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre a taxa de **mortalidade cardiovascular** entre as duas doses (p=0,44). A dose de 150 mg de dabigatran esteve associada a um maior risco de **hemorragia *major*** (P=0,05), ***minor*** (P<0,001) e ***gastrointestinal*** (P=0,007). O efeito adverso mais associado ao dabigatran foi a dispepsia. A dispepsia ocorreu em 5,8% no grupo com varfarina, em 11,8% no grupo com 110 mg de dabigatran e em 11,3% no grupo com 150 mg de dabigatran (P<0,001). Não se verificaram alterações significativas no *clearance* da creatinina nos grupos com dabigatran. A elevação dos níveis da alanina aminotransferase e do aspartato aminotransferase três vezes acima do limite normal, ocorreu em 2,2% dos doentes com varfarina, em 2,1% dos doentes com 110 mg de dabigatran e em 1,9% dos doentes com 150 mg de dabigatran. Nos doentes com varfarina, o INR encontrou-se dentro da margem terapêutica em cerca de 64% do tempo do estudo.

Tabela XXIX

Outcome	*Dabigatran 110 mg vs. Varfarina*		*Dabigatran 150 mg vs. Varfarina*		*Dabigatran 150 mg vs. 110 mg*	
	RR (IC 95%)	***P***	***RR (IC 95%)***	***P***	***RR (IC 95%)***	***P***
Outcome primário	0,91 (0,74-1,11)	<0,001	0,66 (0,53-0,82)	<0,001	0,73 (0,58-0,91)	0,005
AVC *- Isquémico ou inespecífico*	0,92 (0,74-1,13) 1,11 (0,89-1,40)	0,41 0,35	0,64 (0,51-0,81) 0,76 (0,60-0,98)	<0,001 0,03	0,70 (0,56-0,89) 0,69 (0,54-0,88)	0,003 0,002
EAM	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00-1,91)	0,048	1,02 (0,76-1,38)	0,88
Mortalidade de causa vascular	0,90 (0,77-1,06)	0,21	0,85 (0,72-0,99)	0,04	0,94 (0,79-1,11)	0,44
Hemorragia *Major* *- Gastrointestinal*	0,80 (0,69-0,93) 1,10 (0,86-1,41)	0,003 0,43	0,93 (0,81-1,07) 1,50 (1,19-1,89)	0,31 <0,001	1,16 (1,00-1,34) 1,36 (1,09-1,70)	0,05 0,007
Hemorragia *Minor*	0,79 (0,74-0,84)	<0,001	0,91 (0,85-0,97)	0,005	1,16 (1,08-1,24)	<0,001

COMENTÁRIO

Na escolha do tratamento antitrombótico da FA, é fundamental estimar o risco de trombose cerebral individual, de forma a que os benefícios da terapêutica possam compensar os riscos associados, nomeadamente o risco hemorrágico.

Vários esquemas de classificação do risco de trombose cerebral isquémica em doentes com FA têm sido propostos. Um dos mais seguidos e validados é o índice CHADS2 (*Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [Double]*). Baseia-se num sistema de pontos em que são atribuídos dois pontos a história prévia de AVC ou AIT e um ponto a cada um dos outros itens: idade superior a 75 anos, história de HTA, DM ou insuficiência cardíaca recente. A partir da pontuação CHADS2 foi calculada a taxa de AVC ajustada (%/ano) com IC de 95%, usando análise multivariável e assumindo a inexistência de terapêutica antitrombótica ou antiplaquetária. Considera-se que o risco de AVC é elevado quando a taxa anual é maior que 5%, moderado quando se situa entre 3% e 5% e baixo quando for menor que 3%. Em doentes com FA não valvular, a história prévia de AVC ou AIT é o elemento prognóstico independente mais forte de AVC, encontrando-se associado significativamente a AVC em todos os estudos em que foi avaliado, com RR entre 1,9 e 3,7 (em média 3,0 aproximadamente). Assim, todos os doentes com história prévia de AVC ou AIT requerem anticoagulação a menos que existam contra-indicações[1]. Doentes com um risco de AVC baixo, apresentam menor benefício com a terapêutica anticoagulante relativamente aos doentes com alto risco. O uso de terapêutica anticoagulante em doentes com risco intermédio (3-5%) permanece controverso[36].

A classificação do risco tromboembólico pelo *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) inglês, considera que o risco de AVC é elevado quando a taxa anual é de 8 a 12% (AVC isquémico ou AIT prévio; Idade $\geq$75 anos com DM ou doença vascular ou HTA; Evidência clínica de doença valvular, insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda por ecocardiografia), moderado quando é de 4% (Idade $\geq$65 anos que não tenha sido incluído na categoria de alto risco; Todos os doentes com <75 anos com DM, HTA ou doença vascular [DAC ou

periférica] que não tenham sido incluídos na categoria de alto risco) e baixo quando igual a 1% (Idade <65 anos sem história de embolismo ou outros factores de risco moderados ou altos)[1].

Dos vários estudos analisados, diversos factores de risco foram associados a uma maior incidência de trombose cerebral. Verificou-se uma associação forte entre a trombose cerebral e o AIT prévio com o aumento do risco de AVC em diversos estudos[12,14,16,33]. Por outro lado, o EAM[8,12], a HTA[12,18], o aumento da idade[8,10,18,29] e a DM[29] foram identificados como factores de risco independentes para a trombose cerebral isquémica associada à FA. Outros factores, como o sexo feminino, a pressão arterial sistólica maior que 160 mmHg e a disfunção ventricular foram também associadas à trombose cerebral[37,38]. O aumento da idade, para além de associado a um risco maior de trombose cerebral, esteve também associado a um maior risco de hemorragia com o tratamento anticoagulante[12].

Existem várias modalidades terapêuticas antitrombóticas, sendo as mais conhecidas e usadas na prática clínica a varfarina e os antiagregantes plaquetários como a aspirina. Outros fármacos em investivagação são o dabigatran, o ximelagatran, o idraparinux, o clopidogrel e o indobufeno.

Anticoagulação oral (varfarina)

Diversos estudos mostraram uma eficácia superior da varfarina na prevenção da trombose cerebral/ embolismo sistémico em relação ao placebo ou à aspirina[7,10,11,14,15,32]. A varfarina também esteve associada a uma redução significativa da mortalidade total ou de causa cardiovascular em relação ao placebo ou à aspirina[7,10,11].

A intensidade alvo da anticoagulação consiste em encontrar o equilíbrio entre a prevenção da trombose cerebral e a necessidade de evitar complicações hemorrágicas. A protecção máxima contra o tromboembolismo na FA é alcançada com um INR entre 2,0 e 3,0[39]. Alguns estudos revelaram um aumento da hemorragia no grupo com varfarina em relação ao placebo/ aspirina[12,15]. A idade do doente[12], o EAM[9] e a intensidade da hipocoagulação[9] estiveram associados a um risco aumentado de hemorragia.

O uso da varfarina em dose baixa fixa (INR entre 1,2-2) teria a vantagem de não necessitar monitorização clínica frequente e de envolver um menor risco hemorrágico. Contudo, mostrou uma eficácia insuficiente na prevenção dos eventos tromboembólicos[8,13,19,20]. Apenas num estudo[21], a varfarina, em dose baixa, pareceu ser mais segura e com eficácia semelhante na prevenção secundária da trombose cerebral, principalmente nos doentes idosos, devido à menor ocorrência de complicações hemorrágicas.

A terapêutica com varfarina está associada a vários problemas nos idosos, devido ao provável risco aumentado de complicações hemorrágicas, à dificuldade no controlo do INR, à fraca adesão terapêutica e à relação risco-benefício e à tolerabilidade farmacológica mais variável.

Alguns estudos sugerem que a ACO com doses ajustadas de varfarina para um INR mais baixo, é mais benéfico nos doentes com > 75 anos, nos quais o risco de hemorragia poderá ser maior[12,21]. Contudo, outros estudos[7,9,11,10,14,32] revelaram que o uso da dose convencional de varfarina é seguro, sem aumento significativo das hemorragias em relação ao placebo/ aspirina.

Ácido acetilsalicílico

O tratamento com antiagregantes plaquetários, como o AAS, tem vantagens a nível da relação risco-benefício, custo e

conveniência. Contudo, em todos os estudos analisados, o AAS oferece pouca protecção contra o AVC em doentes com FA, relativamente à varfarina. O AAS é também mais eficaz a prevenir os AVC isquémicos não cardioembólicos, os quais são habitualmente menos incapacitantes pelas suas sequelas. No entanto, quanto maior for o risco de ocorrência de AVC cardioembólico incapacitante, menor é a protecção oferecida pela aspirina *versus* varfarina[40].

A aspirina na dose de 75 mg, parece ser tão eficaz quanto as doses maiores para a prevenção da trombose cerebral não relacionada com a FA[41]. Não há evidências que uma dose superior de aspirina tenha um efeito superior na prevenção da trombose, logo uma dose superior pode aumentar o risco de hemorragia sem melhorar a eficácia na prevenção da trombose[32]. Contudo, a dose baixa de AAS, não anula o risco hemorrágico[17].

O AAS dado em dias alternados pode constituir uma vantagem ao não inibir a síntese de prostaciclinas. O uso de AAS (125 mg) em dias alternados apresentou um benefício superior em relação ao uso diário[5], ao diminuir significativamente a trombose cerebral e a mortalidade de causa cardiovascular.

O AAS é seguro, mas menos eficaz, sendo uma alternativa aceitável quando o risco de trombose cerebral é baixo e quando a ACO é contra-indicada[15,18]. Contudo, num estudo[29], o uso de aspirina na dose de 150-200 mg por dia na prevenção da trombose cerebral, não pareceu ser eficaz, nem seguro.

Outros antiagregantes plaquetários

Outros antiagregantes plaquetários não são recomendados como alternativa ao AAS, e nos doentes com FA e risco tromboembólico elevado, estes fármacos não são superiores à varfarina.

Tanto o indobufeno[16] como o triflusal[28] não mostraram eficácia superior na prevenção da trombose cerebral em relação à varfarina. Contudo, estiveram associados a um menor risco hemorrágico.

A terapia combinada com AAS em dose baixa (25 mg) e dipiridamol foi mais eficaz na prevenção secundária da trombose cerebral e do AIT relativamente à terapia isolada (AAS ou dipiridamol). Não se verificou interferência entre os dois fármacos, talvez devido ao diferente mecanismo de acção. A dose de 25 mg de AAS é suficiente para a inibição completa da ciclooxigénase[17].

A dupla antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel, quando comparada ao AAS isolado, revelou um efeito superior na prevenção dos eventos tromboembólicos, com um aumento do risco hemorrágico[31].

Combinação de anticoagulantes com antiagregantes plaquetários

A vantagem teórica da combinação da ACO com os agentes antiplaquetários consiste na possibilidade de redução da intensidade da ACO, com preservação da eficácia e com redução do risco hemorrágico. Contudo, a terapêutica combinada (ACO para INR 1,2-1,5 associada ao antiagregante plaquetário) não oferece maior eficácia na prevenção dos eventos tromboembólicos[8,13], nem menor risco de hemorragia relativamente à terapêutica individual com anticoagulantes em dose ajustada[13]. Por isso, nos doentes com FA que tiveram um evento cardioembólico sob ACO de baixa intensidade, é preferível aumentar a intensidade da anticoagulação do que associar um antiagregante plaquetário.

Em doentes com FA e risco tromboembólico elevado que não têm contra-indicações para a ACO, a dupla antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel não é superior à ACO[30].

Agentes antitrombóticos em investigação

A varfarina reduz o risco de trombose cerebral em doentes com FA mas aumenta o risco de hemorragia. Por outro lado, a varfarina apresenta diversas interacções medicamentosas, alimentares e genéticas (possivelmente devido a polimorfismos genéticos), exigindo um controlo rigoroso da terapêutica. Deste modo, seriam necessários novos agentes antitrombóticos mais eficazes, seguros e fáceis de usar.

A trombina tem um papel fundamental na trombogénese, clivando o fibrinogénio em fibrina e activando as plaquetas e outros factores de coagulação. O **dabigatran etexilato** é um pro-fármaco oral que é rapidamente convertido pela esterase sérica em dabigatran, um potente inibidor directo da trombina. Tem uma biodisponibilidade de 6,5%, 80% da dose é eliminada pelos rins, a semi-vida é de 12-17 horas e não requer monitorização regular. A inibição selectiva da trombina permite um eficaz efeito antitrombótico, preservando outros mecanismos hemostáticos. No estudo *RE-LY*, nos grupos com 110 mg e com 150 mg de dabigatran, verificaram-se taxas de trombose cerebral e de embolismo sistémico semelhantes às associadas com a varfarina. Contudo, apenas no grupo com 110 mg de dabigatran, verificou-se uma taxa inferior de hemorragia *major*. A taxa de EAM foi superior no grupo com 150 mg de dabigatran. Isto poderá ser explicado pela melhor protecção contra os eventos coronários isquémicos conferida pela varfarina[35]. Serão, portanto, necessários mais estudos, para avaliar a relação risco-benefício do fármaco.

O **Ximelagatran** é convertido em melagatran, um inibidor directo da trombina. Este apresenta diversas vantagens: uso em doses fixas; sem necessidade de monitorização da coagulação; rápido início/fim de acção; farmacocinética estável; pouco potencial para interacções farmacológicas ou alimentares. É eliminado principalmente por via renal. Em doentes de alto risco com FA, o ximelagatran é tão eficaz quando a varfarina na prevenção da trombose cerebral e do embolismo sistémico. Verificou-se também um risco global de hemorragia menor relativamente à varfarina[23,24,26]. É importante a monitorização da função hepática durante vários meses depois de iniciar o tratamento com ximelagatran. O risco elevado de hepatotoxicidade associado, fez com que este fármaco não fosse considerado como alternativa à varfarina[22,23,24,26]. A elevação da alanina aminotransferase foi mais comum em mulheres idosas[26].

O factor X activado representa um alvo terapêutico importante devido ao seu papel central na amplificação da formação de trombina. O **Idraparinux** inibe especificamente o factor X activado. As suas propriedades farmacocinéticas permitem usar doses fixas semanais por administração subcutânea, sem monitorização da coagulação. Nos doentes com FA não valvular, o tratamento a longo prazo com 2,5 mg por semana de Idraparinux, administrado por via subcutânea, teve eficácia semelhante, relativamente à varfarina, na prevenção da trombose cerebral e do embolismo sistémico. Contudo, verificou-se um excesso de hemorragias clinicamente relevantes com o Idraparinux, levando à conclusão antecipada do estudo. Os doentes idosos e aqueles com insuficiência renal apresentam risco elevado de hemorragia clinicamente significativa. Assim, o Idraparinux não é um substituto aceitável da varfarina para o tratamento antitrombótico da FA. Contudo, o ajuste da dose do Idraparinux, tendo em conta a idade e a função renal do doente, será fundamental para que, preservando a eficácia, não se verifique um aumento do risco hemorrágico[34].

CONCLUSÃO

A FA é uma importante causa de trombose cerebral potencialmente modificável. Deverão realizar-se todos os esforços para a correcta prevenção tromboembólica dos doentes com FA, de modo a diminuir a incidência de doenças cerebrovasculares, que são a primeira causa de mortalidade e incapacidade por doença cardiovascular no nosso país, com grande impacto social e económico.

A varfarina continua a ser a terapêutica cuja eficácia e relação risco-benefício são melhor conhecidas. Contudo, vários estudos revelaram que a varfarina continua a ser pouco prescrita, principalmente em doentes idosos, devido ao receio dos médicos em relação às complicações hemorrágicas. Contudo, a idade não deverá constituir contra-indicação para a ACO.

É fundamental a divulgação e conhecimento, por todos os médicos, das recomendações clínicas sobre a prevenção do tromboembolismo em doentes com FA. Seria igualmente desejável, uma participação activa dos doentes na monitorização da terapêutica, melhorando resultados e diminuindo custos. Para esse efeito seriam necessárias estratégias que promovessem a educação dos doentes para a utilização de coagulómetros portáteis, permitindo a auto-monitorização em ambulatório, com descentralização do controlo da hipocoagulação dos hospitais.

Outros agentes antitrombóticos em estudo, como o ximelagatran e o dabigatran, têm, entre outras, a vantagem de não necessitarem de monitorização regular da coagulação. Ambos mostraram-se tão eficazes quanto a varfarina na prevenção do tromboembolismo, com um menor risco global de hemorragia. Contudo, serão necessários mais estudos para avaliar a relação risco-benefício dos fármacos, nomeadamente o risco de hepatotoxicidade associado ao ximelagatran, e o risco de EAM associado ao dabigatran.

BIBLIOGRAFIA

[1] ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1979-2030.

[2] Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest. 2001;119:194S-206S.

[3] Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455– 61.

[4] Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154:2254]. *Arch Intern Med* 1994;154:1449 –57.

[5] Posada IS, Barriales V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group. Am Heart J. 1999; 138: 137–43.

[6] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study, Stroke, 22(8), 983-8.

[7] Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebocontrolled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. Lancet. 1989;1:175-9.

[8] Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, Boysen G. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. Arch Intern Med. 1998;158:1513–1521.

[9] Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med. 1999;159:1322-1328.

[10] Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med. 1990;323(22):1505-1511.

[11] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. Circulation. 1991; 84: 527–39.

[12] Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Lancet. 1994;343:687-91.

[13] Stroke Prevention on Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet. 1996; 348: 633–8.

[14] Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation [published correction appears in N Engl J Med. 1993;328(2):148] N Engl J Med. 1992;327(20):1406-1412.

[15] Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet. 1993;342:1255-62.

[16] Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. Stroke. 1997; 28: 1015–21.

[17] Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1997;143:1–13.

[18] SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. JAMA 1998;279(16):1273-1277.

[19] Pengo V, Zasso A, Barbero F, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 433–7.

[20] Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. BMJ. 1999; 319: 958–64.

[21] Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Stroke 2000;31:817-21.

[22] SPORTIF II Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1445-51.

[23] Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Lancet. 2003; 362: 1691–8.

[24] Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators, Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation, JAMA 293 (2005), pp. 690–698.

[25] Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL; SPORTIF Investigators. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. Am Heart J. 2006; 152: 967–973.

[26] Ford GA, Choy AM, Deedwania P, Karalis DG, Lindholm CJ, Pluta W, Frison L, Olsson SB; SPORTIF III, V Investigators. Direct thrombin inhibition and stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation: experience from the SPORTIF III and V Trials. Stroke. 2007 Nov;38(11):2965-71. Epub 2007 Sep 20.

[27] Edvardsson N, Juul-Mo¨ller S, Omblus R, Pehrsson K. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. J Intern Med. 2003;254:95-101.

[28] Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 1557–66.

[29] Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. Stroke. 2006;37:447-51.

[30] Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. 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;367:1903–12.

[31] ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:2066-78.

[32] Mant J, Hobbs FD, 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.

[33] Hart RG, Bhatt DL, Hacke W, et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of stroke in patients with a history of atrial fibrillation: subgroup analysis of the CHARISMA randomized trial. Cerebrovasc Dis 2008, 25:344–347.

[34] Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H, Davidson BL, et al. Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2008;371:315–21.

[35] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139–1151.

[36] Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999;131:492–501.

[37] Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke 1999;30:1223–9.

[38] Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 1988;19:1345–53.

[39] Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Engl J Med 2003;349:1019 –26.

[40] Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology 1993; 43:32– 6.

[41] Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BLM 2002; 324:71-76.