

Resumo

A fibrilhação auricular (FA) está associada a um aumento importante da morbidade e mortalidade por causas cardíacas. A estase a nível auricular verificada durante a arritmia predispõe para a ocorrência de eventos tromboembólicos. A terapêutica antitrombótica, até agora assente em anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K, tem sido usada na prevenção primária e secundária de tromboembolismo em doentes com FA, com uma redução do risco relativo de 64%. No entanto, o seu efeito é suscetível a interações alimentares e farmacológicas. Por este motivo, necessita de uma monitorização rigorosa, estimando-se que os valores de INR apenas se encontrem dentro da margem terapêutica em menos de 50% do tempo, o que compromete a eficácia e segurança. Os novos anticoagulantes constituem uma alternativa preponderante aos antagonistas da vitamina K, podendo ser administrados em dose fixa sem necessidade de monitorização regular. O objetivo deste trabalho consiste em realizar uma revisão relativa à eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais na prevenção de eventos tromboembólicos na FA não valvular.

Foram pesquisados ensaios clínicos relativos à prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular, sendo selecionados sete ensaios clínicos, fase 3, comparando um novo anticoagulante oral com a varfarina, um ensaio clínico, fase 3, comparando duas doses de um novo anticoagulante oral e um ensaio clínico, fase 3, comparando um novo anticoagulante oral com ácido acetilsalicílico em doentes não elegíveis para terapêutica anticoagulante com varfarina.

Ximegalatran, dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban demonstraram ser pelo menos não inferiores relativamente a varfarina em termos de eficácia e segurança na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular. O ximegalatran foi

descontinuado por estar associado a toxicidade hepática. Durante o estudo RE-LY, a dose 150 mg de dabigatran demonstrou ser mais eficaz que a varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico e a dose 110 mg demonstrou-se mais segura relativamente à ocorrência de hemorragia *major*. No estudo ARISTOTLE, o apixaban demonstrou redução do risco de AVC ou embolismo sistémico de 21%, de hemorragia major em 31% e de morte em 11%, comparativamente à varfarina.

Os novos anticoagulantes apresentam-se como uma alternativa à varfarina em doentes com FA não valvular, com eficácia e segurança comparáveis e por vezes com benefício.

Palavras-Chave

Fibrilhação auricular, tromboembolismo, anticoagulantes orais, antagonistas da vitamina K, ximegalatran, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Abstract

Atrial fibrillation is associated with an important increment of morbidity and mortality from cardiac causes. Atrial stasis during the arrhythmia predisposes to thromboembolic events. Vitamin K antagonists have been used in primary and secondary prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation, with a relative risk decrease of 64%. However, its effect is vulnerable to food and drug interactions. Despite the close therapeutic monitoring, INR values remain in the therapeutic window less than 50% of time, which decreases efficacy and safety. New oral anticoagulants offer important advantages, with the possibility of fixed dose administration and no need of therapeutic monitoring. This review aims to review the efficacy and safety of new oral anticoagulants in stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Clinical trials related to stroke and systemic embolism prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation were searched, with selection of seven phase 3 clinical trials comparing a new oral anticoagulant with warfarin, one phase 3 clinical trial comparing two different doses of an oral anticoagulant and one phase 3 clinical trial comparing a new oral anticoagulant with acetylsalicylic acid, in patients not eligible for warfarin treatment.

Ximegalatran, dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban were at least non-inferior to warfarin in terms of efficacy and safety in the prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Ximegalatran was discontinued because of hepatic toxicity. During RE-LY, dabigatran 150 mg proved to be superior to warfarin in the prevention of stroke and systemic embolism and dabigatran 110 mg was superior to warfarin in terms of safety, with less *major* hemorrhagic events. During

ARISTOTLE, apixaban reduced the risk of stroke and systemic embolism in 21%, major hemorrhage in 31% and mortality in 11%, when compared to warfarin.

The new oral anticoagulants are an alternative to warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation, with comparable efficacy and safety and sometimes with benefit.

Key Words

Atrial fibrillation, thromboembolism, oral anticoagulants, vitamin K antagonists, ximegalatran, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Abreviações e acrónimos

AIT	acidente isquémico transitório
ARISTOTLE	<i>apixaban for the reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation</i>
ASA	<i>acetylsalicylic acid</i>
AVC	acidente vascular cerebral
AVERROES	<i>apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin k antagonist treatment</i>
CHADS ₂	<i>cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke</i>
CHA ₂ DS ₂ -VASC	<i>cardiac failure, hypertension, age ≥ 75, diabetes, stroke, vascular disease, age 64 – 74 e sex category (female)</i>
EAM	enfarte agudo do miocárdio
ECG	eletrocardiograma
EHRA	<i>European Heart Rythm Association</i>
ENGAGE AF-TIMI 48	<i>the effective anticoagulation with fator Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in miocardial infarction</i>
FA	fibrilhação auricular
HAS-BLED	<i>hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predesposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IC	intervalo de confiança

INR	índice internacional normalizado
RE-LY	<i>randomized evaluation of long term anticoagulation therapy</i>
RELY-ABLE	<i>the long-term multicenter extension of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation</i>
ROCKET-AF	<i>rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation</i>
RR	risco relativo
SPORTIF	<i>stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation</i>

Introdução

A fibrilhação auricular (FA) define-se como uma arritmia cardíaca absoluta, sem ondas p identificáveis no eletrocardiograma (ECG) e com ciclo auricular, quando observável, geralmente variável e com uma duração inferior a 200 ms.¹ A FA afeta entre 1% e 2% da população geral. Contudo, dado que a prevalência aumenta com a idade, o envelhecimento da população conduzirá a um provável aumento significativo da prevalência da FA nos próximos anos.^{2,3}

A FA pode ser assintomática ou manifestar-se pela presença de palpitações, perceção de pulso irregular, dispneia, dor torácica, ansiedade, intolerância ao exercício ou fadiga fácil, podendo a sintomatologia ser avaliada de acordo com a classificação da EHRA (tabela 1). Pode também manifestar-se inicialmente por uma das suas complicações, como acidente vascular cerebral (AVC) isquémico ou embolia sistémica.

Tabela 1 Classificação da EHRA de sintomas relacionados com a FA (Kirchhoff et al., 2007)

Classe EHRA	Significado
EHRA I	Assintomático
EHRA II	Sintomas moderados, atividade diária normal não afetada
EHRA III	Sintomas severos, atividade diária normal afetada
EHRA IV	Sintomas incapacitantes, atividade diária normal descontinuada

Legenda: FA – fibrilhação auricular; EHRA – European Heart Rhythm Association

Clinicamente, distinguem-se cinco tipos de FA, baseados na sua apresentação e duração: primeiro episódio/diagnóstico, paroxística, persistente, persistente de longa duração e permanente. A FA paroxística é aquela que tem uma autorremissão em 48 horas, apesar de poder durar até sete dias, com uma probabilidade de conversão progressivamente inferior. A FA persistente corresponde a um episódio com uma duração superior a 7 dias ou que requer cardioversão, farmacológica ou direta. A FA persistente considera-se de longa duração após

um ano de evolução, apesar de medidas para controlo do ritmo (fármacos antiarrítmicos, cardioversão, ablação por catéter ou intervenções cirúrgicas). Considera-se que a FA é permanente quando se aceita a sua presença e são interrompidas as medidas de controlo do ritmo, adotando-se apenas medidas para controlo da frequência cardíaca. A FA pode ainda ser silenciosa ou assintomática, quando diagnosticada acidentalmente num eletrocardiograma ou após uma complicação relacionada com a arritmia. A FA é, na maior parte dos casos, uma arritmia cronicamente progressiva, verificando-se remodelação estrutural auricular contínua e evolução de episódios paroxísticos raros até formas persistentes, que recorrem após cardioversão.¹

A FA tem implicações fisiopatológicas importantes. Perde-se o sincronismo auriculoventricular e, conseqüentemente, uma parte do débito cardíaco. Durante o episódio de arritmia perde-se a regulação da frequência cardíaca pelo nóculo sinusal, ficando a frequência ventricular regulada pelo nóculo auriculoventricular. As alterações hemodinâmicas com conseqüente diminuição do débito cardíaco são agravadas pela perda da contractilidade auricular, que por sua vez origina estase auricular. A estase auricular, associada a alterações dos constituintes sanguíneos e alterações endocárdicas, está associada a um aumento do risco tromboembólico, segundo a tríade de Virchow.⁴ Desta forma, a FA encontra-se associada a aumento do risco de morte, AVC e outros eventos tromboembólicos, falência cardíaca, disfunção ventricular esquerda e a uma degradação geral da qualidade de vida, com redução da capacidade de realizar exercício físico. A FA é responsável por cerca de 20% dos AVC, sendo estes muitas vezes mais severos, registando uma maior recorrência e estando mais vezes associados a sequelas a longo-prazo ou morte, quando comparados com AVC não relacionados com FA.⁵

De acordo com uma casuística portuguesa, verificou-se que 34,5% dos AVC registados num determinado hospital central (n=631) tiveram etiologia cardioembólica, sendo 91,3% destes devidos a FA. De entre os AVC devidos a FA, 65,3% tinham o diagnóstico prévio de FA, estando no entanto 73,1% não anti-coagulados. Relativamente ao grupo de doentes medicados com antagonistas da vitamina K, apenas 8,5% apresentavam valores de INR adequados no momento do evento da apresentação do AVC.⁶

A avaliação individual do risco de AVC e eventos tromboembólicos faz-se através do sistema CHADS₂ (tabela 2), atribuindo-se segundo esta classificação dois pontos no caso de existirem antecedentes de AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) e um ponto por uma idade superior a 75 anos, história de hipertensão arterial, história de *diabetes mellitus* e falência cardíaca recente.⁷ No caso de uma pontuação igual ou superior a 2 está recomendada terapêutica crónica com anticoagulantes orais, numa dose ajustada a um valor de *International Normalized Ratio* (INR) entre 2 e 3.¹ Porém, com uma pontuação de 1, a anticoagulação também pode ser equacionada. Para uma avaliação do risco com maior sensibilidade, tendo por objetivo a identificação dos indivíduos de muito baixo risco e sem benefício da anticoagulação, pode utilizar-se o sistema CHA₂DS₂-VASC (tabela 3) que acrescenta alguns fatores de risco, atribuindo-se dois pontos por história de AVC ou AIT e por uma idade igual ou superior a 75, e um ponto por idade entre 65 e 74 anos, história de hipertensão arterial, diabetes, falência cardíaca recente, doença vascular e sexo feminino.⁸ Neste caso, está recomendada a utilização de anticoagulantes orais se obtida uma pontuação igual ou superior a 2, sendo que no caso de uma pontuação de 1 se recomenda a utilização preferencial de um anticoagulante oral em alternativa à aspirina.¹ Consideram-se fatores de risco *major* para AVC ou tromboembolismo a história pessoal de AVC, AIT ou de evento tromboembólico ou uma idade igual ou superior a 75 anos. Consideram-se fatores de risco

não *major* clinicamente relevantes a insuficiência cardíaca (FEVE igual ou inferior a 40%), hipertensão arterial ou diabetes, sexo feminino, idade entre 65 e 74 anos e doença vascular.

Tabela 2 Fatores de risco de AVC e eventos tromboembólicos pelo sistema CHADS₂ (Gage et al. 2001)	
Fator de risco	Score
Falência cardíaca	1
Hipertensão arterial	1
Idade superior a 75 anos	1
Diabetes	1
AVC ou AIT	2

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral; AIT – acidente isquêmico transitório

Tabela 3 Fatores de risco de AVC e eventos tromboembólicos pelo sistema CHA₂DS₂-VASC (Lip et al. 2010)	
Fator de risco	Score
Falência cardíaca	1
Hipertensão arterial	1
Idade igual ou superior a 75 anos	2
Idade entre 65 e 74 anos	1
Diabetes	1
AVC ou AIT	2
Doença Vascular	1
Sexo feminino	1

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral; AIT – acidente isquêmico transitório

Efetuada o diagnóstico de FA, através de documentação por ECG de 12 derivações, deve realizar-se uma avaliação clínica sintomatológica (tabela 1) e calcular-se o risco tromboembólico, através dos sistemas CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASC (tabela 2 e 3). Ao contrário das formas assintomáticas e moderadamente sintomáticas, que geralmente não implicam medidas terapêuticas imediatas, a FA sintomática poderá necessitar de medidas terapêuticas urgentes. O resultado obtido na aplicação das classificações referidas influenciará

a decisão terapêutica, cujos objetivos são reduzir a sintomatologia e prevenir complicações associadas com a FA, especialmente AVC e eventos embólicos sistêmicos. A prevenção destas complicações faz-se através da terapêutica antitrombótica, controlo da frequência ventricular e terapêutica de patologias cardíacas concomitantes.¹

A terapêutica antitrombótica, até agora assente em anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K, nomeadamente, a varfarina, tem sido usada na prevenção primária e secundária de tromboembolismo em doentes com FA, com uma redução do risco relativo de 64%.⁹ Em ensaios clínicos realizados, os anticoagulantes mostraram-se mais eficazes na redução do risco de eventos tromboembólicos quando comparados com placebo e com antiagregantes plaquetares.^{9,10} Contudo, apesar da sua eficácia comprovada, os antagonistas da vitamina K estão associados a um risco de hemorragia e consequentes complicações, pelo que exigem uma monitorização rigorosa, com um objetivo terapêutico de valores de INR entre 2 e 3. O risco de hemorragia intracraniana aumenta para valores de INR superiores a 3,5, contudo para valores inferiores a 2 o risco de AVC ou eventos tromboembólicos aumenta para o dobro, relativamente a valores de INR superiores. A monitorização do INR e a sua manutenção dentro da janela terapêutica apresentam algumas dificuldades, estimando-se que os valores de INR apenas se encontram dentro da margem estabelecida em menos de 60% do tempo, comprometendo inevitavelmente a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais e obrigando a deslocações regulares a unidades de saúde, traduzindo também um acréscimo monetário à terapêutica.¹¹ De facto, no ensaio ACTIVE W a terapêutica anticoagulante não demonstrou benefício significativo quando comparada com terapêutica combinada de aspirina e clopidogrel em centros com tempo dentro da janela terapêutica inferior a 65%. Porém, reduções superiores a duas vezes foram observadas em centros com INR dentro da janela terapêutica mais de 65% do tempo.¹² A aspirina reduz o risco de AVC em doentes com FA em

20%, podendo ser utilizada em casos nos quais os anticoagulantes orais estão contraindicados. A terapêutica combinada de clopidogrel e aspirina reduz o risco de AVC em 28% mas aumenta o risco de hemorragia.¹³

A hemorragia constitui portanto a complicação mais temível da anticoagulação, pelo que o risco de hemorragia deve ser avaliado em todos os doentes em que se considere a introdução de anticoagulantes orais. O sistema HAS-BLED (tabela 4) fornece um sistema de pontuação simples do risco de hemorragia, incluindo na pontuação história de hipertensão, disfunção renal ou hepática, AVC, predisposição para hemorragia, INR lábil, idade superior a 65 anos e consumo de álcool ou drogas.¹⁴ Uma pontuação igual ou superior a três indica um risco elevado de hemorragia e obriga a um acompanhamento mais cuidadoso do doente medicado com anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K. Uma pontuação elevada não deve, portanto, impedir o tratamento, apenas chamar a atenção para um melhor controlo e monitorização.

Tabela 4 Avaliação do risco hemorrágico pelo sistema HAS-BLED (Pisters et al. 2010)		
Letra	Característica clínica	Pontuação
Hypertension	Hipertensão arterial	1
Abnormal renal and liver function	Alteração da função renal ou hepática	1 ou 2
Stroke	AVC	1
Bleeding	Hemorragia	1
Labil INR	INR lábil	1
Elderly	Idade superior a 65 anos	1
Drugs or alcohol	Álcool ou drogas	1 ou 2

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral, INR – índice internacional normalizado

Os novos anticoagulantes constituem uma alternativa preponderante aos anticoagulantes antagonistas da vitamina K. Estes novos anticoagulantes orais atuam a nível da inibição direta da trombina (ximelagatran e dabigatran) ou do fator Xa (rivaroxaban, apixaban e edoxaban)

da cascata de coagulação e possuem como grande vantagem o facto de não necessitarem monitorização regular do INR.

O objetivo deste trabalho consiste em realizar uma revisão que compare os novos anticoagulantes orais com a varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos na FA. Com efeito, não existe até à data revisões que englobem todos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados relativos aos novos anticoagulantes orais, esperando, assim colmatar esta insuficiência.

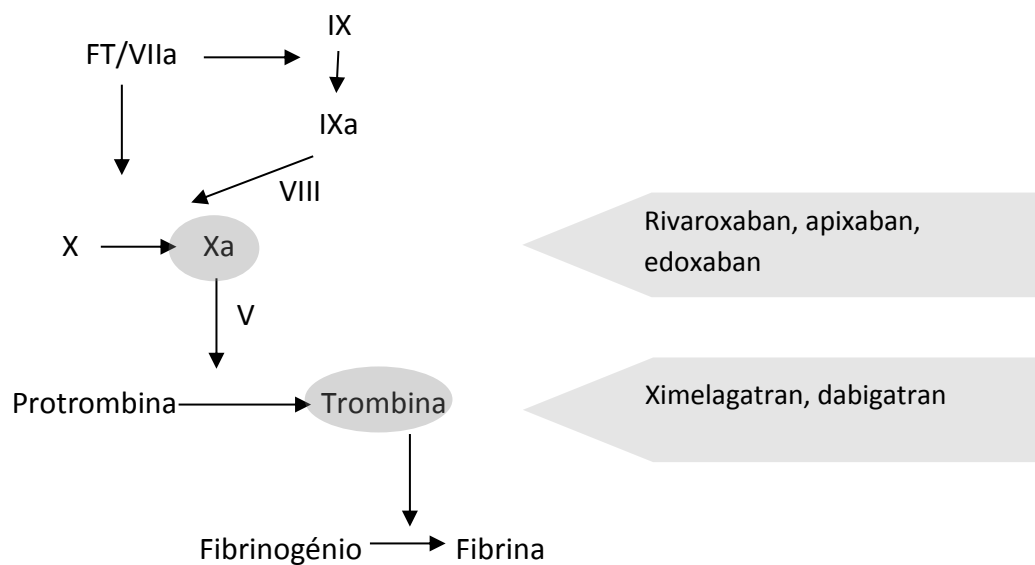


Figura 1 Locais de atuação na cascata de coagulação dos novos anticoagulantes orais.

FT – fator tissular.

Métodos

Pesquisa na PubMed (Medline) dos termos e expressões “new oral anticoagulants”, “atrial fibrillation”, “stroke prevention”, “randomized controlled trial”, “ximelagatran”, “dabigatran”, “rivaroxaban”, “apixaban”, “edoxaban” e combinações destes.

Seleção de artigos posteriores a 2003, relativos a ensaios clínicos aleatorizados e controlados, em doentes com fibrilhação auricular não valvular sujeitos a terapêutica anticoagulante oral para prevenção de AVC e eventos tromboembólicos, comparando ximelagatran, apixaban, dabigatran, rivaroxaban ou edoxaban com varfarina ou outro antagonista da vitamina K, ou com antiagregante plaquetar ou comparação de novos anticoagulantes orais.

Foram selecionados sete ensaios clínicos, fase 3, que comparam um novo anticoagulante oral com a varfarina, na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular, *stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation* (SPORTIF III ¹⁵ e V ¹⁶), *the randomized evaluation of long term anticoagulation therapy* (RE-LY) ¹⁷, *rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation* (ROCKET-AF ¹⁹ e J-ROCKET AF ²⁰), *apixaban for the reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation* (ARISTOTLE) ²¹ e *the effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction* (ENGAGE AF-TIMI 48) ²². Foi selecionado um ensaio clínico que corresponde ao prolongamento de RE-LY e compara duas doses de um novo anticoagulante, *the long-term multicenter extension of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation* (RELY-ABLE) ¹⁸. Foi também selecionado um ensaio clínico fase 3 que compara um novo anticoagulante oral com ácido acetilsalicílico na prevenção de AVC e embolismo sistémico, em doentes com FA não

valvular não elegíveis para terapêutica anticoagulante com varfarina, *apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES)*²³.

Resultados

I. Farmacocinética e Farmacodinâmica

a) Inibidores diretos da trombina

A trombina é a componente final da cascata de coagulação, catalizando a formação de fibrina a partir do fibrinogénio. É também um potente agonista da ativação plaquetar.

O ximelagatran é um inibidor direto da trombina, rapidamente absorvido e convertido a melagatran. Tem biodisponibilidade de 20 % após administração oral e semi-vida de 3 horas. Não apresenta interações alimentares e tem um baixo potencial para interações farmacológicas.²⁴

O dabigatran etexilato é rapidamente convertido por uma esterase sérica a dabigatran, que é um inibidor direto da trombina. A sua biodisponibilidade absoluta é de 6,5% após administração oral, atinge a concentração máxima após aproximadamente 2 horas, não é metabolizado pelas enzimas citocromo P450, tem semi-vida de 12 a 14 horas, e eliminação renal de 80%. O perfil farmacocinético e farmacodinâmico são previsíveis, tendo sido consistente em variadas populações de doentes, permitindo a sua administração em dose fixa.²⁵

b) Inibidores diretos do fator Xa

O fator Xa é um ponto de convergência da via intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação e cataliza a conversão de protrombina em trombina, sendo também um ponto de amplificação da cascata de coagulação.

O apixaban é um inibidor oral direto do fator Xa. Farmacocineticamente, caracteriza-se por ter uma absorção rápida, com concentração máxima atingida em 1 a 3 horas, biodisponibilidade de 66%, semi-vida de 12 horas e eliminação renal de 25% e intestinal de 56%. Não apresenta interação alimentar e apresenta baixa interação medicamentosa.²⁶

O rivaroxaban é um inibidor direto do fator Xa da coagulação, com um início rápido de ação (concentração máxima em 2 a 4 horas) e biodisponibilidade oral próxima de 80%. Cerca de dois terços são metabolizados pelo fígado, em parte de forma dependente do citocromo P450. Possui semi-vida entre 5 a 9 horas e a sua eliminação é renal (cerca de 66%) e intestinal. Tem um baixo risco de interações medicamentosas e apresenta variabilidade interindividual reduzida. Deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal (*clearance* da creatinina inferior a 30 mL/min) ou hepática com coagulopatia ou compromisso moderado (Child-Pugh B).²⁷

O edoxaban é um inibidor direto do fator Xa, com biodisponibilidade oral de 62%, rápido início de ação (concentração máxima em 1 a 2 horas) e semi-vida de 9 a 10 horas. Possui perfil farmacocinético e farmacodinâmico previsíveis e excreção renal de 50%.²⁸

II. Principais ensaios aleatorizados e controlados

a) SPORTIF III e V

A eficácia de ximelagatran na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular foi comparada com a da varfarina no programa *Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation* (SPORTIF), que incluiu dois ensaios clínicos de fase 3, SPORTIF III e SPORTIF V.

Entre agosto de 2000 e setembro de 2001, o estudo SPORTIF III contou com a participação de 3 410 doentes com FA e um ou mais fatores de risco adicionais para AVC (tabela 7). Os participantes foram aleatorizados para receber tratamento, em *open-label*, com ximelagatran 36 mg 2 i.d. ou varfarina em dose ajustada para manter INR entre 2 e 3, através de monitorização laboratorial da coagulação pelo menos mensal. O evento primário foi constituído por AVC (isquémico ou hemorrágico) e embolismo sistémico. Os eventos secundários foram: 1) ocorrência de hemorragia *major* (definida como hemorragia associada a défice funcional, descida da hemoglobina igual ou superior a 20 g/L, administração de transfusão ou hemorragia intracraniana, retroperitoneal, espinhal, ocular, pericárdica ou articular atraumática) e *minor* (outras hemorragias observadas clinicamente); 2) descontinuação da terapêutica; 3) AVC isquémico, AIT e embolismo sistémico e 4) morte, AVC, embolismo sistémico e EAM (tabela 6).²⁹

No grupo tratado com varfarina, verificou-se uma frequência de eventos primários de 2,3% por ano, enquanto que no grupo tratado com ximelagatran, estes foram de 1,6% por ano (redução de risco absoluto de 0,7% por ano, $p=0,1$). Os eventos hemorrágicos ocorreram numa frequência de 29,8% por doente-ano no grupo a receber varfarina e 25,8% por doente-ano no grupo a receber ximelagatran (redução de risco absoluto 4% por ano, $p=0,0065$). No

grupo exposto a ximelagatran verificou-se em alguns casos aumento da concentração sérica de transaminases, registando-se um aumento superior a três vezes o limite superior da normalidade em 6,3% dos doentes, o que, em conjunto com alterações observadas em outros ensaios clínicos com ximelagatran, indicou a necessidade de monitorizar a função hepática durante vários meses após o início da terapêutica.¹⁵

O estudo SPORTIF V decorreu entre agosto de 2000 e dezembro de 2001, com um protocolo semelhante ao SPORTIF III, excetuando o facto de ter um desenho duplamente cego. Contou com a participação de 3 922 doentes, que foram aleatorizados a receber ximelagatran 36 mg *b.i.d.* ou varfarina ajustada a INR entre 2 e 3. Verificou-se a não inferioridade da utilização de ximelagatran relativamente à terapêutica com varfarina bem controlada, pois apesar de se registar um número inferior de eventos primários no grupo tratado com varfarina, a diferença absoluta não foi estatisticamente significativa (diferença de 0,45% por ano, $p=0,13$).¹⁶

Em 2004, a FDA rejeitou a aprovação do ximegalatran devido a hepatotoxicidade. No entanto, os estudos SPORTIF demonstraram como um anticoagulante oral, dado em dose fixa e sem necessidade de monitorização, poderia ser tão eficaz como a varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico, e sem acréscimo de risco hemorrágico.

b) RE-LY

A eficácia do dabigatran na prevenção de AVC e tromboembolismo em doentes com FA foi comparada com a da varfarina no ensaio clínico *The Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY), cujo objetivo primário foi demonstrar que o dabigatran etexilato é não inferior, em termos de eficácia e segurança, à terapêutica bem monitorizada com varfarina, na prevenção de AVC e embolismo sistémico, em doentes com FA não valvular. O RE-LY contou com a participação de 18 113 doentes, que foram aleatorizados

para receber uma de duas doses de dabigatran (110mg ou 150 mg), duas vezes por dia e em administração cega, ou varfarina, na dose de 1 mg, 3 mg ou 5 mg, ajustada para um INR entre 2 e 3, monitorizado pelo menos mensalmente, e em administrações não cega.¹⁷

Os participantes foram selecionados após FA documentada em eletrocardiograma realizado nos 6 meses prévios e tendo, pelo menos, um dos seguintes fatores de risco adicionais: antecedentes pessoais de AVC ou AIT, fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 40%, sintomas de falência cardíaca, idade igual ou superior a 75 anos ou idade entre 65 e 74 anos acrescida de *diabetes mellitus*, hipertensão arterial ou doença arterial coronária (tabela 7). O evento primário de eficácia foi definido como ocorrência de AVC ou embolismo sistémico e o evento de segurança primário foi constituído pela ocorrência de hemorragia *major*. Outros resultados estudados foram morte, enfarte do miocárdio, embolismo pulmonar, AIT e hospitalização (tabela 6).

A amostra, recolhida entre dezembro de 2005 e dezembro de 2007, e seguida clinicamente em média 2 anos, com seguimento mínimo de um ano, apresentou uma idade média de 71 anos, sendo 63,6% dos participantes do sexo masculino e com uma média da pontuação de CHADS₂ de 2,1 (tabela 8).

A nível dos eventos primários de eficácia, registaram-se 1,53%/ano de AVC ou embolismo sistémico no grupo dabigatran 110 mg (RR 0,91; IC 95% 0,74 a 1,11; p<0,001), 1,11%/ano no grupo dabigatran 150 mg (RR 0,66; IC 95%, 0,53 a 0,82; p<0,001) e 1,69%/ano no grupo varfarina, verificando-se que ambas as doses de dabigatran foram não inferiores a varfarina e que a dose 150 mg foi superior a varfarina (p<0,001) (tabela 9). Os AVC hemorrágicos tiveram uma incidência de 0,38%/ano no grupo varfarina, 0,12%/ano no grupo dabigatran 110

mg (RR 0,31; IC 95% 0,17 a 0,56; $p<0,001$) e 0,1%/ano no grupo dabigatran 150 mg (RR 0,26; IC 95% 0,14 a 0,49; $p<0,001$).

Relativamente aos resultados de segurança, registaram-se 3,36%/ano de hemorragias *major* no grupo varfarina, comparadas com 2,71%/ano no grupo dabigatran 110 mg (RR 0,8; 95% IC, 0,69 a 0,93; $p=0,003$) e 3,11%/ano no grupo dabigatran 150 mg (RR 0,93; IC 95%, 0,81 a 1,07; $p=0,31$). O grupo varfarina registou um maior número de hemorragias do tipo *major*, *minor*, intracranianas e com risco de vida ($p<0,05$). Contudo, a frequência de hemorragia digestiva foi superior no grupo dabigatran 150 mg relativamente ao grupo varfarina (RR 1,5; IC 95% 1,19 a 1,89; $p<0,001$).

No grupo tratado com dabigatran 150mg *b.i.d.* registou-se uma tendência para menor mortalidade, verificando-se uma frequência de morte de 4,13%/ano no grupo tratado com varfarina, de 3,75%/ano no grupo tratado com dabigatran 110 mg (RR 0,91; IC 95% 0,8 a 1,03; $p=0,13$) e de 3,64%/ano no grupo tratado com dabigatran 150 mg (RR 0,88; IC 95% 0,77 a 1,00; $p=0,051$). Apesar de a incidência de EAM ser reduzida em todos os grupos, registou-se tendência para mais enfartes do miocárdio nos grupos dabigatran, 0,72%/ano para a dose 110 mg ($p=0,07$) e 0,74%/ano para a dose 150 mg ($p=0,048$), relativamente ao grupo varfarina, que registou uma incidência de 0,53%/ano. Outros efeitos adversos foram semelhantes nos três grupos, com exceção de dispepsia, que apresentou uma maior incidência nos grupos medicados com dabigatran (11,8% e 11,3% nas doses 110 mg e 150 mg, respetivamente) relativamente a varfarina (5,8%) ($p<0,001$ na comparação de ambas as doses com varfarina). Apesar do dabigatran ser eliminado por via renal, não se registaram interações entre a eficácia do tratamento e a clearance de creatinina.¹⁷

c) **RELY-ABLE**

O estudo RELY-ABLE (*The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran in Patients With Atrial Fibrillation*) constituiu um seguimento dos participantes do RE-LY que não interromperam o tratamento no momento da visita final do RE-LY, continuando, assim, a receber dabigatran 110 mg ou 150 mg de forma duplamente cega durante mais 28 meses e permitindo, desta forma, fornecer informação adicional relativamente à comparação entre as duas doses de dabigatran, a nível de eficácia e segurança ¹⁸ (tabela 6). Durante uma média de 2,3 anos foram seguidos 5 851 doentes. Esta amostra apresentou algumas diferenças relativamente à amostra do RELY, verificando-se uma percentagem superior de elementos do género masculino, maior percentagem de doentes com FA paroxística, menor percentagem de doentes com FA permanente e menor história pessoal de insuficiência cardíaca (tabela 5).

Durante o RELY-ABLE os resultados relativos a eventos isquémicos, hemorrágicos e fatais foram consistentes com os verificados durante o RELY. Registou-se um discreto aumento da frequência de AVC, embolismo sistémico e hemorragia major, possivelmente devido à não realização de adjudicação de eventos no RELY-ABLE (no RELY a adjudicação confirmou 84% e 87% dos eventos primários nas doses 150 mg e 110 mg, respetivamente, e 93% das hemorragias major em ambas as doses).

Durante o RELY-ABLE, verificou-se uma incidência semelhante de AVC e morte em ambos os grupos. No grupo tratado com 150 mg verificou-se incidência de eventos primários de 1,46%/ano e no grupo tratado com 110 mg 1,60%/ano (HR 0,91, IC 95% 0,69 a 1,20), e registaram-se mortes numa frequência de 3,02%/ano no grupo a receber 150 mg e 3,10%/ano no grupo a receber 110mg (HR 0,97, IC 95% 0,8 a 1,19). Durante o estudo RELY-ABLE manteve-se a baixa incidência de AVC hemorrágico observada durante o estudo RELY

(0,13%/ano no grupo tratado com dabigatran 150 mg e 0,14%/ano no grupo tratado com dabigatran 110 mg).

A incidência de hemorragia major foi superior no grupo a receber a dose 150 mg (3,74%/ano comparativamente a 2,99%/ano no grupo a receber 110 mg, HR 1,26, IC 95% 1,04 a 1,53) (tabela 9).

Tabela 5 Comparação entre amostra de doentes do RELY posteriormente incluídos no RELY-ABLE e os não incluídos no RELY-ABLE			
	Doentes RELY tratados com dabigatran não incluídos no RELY-ABLE	Doentes RELY incluídos no RELY-ABLE	Valor P
Género masculino (%)	62,2	65,4	<0,001
FA paroxística (%)	29,1	35,7	<0,001
FA permanente (%)	38,4	32,8	<0,001
História IC (%)	36,3	27,4	<0,001
Medicado com β-bloqueante (%)	60	66,8	<0,001
Medicado com estatina (%)	41,4	47,5	<0,001
Eventos ocorridos durante RE-LY			
Hemorragia major (frequência /ano)			
150 mg	5,3	1,5	<0,001
110 mg	4,3	1,5	
AVC (frequência/ano)			
150 mg	1,8	0,3	<0,001
110 mg	2,4	0,5	
EAM (frequência/ano)			
150 mg	1,1	0,3	<0,001
110 mg	1,0	0,5	

Legenda: FA – fibrilhação auricular, IC – insuficiência cardíaca, AVC – acidente vascular cerebral, EAM – enfarte agudo do miocárdio

d) ROCKET-AF

Rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET-AF) constituiu um ensaio clínico fase 3 que pretendeu comparar a eficácia do rivaroxaban e da varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular e um risco moderado a severo de AVC.¹⁹ O estudo apresentou um desenho multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e com dupla simulação e contou com uma amostra de 14 264 participantes. A amostra foi dividida em dois grupos, recebendo um rivaroxaban 20 mg diariamente, ou rivaroxaban 15 mg se valores de *clearance* da creatinina entre 30 ml/min e 49 ml/min, e o outro grupo recebendo varfarina com dose ajustada para um INR entre 2 e 3, monitorizado pelo menos mensalmente. Ambos os grupos receberam também medicação placebo de modo a manter o estudo cego.

Os participantes incluídos apresentavam FA documentada em eletrocardiograma e, adicionalmente, antecedentes de AVC, AIT ou embolismo sistémico ou pelo menos dois dos seguintes fatores de risco: insuficiência cardíaca ou fração de ejeção ventricular esquerda igual ou inferior a 35%, hipertensão arterial, idade igual ou superior a 75 anos e *diabetes mellitus* (score CHADS₂ igual ou superior a 2) (tabela 7). O evento primário de eficácia foi constituído por ocorrência de AVC, isquémico ou hemorrágico, e embolismo sistémico. Os eventos secundários de eficácia foram constituídos por: 1) AVC, embolismo sistémico, morte por causa cardiovascular; 2) AVC, embolismo sistémico, morte por causa cardiovascular ou enfarte do miocárdio; 3) componentes individuais dos resultados enunciados. O evento primário de segurança foi constituído por hemorragia major e hemorragia não major clinicamente relevante. (tabela 6)

A idade média da amostra, recrutada entre dezembro de 2006 e junho de 2009, foi de 73 anos, contando com 39,7% dos participantes do sexo feminino e uma média de pontuação CHADS₂ de 3,5. Os doentes foram seguidos numa média de 707 dias. Os doentes a receber varfarina tiveram os valores de INR dentro da janela terapêutica (2 e 3) durante 55% do tempo. (tabela 8)

Registaram-se 1,7%/ano de AVC ou embolismo sistémico no grupo a receber rivaroxaban, comparativamente a 2,2%/ano no grupo a receber varfarina (HR com rivaroxaban 0,79, IC 95%, 0,66 a 0,96; p<0,001). A ocorrência de enfarte do miocárdio foi tendencialmente mais frequente no grupo medicado com varfarina comparada com o grupo rivaroxaban (1,1%/ano vs. 0,9%/ano, respetivamente; HR 0,81, IC 95% 0,63 a 1,06; p=0,12). Registaram-se 1,9%/ano de mortes no grupo rivaroxaban e 2,2%/ano no grupo varfarina (HR 0,85; IC 95% 0,7 a 1,02; p=0,07). (tabela 9)

Relativamente a hemorragias *major* e não *major* clinicamente relevantes, os resultados foram semelhantes nos dois grupos, registando-se 14,9%/ano no grupo rivaroxaban e 14,5%/ano no grupo varfarina (HR 1,03; IC 95% 0,96 a 1,11; p=0,44). Descidas do nível de hemoglobina iguais ou superiores a 2 g/dL (HR 1,22; IC 95% 1,03 a 1,44; p=0,02) e transfusões (HR 1,25; IC 95% 1,01 a 1,55; p=0,04) foram mais comuns no grupo rivaroxaban e eventos de hemorragia digestiva *major* foram também mais comuns no grupo rivaroxaban, tendo-se registado 3,2%/ano comparados com 2,2%/ano no grupo varfarina (p<0,001). Em contrapartida, a hemorragia fatal e hemorragia em locais anatómicos críticos, nomeadamente, intracraniana, foram menos comuns no grupo rivaroxaban (HR hemorragia fatal no grupo rivaroxaban 0,5; 95% IC 0,31 a 0,79; p=0,003 e HR hemorragia intracraniana no grupo rivaroxaban 0,67; 95% IC 0,47 a 0,93; p=0,02).¹³

e) J-ROCKET AF

O J-ROCKET AF constituiu um ensaio clínico prospectivo, aleatorizado, duplamente cego e com dupla simulação, desenvolvido no Japão, que avaliou a segurança do rivaroxaban 15 mg *i.d.*, relativamente a varfarina ajustada a um INR alvo 1,6 a 2,6.²⁰ A população japonesa não foi incluída no estudo global ROCKET-AF visto que dados farmacocinéticos indicavam que a concentração máxima na população japonesa a receber rivaroxaban 15 mg corresponderia à concentração máxima obtida pela administração de rivaroxaban 20 mg em doentes caucasianos. Por outro lado, na prática clínica japonesa o INR alvo em doentes com idade igual ou superior a 70 anos é entre 1,6 e 2,6. No estudo J-ROCKET AF constatou-se a não inferioridade a nível de segurança do rivaroxaban relativamente à varfarina em dose ajustada de acordo com as práticas clínicas japonesas.²⁰

Foram seleccionados doentes com FA não valvular, documentada electrocardiograficamente nos 30 dias prévios à aleatorização, que apresentavam antecedentes pessoais de AVC, AIT ou embolismo sistémico ou dois dos seguintes fatores de risco: insuficiência cardíaca congestiva e/ou fração de ejeção ventricular esquerda igual ou inferior a 35%, hipertensão arterial, idade igual ou superior a 75 anos ou diabetes mellitus (tabela 7). Nos doentes aleatorizados a receber varfarina com idade igual ou superior a 70 anos, a dose foi ajustada para um INR entre 1,6 e 2,6. Os doentes com idade inferior a 70 anos tiveram a dose de varfarina ajustada para INR entre 2 e 3.

O evento de segurança primário foi constituído por hemorragia *major* e não *major* clinicamente relevante. Outros eventos de segurança foram constituídos por eventos adversos emergentes, atividade enzimática hepática e bilirrubina total. O evento de eficácia primário foi constituído por AVC e embolismo sistémico. Os eventos de eficácia secundários foram

constituídos por: 1) AVC, embolismo sistémico e morte vascular; 2) AVC, embolismo sistémico, morte vascular e EAM; 3) componentes individuais de 1) e 2). (tabela 6)

O estudo contou com a participação de 1 280 doentes, com média de idades de 71,1 anos. Os doentes a receber varfarina estiveram dentro da janela terapêutica 65% do tempo. (tabela 7)

Registou-se uma incidência de hemorragia *major* e não *major* clinicamente relevante de 18,04%/ano no grupo rivaroxaban, comparativamente a 16,42%/ano no grupo varfarina (HR 1,11; IC 95% 0,87 a 1,42), verificando-se a não inferioridade do rivaroxaban (tabela 9). A incidência de hemorragia *major* foi inferior de modo não significativo no grupo rivaroxaban (HR 0,85; IC 95% 0,5 a 1,43). Tal como no estudo ROCKET-AF, registaram-se menos hemorragias intracranianas e eventos hemorrágicos fatais no grupo rivaroxaban, no entanto, estes resultados não foram testados estatisticamente dado o número reduzido de eventos. Ao contrário de ROCKET-AF, no estudo J-ROCKET AF registou-se tendência para menos eventos de hemorragias gastrointestinais no grupo rivaroxaban (0,9%) relativamente ao grupo varfarina (1,9%). A incidência de eventos adversos relacionados com a terapêutica foi semelhante em ambos os grupos terapêuticos.

Apesar de J-ROCKET AF não ter dimensão suficiente para demonstrar a não inferioridade do rivaroxaban em termos de eficácia, verificou-se a ocorrência de 1,26%/ano de eventos primários de eficácia no grupo tratado com rivaroxaban comparativamente a 2,61%/ano, verificados no grupo medicado com varfarina (HR 0,49; IC 95% 0,24 a 1,00; p=0,05). Os resultados de eficácia foram consistentes com os observados em ROCKET-AF.

f) AVERROES

O estudo AVERROES (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*) determinou a eficácia e segurança da utilização de apixaban na dose de 5 mg *b.i.d.*, comparando com aspirina na dose 81 a 324 mg *i.d.*, no tratamento de doentes com FA, nos quais a terapêutica com antagonistas da vitamina K não foi considerada adequada²³.

O evento primário de eficácia foi a ocorrência de AVC, isquémico ou hemorrágico, ou de embolismo sistémico. O evento primário de segurança foi constituído pela ocorrência de hemorragia *major* ou fatal (tabela 7). O estudo AVERROES, decorrido entre setembro de 2007 e dezembro de 2009, contou com uma amostra de 5 600 doentes (tabela 8).

Registou-se uma taxa de eventos primários de 1,6%/ano no grupo apixaban, comparativamente a 3,7%/ano no grupo aspirina (HR 0,45; IC 95% 0,32 a 0,62; $p < 0,001$). Registaram-se menos AVC isquémicos no grupo apixaban (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,55, $p < 0,001$), bem como tendência para menor mortalidade (HR 0,79; IC 95% 0,62 a 1,02, $p = 0,07$) e para menor incidência de AVC hemorrágico. (tabela 9)

A taxa de hemorragia *major* no grupo a receber apixaban foi de 1,4%/ano, comparativamente a 1,2%/ano no grupo a receber aspirina (HR 1,24; IC 1 a 1,53, $p = 0,05$).

Verificou-se que apixaban reduziu o risco de AVC ou embolismo sistémico em mais de 50%, quando comparado com a terapêutica com aspirina, sem um aumento significativo do risco de hemorragia *major*.

g) ARISTOTLE

A eficácia do apixaban na prevenção de AVC ou embolismo sistémico em doentes com FA e pelo menos um fator de risco adicional para AVC, foi comparada com a da varfarina no estudo ARISTOTLE (*Apixaban for de Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*).²¹ Este ensaio clínico teve uma duração de 1,8 anos e contou com a participação de doentes com FA e pelo menos um dos seguintes fatores de risco para AVC: idade igual ou superior a 75 anos, AVC prévio, AIT ou embolismo sistémico, falência cardíaca sintomática nos 3 meses precedentes ou fração de ejeção ventricular esquerda igual ou inferior a 40%, *diabetes mellitus* ou hipertensão arterial (tabela 7).

Através de um desenho duplamente cego e com dupla simulação, a amostra do estudo foi aleatorizada em dois grupos, um recebendo apixaban 5 mg duas vezes por dia e placebo de varfarina, ou apixaban 2,5 mg quando a idade foi superior a 80 anos, peso corporal inferior a 60 Kg ou creatinina plasmática igual ou superior a 1,5 mg/dl, e o outro grupo recebendo varfarina 2 mg e placebo de apixaban, sendo posteriormente a dose ajustada para um INR entre 2 e 3. (tabela 6)

A ocorrência de AVC ou embolismo sistémico constituíram o evento primário de eficácia, enquanto a morte por qualquer causa e o enfarte do miocárdio constituíram eventos secundários de eficácia. A hemorragia *major* constituiu o evento primário de segurança. Os eventos secundários de segurança foram constituídos por hemorragias clinicamente relevantes não *major*, que conduziram a admissão hospitalar, tratamento médico ou cirúrgico ou alteração da terapêutica antitrombótica. Foram também incluídos nos eventos de segurança outras hemorragias, outros efeitos adversos e alterações das provas de função hepática. (tabela 7)

Entre dezembro de 2006 e Abril de 2010 foram recrutados 18 201 doentes em 39 países, com uma idade média de 70 anos, sendo 35,3% do sexo feminino e com uma média de pontuação CHADS₂ de 2,1. Aproximadamente 57% tinham sido medicados previamente com um antagonista da vitamina K e 19% tinham antecedentes pessoais de AVC, AIT ou embolismo sistémico. No grupo medicado com varfarina, o INR encontrou-se dentro da margem terapêutica em média 62,2% do tempo. (tabela 8)

Registou-se uma ocorrência de 1,27%/ano de AVC ou embolismo sistémico no grupo medicado com apixaban e de 1,6%/ano no grupo medicado com varfarina (HR no grupo apixaban 0,79, IC 95% 0,66 a 0,95; p<0,01). A maior diferença a nível dos eventos de eficácia primários registou-se nos AVC hemorrágicos, que apresentaram valores de 0,24%/ano no grupo apixaban e de 0,47%/ano no grupo varfarina, representando uma diminuição de 49% (HR 0,51; IC 95% 0,35 a 0,75; p<0,001). A frequência de morte no grupo apixaban foi de 3,52% por ano e de 3,94% no grupo varfarina (HR 0,89; IC 95% 0,8 a 0,998; p=0,047), sendo os valores de morte inferiores no grupo apixaban, tanto por causas cardiovasculares como por causas não cardiovasculares.

Relativamente aos eventos de segurança primários, registaram-se 2,13%/ano de hemorragias *major* no grupo apixaban e 3,09%/ano no grupo varfarina (HR 0,69; IC 95% 0,6 a 0,8; p<0,001). Registou-se uma redução de 7,7% no grupo apixaban relativamente ao número total de hemorragias de qualquer tipo. A redução da incidência de hemorragia *major* verificou-se em todos os subgrupos da amostra, nomeadamente, utilização anterior de antagonista da vitamina K, idade, sexo, peso corporal, tipo de FA, antecedentes de AVC ou AIT, falência cardíaca, pontuação CHADS₂, dose e região geográfica. Nos grupos de doentes com diabetes e diminuição da função renal verificaram-se algumas possíveis alterações de efeito, registando-se uma redução superior de hemorragia em doentes sem diabetes e em doentes

com insuficiência renal moderada ou severa. Outros efeitos adversos, nomeadamente, alterações da função hepática, registaram uma incidência semelhante em ambos os grupos (tabela 9). Registou-se uma menor descontinuação da terapêutica no grupo medicado com apixaban relativamente ao grupo medicado com varfarina (25,3% versus 27,5%, $p=0,001$).

h) ENGAGE AF-TIMI 48

The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction (ENGAGE AF-TIMI 48) consistiu num ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, com dupla simulação que comparou duas doses de edoxaban (60 mg e 30 mg) e varfarina, entre Novembro de 2008 e Novembro de 2010.²²

Foram incluídos doentes com FA documentada eletrocardiograficamente nos 12 meses prévios à aleatorização e uma pontuação CHADS₂ igual ou superior a 2. Foram excluídos doentes com FA de causa reversível, *clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min e terapêutica antiagregante plaquetar dupla (tabela 7). Em ambos os grupos a receber edoxaban, a dose foi reduzida para metade em caso de *clearance* da creatinina entre 30 e 50 ml/min, peso corporal igual ou inferior a 60 Kg ou utilização concomitante de verapamil, quinidina ou dronedarona (desde dezembro 2010).

O evento primário de eficácia foi a ocorrência de AVC, isquémico ou hemorrágico, ou de embolismo sistémico. O evento primário de segurança foi a ocorrência de hemorragia major. Os eventos secundários foram constituídos por: 1) AVC, embolismo sistémico ou morte por causa cardiovascular; 2) EAM, AVC, embolismo sistémico ou morte por qualquer causa; 3) AVC, embolismo sistémico, hemorragia major ou morte (tabela 6).

Foram aleatorizados 21 105 doentes, e no grupo tratado com varfarina o tempo de INR dentro da janela terapêutica foi de 64,9% (tabela 8). Relativamente ao evento primário de eficácia, verificou-se ocorrência de 1,5% por ano no grupo medicado com varfarina relativamente a 1,18% por ano no grupo medicado com edoxaban alta dose (HR 0,79; IC 97,5% 0,63 a 0,99; $p<0,001$) e 1,61% por ano no grupo medicado com edoxaban baixa dose (HR 1,07; IC 97,5% 0,87 a 1,31; $p=0,005$). Registaram-se menos AVC hemorrágicos nos grupos a receber edoxaban, com HR 0,54 (IC 95% 0,38 a 0,77; $p<0,001$) no grupo tratado com edoxaban alta dose e HR 0,33 (IC 95% 0,22 a 0,1; $p<0,001$) no grupo tratado com edoxaban alta dose. A ocorrência de AVC isquémico foi semelhante no grupo tratado com varfarina e no grupo tratado com edoxaban alta dose (1,25%/ano) e foi superior no grupo tratado com edoxaban baixa dose (HR 1,41; IC 95% 1,19 a 1,67; $p<0,001$). (tabela 9)

A frequência de eventos hemorrágicos major foi de 3,43%/ano no grupo medicado com varfarina, comparativamente a 2,75%/ano no grupo medicado com edoxaban alta dose (HR 0,8; IC 95% 0,71 a 0,91; $p<0,001$) e 1,61%/ano no grupo medicado com edoxaban baixa dose (HR 0,47; IC 95% 0,41 a 0,55; $p<0,001$). Registaram-se menos eventos hemorrágios fatais nos grupos edoxaban, com HR no grupo de alta dose de 0,55 (IC 95% 0,36 a 0,84; $p=0,006$) e de 0,35 no grupo baixa dose (IC 95% 0,21 a 0,57; $p<0,001$). Houve também redução das hemorragias intracranianas, HR 0,47 no grupo de alta dose (IC 95% 0,34 a 0,63; $p<0,001$) e HR 0,3 no grupo baixa dose (IC 95% 0,21 a 0,43; $p<0,001$). Registaram-se mais hemorragias gastrointestinais no grupo a receber a dose mais elevada de edoxaban (HR versus varfarina 1,23; IC 95% 1,02 a 1,5; $p=0,03$). No entanto, no grupo a receber a dose mais baixa verificaram-se menos hemorragias gastrointestinais do que no grupo a receber varfarina (HR 0,67; IC 95% 0,53 a 0,83; $p<0,001$).

A frequência de ocorrência de eventos adversos, incluindo a elevação de enzimas hepáticas, foi similar nos três grupos.

Tabela 6 Métodos e desenho dos ensaios clínicos

	SPORTIF III	SPORTIF V	RE-LY	RELY-ABLE	AVERROES	ARISTOTLE	ROCKET-AF	J-ROCKET AF	ENGAGE AF-TIMI 48
Desenho do estudo	Aleatorizado controlado, multicêntrico, <i>open-label</i>	Aleatorizado controlado, multicêntrico, duplamente cego, com dupla simulação	Aleatorizado controlado, multicêntrico, prospectivo, <i>open-label</i> , resultados cegos	Estudo multicêntrico longo prazo, duplamente cego, descritivo	Aleatorizado, controlado, multicêntrico, duplamente cego, com dupla simulação	Aleatorizado controlado, multicêntrico, duplamente cego, com dupla simulação	Aleatorizado controlado, multicêntrico, duplamente cego, com dupla simulação	Controlado, aleatorizado, duplamente cego, com dupla simulação	Aleatorizado, controlado, multicêntrico, duplamente cego, com dupla simulação
Seguimento	1,45 anos (média)	1,67 anos (mediana)	2 anos (mediana)	2,3 anos (mediana)	1,1 anos (média)	1,8 anos (mediana)	1,94 anos (mediana)	2 anos	2,8 anos (mediana)
Eventos primários	Evento primário de eficácia: AVC e embolismo sistêmico	Evento primário de eficácia: AVC e embolismo sistêmico	Evento primário de eficácia: AVC ou embolismo sistêmico Evento primário de segurança: Hemorragia <i>major</i>	AVC, embolismo sistêmico, EAM, embolia pulmonar, morte vascular, mortalidade total Eventos de segurança: Hemorragias <i>major</i> , ameaçadora de vida, <i>minor</i> e total, trombose venosa profunda	Evento primário de eficácia: AVC ou embolismo sistêmico Evento primário de segurança: Hemorragia <i>major</i>	Evento primário de eficácia: AVC ou embolismo sistêmico Evento primário de segurança: Hemorragia <i>major</i>	Evento primário de eficácia: AVC e embolismo sistêmico Evento primário de segurança: Hemorragia <i>major</i> e não <i>major</i> clinicamente relevante	Evento primário de eficácia: AVC e embolismo sistêmico Evento primário de segurança: Hemorragia <i>major</i> e não <i>major</i> clinicamente relevante	Evento primário de eficácia: AVC ou embolismo sistêmico Evento primário de segurança: Hemorragia <i>major</i>
Eventos secundários	1. Hemorragia <i>major</i> e <i>minor</i> 2. Descontinuação da terapêutica 3. AVC isquêmico, AIT e embolismo sistêmico Morte, AVC, embolismo sistêmico, EAM	1. AVC, embolismo sistêmico, morte, EAM 2. AVC isquêmico, AIT, embolismo sistêmico 3. Hemorragia <i>major</i> e <i>minor</i>	1. AVC, embolismo sistêmico e morte 2. EAM 3. embolismo pulmonar 4. AIT 5. hospitalização		EAM, morte por causas vasculares, morte por qualquer causa, eventos vasculares <i>major</i>	Eventos secundários de eficácia: Morte, enfarte do miocárdio Eventos secundários de segurança: 1. Hemorragia <i>major</i> ou não <i>major</i> clinicamente relevante 2. Qualquer tipo de hemorragia 3. Outros efeitos adversos Alterações da função hepática	1. AVC, embolismo sistêmico ou morte por causas cardiovasculares 2. AVC, embolismo sistêmico, morte por causas cardiovasculares ou EAM 3. Componentes individuais de 1) e 2)	Eventos secundários de eficácia: 1. AVC, embolismo sistêmico, morte de causa vascular 2. AVC, embolismo sistêmico, morte de causa vascular, EAM 3. Componentes individuais de 1) e 2) Eventos secundários de segurança: hemorragia <i>minor</i> , efeitos adversos emergentes, atividade enzimática hepática, Brb total	AVC, embolismo sistêmico, morte por causa CV Evento cardíaco <i>major</i> AVC, embolismo sistêmico, morte

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral, AIT – acidente isquêmico transitório, Brb – bilirrubina, EAM – enfarte agudo do miocárdio, CV – cardiovascular

Tabela 7 Critérios de inclusão e exclusão de amostras dos ensaios clínicos

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
SPORTIF III e V	Idade \geq 18 anos, FA documentada em pelo menos dois ECG (um dos quais realizado nas duas semanas prévias à aleatorização) e pelo menos um dos seguintes: HTA, idade igual ou superior a 75 anos, AVC, AIT ou embolismo sistémico prévios, FEVE $<$ 40% ou ICC sintomática, 65 anos e DAC ou DM	Estenose mitral, cirurgia valvular prévia, FA por causa reversível, AVC nos 30 dias prévios, condições associadas a aumento do risco hemorrágico, CíCr $<$ 30 mL/min, doença hepática activa, gravidez
RE-LY	FA documentada em ECG executado nos 6 meses prévios e um dos seguintes: AVC ou AIT, FEVE $<$ 40%, sintomas de insuficiência cardíaca NYHA classe II ou superior nos 6 meses prévios, idade igual ou superior a 75 ou idade entre 65 a 74 anos associada a DM, HTA, DAC	Doença valvular cardíaca severa, AVC nos 14 dias prévios ou AVC severo nos 6 meses prévios, condição associada a aumento do risco hemorrágico, CíCr $<$ 30 mL/min, doença hepática activa e gravidez
RELY-ABLE	Doentes a participar no RE-LY, aleatorizados para receber dabigatran, que não descontinuaram permanentemente a medicação ao momento da visita final do RE-LY	Necessidade de ACO por outras razões que não FA, doença ulcerosa gastrointestinal nos 30 dias prévios, CíCr \leq 30 mL/min, anemia, trombocitopenia
ROCKET-AF	FA documentada em ECG, com risco de AVC moderado a elevado, indicado por história de AVC, AIT ou embolismo sistémico ou dois dos seguintes: ICC ou FEVE \leq 35%, HTA, \geq 75 anos, DM	Estenose mitral hemodinamicamente significativa, patologias associadas a risco hemorrágico aumentado, AVC nos 14 dias prévios ou AVC severo nos 3 meses prévios, CíCr $<$ 30 mL/min, doença hepática activa, gravidez
J-ROCKET AF	FA documentada em ECG pelo menos 30 dias antes da aleatorização e história de AVC, AIT ou embolismo sistémico ou dois dos seguintes: ICC ou FEVE \leq 35%, HTA, \geq 75 anos, DM	Estenose mitral hemodinamicamente significativa, patologias associadas a aumento do risco hemorrágico, AVC nos 14 dias prévios ou AVC severo nos 3 meses prévios, CíCr $<$ 30 mL/min, gravidez
AVERROES	Idade igual ou superior a 50 anos, FA documentada nos 6 meses prévios e pelo menos um dos seguintes fatores de risco: AVC ou AIT prévios, idade igual ou superior a 75 anos, HTA, DM, ICC (NYHA $=<$ 2), FEVE $=<$ 35%, doença arterial periférica	Outra razão para anticoagulação, doença valvular a necessitar de cirurgia, evento hemorrágico grave nos 6 meses prévios, risco elevado de hemorragia, expectativa de vida inferior a 1 ano, IRC severa
ARISTOTLE	FA ou flutter auricular, ou pelo menos 2 episódios documentados por ECG, separados por 2 semanas, nos últimos 12 meses e um dos fatores de risco: AVC ou AIT prévios, 75 ou mais anos, embolismo sistémico, ICC sintomática nos 3 meses prévios, FEVE \leq 40%, DM, HTA requerendo tratamento farmacológico	FA por causa reversível, EM moderada a severa, outras patologias requerendo anticoagulação, AVC nos 7 dias prévios, aspirina $>$ 165 mg por dia, aspirina e copidogrel, IRC severa
ENGAGE AF-TIMI 48	Idade \geq 21 anos, FA documentada em ECG realizado nos 12 meses prévios, score CHADS ₂ igual ou superior a 2, terapêutica com anticoagulantes prevista para a duração do ensaio	FA por causa reversível, CíCr \leq 30 mL/min, risco elevado de hemorragia, terapêutica dupla antiplaquetar, estenose mitral moderada a severa, outras indicações para ACO

Legenda: FA – fibrilhação auricular, HTA – hipertensão arterial, AVC – acidente vascular cerebral, AIT – acidente isquémico transitório, FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda, ICC – insuficiência cardíaca congestiva, DAC – doença arterial coronária, DM – diabetes mellitus, CíCr – clearance da creatinina, NYHA – New York Heart Association, EM – estenose mitral, IRC – insuficiência renal, ACO – anticoagulantes orais

Tabela 8 Características das populações incluídas nos ensaios clínicos										
		Ximelagatran		Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban
		SPORTIF III	SPORTIF V	RE-LY	RELY-ABLE	ROCKET-AF	J-ROCKET AF	AVERROES	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI
Tamanho da amostra		3 410	3 922	18 113	5 851	14 264	1 280	5 599	18 201	21 026
Idade média		70,2 anos	71,6 anos	71,5 anos	71 anos	73 anos	71,1 anos	70 anos	70 anos	72 anos
Sexo masculino		69%	69,3%	63,6%	65,4%	60,3%	80,6	58,5 %	64,7%	62%
CHADS₂ médio				2,1	2,1	3,5	3,25	2,1	2,1	2,8
Tipo FA (%)										
	Permanente			35,2%	32,8%			51,9%		
	Persistente			32%	31,4%	81%		21%	84,7% ¹	
	Paroxística	8,3%	14,1%	32,8%	35,7%	17,6%		27%	15,3%	25,5%
Comorbilidades										
	ICC	34%	38,8%	32%	27,4%	62,5 %	40,8%	38,8%	35,4%	57,7%
	HTA	72%	81%	78,9%	78,8%	90,5%	79,5%	86,4%	87,4%	93,6%
	DM			23,3%	22,4%	39,9%	38%	19,6%	25%	36,3%
	AVC ou AIT prévios	24,1%	18,3%	20%	20,6%	54,8% ²	63,6 ²	13,6%	19,4 % ²	28,4 %
	EAM prévio			16,6%	16,1%	17,3 %	7,7%		14,2 %	
INR na janela terapêutica		66%	68%	64%	NA	55%	65%	NA	62,2% ³	64,9%

Legenda: ¹ persistente ou permanente; ² AVC, AIT ou embolismo sistêmico prévios; ³ valor após exclusão de valores de INR durante os primeiros 7 dias após aleatorização e durante interrupções dos fármacos. FA – Fibrilhação auricular, ICC – insuficiência cardíaca congestiva, HTA – hipertensão arterial, DM – diabetes mellitus, AVC – acidente vascular cerebral, EAM – enfarte agudo do miocárdio, INR – índice internacional normalizado, NA – não aplicável

Tabela 9 Resultados dos ensaios clínicos

		AVC ou embolismo sistêmico (%/ano)	Mortalidade (%/ano)	Hemorragia <i>major</i> (%/ano)	Hemorragia intracraniana (%/ano)	Hemorragia GI (%/ano)
SPORTIF III	Ximelagatran	1,6	3,2	1,3	0,4	0,6
	Varfarina	2,3	3,2	1,8	0,2	0,6
	Diferença (IC 95%)	-0,7 (-1,4 a 0,1)		-0,5 (-1,2 a 0,2)		
	p	0,1		0,2		
SPORTIF V	Ximelagatran	1,6	3,6	2,4 ¹	0,06	
	Varfarina	1,2	3,8	3,1 ¹	0,06	
	Diferença (IC 95%)	0,45 (-0,13 a 1,0)		-0,66 (-1,6 a 0,23)		
	p	0,13		0,15		
RE-LY	Varfarina	1,69	4,13	3,36	0,74	1,02
	Dabigatran 110 mg	1,53	3,75	2,71	0,23	1,12
	RR (IC 95%)	0,91 (0,74 a 1,11)	0,91 (0,8 a 1,03)	0,8 (0,69 a 0,93)	0,31 (0,2 a 0,47)	1,1 (0,86 a 1,41)
	P	<0,001	0,13	0,003	<0,001	0,43
	Dabigatran 150 mg	1,11	3,64	3,11	0,3	1,51
	RR (IC 95%)	0,66 (0,53 a 0,82)	0,88 (0,77 a 1,00)	0,93 (0,81 a 0,97)	0,4 (0,27 a 0,60)	1,5 (1,19 a 1,89)
RELY-ABLE	Dabigatran 110 mg	1,6	3,1	2,99	0,14	1,56
	Dabigatran 150 mg	1,46	3,02	3,74	0,13	1,54
ROCKET-AF	HR 150 vs 110 (IC 95%)	0,91 (0,69 a 1,2)	0,97	1,26 (1,04 a 1,53)	0,89 (0,34 a 2,3)	0,99 (0,75 a 1,31)
	Rivaroxaban	1,7 ²	1,9 ³	3,6	0,5	3,2
	Varfarina	2,2 ²	2,2 ³	3,4	0,7	2,2
J-ROCKET AF	HR (IC 95%)	0,79 (0,66 a 0,96) ²	0,85 (0,7 a 1,02) ³	1,04 (0,9 a 1,2)	0,67 (0,47 a 0,93)	
	P	<0,001 ²	0,07 ³	0,58	0,02	<0,001
	Rivaroxaban	1,26	0,01 ⁴	3	0,8 ⁴	0,9 ⁴
AVERROES	Varfarina	2,61	0,01 ⁴	3,59	1,6 ⁴	1,9 ⁴
	HR (IC 95%)	0,49 (0,24 a 1)		0,85 (0,5 a 1,43)		
	Apixaban	1,6	3,5	1,4	0,4	0,4
ARISTOTLE	Aspirina	3,7	4,4	1,2	0,4	0,4
	HR (IC 95%)	0,45 (0,32 a 0,62)	0,79 (0,62 a 1,02)	1,13 (0,74 a 1,75)	0,85 (0,38 a 1,9)	0,86 (0,4 a 1,86)
	P	<0,001	0,07	0,57	0,69	0,71
	Apixaban	1,27	3,52	2,13	0,33	0,76
ENGAGE AF-TIMI 48	Varfarina	1,6	3,94	3,09	0,8	0,86
	HR (95% IC)	0,79 (0,66 a 0,95)	0,89 (0,8 a 0,998)	0,69 (0,6 a 0,8)	0,42 (0,3 a 0,58)	0,89 (0,7 a 1,15)
	P	0,01	0,047	<0,001	<0,001	0,37
	Varfarina	1,5	4,35	3,43	0,85	1,23
ENGAGE AF-TIMI 48	Edoxaban baixa dose	1,61	3,8	1,61	0,26	0,82
	HR (95% IC)	1,07 (0,87 a 1,31)	0,87 (0,79 a 0,96)	0,47 (0,41 a 0,55)	0,3 (0,21 a 0,43)	0,67 (0,53 a 0,83)
	P	0,005	0,006	<0,001	<0,001	<0,001
	Edoxaban alta dose	1,18	3,99	2,75	0,39	1,51
	HR (95% IC)	0,79 (0,63 a 0,99)	0,92 (0,83 a 1,01)	0,8 (0,71 a 0,91)	0,47 (0,34 a 0,63)	1,23 (1,02 a 1,5)
	P	<0,001	0,08	<0,001	<0,001	0,03

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral, GI – gastrointestinal, HR – hazard ratio; IC – intervalo de confiança

¹ não inclui AVC hemorrágico; ² população per-protocolo; ³ população segurança; ⁴ eventos não estudados para significância estatística

Discussão

Os antagonistas da vitamina K, maioritariamente representados pela varfarina, bloqueiam a produção enzimática hepática dos fatores dependentes da vitamina K II, VII, IX e X, sendo altamente eficazes na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular, e contando com uma experiência de utilização superior a 50 anos. Apresentam múltiplas interações alimentares, farmacológicas e variações farmacogenómicas, o que os torna muitas vezes farmacodinâmica e farmacocineticamente imprevisíveis, requerendo consequentemente monitorização laboratorial frequente. Apesar da realização de monitorização e ajustes de dose adequados, muitos doentes permanecem fora da janela terapêutica grande parte do tempo. Por outro lado, nem todos os doentes são elegíveis para terapêutica com antagonistas da vitamina K, quer por não possuírem capacidade de realizar a monitorização, quer por apresentarem risco demasiado elevado de hemorragia. As exigências de monitorização, aumento de incidência de hemorragias e a necessidade de alteração de estilo de vida conduzem a uma taxa elevada de descontinuação ou mesmo de recusa terapêutica. São, portanto, necessárias opções alternativas eficientes, seguras e de utilização cómoda.

Os novos anticoagulantes orais dividem-se essencialmente em dois grupos, os que atuam a nível da inibição da trombina, que desempenha papel central na trombogénese, clivando o fibrinogénio na formação de fibrina e ativando plaquetas bem como diversos fatores de coagulação, e os que atuam a nível da inibição do fator Xa, que é a primeira proteína na via final comum para a ativação da trombina. Estes novos anticoagulantes demonstram perfil farmacocinético e farmacodinâmico favorável e previsível, não necessitando de monitorização da coagulação e revelaram ser pelo menos não inferiores

a varfarina a nível de eficácia e segurança, na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular.

Nos estudos SPORTIF III e V, o ximelagatran demonstrou ser não inferior a varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico, mostrando tendência para redução do risco de hemorragia *major*. No entanto, por estar associado a toxicidade hepática a sua utilização foi descontinuada.

O dabigatran, durante o estudo RE-LY, administrado em duas doses diárias, demonstrou ser não inferior à varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular. A dose 150 mg foi mais eficaz que a varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico e a dose 110 mg foi mais segura que a varfarina relativamente à ocorrência de hemorragia *major* e *minor*. As duas doses demonstraram redução da frequência de hemorragia intracraniana. Verificou-se tendência para o aumento da incidência de EAM em ambas as doses do dabigatran relativamente à varfarina, que é sabido reduzir o risco de EAM^{30,31}. Esta tendência para o aumento da incidência de EAM não se verificou em RELY-ABLE. Verificou-se também aumento de hemorragia gastrointestinal no grupo a receber dabigatran 150 mg. O desenho *open-label* de RE-LY é metodologicamente inferior aos estudos duplamente cegos, contudo parece não pôr em causa os resultados.³²

O estudo RELY-ABLE fornece dados adicionais relativamente à eficácia e segurança a longo prazo de ambas as doses de dabigatran, mais que duplicando a duração do *follow-up* de RE-LY. No entanto, a amostra apresenta algumas diferenças relativamente à amostra de RELY, sendo possivelmente constituída por doentes com risco mais reduzido de eventos. Não se verificaram diferenças na mortalidade e frequência de AVC

no grupo a receber a dose maior de dabigatran, mas registaram-se mais eventos de hemorragia *major*.

O rivaroxaban, administrado em dose única diária, demonstrou ser não inferior relativamente a varfarina em termos de eficácia e segurança na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular. Considerando a análise de intenção de tratamento, não se conseguiu demonstrar a superioridade do rivaroxaban, talvez devido ao número elevado de eventos primários nos doentes que descontinuaram o tratamento, nos quais não houve um controlo eficaz do INR. Não se verificaram diferenças significativas a nível de hemorragia *major* ou não *major* clinicamente relevante, mas verificou-se diminuição de eventos de hemorragia fatal e intracraniana, possivelmente devido a mecanismos diferentes de inibição da cascata de coagulação.¹⁹ Na população a receber rivaroxaban verificou-se aumento de número de casos a necessitar transfusões, maior frequência de queda da hemoglobina, de epistaxis e de hematúria. A amostra de ROCKET-AF possui algumas diferenças relativamente aos outros estudos, nomeadamente o INR apenas esteve dentro da janela terapêutica 55% do tempo, comparativamente a valores entre 62 e 68% nos outros ensaios clínicos, e os doentes tinham idade superior, mais comorbilidades e consequentemente um CHADS₂ superior.

O estudo J-ROCKET AF, realizado numa população japonesa, suportou a eficácia e segurança de rivaroxaban. Demonstrou-se a não inferioridade de rivaroxaban relativamente a hemorragia *major* e não *major* clinicamente relevante, apesar do INR alvo no subgrupo a receber varfarina ser inferior ao verificado no ROCKET-AF. Mesmo doentes com idade inferior a 70 anos estiveram entre 1,6 e 2,6 de INR 72,7% do tempo, e doentes com idade superior a 70 anos 74% do tempo. Apesar do número total de eventos ser reduzido, verificou-se tendência para redução da frequência de

hemorragias intracranianas e fatais no grupo a receber rivaroxaban. A nível de eficácia, verificou-se redução de AVC e embolismo sistémico na população a receber rivaroxaban.

No estudo ARISTOTLE, o apixaban, administrado em duas doses diárias, demonstrou redução do risco de AVC ou embolismo sistémico de 21%, de hemorragia *major* em 31% e de morte em 11%, comparativamente à varfarina. Perfil aceitável de eventos adversos. Parece combinar as vantagens de ambas as doses de dabigatran, reduzindo não só o risco de AVC mas também o risco de hemorragia *major* e clinicamente relevante. Verificou-se também tendência para redução de hemorragia gastrointestinal e EAM, tanto no estudo AVERROES como no estudo ARISTOTLE. O apixaban demonstrou assim ser superior a varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico, causando menos hemorragia e associado a menor mortalidade.

No estudo ENGAGE AF-TIMI 48 ambas as doses de edoxaban, administradas em dose única diária, demonstraram ser não inferiores a varfarina em termos de eficácia e segurança na prevenção AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular. Verificou-se redução da taxa de AVC hemorrágico e de morte por causas cardiovasculares em ambos os grupos edoxaban, contudo com edoxaban em baixa dose registou-se uma maior taxa de AVC isquémico. Verificou-se também em ambas as doses redução de hemorragias, incluindo *major*, intracraniana e fatal. A taxa de hemorragia gastrointestinal foi maior no grupo a receber edoxaban alta dose, no entanto no grupo a receber edoxaban baixa dose foi menor, comparativamente ao grupo a receber varfarina.

Em termos de eficácia, dabigatran 150 mg e apixaban 5mg *b.i.d.* demonstraram ser superiores relativamente à varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico.

Dabigatran 110 mg, rivaroxaban e ambas as doses de edoxaban demonstraram ser não inferiores relativamente à varfarina. A redução da taxa de AVC hemorrágico, verificada com dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban, relativamente a varfarina, poderá estar relacionada com risco específico associado à varfarina.²¹

Os novos anticoagulantes utilizados em regime de baixa dose, dabigatran e edoxaban, apresentam um perfil mais seguro e eficácia semelhante a varfarina relativamente à proteção contra AVC e embolismo sistémico, no entanto não são tão eficazes na proteção contra AVC isquémico em particular. O apixaban apresenta também um perfil mais seguro que varfarina em termos de hemorragia *major*. Consequentemente estes podem ser uma opção para doentes com alto risco de hemorragia.

A meta-análise dos ensaios RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48 refere que os novos anticoagulantes orais, enquanto classe, comparados com a varfarina reduzem a mortalidade por todas as causas em cerca de 10%. Esta meta-análise demonstra também a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes em populações mais vulneráveis, com scores CHADS₂ superiores a 3. A redução da incidência de hemorragia parece ser mais evidente em doentes com dificuldades em manter o INR dentro da janela terapêutica.³³ Em doentes *naive* para anticoagulantes orais, os novos anticoagulantes apresentam-se como uma forte opção relativamente à varfarina. Em doentes já a tomar varfarina e com INR dentro da janela terapêutica não está provada a vantagem de mudar.

Em 2011, a *American Heart Association* incluiu nas recomendações relativas ao tratamento de FA a utilização de dabigatran como alternativa à varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular, sem doença renal ou hepática avançadas.

A Sociedade Europeia de Cardiologia atualizou as recomendações de tratamento de FA em 2012, passando a dar preferência, na maioria dos doentes, aos novos anticoagulantes dabigatran, apixaban e rivaroxaban relativamente à varfarina. Recomenda, no entanto, seguimento periódico e adesão cuidadosa às recomendações disponíveis até à data. Salaria o facto de não existir ainda evidência que favoreça um dos novos anticoagulantes em relação aos outros.

Conclusões

Os novos anticoagulantes apresentam-se como uma alternativa à varfarina, pelo menos não inferior em termos de eficácia na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular e também pelo menos não inferior em termos de segurança. Os seus perfis farmacocinético e farmacodinâmico são previsíveis, não sendo necessária monitorização da coagulação e permitindo a sua administração em dose fixa. O custo mais elevado e a falta de antídoto constituem desvantagens, no entanto a sua curta duração de ação constitui uma mais-valia em caso de hemorragia.

São necessários estudos que comparem os novos anticoagulantes entre si, e a sua eficácia e segurança a longo prazo e em grupos populacionais específicos, como em doentes com *clearance* da creatinina inferior a 30ml/min. Estes estudos poderão fornecer informação adicional relativamente a qual o tipo de anticoagulantes que devemos preferir em cada doentes, entre os inibidores diretos da trombina, sendo dabigatran o o único disponível atualmente, ou os inibidores do fator Xa. É também necessário compreender se são mais adequados os agentes de toma única, rivaroxaban e edoxaban, ou os de dupla toma diária.

Bibliografia

- (1) Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33:2719–2747
- (2) Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence and predictor of atrial fibrillation in the Renfrew/paisley study. *Heart* 2001;86:516-521
- (3) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby Jv, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
- (4) Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-166
- (5) Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803-2817.
- (6) Sargento-Freitas J, Silva F, Koehler S, et al. Fibrilhação auricular na doença cerebrovascular: a perspetiva neurológica nacional. *Ata Med Port* 2013;26(2):86-92
- (7) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870
- (8) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey in atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272

- (9) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867
- (10) Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503
- (11) Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-52
- (12) Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J et al. and the ACTIVE W Investigators . Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centres and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-37
- (13) The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:2066-78.
- (14) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18
- (15) SPORTIF III Investigators. 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;362:1691-98
- (16) SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293(6):690-8

- (17) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
- (18) Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128(3):237-43
- (19) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91
- (20) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF Study. *Circulation* 2012;76:2104-2111
- (21) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92
- (22) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2013
- (23) Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011;364:806-17
- (24) Eriksson UG, Bredberg U, Gislen K, Johansson LC, Frison L, Ahnoff M, Gustafsson D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximegalatran, a novel direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:35-43
- (25) Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:285-95
- (26) Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74-81

- (27) Silva PM. Características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos inibidores diretos do Fator Xa: foco no rivaroxabano. Rev Port Cardiol 2010; 29 (Supl II): 15-21
- (28) Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2010;50:743-53
- (29) Halperin JL, and the executive steering committee, on behalf of the SPORTIF III and V study investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). Am Heart J 2003;146:431-38
- (30) Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. NEJM 2002;347:969-74
- (31) 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. The Lancet 2006;367:1903-1912.
- (32) O'Neil WM, Welner SA, Lip GY. Do open label blinded outcome studies of novel anticoagulants versus warfarin have equivalent validity to those carried out under double-blind conditions? Thromb Haemost 2013;109(3):497-503.
- (33) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. The lancet 2013; doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0