



## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Quanto importa a escolha do anticoagulante oral direto para a redução da carga de acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular?



## How much does the choice of new oral anticoagulant matter for reducing the burden of stroke in atrial fibrillation?

Carlos Aguiar

*Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Carnaxide, Portugal*

Disponível na Internet a 28 de fevereiro de 2016

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia crónica mais prevalente na população. A FA pode provocar alterações hemodinâmicas importantes, mas o seu prognóstico é marcado, sobretudo, pelos fenómenos tromboembólicos a que está associada, com consequências significativas em termos de morbilidade e mortalidade. A FA não valvular aumenta em quatro a cinco vezes o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, para qualquer grupo etário<sup>1</sup>. O AVC é a principal causa de mortalidade e incapacidade por doenças cardiovasculares em Portugal, justificando, por isso, todas as medidas tendentes à sua prevenção, nas quais se inclui a prevenção do tromboembolismo na FA.

A patogénese do tromboembolismo na FA é complexa, envolvendo vários fatores como a estase auricular, a lesão e a disfunção endotelial, a inflamação e a hipercoagulabilidade sistémica ou local. A anticoagulação oral (ACO) com antivitaminicos K (AVK) é eficaz na prevenção do AVC em doentes com FA não valvular: a meta-análise de seis estudos mostrou uma redução do risco de 64% comparativamente a placebo, bastando, para evitar um AVC, tratar, durante um ano, 37 doentes em prevenção primária ou 12 doentes em prevenção secundária<sup>2</sup>. A ACO está também associada a uma redução significativa – cerca de 26% - da mortalidade

total em relação ao placebo. Estas evidências suportam a recomendação europeia para ACO em todos os doentes com FA, exceto nos que têm baixo risco tromboembólico e nos casos de FA isolada<sup>3</sup>.

Por motivos diversos, muitos doentes com FA não valvular elegíveis para ACO não são anticoagulados. Uma das maiores reservas em relação aos AVK é o aumento do risco de hemorragia intracraniana (HIC), a qual é responsável por 90% das mortes por hemorragia em doentes com FA tratados com AVK<sup>4</sup>. O cérebro é um órgão vital, fortemente vascularizado e mais sujeito a lesão mecânica. Como tal, a microcirculação cerebral apresenta um conjunto de propriedades estruturais e funcionais que lhe conferem uma proteção particular contra a hemorragia: junções mais fortes entre as células endoteliais da microcirculação; menor expressão de moléculas antitrombóticas; muito elevada expressão de fator tecidual (FT), também conhecido como fator III, que ativa a coagulação quando se liga ao fator VIII circulante<sup>5</sup>. Sendo a vitamina K necessária para a síntese de fator VII, é assim possível explicar o aumento do risco de HIC em doentes tratados com AVK.

Muitos dos doentes anticoagulados com AVK não estão bem controlados. Estudos observacionais mostram que a qualidade do controlo do INR, avaliada pelo tempo dentro do intervalo terapêutico (TTR), é um determinante importante da mortalidade e das taxas de eventos embólicos e complicações hemorrágicas em doentes com FA não valvular tratados com AVK<sup>6</sup>. É necessário monitorizar a qualidade do

DOI do artigo original: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2015.09.009>

Correio eletrónico: [ctaguiar@gmail.com](mailto:ctaguiar@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.02.002>

0870-2551/© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

controlo do rácio normalizado internacional (INR), de modo a otimizar a efetividade dos AVK. Do lado da segurança, o risco de HIC é tanto menor quanto maior for o TTR, mas é sempre maior do que nos doentes não anticoagulados, mesmo quando se consegue uma boa qualidade de controlo do INR<sup>7</sup>.

Os novos ACO (NOAC) são inibidores diretos do fator Xa ou da trombina e foram desenvolvidos de modo a ultrapassar diversas limitações dos AVK, que criam desafios tanto aos doentes como aos médicos. Em estudos controlados, de grande dimensão, o dabigatrano, o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano mostraram ser, pelo menos, tão eficazes quanto a varfarina na prevenção do AVC e da embolia sistémica em doentes com FA não valvular e risco tromboembólico moderado ou elevado<sup>8-11</sup>. Com qualquer um dos quatro NOAC, ficou demonstrado que o risco de HIC é significativamente menor do que com a varfarina, independentemente da qualidade do controlo do INR avaliada pelo TTR. A meta-análise dos 71 683 doentes incluídos nos estudos RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48, mostra que os NOAC, por comparação com a varfarina, reduzem em 19% o risco de AVC ou embolia sistémica, em 52% o risco de HIC, em 51% o risco de AVC hemorrágico e em 10% a mortalidade por todas as causas<sup>12</sup>.

Na escolha do NOAC para um dado doente, o médico não dispõe de evidência que permita corretamente informar a sua decisão, dado a ausência de ensaios controlados que façam comparações diretas entre dois ou mais NOAC. Nos quatro estudos controlados *versus* varfarina, há consideráveis diferenças no desenho do ensaio e nas características da população, que influenciam as taxas de eventos tromboembólicos e complicações hemorrágicas, assim como a variabilidade do INR. Há ainda diferenças na definição dos *endpoints*, na metodologia de ajuste de dose da varfarina e nos cuidados de transição. Estes factos comprometem gravemente os resultados obtidos nas comparações indiretas. Em conformidade, as recomendações europeias são claras quanto às indicações para preferir um NOAC a um AVK e totalmente omissas em relação à escolha entre NOAC<sup>3</sup>.

O custo-efetividade de três NOAC – dabigatrano, rivaroxabano e apixabano – *versus* varfarina, em doentes com FA não valvular, está demonstrado para a realidade portuguesa<sup>13-15</sup>. Este número da Revista Portuguesa de Cardiologia publica os resultados de uma comparação indireta entre dois NOAC – dabigatrano e rivaroxabano<sup>16</sup>. Para além do referido sobre os riscos deste tipo de comparações, justifica-se destacar dois aspetos críticos que limitam a análise dos autores. Em primeiro, não é apresentada a proporção de doentes que é tratada com as dosagens de 110 mg (a mais utilizada em Portugal) e 150 mg de dabigatrano, fator que tem um impacto substancial nos resultados obtidos, dado que as duas dosagens têm perfis de eficácia e segurança distintos. Em segundo, não é considerada a dosagem de 15 mg de rivaroxabano, frequentemente usada na prática clínica e que tem um custo diário inferior a qualquer uma das dosagens de dabigatrano. Dado que o custo do medicamento é um determinante-chave dos resultados do modelo económico, a inclusão daquela dosagem poderia mudar a conclusão de dominância para o dabigatrano.

Uma análise recente de 100 913 doentes, incluídos em 21 ensaios controlados, confirma que as diferenças clínicas entre os NOAC são modestas e que dependem da importância

relativa dada às complicações hemorrágicas e aos eventos isquémicos<sup>17</sup>. A mesma análise não encontrou diferenças significativas entre os NOAC no que respeita a custos médicos.

Em suma, persiste um enorme potencial para aumentar os ganhos em saúde pela prevenção do AVC na FA não valvular. Para o efeito, são necessárias medidas para aumentar o número de casos de FA diagnosticados e o número de casos tratados, entre os que são elegíveis para ACO. No seu conjunto, os NOAC têm um balanço entre eficácia e segurança que lhes é favorável na comparação com a varfarina, permitindo alargar a instituição de ACO a uma maior proporção de doentes elegíveis. Na ausência de estudos apropriados, nenhum NOAC deverá ser considerado superior a outro NOAC com base nos resultados de comparações indiretas.

Quanto importa a escolha do NOAC na redução da carga de AVC na FA? Não sabemos ao certo, mas provavelmente demasiado pouco!

## Conflito de interesses

O autor declara ter recebido honorários das seguintes entidades: *Bayer; BoehringerIngelheim; Bristol-MyersSquibb/ Pfizer; DaiichiSankyo*.

## Bibliografia

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly; the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 1987;147:1561-4.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
3. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.
4. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007;120:700-5.
5. Fisher MJ. Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. *Stroke.* 2013;44:3275-85.
6. Mantovani M, Mueller I, Bassand JP, et al. for the GARFIELD Investigators. Outcomes and quality of anticoagulant control in patients newly diagnosed with non-valvular atrial fibrillation: insights from the worldwide GARFIELD Registry. *Circulation.* 2012;126:A18357.
7. Ho CW, Ho MH, Chan PH, et al. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage with aspirin, dabigatran, and warfarin: impact of quality of anticoagulation control. *Stroke.* 2015;46:23-30.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.

11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
12. 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. *Lancet*. 2014;383:955–62.
13. Miguel LS, Rocha R, Ferreira J. Avaliação económica do dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:557–65.
14. Morais J, Aguiar C, McLeod E, et al. Estudo de custo-efectividade de rivaroxabano para prevenção de acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:535–44.
15. Costa J, Fiorentino F, Caldeira D, et al. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2015;34:723–37.
16. Miguel LS, Ferreira J. Consequências clínicas e económicas da utilização de dabigatrano e de rivaroxabano em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Rev Port Cardiol*. 2016;35:141–8.
17. Dogliotti A, Giugliano RP. A novel approach indirectly comparing benefit-risk balance across anti-thrombotic therapies in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1:15–28.