



INIBIÇÃO DO FACTOR Xa

Fibrilhação auricular de causa não valvular: perspetiva do neurologista

Luís Cunha

Diretor do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Fibrilhação auricular de causa não valvular;
AVC isquémico;
Varfarina;
Novos anticoagulantes orais;
Hemorragia intracraniana

Resumo Os Acidentes Vasculares Cerebrais de causa trombo-embólica têm, nos últimos anos, aumentado de frequência. O melhor controlo de outros fatores de risco vascular e o envelhecimento da população, com o conseqüente aumento da prevalência de Fibrilhação Auricular de causa não valvular (FANV), serão a justificação deste incremento. Apesar da existência de terapêutica com notável eficácia, a anticoagulação, a perspetiva do neurologista sugere que está a ser sub-utilizada. Apresentamos a casuística dos internamentos no Serviço de Neurologia dos HUC do primeiro trimestre de 2011 e o seguimento durante o período de um a dois anos de todos os doentes que entraram na Unidade de AVC durante o ano de 2010, para fundamentar esta conclusão. Conclui-se que a introdução na prática clínica de novos anticoagulantes permitirá uma simplificação dos procedimentos nos doentes com FANV, promovendo na maioria dos casos uma diminuição ainda mais acentuada dos eventos trombo-embólicos e uma redução da mais temida complicação, a hemorragia intracraniana. © 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Non valvular atrial fibrillation;
Ischemic stroke;
Warfarin;
New oral anticoagulants;
Intracranial bleeding

Non valvular atrial fibrillation: the neurologist's perspective

Abstract In the last years the incidence of thromboembolic stroke has increased. Better control of other cardiovascular risk factors and the ageing of the population with the consequent augmentation of the prevalence of non valvular atrial fibrillation (NVAF) justify that increase. Although anticoagulation therapy has remarkable efficacy, from the perspective of the neurologist it seems to be underestimated. To support that perspective we present the casuistic of admissions in the Neurology Department of Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) during the first trimester of 2011 and the follow up from one to two years of all the patients that were admitted in the Stroke Unit of the HUC during 2010. We conclude that the introduction in the clinical practice of the new oral anticoagulants will allow a simplification of the proceedings in the patients with NVAF promoting, in the majority of the cases, a more marked reduction of thromboembolic events and also a reduction of their most feared complication, intracranial bleeding. © 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Hábitos de vida mais saudáveis, uma mais precoce deteção e tratamento mais eficiente dos fatores de risco têm contribuído, de maneira decisiva, para uma diminuição da incidência dos Acidentes Vasculares Cerebrais (AVCs). Mormente, dos provocados por lesão dos grandes vasos e dos relacionados com as lesões das pequenas artérias.

Num sentido contrário a este decréscimo joga porém o envelhecimento progressivo da população, fenómeno bem reconhecido nos últimos censos.

E se tivermos em conta que a prevalência da Fibrilhação Auricular de causa Não Valvular (FANV) sobe exponencialmente com a idade, reportando-se frequências desde 0,1% em adultos com idade inferior a 55 anos a 13,7% para octogenários¹⁻³ fácil se torna entender que os AVC de origem cardioembólica se estejam a tornar mais frequentes.

Representavam, num passado não muito distante, cerca de 15 a 20% da totalidade dos AVCs. Nas casuísticas mais recentes atingem com frequência e ultrapassam mesmo os 30%⁴⁻⁷.

Mas se é verdade que existem mais indivíduos em risco, também é sobejamente conhecido que dispomos, desde há anos e nesta situação, da mais poderosa arma terapêutica para a prevenção da tromboembolia.

Com efeito, a anticoagulação oral é reconhecida como eficaz e é universalmente recomendada em contexto de prevenção cerebrovascular por FANV^{5,8} impedindo a formação de trombos intra-auriculares independentemente do controlo do ritmo e condicionando reduções de risco relativo sem equivalente em patologia vascular⁹. Acresce que nos AVCs instalados em doentes sob antagonistas da vitamina K (AVK) verifica-se uma redução significativa de gravidade e mortalidade¹⁰.

A realidade nacional

Para avaliar a incidência e impacto clínico da cardioembolia nas doenças cerebrovasculares realizámos primeiro um estudo retrospectivo dos doentes internados em todas as enfermarias dos Hospitais da Universidade de Coimbra com o diagnóstico de AVC isquémico durante o primeiro trimestre de 2011. A etiologia dos eventos foi definida de acordo com a classificação TOAST¹¹ e os resultados estão esquematicamente representados na Figura 1.

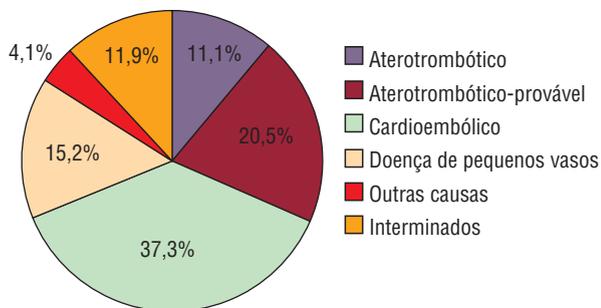


Figura 1 Ilustração gráfica relativa das etiologias de todos os AVC isquémicos internados nos HUC durante o primeiro trimestre de 2011.

Dos 91 doentes com AVC cardioembólico, 86 foram devidos a FA. Destes, 83,7%(72) tinham já o diagnóstico de FA antecedendo o evento vascular. Contudo, apenas 34,7% (25) estavam medicados com AVK, e somente 11,1%(8) apresentavam Razão Normalizada Internacional (RNI) em valores terapêuticos.

Estes números permitem deduzir dois factos: em primeiro lugar que o problema não estará tanto na falta de diagnóstico já que a maioria dos doentes conhecia a existência de FA previa ao AVC. Contudo a anticoagulação foi manifestamente subutilizada uma vez que só uma minoria estava a tomar AVK. E que só uma percentagem mínima destes a estava a tomar corretamente, já que apenas 1 em cada 10 apresentavam valores terapêuticos de RNI.

Esta será porventura uma visão algo enviesada mas mesmo assim significativa do que se fez, ou melhor deixou de fazer, em prevenção primária nos doentes com FANV.

Para completar este estudo, analisámos todos os doentes entrados na Unidade de AVC dos HUC (UAVC) em 2010 com o diagnóstico AVC isquémico cardioembólico e seguimo-los até finais de 2011. O que permitiu um tempo de seguimento mínimo de 1 e máximo de 2 anos.

Durante o ano de 2010 foram internados na UAVC 304 doentes com AVC isquémico, dos quais 108 (35,5%) eram cardioembólicos.

Avaliámos também as decisões terapêuticas dos neurologistas vasculares em prevenção secundária. Foi prescrita medicação anticoagulante a 76 doentes (70,4%). Os motivos expressos para a não prescrição (Figura 2) foram limitação funcional grave em 29 (90,6%), labilidade de RNI em 1 (3,1%) e problema social em 1 (3,1%).

Esta percentagem de doentes anticoagulados em prevenção secundária, embora superior à de alguns países, está ainda aquém de outros com números mais desejáveis e que superam os 85%².

A decisão de prescrever ou não medicação anticoagulante teve evidentes repercussões no que aconteceu no *follow-up* destes doentes, como se pode apreciar na Figura 3.

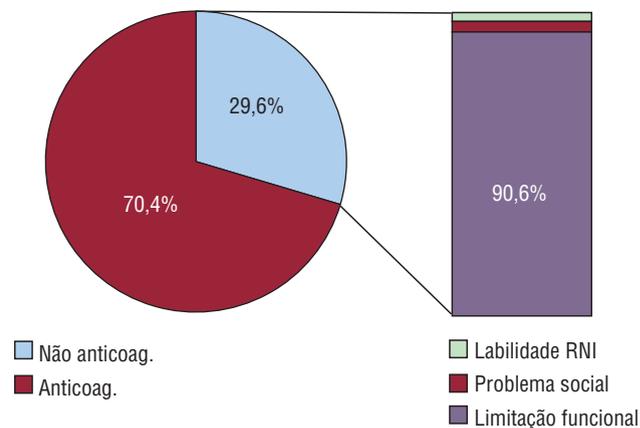


Figura 2 Ilustração gráfica das decisões terapêuticas antitrombóticas em contexto de prevenção secundária após internamento na Unidade de AVC dos HUC. À esquerda, representação dicotomizada de introdução ou não de anticoagulante oral. À direita, ilustração relativa dos motivos expressos para a não prescrição de anticoagulante oral. Anticoag.: anticoagulados.

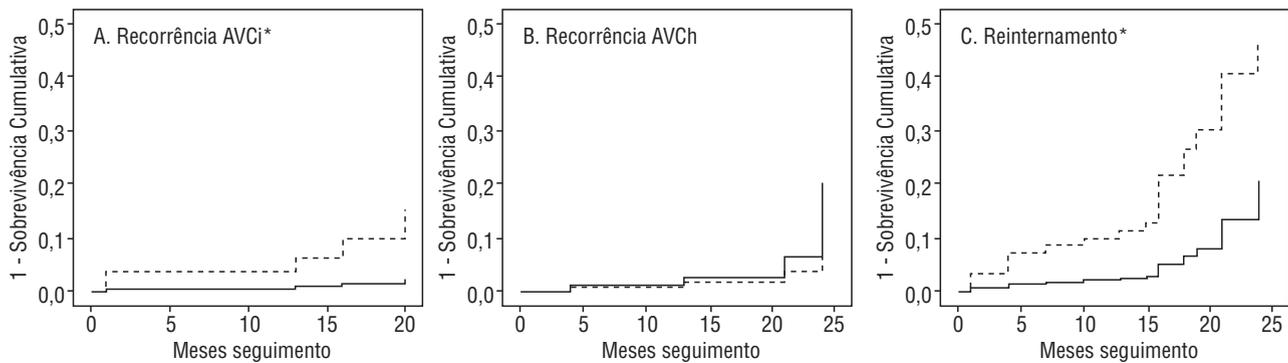


Figura 3 Regressões de Cox representando o efeito da anticoagulação oral na recorrência de AVC isquêmico (A), hemorrágico (B) e reinternamento (C). Observou-se uma menor recorrência de AVC isquêmicos (13,4 versus 1,5% OR = 7,6; $p = 0,044$) e reinternamentos (53,3 versus 19,4% OR = 5,4; $p < 0,01$), sem diferença estatisticamente significativa no número de AVC hemorrágicos (3,4 versus 5,9% OR = 0,6; $p = 0,62$). A e B estão ajustadas para CHA₂DS₂VASc do doente; C está ajustada para CHA₂DS₂VASc e escala de Rankin modificada aos 3 meses. * $p < 0,05$; AVCi: AVC isquêmico; AVCh: AVC hemorrágico. Em traço descontínuo estão representados os doentes antiagregados e em traço contínuo os anticoagulados.

O grupo tratado teve significativamente menos repetições do AVC e de internamentos. A ocorrência de hemorragias intra-cranianas foi idêntica nos dois grupos.

Estes dados apenas confirmam, de uma maneira mais próxima, a excelente eficácia da anticoagulação e o seu perfil favorável em termos de efeitos colaterais quando usada segundo as regras estabelecidas.

Mitos e subutilização

Variadas serão as justificações para a subutilização dos AVK na FANV. Uma das mais frequentes e subjetivas será o receio de uma hemorragia *major* e mais especificamente de hemorragia intra-craniana. No entanto, e como podemos observar na Figura 4, o risco é muito inferior ao benefício na prevenção do tromboembolismo.

Apenas nos doentes com pontuação CHAD₂DS₂VASc abaixo de 2 a questão do risco/benefício tem alguma pertinência.

O risco hemorrágico pode de resto ser quantificado através de uma escala de crescente utilidade (HAS-BLED)¹³.

Outra justificação, a principal que encontramos nas opções da UAVC dos HUC, foi a incapacidade do doente para se deslocar ou de tomar parte ativa no controlo da RNI em níveis terapêuticos.

Pensamos contudo que a maior resistência à utilização dos AVK advém da dificuldade de controlo e monitorização desta terapêutica pelas múltiplas e nem sempre muito claras interações com outros medicamentos e com a própria alimentação.

Difícilmente se consegue manter o doente com a RNI entre 2, mínimo para ser eficaz, e o 3, máximo para minimizar as complicações hemorrágicas, pelo menos de maneira permanente e contínua. Nos próprios ensaios clínicos, em doentes altamente controlados, o tempo que permanecem com anticoagulação correta não ultrapassa os 60%. Na população em geral aponta-se 50%. Nos doentes que entraram no Serviço de Neurologia só 30% faziam anticoagulação e só 10% estavam em níveis terapêuticos.

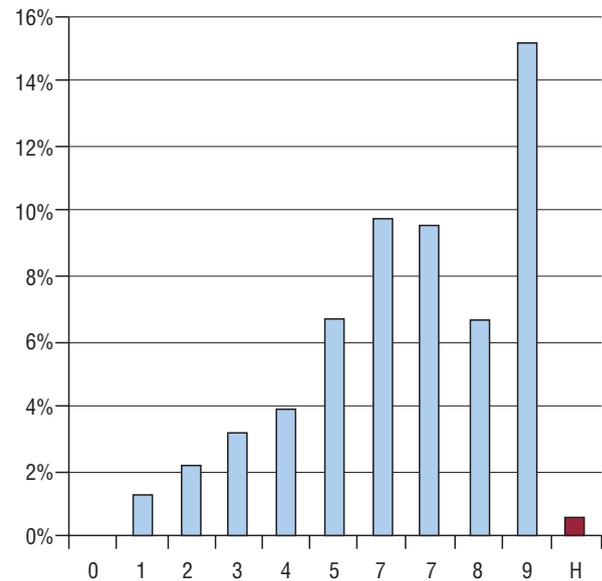


Figura 4 Histograma representando o risco anual de AVC isquêmico para doentes com FA e hemorrágico para doentes anticoagulados. H: AVC Hemorrágico. Adaptado de Camm et al.⁵ e Lip et al.¹⁸.

O anticoagulante ideal?

Nos últimos anos têm sido comunicados os resultados de ensaios de comparação direta da varfarina com alguns fármacos, que embora com mecanismos diferentes, atuam igualmente sobre a coagulação (Figura 5)¹⁴⁻¹⁷.

De uma maneira geral revelam um efeito na prevenção do AVC isquêmico nos doentes com FANV semelhante, quando não ligeiramente superior, ao comparador. Por vezes mesmo com menor risco de complicações hemorrágicas, nomeadamente de hemorragias intracranianas. O que representa um passo importante na direção da descoberta de um anticoagulante oral ideal, cujas características foram

Novos AV em FA



Figura 5 Representação esquemática das principais características da nova geração de anticoagulantes orais.

Tabela 1 Listagem resumida das características definidoras do anticoagulante ideal e seus benefícios clínicos inerentes.

Características	Benefícios
Ativo por via oral	Facilidade de administração
Efeito de ação rápido	Evita a necessidade de sobreposição com anticoagulação injectável
Ausência de interações com fármacos e alimentos	Simplificação de dosagem
Efeito anticoagulante previsível	Sem necessidade de monitorização
Eliminação extra-renal	Seguro em doentes com insuficiência renal
Rápida perda de efeito	Simplifica o procedimento no caso de hemorragia ou intervenção cirúrgica
Antídoto seguro	Útil nos casos de hemorragia <i>major</i>
Benefício clínico global favorável	Risco/ benefício favorável

definidas há longo tempo (Tabela 1). Manifestam em geral um início de ação mais precoce mas também uma perda de efeito mais rápida o que, não deixando de ser uma vantagem, torna obrigatória uma vigilância mais apertada da *compliance*.

O seu efeito é em geral muito mais previsível e estável e as interações com outros medicamentos é muito limitada.

O facto de não necessitarem de controlo laboratorial, nem dos consequentes ajustamentos de dose tornam-nos muito mais fáceis de utilizar e permitirá seguramente aumentar o número de doentes com FANV passíveis de serem tratados.

Embora tenham sido dados alguns passos nesse sentido ficarão ainda por resolver, uma maneira fácil de monitorizar o efeito anticoagulante em casos mais difíceis e a ausência de um antídoto rápido e seguro em caso de necessidade urgente.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:344-59.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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;285:2370-5.
- Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH, et al. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med.* 1989;19:321-6.
- Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6:150-61.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
- MacDougall NJ, Amarasinghe S, Muir KW. Secondary prevention of stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7:1103-15.
- Norrving B, Lowenhielm P. Epidemiology of stroke in Lund-Orup, Sweden, 1983-85. Incidence of first stroke and age-related changes in subtypes. *Acta Neurol Scand.* 1988;78:408-13.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/ AHA/ HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123:104-23.
- 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.
- 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.

11. Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
12. Marcucci M, Iorio A, Nobili A, et al. Factors affecting adherence to guidelines for antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation admitted to internal medicine wards. *Eur J Intern Med*. 2010;21:516-23.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
15. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
17. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010;104:633-41.
18. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41:2731-8.