

Fibrilhação Auricular

Prevenção do Tromboembolismo: Presente e Futuro?

Carlos Aguiar

III Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia
Ericeira, 8 de Fevereiro de 2013

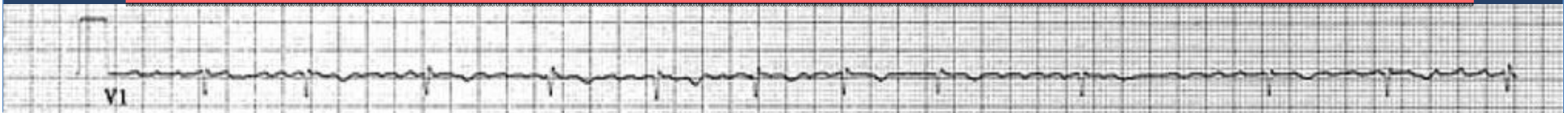


Fibrilhação Auricular

2

Considerações Iniciais

- Prevalência $\pm$ 1%, aumentando com idade (10% aos >80 anos)
 - 50% dos doentes têm >75 anos de idade
- Definições:
 - **FA paroxística:** episódios autolimitados, duração usualmente <48h
 - **FA persistente:** duração >7 dias ou terminada por cardioversão
 - **FA persistente de longa duração:** persiste $\geq$ 1 ano quando se decide adoptar uma estratégia de controlo do ritmo
 - **FA permanente:** arritmia aceite, estratégia de controlo da frequência
 - **FA valvular:** associada a doença valvular cardíaca de etiologia reumática ou a prótese valvular cardíaca
 - **FA não valvular:** todas as outras situações de FA
 - **FA isolada:** a que ocorre em indivíduos com <65 anos de idade e sem história clínica nem evidência ecocardiográfica de DCV



Fibrilhação Auricular

3

I

B

O rastreio oportunista da fibrilhação auricular está indicado em todos os indivíduos com pelo menos 65 anos de idade, fazendo a palpação do pulso e, quando este é irregular, o electrocardiograma



Fibrilhação Auricular

4

Qual o maior
problema criado
pela fibrilhação
auricular?

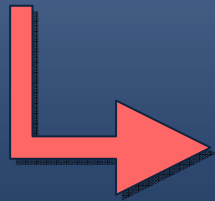
Fibrilhação Auricular

5

Desafios Actuais

Principal determinante prognóstico: risco tromboembólico (5x AVC)

- 1 em cada 6 AVC isquémicos deve-se à FA
- Proporção dos AVC atribuíveis à FA aumenta com idade (25% aos >80 anos)
- Gravidade maior e pior prognóstico para os AVC causados pela FA



PREVENÇÃO TROMBOEMBÓLICA

Risco Tromboembólico

6

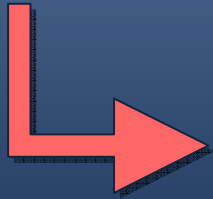
Uso Adequado – FA não Valvular

Prótese valvular cardíaca

Doença valvular reumática

FA não valvular

- **Risco tromboembólico varia substancialmente, desde <1% a mais de 20% por ano**
 - dependendo da idade e do género do doente e da presença de certas características clínicas, particularmente a história prévia de eventos tromboembólicos, a insuficiência cardíaca, a hipertensão arterial, a diabetes mellitus, a história prévia de enfarte do miocárdio, a doença arterial periférica e a presença de placas ateromatosas na aorta torácica



ESTRATIFICAR O RISCO

Risco Tromboembólico

7

Birmingham 2009: Melhorando o Score CHADS₂

Score CHADS₂

- C: ICC ou FEVE ≤ 40% 1 ponto
- H: Hipertensão 1 ponto
- A: Idade ≥ 75 anos 1 ponto
- D: Diabetes 1 ponto
- S₂: AVC/AIT prévio 2 pontos

Risco elevado: 2+; moderado 1; baixo 0

EuroHeart Survey on Atrial Fibrillation:
1084 Dts, média 66 anos, FA não valvular sem ACO
25 eventos tromboembólicos num ano

Score CHA₂DS₂-VASc

- C: ICC ou FEVE ≤ 40% 1 ponto
- H: Hipertensão 1 ponto
- A₂: Idade ≥ 75 anos 2 pontos
- D: Diabetes 1 ponto
- S₂: AVC/AIT prévio 2 pontos
- V: EAM, DAP, Plac Ao 1 ponto
- A: Idade 65-74 anos 1 ponto
- Sc: Mulher 1 ponto



Melhor AUC vs CHADS₂; menor % risco moderado; sem eventos no risco baixo

Risco Tromboembólico

8

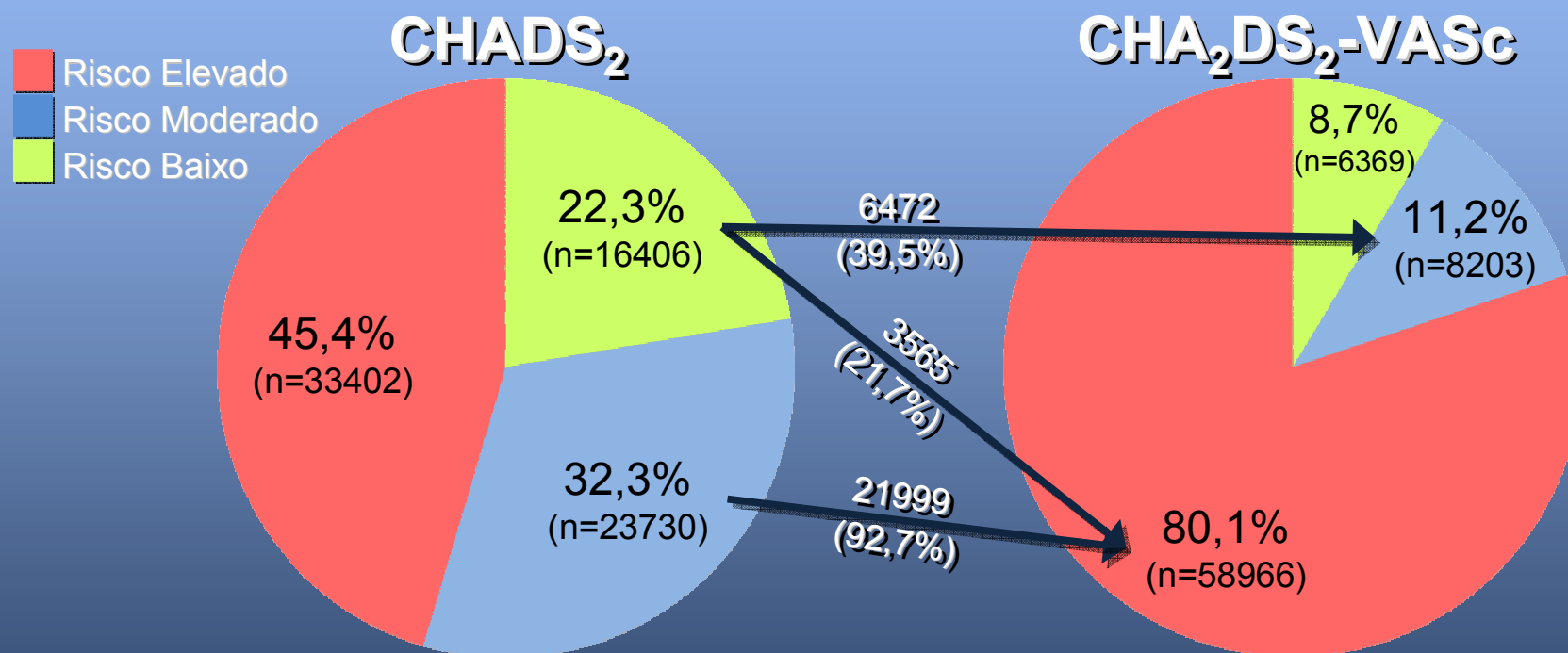
Prevenção Tromboembólica: Recomendações ESC 2012

Score CHA ₂ DS ₂ - VASc	Terapêutica Antitrombótica Recomendada
≥2 pontos	Anticoagulação oral
1 ponto	<u>Preferir</u> anticoagulação oral AAS 75-325 mg id em alternativa
0 pontos	<u>Preferir</u> nenhuma terapêutica antitrombótica AAS 75-325 mg id em alternativa

Risco Tromboembólico

9

Quantos Doentes Elegíveis para Anticoagulação Oral?

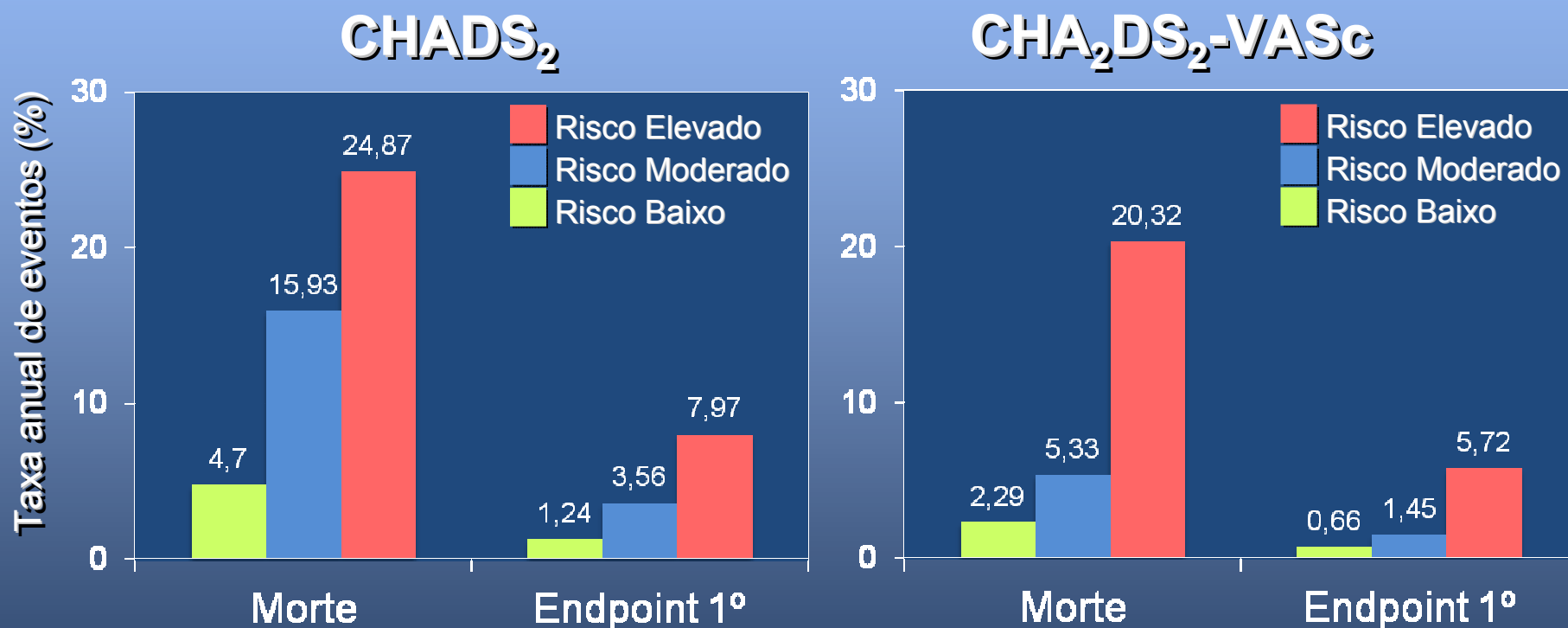


Registo Nacional Dinamarca (121280 Dts com FA/FLA não valvular que tiveram alta hospitalar em 1997-2006); 73538 Dts não tratados com ACO
Endpoint 1º: tromboembolismo (AVC isquémico ou embolia sistémica/pulmonar) fatal ou com internamento

Risco Tromboembólico

10

Melhor Acuidade Discriminativa do CHA₂DS₂-VASc



Registo Nacional Dinamarca (121280 Dts com FA/FLA não valvular que tiveram alta hospitalar em 1997-2006); 73538 Dts não tratados com ACO
Endpoint 1º: tromboembolismo (AVC isquémico ou embolia sistémica/pulmonar) fatal ou com internamento

Risco Tromboembólico

11

ESC Guidelines 2012: Melhorando Definições

Atenção

- FA isolada não carece de profilaxia antitrombótica, mesmo nas mulheres
- “C” deve significar IC com disfunção sistólica VE ou internamento recente por IC descompensada (mesmo que seja IC com FSP)

Swedish Cohort Atrial Fibrillation Study:
90490 Dts, FA não valvular sem ACO
Risco de AVC isq / AIT / embolia sistêmica
(*hazard ratio* por análise multivariável)

Idade (anos)	
<65	1,0 (referência)
65-74	2,97 (2,54 – 3,48)
≥75	5,28 (4,57 – 6,09)
Mulher	1,17 (1,11 – 1,22)
AVC isquêmico prévio	2,81 (2,68 – 2,95)
Hemorragia intracraniana	1,49 (1,33 – 1,67)
Doença vascular (qualquer)	1,14 (1,06 – 1,23)
EAM	1,09 (1,03 – 1,15)
CABG	1,19 (1,06 – 1,33)
DAP	1,22 (1,12 – 1,32)
Hipertensão	1,17 (1,11 – 1,22)
ICC (história)	0,98 (0,93 – 1,03)
Diabetes mellitus	1,19 (1,13 – 1,26)
Doença tiroideia	1,00 (0,92 – 1,09)
Tireotoxicose	1,03 (0,83 – 1,28)

Friberg L et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500

Anticoagulação Oral

12

Podemos fazer
melhor na
prevenção do
AVC?

Anticoagulação Oral

13

~~25%~~ dos Dts elegíveis
estão anticoagulados

15% têm contraindicação

50% dos anticoagulados
andam bem controlados

Anticoagulação Oral

14

O que explica o
fosso entre
evidência e
prática?

Anticoagulação Oral

15

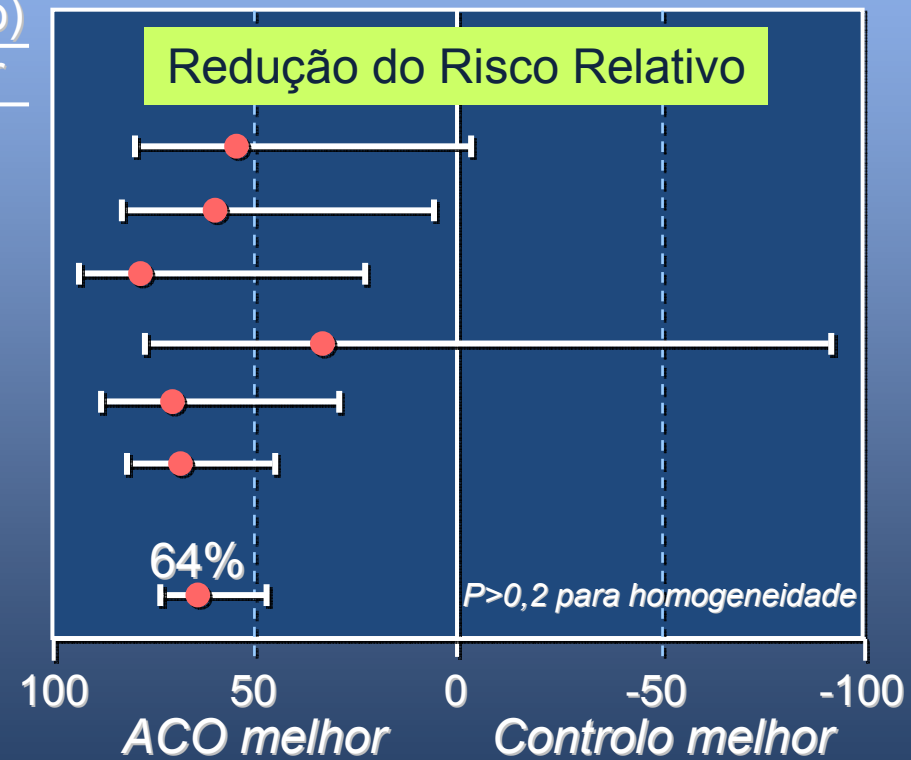
Elevada Eficácia dos Antivitamínicos K

Metanálise de 6 Ensaios Controlados na FA não Valvular

Ensaio	Dts n	Prev %	2 ^a AVC* (%/ano)	
			ACO	Contr
AFASAK I	671	6	2,2	4,8
SPAF I	421	8	3,0	7,6
BAATAF	420	3	0,6	3,0
CAFA	378	4	2,5	3,7
SPINAF	571	8	1,4	4,8
EAFT	439	100	3,9	12,3
Total	2900	20	2,2	6,0

Prevenção 1^a: $NNT_1 = 37$ (ARR 2,7%/ano)
Prevenção 2^a: $NNT_1 = 12$ (ARR 8,4%/ano)

* AVC isquêmico ou hemorrágico



Anticoagulação Oral

16

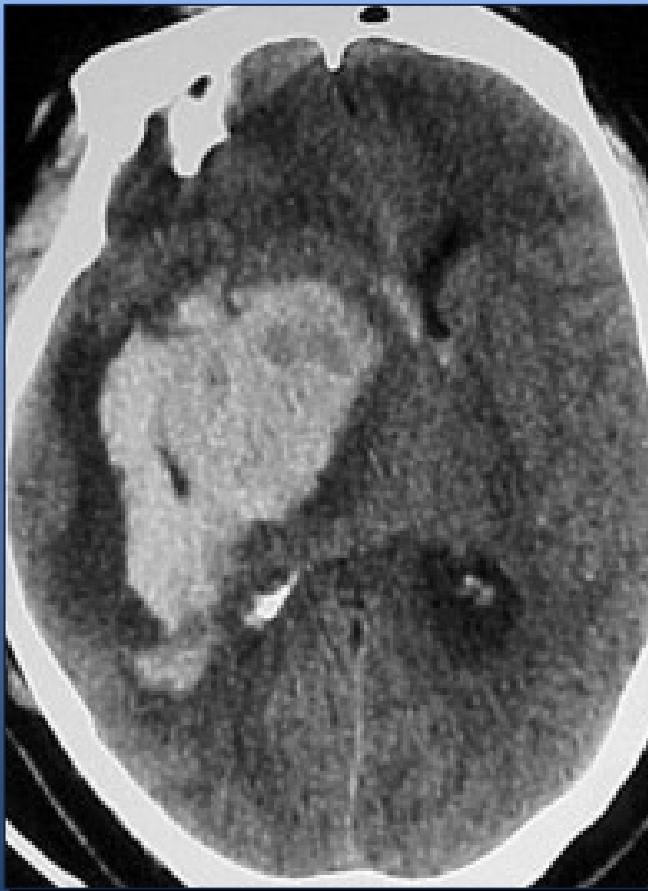
Razões para a Não Prescrição

- 25%: Vontade do doente (recusa)
- 25%: Risco de hemorragia grave
(predisposição para queda ou trauma da cabeça, elevação persistente da PA >160/100, história de hemorragia grave sob ACO, alcoolismo nos últimos 2 anos, úlcera péptica há 6-12 m, trombocitopenia, consumo crónico de AINEs)
- 50%: Decisão do médico (aderência à terapêutica e/ou à monitorização; dificuldade em manter o INR no intervalo terapêutico)

Anticoagulação Oral

17

Hemorragia Intracerebral



- 90% das mortes devidas à Varf são HIC
- HIC espontânea aos 70 anos de idade
 - 0,15 %/ano na população geral
 - 0,3 a 0,8 %/ano nos anticoagulados com Varf para INR 2,0 a 3,0
- 12-26% dos internamento por HIC devem-se à ACO

O aumento do risco de **AVC** por INR<2,0 é maior que o aumento do risco de **hemorragia** por INR>3,0

Anticoagulação Oral

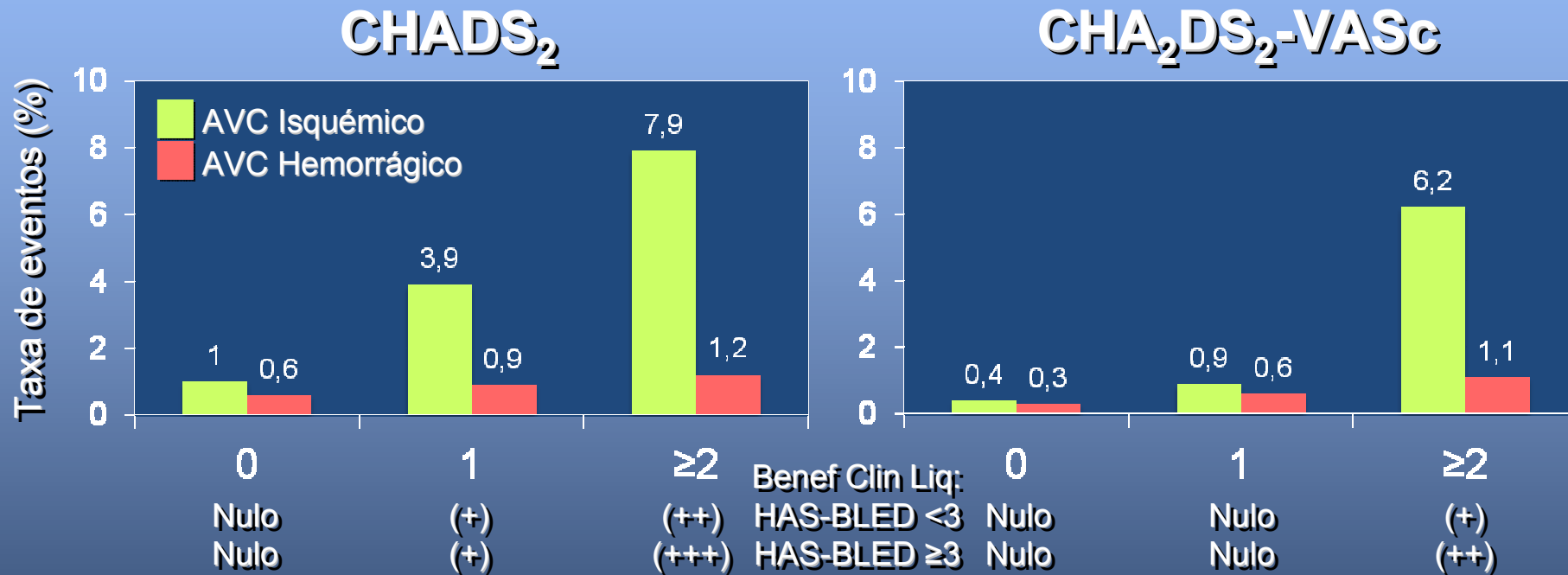
18

Para quê novos
fármacos
anticoagulantes
orais?

Anticoagulação Oral

19

Novo Paradigma da Prevenção Tromboembólica na FA



Identificar os Dtes com Risco “Realmente” Baixo e Anticoagular Todos os Outros

Registo Nacional Dinamarca (132372 Dts com FA/FLA não valvular que tiveram alta hospitalar em 1997-2008); 83867 Dts não tratados com ACO

Benefício clínico líquido (BCL): (AVC isq sem Rx – AVC isq sob Rx) – 1.5x(HIC sob Rx – HIC sem Rx)

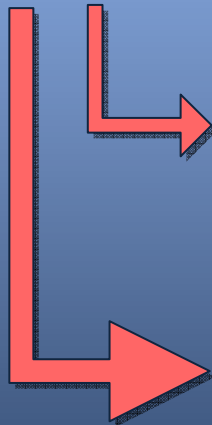
Olesen JB et al. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739

Anticoagulação Oral

20

Novos Paradigmas da Prevenção Tromboembólica na FA

*Identificar os Doentes com Risco “Realmente” Baixo
e Anticoagular Todos os Outros*



Orientar a Terapêutica em Função do
Risco Hemorrágico

Desenvolver Fármacos Mais Seguros

Anticoagulação Oral

21

Balanço entre Eficácia e Risco Hemorrágico

Elevado Risco Hemorrágico se HAS-BLED score ≥ 3 pontos

H – hipertensão (TA sist >160 mmHg)	1 ponto
A – função renal/hepática anormal*	1 ponto cada
S – AVC	1 ponto
B – hemorragia [#]	1 ponto
L – labilidade do INR	1 ponto
E – idoso (>65 anos)	1 ponto
D – fármacos (antiplaquetários, AINE) ou álcool	1 ponto cada

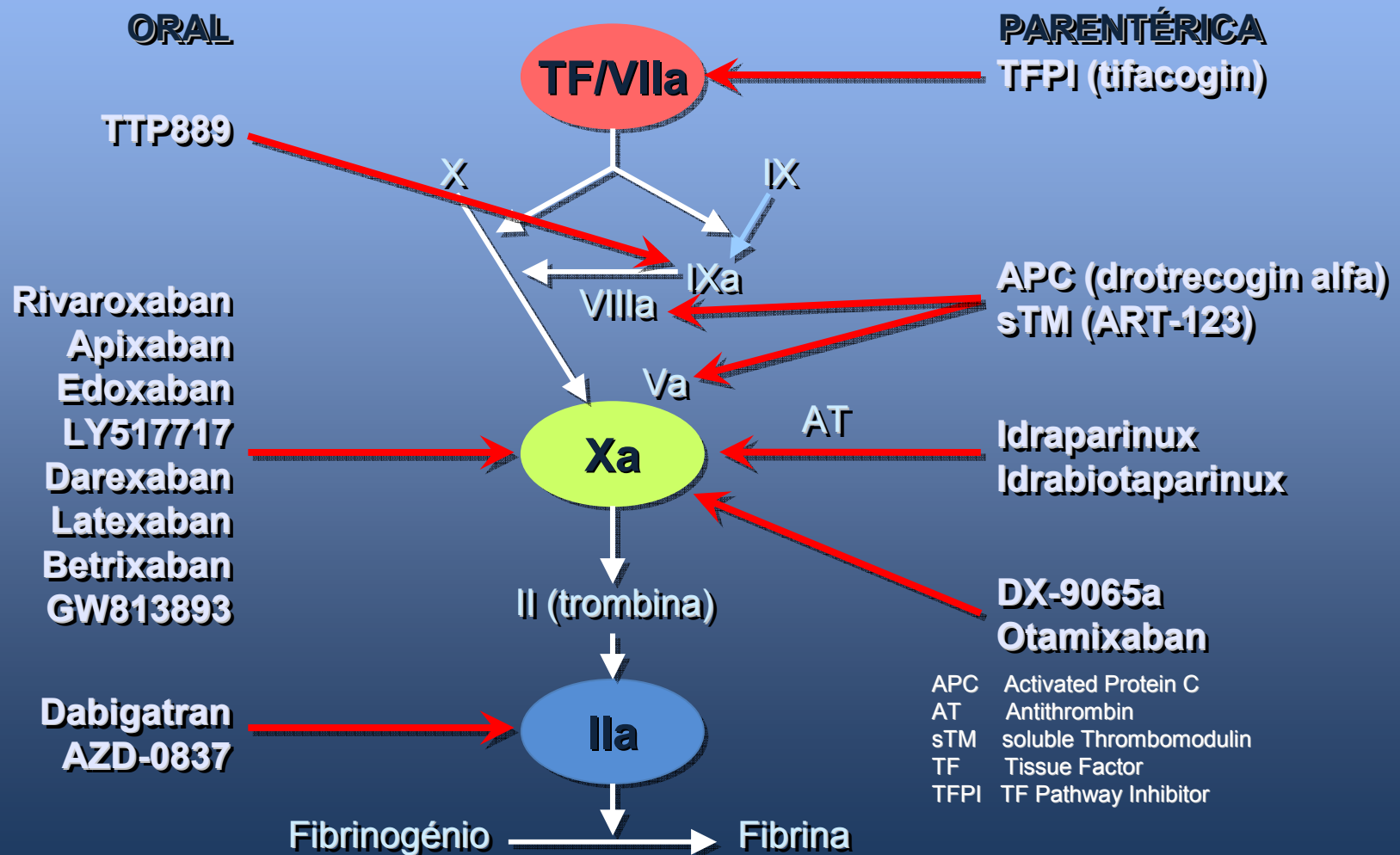
*Função renal anormal = hemodiálise crônica ou transplante renal ou creatinina $\geq 2,26$ mg/dL. Função hepática anormal = doença hepática crônica (ex. cirrose) ou evidência bioquímica de disfunção hepática significativa (ex. bilirrubina >2 x normal, associada a AST/ALT/ALP >3 x normal).

[#]Hemorragia = história de hemorragia e/ou predisposição para hemorragia, ex. diátese hemorrágica, anemia

Anticoagulação Oral

22

Alvos dos Novos Fármacos Anticoagulantes



Anticoagulação Oral

23

Vantagens e Limitações dos Anticoagulantes

Fármaco	Vantagens	Limitações
Varfarina	• Administração oral • Antídotos (Vit K, plasma fresco congelado, concentrado complexo protrombinase, factor VIIa recombinante) • Larga experiência clínica • Eliminação não renal	• Efeito imprevisível • Início e fim de acção lentos • Múltiplas interacções com alimentos e fármacos • Requer monitorização do INR • Janela terapêutica estreita
Novos Anticoagulantes	• Efeito previsível • Início e fim de acção rápidos • Baixo potencial de interacções farmacológicas • Sem interacção com alimentos • Dispensa monitorização ou testes farmacogenómicos • Janela terapêutica larga • Inibição específica de um factor da coagulação	• Sem antídoto • Custo maior • Segurança a longo-prazo desconhecida

Anticoagulação Oral

24.

Balanço entre Eficácia e Risco Hemorrágico



Limitações dos Antivitamínicos-K:

Efeitos adversos podem ser fatais, interacção significativa com alimentos e outros fármacos, janela terapêutica estreita, semi-vida longa, resposta terapêutica com variabilidade genética, obriga a monitorização laboratorial e ajustes posológicos, INR mal controlados são comuns, baixa persistência

Anticoagulação Oral

25

Segurança dos Novos Anticoagulantes Orais

	H major (%/ano)		HIC (%/ano)		AVC hemor (%/ano)	
	Novo	Varfarina	Novo	Varfarina	Novo	Varfarina
Dabi 110	2,71	3,36	0,23	0,74	0,12	0,38
	20% RRR (P=0,003)		↓69% (P<0,001)		↓69% (P<0,001)	
Dabi 150	3,11	3,36	0,30	0,74	0,10	0,38
	NS		↓60% (P<0,001)		↓74% (P<0,001)	
Rivaroxa	3,6	3,4	0,5	0,7	0,26	0,44
	NS		↓33% (P=0,02)		↓42% (P=0,012)	
Apixa	2,13	3,09	0,33	0,80	0,24	0,47
	31% RRR (P<0,001)		↓58% (P<0,001)		↓49% (P<0,001)	

Connolly S et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139
 Patel MR et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 883
 Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 981

Anticoagulação Oral

26

Novos Fármacos Anticoagulantes Características Clínicas das Populações Estudadas

Característica	RE-LY (n=18.113)	ROCKET-AF (n=14.264)	ARISTOTLE (n=18.201)	AVERROES (n=5.599)
Idade média, anos	71,5	73	70	70
Mulher	36,4%	39,7%	35,3%	41,5%
Tipo de FA				
Paroxística	32,8%	17,6%	15,3%	27,0%
AVC/AIT prévio	20,0%	54,8%	19,4%	13,6%
Insuficiência cardíaca	32,0%	62,5%	35,4%	38,9%
Hipertensão	78,9%	90,5%	87,4%	86,4%
Diabetes	23,3%	39,9%	25,0%	19,6%
EAM prévio	16,6%	17,3%	14,2%	N/D
CHADS ₂ , média	2,1	3,5	2,1	2,1
0 ou 1	31,9%	-	34,0%	36,2%
2	35,6%	13,0%	35,8%	35,7%
3 ou mais	32,5%	87,0%	30,2%	28,1%
Terapêutica prévia				
ACO	49,6%	62,4%	57,1%	14,8%
AAS	39,8%	36,5%	30,9%	75,3%

Anticoagulação Oral

27

Eficácia dos Novos Anticoagulantes Orais

	Endpoint 1º (%/ano)		AVC isq. (%/ano)		Morte (%/ano)	
	Novo	Varfarina	Novo	Varfarina	Novo	Varfarina
Dabi 110	1,54	1,71	1,34	1,21	3,75	4,13
	↓10% (P<0,001)		↑11% (P=0,35)		↓9% (P=0,13)	
Dabi 150	1,11	1,71	0,92	1,21	3,64	4,13
	↓35% (P<0,001)*		↓24% (P=0,03)		↓12% (P=0,051)	
Rivaroxa	1,71	2,16	1,62	1,64	4,52	4,91
	↓21% (P<0,001)		↓1% (P=0,916)		↓8% (P=0,152)	
Apixa	1,27	1,60	0,97	1,05	3,52	3,94
	↓21% (P<0,001)*		↓8% (P=0,42)		↓11% (P=0,047)*	

Nos Dts com CHADS₂≥1 ou CHA₂DS₂-VASc≥2, os 3 novos ACO (Dabi, Rivaroxa, Apixa) têm benefício clínico líquido (+) vs AVK, para qualquer risco de hemorragia

* Superioridade

Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875. Patel MR et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 883
Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 981. Banerjee A et al. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584

Anticoagulação Oral

28

Recomendações ESC 2012

I **B**

Nos dts com indicação para ACO, usar novos fármacos se:

- mau controle do INR
- efeitos secundários dos antivitamínicos K
- impossibilidade de vigiar INR

Ila **A**

Na maioria dos dts com indicação para ACO, preferir novos fármacos em vez dos antivitamínicos K, porque têm melhor benefício clínico líquido

Ila - B: Com novos ACO, vigiar função renal 1x/ano, mas 2-3x/ano se IRC moderada

Anticoagulação Oral

29

Alguns aspectos
práticos
importantes

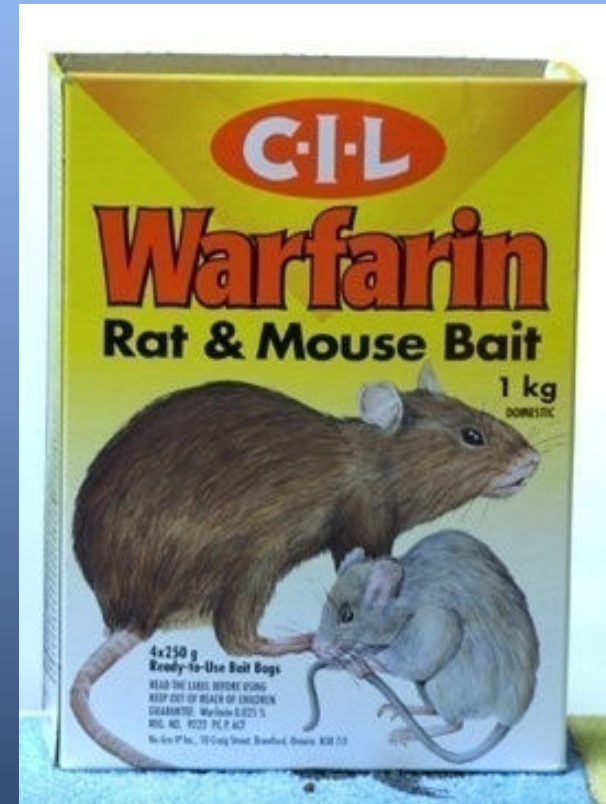
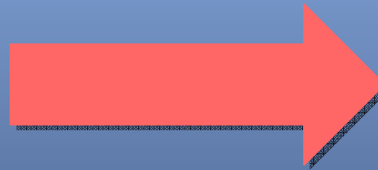
Anticoagulação Oral

30

Descoberta da Varfarina



Coumadin



1921: Karl Paul Link, Wisconsin Alumni Research Fund, doença hemorrágica do trevo doce no gado

Meados 1940s: morte adiada resolve o problema do fenómeno "bait-shy" visto com venenos de acção rápida

Anticoagulação Oral

31

Novos Fármacos Anticoagulantes

	Varfarina	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Pro-fármaco	Não	Sim	Não	Não	Não
Biodispon.	100%	6,5%	60% a 80%	50% a 85%	45%
Início Acção	3-5 dias	2 horas	2-4 horas	3 horas	-
Posologia	Variável, 1x dia	Fixa, 2x dia	Fixa, 1x dia	Fixa, 2x dia	Fixa, 1-2x dia
Semi-vida	40 horas	12-17 horas	7-13 horas	8-14 horas	9-11 horas
Interacções	Múltiplas	Inibidores da gp-P transporte	Inibidores CYP3A4 e gp-P transporte	Inibidores CYP3A4	Inibidores CYP3A4 e gp- P transporte
Elim. Renal	Não	80%	36%	25%	35%

Anticoagulante Ideal: regime posológico simples; eficácia independente das características do doente; sem interacção com fármacos e alimentos; relação dose-resposta previsível; início de acção rápido; sem necessidade de monitorização laboratorial

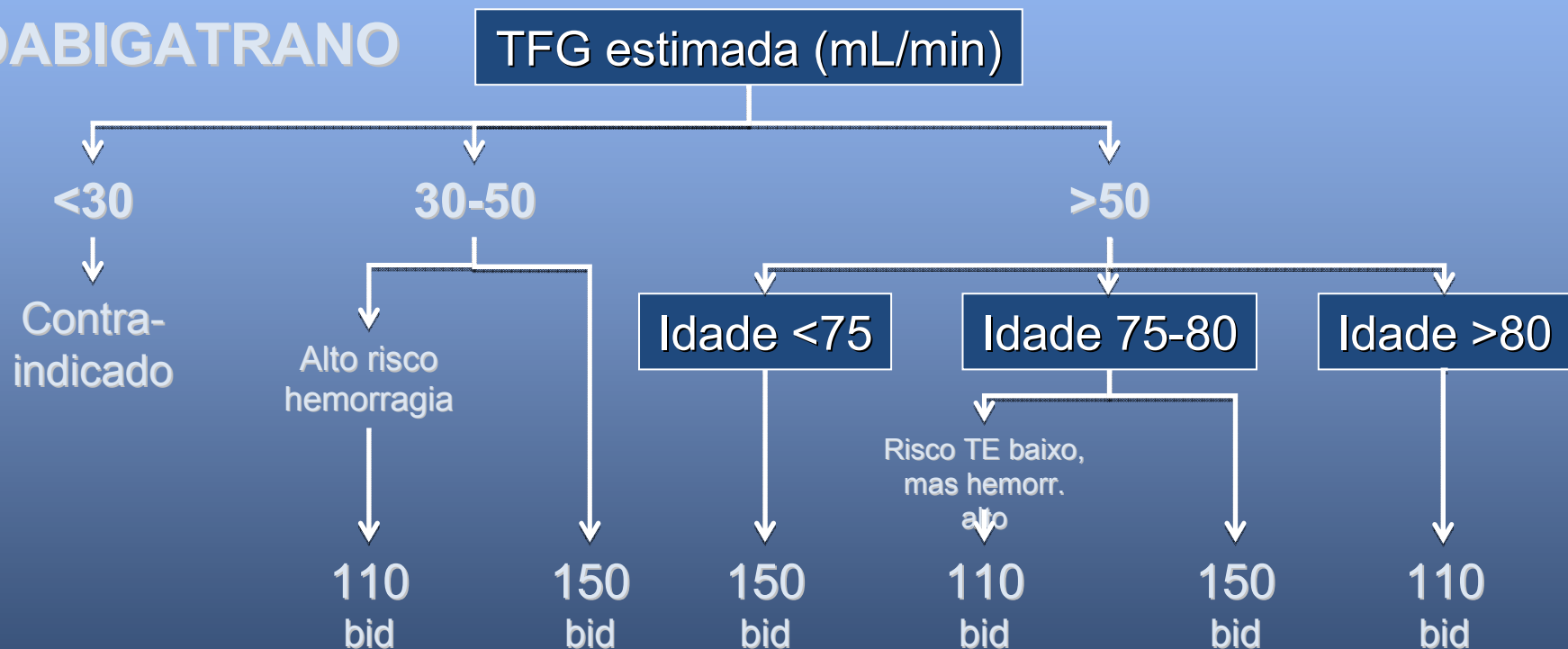
Taxa de descontinuação vs varfarina: maior com Dabi, igual com Rivaro, menor com Apixa

Anticoagulação Oral

32

Recomendações EMEA

DABIGATRANO



RIVAROXABANO 20 mg id; 15 mg id se eTFG 15-49 mL/min

APIXABANO 5 mg bid; 2,5 mg bid se ≥80 anos, ≤60 kg, creat ≥1,5 mg/dl

Novos Paradigmas

33

Anticoagulação Oral na Fibrilhação Auricular não Valvular

Problema

Solução / Novo Paradigma

Falta de diagnóstico

Palpação do pulso

Baixa acuidade do CHADS₂

CHA₂DS₂-VASc

Risco/benefício da ACO

ACO para todos com algum FR

Limitações dos AVK

NOACs

(INR lábil, INR não monitorizado, risco hemorrágico, preferência)

Anticoagulação Oral

34

Abordagem Terapêutica na Hemorragia

- **Suspender o anticoagulante e investigar origem da hemorragia**
- **Manter diurese adequada** (Dabi)
- **Corrigir volemia** (suporte hemodinâmico)
- Medidas de **hemostase** (compressão, cirurgia, etc.)
- **Suporte transfusional** pode estar indicado
 - Concentrado eritrócitário para corrigir anemia
 - PFC para corrigir coagulopatia
 - Plaquetas para corrigir trombocitopenia
- Se estas medidas são insuficientes (hemorragia não controlada), ponderar **reversão da anticoagulação**
 - **Dabi**: CCP, r-FVIIa; dialisável (baixa ligação às proteínas - 35%)
 - **Rivaro**: CCP, r-FVIIa; não dialisável (elevada ligação às proteínas)
- **Sobredosagem**: carvão activado nas 1^{as} 2h após toma

Anticoagulação Oral

35

Switch de Anticoagulante, Omissão de Dose e Cirurgia

DABIGATRANO

Dabi→AVK

TFG ≥ 50 : iniciar AVK 3 d antes d/c Dabi

TFG 30-49: iniciar AVK 2 d pré d/c Dabi

AVK→Dabi

Iniciar Dabi quando INR $< 2,0$

Omissão de dose

Pode ser tomada até 6 h antes da próxima dose; após esse período, não tomar; nunca duplicar dose

Procedimento invasivo / Cirurgia

TFG ≥ 80 : parar Dabi 24 h antes (2 d se cirurgia major ou ↑risco hemorrágico)

TFG 50-79: parar Dabi 1-2 d antes (2-3 d se cirurgia major ou ↑risco hemorrágico)

TFG 30-49: parar Dabi 2-3 d antes (4 d se cirurgia major ou ↑risco hemorrágico)

RIVAROXABANO

Rivaro→AVK

Coadministrar até INR $\geq 2,0$; não vigiar INR nos 1ºs 2 d; a partir do 3º d, medir INR imediatamente antes da próxima toma de Rivaro

AVK→Rivaro

Iniciar Rivaro quando INR $\leq 3,0$

Omissão de dose

Tomar logo que possível; manter normalidade no dia seguinte; nunca duplicar dose

Procedimento invasivo / Cirurgia

Parar Rivaro ≥ 24 h antes

Anticoagulação Oral

36

Reversão do Efeito Anticoagulante

VKA	Dabigatran	Rivaroxaban
▪ Vit K iv ▪ Plasma fresco congelado – reverte em 12-32h; risco de sobrecarga de volume ▪ Concentrado de complexo da protrombina (II, VII, IX, X) – reverte em 15 min após infusão de 10 min a 1h; coadministrar vit K para evitar subida 2ª do INR ▪ r-FVIIa – opção cara	▪ Plasma fresco congelado ▪ Concentrado complexo da protrombina ▪ FEIBA (fVIII inhibitor bypass activity) – protrombin, Xa e outros; síntese de trombina normaliza em 8-12 h ▪ r-FVIIa – reverte apenas parcialmente ▪ Hemodiálise – casos excepcionais	▪ Concentrado de complexo da protrombina ▪ FEIBA (fVIII inhibitor bypass activity) ▪ r-FVIIa ▪ Inibidor específico GLAless-FXa – Xa sem ácido glutâmico, logo inativo; decorrem estudos

Anticoagulação Oral

37

Interações Medicamentosas com os Novos Fármacos

- **Inibidores potentes da gp-P: ↑Dabi, ↑Rivaró**
 - Verapamilo: reduzir Dabi para 110 mg bid e tomar ao mesmo tempo
 - Cetoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol e tacrolímus são contraindicados com Dabi
 - Cuidado na coadministração de Dabi e amiodarona ou quinidina
- **Indutores da gp-P: ↓Dabi**
 - Evitar co-administração de rifampicina, carbamazepina, hipericão, fenitoína
- **Inibidores potentes do CYP3A4: ↑Rivaró**
 - Nenhuma interação clinicamente relevante
- **Indutores potentes do CYP3A4: ↓Rivaró**
 - Cuidado na coadministração de Rivaró e fenitoína, carbamazepina, fenobarbital
- Não se recomenda co-administração de Dabi nem de Rivaró com dronaderona (falta de dados) ou inibidores da protease (inibidores/indutores da gp-P)

Anticoagulação Oral

38

Monitorização Laboratorial

- **Novos ACO alteram testes de rotina**, mas sem conseguir reflectir os níveis circulantes e a actividade funcional. Em média
 - Dabit: aumenta 2x o aPTT e 1,2x o TP
 - Rivaro: aumenta 1,5x o aPTT e o TP
- **Dabigatran**
 - ↓DD pode prever resposta clínica
 - aPTT >2x pode identificar risco hemorrágico
 - TT (tempo de trombina) - Hemoclot® (>65 s no vale implica risco hemo.)
- **Rivaroxaban**
 - Anti-Xa cromogénico

Falta demonstrar correlação entre resultados dos testes e eventos clínicos graves!

Samama MM et al. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 761

Freyburger G et al. *Thromb Res* 2011; 127: 457

Huisman MV et al. *Thromb Haemost* 2012; 107: epub ahead of print