



Prevenção secundária de AVC em pacientes com FANV

Dra. Marianna Andrade



FANV, prevenção de acidente vascular cerebral em adultos com fibrilação atrial não valvar e um ou mais fatores de risco.



Dra. Marianna Deway Andrade Dracoulakis
CRM-BA 24638

- ◆ Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)
- ◆ Coordenadora do serviço de Cardiologia do Hospital da Bahia - Salvador, BA

A fibrilação atrial (FA) é, reconhecidamente, a arritmia mais comum na prática clínica. Estima-se que até um quarto da população com idade superior a 40 anos seja portadora de FA¹ e essa prevalência aumenta proporcionalmente com a idade. Os pacientes portadores de FA têm risco cerca de cinco vezes maior de acidente vascular cerebral (AVC)² e duas vezes maior de morte, além de significativa piora na qualidade de vida.

Sendo assim, o tratamento da FA está apoiado em dois grandes pilares: medidas para controle de sintomas com melhora no bem-estar geral e medidas para redução de mortalidade. Na intercessão desses dois pilares, está a prevenção do AVC, com impacto tanto na qualidade de vida quanto na sobrevida. Desse modo, todo paciente portador de FA não valvar (FANV) deve ter o seu risco tromboembólico avaliado e idealmente calculado por meio de escores validados como o CHA₂DS₂VASc. Registros populacionais apontam que mais de 80%

dos pacientes são classificados como com alto risco tromboembólico pelo critério CHA₂DS₂VASc já no momento do primeiro diagnóstico da FANV.¹ Para esses indivíduos, as principais diretrizes³ têm recomendação classe I, com nível de evidência A, para o uso da terapia anticoagulante oral contínua com o objetivo de reduzir o risco de AVC.

Apesar do reconhecido papel dos antagonistas de vitamina K na redução expressiva do risco de AVC nessa população com FANV, inúmeras dificuldades relacionadas à faixa terapêutica estreita, necessidade de monitorização frequente e interação com diversas substâncias limitam o seu uso na prática clínica. Felizmente, nos últimos 10 anos, surgiram os anticoagulantes orais diretos (DOACs, *direct oral anticoagulants*), cujo uso atualmente está consolidado como primeira escolha para pacientes com FANV considerados elegíveis. Os DOACs são pelo menos tão eficientes quanto a varfarina e indubitavelmente mais seguros (em todos os ensaios clínicos⁴⁻⁷ apresentados verificou-se redução expressiva de

AVC hemorrágico), além de possuírem vantagens práticas relacionadas ao seu uso.

Portadores de FANV e AVC prévio: um grupo especial

No subgrupo de pacientes com FANV e história prévia de AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT), o risco de um novo evento isquêmico cerebral pode ser até 2,5 vezes maior do que nos pacientes em prevenção primária.⁸ As complicações hemorrágicas também são mais frequentes nesse grupo diferenciado de risco.

Estudos mais antigos, comparando a varfarina com placebo, já demonstravam a superioridade da varfarina na redução de cerca de dois terços do risco de novo AVC em pacientes com história prévia, porém acompanhada de aumento do risco hemorrágico.⁹⁻¹⁰

Mais recentemente, todos os ensaios clínicos pivotais (RE-LY⁴, ARISTOTLE⁵, ROCKET AF⁶ e ENGAGE-AF⁷) que compararam os seus respectivos DOACs com a varfarina em pacientes com FANV, fizeram análises pré-especificadas de subgrupos com e sem história prévia

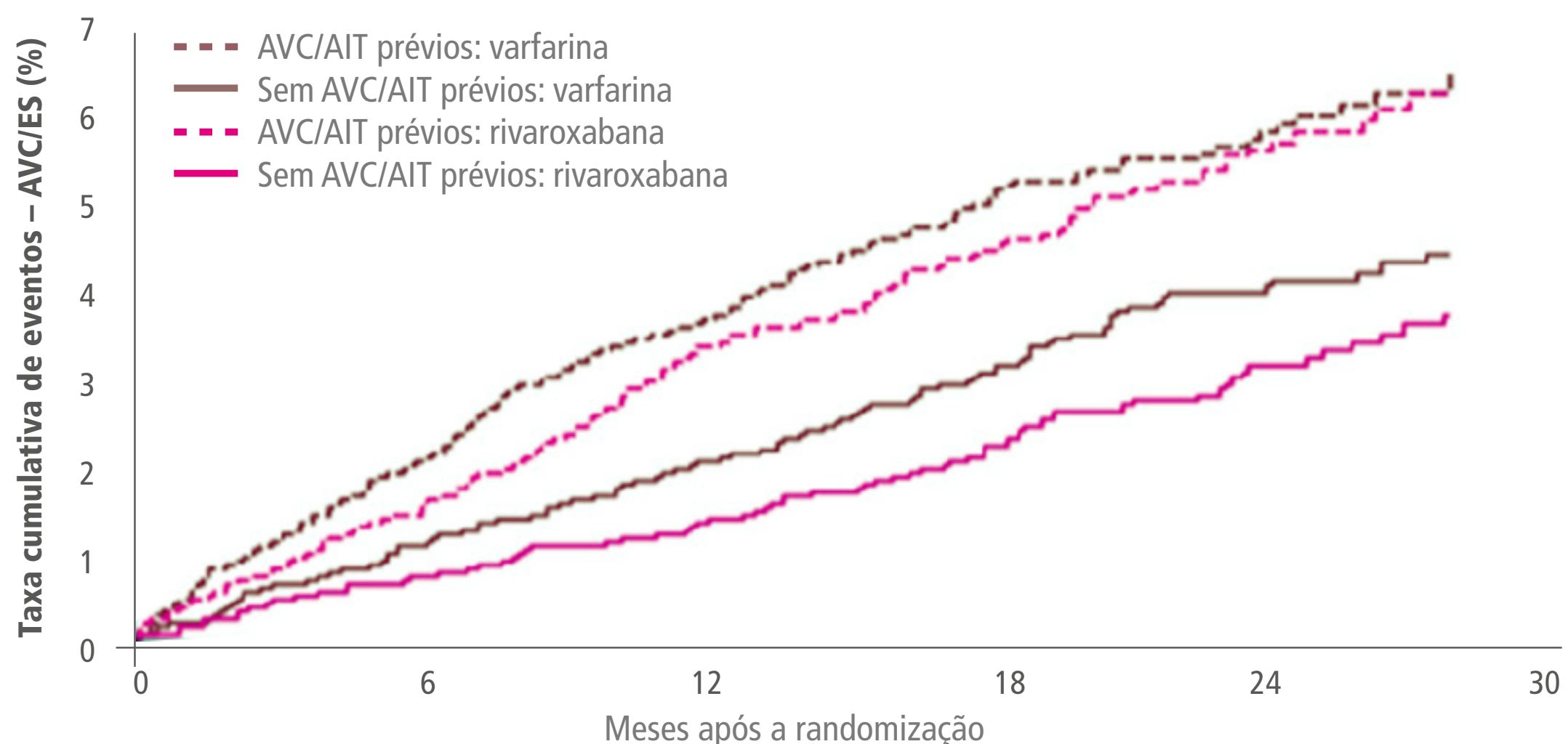
de AVC ou AIT.¹¹⁻¹⁴ **Nessas análises de interação, os efeitos do tratamento em pacientes com AVC prévio foram consistentes com os dos pacientes sem AVC e AIT prévios e com a população global dos estudos: os DOACs testados foram tão eficientes quanto a varfarina na redução de AVC e mais seguros, com redução expressiva do risco de AVC hemorrágico.**

Em uma metanálise¹⁵ publicada em 2017, incluindo 20.500 pacientes com história prévia de AVC/AIT desses 4 estudos descritos, o uso de DOAC, em comparação ao da varfarina, reduziu significativamente a incidência de qualquer AVC, AVC ou embolização sistêmica, AVC hemorrágico e sangramento intracraniano no período que variou de 1,8 ano a 2,8 anos.

Vale ressaltar que em relação aos demais estudos, o ROCKET AF (rivaroxabana *versus* varfarina em 14.264 pacientes com FANV e alto risco tromboembólico) incluiu um percentual significativamente

maior de indivíduos com AIT ou AVC prévios, representando 52% da população total estudada (nos demais estudos os percentuais foram: RE-LY 19%, ARISTOTLE 19% e ENGAGE 28%). O subgrupo de 7.468 pacientes com AVC/AIT prévios incluídos no ROCKET AF tinha uma idade média de 71 anos e CHADS₂ de 4, com tempo médio do AIT/AVC prévios de 551 dias para a randomização.¹² Quando comparado ao grupo sem AVC prévio, esse subgrupo apresentou maior incidência de novo AVC e embolização sistêmica (*Figura 1*), mas menor incidência de sangramento maior. Importante ressaltar que o efeito da rivaroxabana nos desfechos de eficácia e segurança foi similar ao do grupo total. **Essas análises permitem a generalização das recomendações do uso de rivaroxabana na prevenção secundária de AVC em pacientes com FANV.**

Figura 1. Curva de sobrevida de *Kaplan-Meier*: tempo para o 1º evento – análise subgrupo do ROCKET AF



Adaptada de Hankey GJ et al, 2012.¹²

Considerações finais

Os pacientes com FANV classificados como portadores de alto risco tromboembólico, incluindo aqueles com história prévia de AVC ou AIT, têm indicação formal para terapia anticoagulante oral contínua.

Atualmente, a primeira linha de tratamento nesses pacientes elegíveis são os DOACs.

Os dados aqui apresentados reforçam o benefício dos DOACs no subgrupo especial de alto risco formado pelos pacientes com AVC ou AIT prévios.

REFERÊNCIAS: **1.**Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al; GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8(5):e63479. **2.**Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med*. 2014;7:441-448. **3.** Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. **4.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51. **5.** Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92. **6.** Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91. **7.** Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104. **8.** Stroke in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546–54. **9.** Morocutti C, Amabile G, Fattanpposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atrial) Investigators. *Stroke*. 1997;28(5):1015–21. **10.** Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 1995;CD000185. **11.** Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: findings from ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48). *Stroke*. 2016;47(8):2075–82. **12.** Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):315–22. **13.** Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1157–63. **14.** Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):503–11. **15.** Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017;12(6):589-96.

XARELTO®: Rivaroxabana 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg. REG. MS 1.7056.0048. INDICAÇÕES: Xarelto® 10 mg, 15 mg e 20 mg: Prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvar (FANV). Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de TVP e embolia pulmonar (EP) recorrentes após TVP aguda, em adultos. Tratamento de EP e prevenção de EP e TVP recorrentes, em adultos. Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril. Xarelto® 2,5 mg, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg: Prevenção de eventos aterotrombóticos (AVC, infarto do miocárdio e morte cardiovascular) em pacientes adultos com doença arterial coronariana (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática em alto risco de eventos isquêmicos. CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente; sangramento ativo clinicamente significativo; doença hepática associada à coagulopatia; gravidez e lactação. Tratamento concomitante de DAC/DAP com AAS em pacientes com AVC hemorrágico ou lacunar prévio ou qualquer AVC dentro de um mês. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Xarelto® não é recomendado para trombopprofilaxia em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcater (TAVR). Válvulas cardíacas prostéticas. Xarelto® 2,5 mg duas vezes ao dia não é indicado em associação com terapia antiplaquetária dupla. Deve ser interrompido antes de intervenção ou cirurgia. Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com persistência tripla positiva. Comprometimento renal grave (ClCr <15 ml/min). Tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores das proteases do HIV, potentes inibidores do CYP3A4 e da gp-p. USO COM CAUTELA: Pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min) ou grave (ClCr < 30-15 mL/min); recebendo medicações concomitantes que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma em pacientes tratados, como inibidores potentes do CYP3A4; risco elevado de sangramento, doença gastrointestinal ulcerativa; monitoramento clínico de acordo com as práticas de anticoagulação é recomendado durante todo o período de tratamento. Anestesia neuraxial (epidural/espinal). Pacientes com peso corporal baixo (\leq 60 kg) quando coadministrado com AAS. EVENTOS ADVERSOS: anemia, tontura, cefaléia, síncope, hemorragia ocular, taquicardia, hipotensão, hematoma, epistaxe, hemorragia do trato gastrointestinal e dores abdominais, dispepsia, náusea, constipação, diarreia, vômito, prurido, erupção cutânea, equimose, dor em extremidades, hemorragia do trato urogenital, febre, edema periférico, força e energia em geral reduzidas, elevação das transaminases, hemorragia pós-procedimento, contusão. POSOLOGIA: Prevenção de AVC em FANV: 20 mg uma vez ao dia. Pacientes com disfunção renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min) ou grave (ClCr < 30-15 mL/min): 15 mg uma vez ao dia. Pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) com colocação de stent: 15 mg de Xarelto® uma vez ao dia (ou 10 mg de Xarelto® uma vez ao dia, se insuficiência renal moderada {ClCr < 50-30 mL/min}) associado a um inibidor de P2Y12 por no máximo 12 meses após a ICP com colocação de stent. Tratamento do TEV: o tratamento inicial de TVP e EP agudas é de 15 mg duas vezes ao dia para as três primeiras semanas, seguido por 20 mg uma vez ao dia. Após pelo menos 6 meses, 10 ou 20 mg uma vez ao dia, com base em uma avaliação de risco individual. Xarelto® 15 e 20 mg devem ser ingeridos com alimentos. Profilaxia de TEV após artroplastia de quadril (ATQ) e joelho (ATJ): 10 mg uma vez ao dia, com ou sem alimento. Os pacientes devem ser tratados por 5 semanas após ATQ ou por duas semanas após ATJ. A dose inicial deve ser tomada 6 a 10 horas após a cirurgia, contanto que tenha sido estabelecida a hemostasia. Xarelto® 2,5 mg 2 vezes ao dia pode ser tomado com ou sem alimentos. Produto medicinal sujeito a prescrição médica (CÓD: XAR 2020-07-02-175). Para informações completas, vide bula do produto (VE0320-CCDS14p, VE0219-CCDS11 e VE0319-CCDS14).

CONTRAINDICAÇÃO: DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA À COAGULOPATIA. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: ANTIMICÓTICO AZÓLICO DE USO SISTÊMICO.

ESSA MENSAGEM NÃO DEVE SER COMPARTILHADA POR SE DESTINAR SOMENTE A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER OU DISPENSAR MEDICAMENTOS. CASO QUEIRA CANCELAR O ENVIO DESTA COMUNICADO, INFORME PELO E-MAIL PRIVACYBR@BAYER.COM.

PP-XAR-BR-0413-1
CUD522/32020

