



## Hipocoagulação oral Pós Síndrome Coronário Agudo: Há Lugar para os Anticoagulantes Oraís não - Antagonistas da Vitamina K ?

Catarina Gomes <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Assistente Hospitalar, Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António  
catarinagomes79@gmail.com

### Resumo

Apesar dos avanços significativos na gestão do síndrome coronário agudo, nomeadamente uma estratégia invasiva precoce e a utilização de dupla antiagregação plaquetária, os doentes continuam em risco de novos eventos cardiovasculares. Há evidência de que eventos isquémicos recorrentes são pelo menos parcialmente atribuídos à ativação persistente do sistema de coagulação. Estudos prévios com antagonistas da vitamina K demonstraram benefício na prevenção desses eventos, mas pelo risco hemorrágico elevado e a complexidade do tratamento com estes fármacos, não são utilizados

com esta indicação na prática clínica. O aparecimento dos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, com a sua maior facilidade de uso, levou a um recrudescimento do tema e à realização de vários estudos sobre a sua utilização na prevenção secundária do síndrome coronário agudo. Contudo, apesar de alguns resultados promissores, mais estudos são necessários para clarificar o tema.

### Palavras Chave

Síndrome coronário agudo, anticoagulantes orais, terapêutica antiplaquetária

## INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos países industrializados e, até 2020, é expectável que o seja nos restantes países. [1] A doença cardíaca isquémica, com as suas múltiplas apresentações clínicas, é a manifestação mais prevalente, encontrando-se associada a elevada mortalidade e morbilidade. [2]

Apesar dos grandes avanços nas estratégias terapêuticas, nomeadamente a revascularização coronária e os antiagregantes plaquetários mais potentes, após um síndrome coronário agudo (SCA) os doentes mantêm-se em risco de eventos isquémicos recorrentes. Este risco encontra-se parcialmente relacionado com a ativação persistente do sistema da coagulação [3]. Por isso, tem havido cada vez mais interesse em avaliar o papel dos anticoagulantes orais após um SCA.

Os antagonistas da vitamina K (AVK) mostraram prevenir eventos isquémicos recorrentes após SCA, tanto em monoterapia como em combinação com a aspirina, mas com aumento substancial de hemorragias. [4,5] A evidência em relação à eficácia e segurança da combinação de dupla antiagregação plaquetária e hipocoagulação oral com AVK é limitada, mas registos indicam um elevado risco de hemorragias major. [6] Para além disso, estes fármacos apresentam limitações importantes, nomeadamente uma janela terapêutica estreita, interações com a dieta e necessidade de controlo terapêutico regular.

Nos últimos anos surgiram novos anticoagulantes orais não AVK, sendo que alguns foram investigados para a prevenção secundária do SCA.

## OS ANTICOAGULANTES ORAIS NÃO AVK

Os anticoagulantes orais não AVK são inibidores diretos do FXa e inibidores diretos da trombina e apresentam várias vantagens em relação aos AVK, nomeadamente um perfil farmacocinético e farmacodinâmico previsível, não requerendo controlo terapêutico regular.

Alguns destes fármacos encontram-se já aprovados para uso clínico em múltiplas indicações tromboembólicas, nomeadamente para prevenção dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) na fibrilação auricular (FA). [7,8,9,10]

O ximelagatran foi o primeiro inibidor direto da trombina estudado na prevenção secundária do SCA. O estudo ESTEEM [11] mostrou uma redução do risco combinado de morte, enfarte agudo do miocárdio e AVC na associação de ximelagatran com aspirina, contudo este fármaco foi retirado do mercado por hepatotoxicidade.

## ESTUDOS CLÍNICOS

### Dabigatran

O estudo RE-DEEM [12] foi um estudo randomizado de fase II, com 1861 doentes. O objetivo primário do estudo era avaliar a segurança do fármaco - eventos hemorrágicos major ou não major mas clinicamente significativos. Os doentes receberam dabigatran na dose de 50 a 150mg bid ou placebo, para além de dupla antiagregação com aspirina e clopidogrel, durante 6 meses após o SCA.

O dabigatran demonstrou um aumento dependente da dose no risco de hemorragias, sem um efeito nos endpoints isquémicos cardiovasculares (morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal e AVC), pelo que não foi iniciado um estudo de fase III.

### Apixabano

O APPRAISE [13] foi um estudo de fase II para exploração de doses, em que 1715 doentes foram randomizados para doses de 2.5mg bid, 10mg od, 10mg bid, 20mg od ou placebo, durante 6 meses após o SCA. Os doentes encontravam-se sob dupla antiagregação com aspirina e clopidogrel ou apenas com aspirina. As duas doses mais elevadas foram suspensas prematuramente devido a um aumento excessivo de hemorragias. O estudo demonstrou um aumento relacionado com a dose de hemorragias mas também sugeriu uma diminuição dos eventos isquémicos. Perante estes resultados, a dose de 10mg/dia foi selecionada para o estudo de fase III (APPRAISE 2).

No APPRAISE 2 [14], 7392 doentes foram randomizados para apixabano 5mg bid ou placebo (para além de dupla antiagregação com aspirina e clopidogrel ou apenas aspirina). Não se verificou benefício no endpoint primário de eficácia (morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio ou AVC) e houve um aumento de hemorragias major (especialmente intracranianas) significativo, pelo que o estudo foi terminado precocemente.

### Rivaroxabano

O estudo de fase II ATLAS ACS TIMI 46 [15], avaliou quatro doses de rivaroxabano (dose diária total de 5, 10, 15 e 20mg, divididas em uma ou duas tomas) numa população de 3491 doentes após SCA. Durante um período de 6 meses, o rivaroxabano em combinação com um antiagregante (aspirina) ou dupla antiagregação plaquetária (aspirina e clopidogrel), reduziu o endpoint primário de eficácia (morte, enfarte agudo do miocárdio ou AVC), apesar

de um aumento dependente da dose no número de hemorragias. Desta forma, baseado num perfil risco/benefício favorável, as duas doses mais baixas foram selecionadas para um estudo de fase III (ATLAS ACS 2 TIMI 51).

No ATLAS ACS 2 TIMI 51 [16], 15526 doentes após SCA foram randomizados 1:1:1 para placebo, rivaroxabano 2.5mg bid ou 5mg bid. Doentes com hemorragia gastrointestinal prévia, AVC isquémico prévio e disfunção renal grave, foram excluídos do grupo com dose de rivaroxabano mais elevada. A duração média de tratamento foi de 13.1 meses. O rivaroxabano (dados combinados das duas doses), comparado com o placebo, reduziu significativamente o endpoint de eficácia primário combinado: morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio ou AVC (8.9% versus 10.7%; HR:0.84;  $p = 0.08$ ). Apenas a dose de 2.5mg mostrou benefício na sobrevida, com reduções significativas na morte de causas cardiovasculares (2.7% versus 4.1%;  $p = 0.002$ ) e morte de todas as causas (2.9% versus 4.5%;  $p = 0.002$ ). As duas doses combinadas aumentaram as hemorragias major (2.1% versus 0.6%; HR:3.96;  $p < 0.001$ ), sem um aumento significativo de hemorragias fatais (0.3% versus 0.2%; HR:1.19;  $p = 0.66$ ). A dose de 2.5mg bid apresentou numericamente menos eventos hemorrágicos major (1.8% versus 2.4%), o que pode parcialmente explicar a redução da mortalidade observada com esta dose, mas não com a dose de 5mg.

### Os estudos na prática clínica

O apixabano e o rivaroxabano são inibidores diretos do FXa portanto, a inconsistência de resultados do APPRAISE 2 e do ATLAS ACS 2 TIMI 51, pode estar relacionada com diferenças no desenho dos estudos e nas doses dos fármacos utilizados. [17] Efetivamente, o APPRAISE 2 incluía doentes com risco hemorrágico bastante elevado, nomeadamente doentes com doença cerebrovascular ou disfunção renal grave, sendo essa população excluída no ATLAS ACS 2 TIMI 51. Por outro lado, a dose de rivaroxabano utilizada no ATLAS ACS 2 TIMI 51 foi inferior à dose utilizada na prevenção do AVC na FA, enquanto que, no APPRAISE 2 a dose utilizada foi a mesma da prevenção do AVC na FA.

Atualmente, o rivaroxabano 2.5mg bid encontra-se aprovado na Europa (mas não nos Estados Unidos da América) para a prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com SCA, em combinação com a aspirina ou com aspirina e clopidogrel. [18]

Contudo, de acordo com as guidelines europeias de SCA actuais<sup>2</sup>, o prasugrel ou o ticagrelor são os antiagregantes plaquetários de eleição, em combinação com a aspirina. Ainda não está estudado

se baixas doses dos anticoagulantes orais não AVK aumentam o benefício e/ou são toleráveis juntamente com esta terapêutica antiagregante. Como tal, os resultados dos estudos atrás descritos podem não levar a grandes alterações na prática clínica.

### CONCLUSÃO

Os anticoagulantes orais não AVK têm já o seu papel comprovado em múltiplas indicações clínicas. Na prevenção secundária de eventos isquémicos recorrentes após SCA, e considerando os novos antiagregantes plaquetários utilizados, estudos complementares são necessários para identificar a combinação de agentes antitrombóticos que providenciem a maior redução dos eventos tromboticos com o menor risco hemorrágico.

### REFERENCES

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1498–1504.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syn-dromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999–3054.
3. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagula-tion mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circula-tion*. 1994;90(1):61–68.
4. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–974.
5. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109–113.
6. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–1974.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139–51.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883–91.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldson M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban

- versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365: 981–992.
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
  11. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, Bylock A. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789–797.
  12. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781–2789.
  13. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877–2885.
  14. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Gerales M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365: 699–708.
  15. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
  16. Gibson CM, Mega JL, Burton P, Goto S, Verheugt F, Bode C, Plotnikov A, Sun X, Cook-Bruns N, Braunwald E. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;161:815–821.
  17. Shivu G, Ossei-Gerning N. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome event: integration of trial findings into clinical practice. *Vascular Health and Risk Management* 2014;10:291-302.
  18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of Opinion (Post Authorisation): Xarelto, rivaroxaban. London, UK: European Medicines Agency; 2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000944/WC500140679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document_library/Summary_of_opinion/human/000944/WC500140679.pdf).