

AVERROES Trial

Antônio Carlos Sobral Sousa^{1,2}

Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital e Fundação São Lucas¹, Aracaju - SE; Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe², São Cristóvão - SE- Brasil.

A fibrilação atrial (FA) constitui a mais frequente arritmia cardíaca sustentada, ocorrendo em 1-2% da população geral. Sua prevalência aumenta com a idade, variando de < 0,5% aos 40-50 anos, até 5-15% aos 80 anos. Estima-se que a prevalência da FA vai dobrar nos próximos 50 anos, decorrente do envelhecimento populacional.

Na FA, a perda da função mecânica atrial e a dilatação desta câmara predis põem à formação de trombo, particularmente no apêndice atrial esquerdo, contribuindo, portanto, para a ocorrência de tromboembolismo e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). Na maioria dos pacientes verifica-se progressão inexorável da FA para as apresentações persistente ou permanente. Esta arritmia aumenta em cinco vezes o risco de AVCI que, geralmente, apresenta alta taxa de morbimortalidade. Os principais fatores de risco para eventos embólicos são: a) AVCI, ataque isquêmico transitório ou tromboembolismo prévios; b) idoso; c) hipertensão arterial sistêmica (HAS); d) diabetes Mellitus (DM) e, e) doença cardíaca estrutural, sobretudo com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) de grau moderado a importante. Todavia, muitos pacientes são assintomáticos, dificultando o diagnóstico e a adesão ao tratamento.

Numerosos estudos clínicos falharam em demonstrar algum valor da estratégia que visa à manutenção do ritmo sinusal comparativamente ao controle da frequência cardíaca (FC) em portadores de FA. Portanto a prevenção das complicações relacionadas a esta arritmia se fundamenta na terapia antitrombótica, no controle da FC, e na terapia adequada das doenças cardíacas concomitantes.

Em seis estudos randomizados envolvendo 2.900 portadores de FA, publicados antes de 1999, a terapia com doses ajustadas do anticoagulante oral warfarina reduziu o risco de acidente vascular cerebral (AVC) ou embolia sistêmica em 62% [intervalo de confiança (IC) de 95% (48-72%)], comparativamente ao placebo. Por outro lado, em uma meta-análise de também seis estudos e 3119 participantes, aspirina comparada a placebo reduziu o risco de embolização sistêmica ou cerebral em apenas 22% (IC 95%, 2-38%). Vale

ressaltar, também, que a warfarina foi superior à combinação de aspirina (75-100 mg/dia) e clopidogrel (75 mg/dia) na prevenção de eventos vasculares.

Com base nos resultados destes estudos, as diretrizes atuais recomendam a terapia antitrombótica para pacientes com FA de acordo com a presença de fatores de risco para AVC ou embolia sistêmica, avaliados pelos escores CHADS₂ (C = insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção sistólica do VE; H = HAS; A = idade > 75 anos; D = DM; S₂ = AVC) ou CHA₂DS₂-VASc (V = doença vascular; A = idade 65-74 anos; Sc = sexo feminino). Aqueles com escore zero devem receber aspirina na dose de 75-325 mg/dia; quando o escore for igual a um, pode ser utilizada aspirina ou warfarina em doses ajustadas e quando for ≥ dois recomenda-se a utilização de warfarina.

Na prática cotidiana, o manuseio deste tipo de anticoagulante oral (tipo antivitamina K) é um desafio devido ao risco de sangramento, sobretudo em idosos, e a propriedades inerentes a estas drogas, tais como: início de ação lento, causando overlap com anticoagulantes venosos, ocorrência de variações genéticas do metabolismo, requerendo ajustes de dose, interação múltipla com drogas e alimentos, além de meta terapêutica estreita, impondo controle frequente da anticoagulação. Tais limitações contribuem para que pelo menos um terço dos pacientes, com FA e risco de AVC, não inicie a warfarina ou abandone o tratamento imediatamente após o seu início.

Novos anticoagulantes orais estão sendo disponibilizados para utilização clínica que atuam inibindo, diretamente, a trombina (dabigatran) ou o fator Xa (rivaroxaban, apixaban). Estas drogas sofrem menos interação medicamentosa e de dieta além de apresentarem perfil farmacocinético mais previsível que a warfarina, portanto, produzindo menos variação individual de ação.

O estudo "Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment (AVERROES), apresentado, preliminarmente, no Congresso Europeu de Cardiologia de 2010 e publicado no New England Journal of

Correspondência: Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa.

Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas - Av. Coronel Stanley Silveira, nº 73, sala 210, CEP 49015-400, São José, Aracaju - SE - Brasil

E-mail: acssousa@terra.com.br

Artigo Comentado

Medicine (NEJM) em 2011, foi designado para testar a eficácia e a segurança do apixaban (5mg duas vezes / dia, sem controle da anticoagulação), comparado à aspirina (81 a 324 mg / dia), em 5.599 portadores de FA e risco aumentado de AVC, nos quais o uso da warfarina foi considerado inadequado ou indesejado. Trata-se de situação rotineira na prática cotidiana, na qual, frequentemente, se faz a opção da utilização da aspirina! Este ensaio clínico, aleatorizado e duplo cego, iniciado em 2007 e com período de seguimento médio de 1,1 anos, foi financiado pela Bristol-Myers Squibb e Pfizer sob o gerenciamento da Population Health Research Institute e a Mc-Master University de Hamilton-CA.

O comitê de monitorização de dados e segurança recomendou o término prematuro do estudo em decorrência da evidente redução (55%) de AVC ou embolização sistêmica, objetivo primário de estudo, favorável ao apixaban (1,6 vs. 3,7%/ano) com hazard ratio 0,45 (IC 95% 0,32-0,62; $P < 0,001$), com sangramento maior similar nos dois grupos (1,4 vs. 1,2%/ano, hazard ratio 1,13; IC 95% 0,74-1,75; $P = 0,57$). A taxa de mortalidade foi 3,5%/ano para o grupo do apixaban e 4,4%/ano para o da warfarina (hazard ratio 0,79; IC 95% 0,62- 1,02; $P = 0,07$). O risco de hospitalização por causa cardiovascular foi reduzido com apixaban quando comparado com aspirina (12,6% por ano vs. 21,5% por ano, $P < 0,001$).

Para que a comparação entre as duas formas de terapia seja inquestionável, é importante assegurar que pacientes randomizados para o uso de warfarina recebam tratamento efetivo. Variáveis básicas no manuseio destes pacientes são: o tempo na meta terapêutica que se constitui em indicador de qualidade de controle da anticoagulação e a proporção de pacientes que descontinuam o tratamento.

Como se trata de um estudo “positivo”, já que se constatou diferença entre as formas de tratamento, é importante observarmos se esta ocorreu por acaso (erro tipo I); para tal verificamos o valor de P , que neste caso ($< 0,001$) atesta a significância do resultado, uma vez que é baixa a probabilidade deste erro. Os investigadores estimaram que fosse necessário um total de 5.600 pacientes e 226 eventos primários para que o estudo tivesse 90% de poder estatístico para detectar uma redução relativa de 35% de AVC ou embolia sistêmica com apixaban comparado com aspirina, assumindo a ocorrência 3,3% de eventos/ano. Foram aleatorizados 5.599 portadores de FA, todavia o estudo foi interrompido prematuramente com a ocorrência de apenas 114 eventos em decorrência do observado pré-especificado benefício, em favor do apixaban, excedendo quatro desvios padrão.

Vale destacar os seguintes pontos “fortes” do estudo AVERROES: a) o seu desenho: aleatorizado, duplo-cego e duplo-dummy; b) o controle das variáveis de confusão já que os grupos eram homogêneos quanto às características basais dos pacientes; c) a análise dos dados foi realizada por intenção de tratar para evitar-se o viés de interpretação; d) o desfecho primário (redução de AVC ou embolização sistêmica) pré-especificado; e) baixa taxa de descontinuação das drogas investigadas: 17,9%/ano no grupo do apixaban e 20,5%/ano no grupo da aspirina.

Ressalta-se, todavia, que a investigação foi terminada precocemente, com apenas 1,1 ano de duração; considerando-se a cronicidade da FA e, portanto, a necessidade de anticoagulação contínua, o tempo de observação da nova droga foi relativamente curto quanto à sua proteção e, sobretudo, quanto aos efeitos colaterais, merecendo destaque o sangramento. O estudo APPRAISE-2 publicado no NEJM em 2011, que testou o apixaban comparativamente ao placebo, na mesma dose usada no AVERROES, em portadores de síndrome coronariana aguda, foi também interrompido precocemente por aumento de sangramento maior, sem redução significativa de eventos isquêmicos recorrentes. Por outro lado, o Trial ARISTOTELE também publicado no NEJM em 2011, que comparou o apixaban vs. warfarina durante um tempo médio de 1,8 ano em portadores de FA e um FR adicional para AVC demonstrou superioridade do apixaban na redução de AVC ou embolização sistêmica com menor taxa de sangramento que a warfarina.

Outra crítica que pode ser feita ao estudo é o modo subjetivo, portanto variável, da caracterização do uso “inapropriado” da warfarina, que se constituía em critério de inclusão; na vasta maioria dos pacientes arrolados a decisão foi do médico assistente, podendo ser modificável por outras intervenções. Em 15% dos casos, a única razão para a não utilização do antivitamina K foi a recusa por parte dos pacientes. Esta situação é fortemente influenciada pela habilidade do médico em conscientizar o paciente da importância da terapia na prevenção de eventos embólicos.

Transportar a eficácia e segurança observada em um estudo clínico para o mundo real é sempre um desafio porque geralmente os participantes dos estudos são, geralmente, mais jovens, têm menos doenças complexas, são mais aderentes ao tratamento e são especificamente selecionados porque têm baixa probabilidade de sangramento. Além de que, o uso concomitante de antiplaquetários é desencorajado ou se constitui em critério de exclusão.

Alternativas para os antivitamina K se constituem, há muito tempo, em anseio da classe médica, frente ao incremento

na utilização de anticoagulantes, em um largo espectro da população. No estudo AVERROES, o apixaban apresentou boa tolerabilidade e se mostrou opção terapêutica mais eficaz e tão segura quanto a aspirina, na prevenção de AVC e embolia sistêmica de portadores de FA considerados inadequados para a utilização de anticoagulantes tradicionais. Em grandes trials clínicos, o dabigatran (RE-LY) e o rivaroxaban (ROCKET-AF) foram não inferiores ou superiores à warfarina, em doses ajustadas, na prevenção de eventos vasculares embólicos, com riscos similares de sangramento. A comparação dos benefícios e dos riscos destas novas drogas é inapropriada já que foram testadas em estudos diferentes quanto ao desenho, à população e ao poder estatístico. A escolha do tratamento pode ser influenciada pelo custo e efeitos colaterais das drogas. O regime adotado no estudo ROCKET-AF, de uma tomada diária, pode propiciar melhor aderência do rivaroxaban no mundo real.

Em conclusão, até que a “velha” warfarina seja “aposentada”, algumas questões práticas precisam ser resolvidas, tais como: a falta de métodos estabelecidos de monitorização da anticoagulação, a falta de antídotos, a segurança em longo

prazo, o benefício em populações específicas como os valvopatas (muito frequente em nosso meio) e o custo do tratamento. Até lá ainda teremos que tolerar as frequentes visitas dos usuários destes medicamentos aos consultórios particulares, ambulatoriais e serviços de urgência, tendo o cuidado de explicar, pacientemente, tanto aos pacientes como aos seus acompanhantes, a semelhança que existe entre a utilização destas drogas e o ato de dirigir automóvel em uma rodovia de mão dupla. Quando o motorista conduz o veículo na mão adequada, o trânsito flui com celeridade e segurança (o mesmo ocorre quando o INR está na faixa, geralmente entre 2,0 e 3,0); quando o condutor trafega pelo acostamento, o carro progride, quando possível, com dificuldade (é o que acontece quando o INR do paciente encontra-se abaixo da faixa, não conferindo, portanto, a proteção almejada) e quando o automóvel invade a contramão, situação comum no dia a dia, o motorista corre o risco de sofrer colisão frontal com artefatos de diversos portes, podendo ocasionar situações catastróficas (é o que acontece quando o nível de anticoagulação está acima da faixa terapêutica, podendo ocorrer sangramentos de graus variados, inclusive fatais).

Referências

1. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, ET AL. Apixaban in patients with atrial fibrillation. AVERROES trial N Engl J Med 2011; 364:806-17;
2. Schirmer SH, Baumhäkel M, Neuberger HR, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. Current clinical evidence and future developments. J Am Coll Cardiol 2010; 56:2067-2076;
3. Stewart RAH. Clinical trials of direct thrombin and factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. Cur Opin Cardiol 2011;26:294-299;
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. RE-LY trial. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. ROCKET AF trial. N Engl J Med 2011; 365:883-891;
6. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. APRAISE-2 trial. N Engl J Med 2011;365:699-708;
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. ARISTOTELES trial. N Engl J Med 2011;364:806-817.