

# Abordagem da Fibrilação Atrial: O Que Mudou Com as Novas Diretrizes Europeias?

Márcio Jansen de Oliveira FIGUEIREDO<sup>1</sup> Fernando Piza de Souza CANNAVAN<sup>1</sup>

Relampa 78024-509

Figueiredo MJO, Cannavan FPS. Abordagem da fibrilação atrial: o que mudou com as novas diretrizes europeias? Relampa 2010;23(4):218-222.

**RESUMO:** Recentemente, a Sociedade Europeia de Cardiologia divulgou novas diretrizes para o tratamento de pacientes com fibrilação atrial. Uma das novidades é a indicação de que, brevemente, estará disponível para uso clínico o Vernakalant, medicamento injetável para reversão de quadros persistentes da arritmia. No tratamento farmacológico para o controle da arritmia após a reversão de um episódio agudo, foi adicionada a Dronedarona, fármaco antiarrítmico recentemente aprovado por agências reguladoras europeias e norte-americanas, disponível para uso clínico nessas regiões. Com relação à prevenção de eventos tromboembólicos e acidente vascular cerebral, foi proposto o uso de um novo escore para definir grupos de risco para acidente vascular cerebral, visando detectar os pacientes de maior risco, que são os que mais se beneficiam do tratamento. Também foi incluído um escore para definir grupos com maior risco de sangramento. Além disso, foi feita a indicação de que novos anticoagulantes orais, como o Dabigatran, disponível em praticamente todo o mundo, inclusive no Brasil, para a profilaxia de trombose venosa profunda. Sua indicação em pacientes com fibrilação atrial ainda não foi reconhecida pelas autoridades sanitárias do continente europeu, o que deve ocorrer em breve, uma vez que sua recomendação já está documentada nas novas diretrizes.

**DESCRITORES:** fibrilação atrial, guia de prática clínica, arritmias cardíacas, terapia.

## INTRODUÇÃO

Recentemente, a Sociedade Europeia de Cardiologia divulgou novas diretrizes para o tratamento de pacientes com fibrilação atrial<sup>1</sup>. A primeira diferença notável em relação às anteriormente publicadas<sup>2,3</sup> é a falta da participação das sociedades norte-americanas de cardiologia e arritmias que, nos anos anteriores, atuaram em conjunto na elaboração do texto. Foram incluídos novos fármacos, avaliados em estudos clínicos de grande porte, alguns deles envolvendo milhares de pacientes, e que apresentam grande potencial de avanços na tera-

pêutica farmacológica. Por se tratar de uma novidade relevante, sobre um tema tão importante na prática clínica, este artigo propõe-se a destacar algumas dessas inovações.

### Reversão farmacológica da fibrilação atrial

Uma das novidades do texto é a indicação de que, brevemente, estará disponível para uso clínico o Vernakalant, fármaco injetável para a reversão de quadros persistentes da arritmia. É primeiro dos chamados antiarrítmicos atriais seletivos, cuja ação predominante incide sobre os canais iônicos presentes

(1) Docente da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Endereço para correspondência: Departamento de Clínica Médica. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Caixa Postal 6111, Cidade Universitária "Zeferino Vaz". CEP: 13083-887 - Campinas - SP. Brasil. Artigo submetido em 11/2010 e publicado em 12/2010.

nos átrios, com pouca expressão no miocárdio ventricular. Potencialmente, essa característica seria capaz de minimizar o risco de arritmias ventriculares graves, como a taquicardia ventricular polimórfica, do tipo *torsade de pointes*.

Em 2004, Roy e colaboradores publicaram um estudo clínico controlado e aleatório para a reversão de fibrilação atrial de início recente<sup>4</sup>. Nessa investigação, que envolveu poucos pacientes de vários centros, o fármaco comprovou ser eficaz e seguro para a reversão da arritmia. A seguir, outro estudo do mesmo grupo de pesquisadores<sup>5</sup> avaliou um número maior de pacientes (336 no total), com um espectro mais amplo em relação à duração da arritmia (até 45 dias de duração). A taxa de reversão após 90 minutos de administração do medicamento foi significativamente mais alta no grupo que utilizou o fármaco, com poucos efeitos colaterais, o que chamou atenção para a eficácia, a segurança e a rapidez de ação da substância.

O AVRO Trial<sup>6</sup> é o mais recente estudo clínico aleatório e controlado com placebo, no qual Camm e colaboradores avaliaram a eficácia e segurança do fármaco em um grupo de portadores de doença cardíaca estrutural, população que normalmente apresenta contraindicação para o uso de vários medicamentos. O estudo multicêntrico europeu envolveu 254 pacientes, que receberam Vernakalant ou Amiodarona, por via intravenosa. Ao final de 90 minutos, a proporção de pacientes em ritmo sinusal foi significativamente maior no grupo que recebeu o Vernakalant, com uma média de reversão de 11 minutos, e não foram detectadas arritmias potencialmente letais com seu uso.

Com esses resultados, a Sociedade Europeia de Cardiologia decidiu incluir o Vernakalant no texto das novas Diretrizes<sup>1</sup>. Há a ressalva de que o fármaco foi recomendado para a provação das agências médicas reguladoras da Europa para a reversão da fibrilação aguda. Também foram mencionadas contraindicações determinadas pelos estudos clínicos. No entanto, o seu uso está liberado nas situações em que há doença cardíaca estrutural, em pacientes com cardiopatia isquêmica crônica, hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca leve. Essa característica, aliás, é a justificativa para o seu uso comparado com a Amiodarona no estudo AVRO, já que uma das críticas é a comparação de um fármaco com ação rápida (o Vernakalant) com outro de ação sabidamente mais lenta. O argumento é não seria possível, nesse caso, a comparação com outros fármacos injetáveis, que não devem ser usados nessa situação.

#### **Fármacos para o controle da arritmia após a reversão do episódio agudo**

No fluxograma para o manejo clínico de pacientes nessa situação, foi adicionada a Dronedarona, fármaco antiarrítmico recentemente aprovado por agências reguladoras europeias e norte-americanas,

disponível para uso clínico nessas regiões. O ATHENA<sup>7</sup> foi o grande estudo clínico que avalizou a indicação do fármaco. Publicado em 2009, envolveu um grande número de pacientes (4.628) com fibrilação atrial e um fator de risco adicional. Nesse estudo, o uso da Dronedarona foi associado à redução da ocorrência de hospitalização por causas cardíacas ou morte.

Além desse resultado, foram extraídas informações relevantes oriundas de estudos derivados do ATHENA<sup>8</sup>, nos quais o uso da Dronedarona foi avaliado com relação à ocorrência de acidente vascular cerebral. Foi observado que seu uso reduziu o risco dessa complicação em 34%. Um dado interessante é que esse efeito foi independente do uso de anti-coagulantes, podendo sugerir um efeito protetor adicional do fármaco.

Com relação à segurança, foi publicada recentemente outra análise de subgrupos do estudo ATHENA, desta vez sobre o uso da Dronedarona em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva<sup>9</sup>. Os autores avaliaram a ocorrência de eventos clínicos em pacientes nas classes funcionais II ou III, segundo a *New York Heart Association*, assim como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior ou igual a 0,4. Nessa população, não houve aumento da mortalidade com o uso do fármaco, sendo observada, inclusive, redução da mortalidade e das hospitalizações por causa cardiovascular, em comparação com o grupo tratado com placebo. Mesmo assim, seu uso continua contraindicado em pacientes com classe funcional mais elevada ou situação clínica instável.

Outra publicação recente provocou debates em relação à eficácia da Dronedarona, comparativamente à ação de outros fármacos comumente utilizados. No estudo DIONISYOS<sup>10</sup>, foram avaliados 504 pacientes agrupados de maneira aleatória para o uso desse fármaco ou da Amiodarona. Ao fim de seis meses, um número maior de pacientes medicados com Dronedarona apresentaram o desfecho primário previsto pelo desenho do estudo, principalmente por recorrência de fibrilação atrial. É importante salientar que a duração do estudo foi relativamente curta e que, mesmo que a superioridade da Amiodarona na manutenção do ritmo sinusal seja digna de nota, os efeitos colaterais observados em longo prazo podem comprometer o seu uso clínico em muitos pacientes. A comercialização da Dronedarona ainda não foi liberada no Brasil.

De posse de todos esses dados, a Sociedade Europeia de Cardiologia sugeriu modificações significativas no tratamento medicamentoso da arritmia em várias situações. Em pacientes sem doença cardíaca estrutural, foi proposta uma classificação com base no mecanismo aparentemente envolvido, com implicações terapêuticas dignas de nota. Naqueles em que a arritmia é desencadeada por descarga adrenérgica, a sequência de tratamento sugerida é: um beta-blo-

queador, Sotalol, Dronedarona e, finalmente, Amiodarona. Para os casos em que a ação vagal é determinante do início da arritmia, foi recomendado o uso de Disopiramida (não disponível comercialmente no Brasil) e, na ausência de resposta, Amiodarona. Naqueles em que não se observa predominância da ação do sistema nervoso autônomo, foram sugeridas a Dronedarona, a Flecainida (não disponível no Brasil), a Propafenona ou o Sotalol, como primeira escolha, seguidos de Amiodarona nos casos refratários.

### **Prevenção de efeitos tromboembólicos e acidente vascular cerebral**

Uma das peculiaridades da fibrilação atrial é que ela, isoladamente, raramente mata. O que causa a morte ou sequelas graves são os fenômenos tromboembólicos, principalmente o acidente vascular cerebral. É desnecessário dizer que a presença da arritmia aumenta o risco dessa complicação em quatro a cinco vezes<sup>11</sup>. Também é sabido que o tratamento com anticoagulantes orais é a melhor opção para evitar essa complicação. Isso foi bem demonstrado no estudo de Lakshminarayan et al.<sup>12</sup>, que constatou a redução da ocorrência de acidentes vasculares cerebrais concomitantes ao aumento do uso de anticoagulantes orais. O papel desses fármacos ainda é muito importante, já que a sua superioridade em relação à segunda opção (o ácido acetil-salicílico) foi comprovada por uma meta-análise que investigou o tema<sup>13</sup>. Os autores avaliaram 13 estudos aleatórios, envolvendo cerca de 28.000 pacientes, tendo concluído que a Warfarina reduziu em 60% a ocorrência de acidente vascular cerebral, enquanto a terapia antiplaquetária conseguiu o mesmo em aproximadamente 20% dos casos.

Mas todos os que têm pacientes em uso de anticoagulantes sabem das dificuldades de utilizar o medicamento. A necessidade de ajustes constantes, de controle do RNI, a interação com fármacos, alimentos e outras situações fazem com que o uso da Warfarina seja muito difícil na prática clínica.

As Diretrizes sugerem um novo escore para definir grupos de risco para acidente vascular cerebral, visando detectar os pacientes de maior risco, que são os que mais se beneficiam do tratamento. O antigo escore CHADS2 foi aprimorado com a inclusão de outros fatores de risco e apresentado como CHA2DS2-VASc em uma publicação recente<sup>14</sup>. Uma vantagem dessa nova abordagem é diminuir a quantidade de pacientes classificados na zona cinzenta do risco intermediário, para os quais a anticoagulação oral pode não representar um grande benefício, uma vez que seu uso pode aumentar o risco de sangramento.

A nova Diretriz sugere ainda um escore para avaliar o risco de hemorragia de um determinado paciente. No HAS-BLED, os autores desenvolveram uma maneira prática de estimar o risco de sangramentos considerados mais graves em um período de um ano

numa coorte de pacientes com fibrilação atrial<sup>15</sup>. Com essas ferramentas práticas, de agora em diante é possível ter mais subsídios para decidir pelo uso de anticoagulantes em pacientes com fibrilação atrial.

O tratamento mais seguro com anticoagulantes permitirá beneficiar um grupo maior de pessoas. É o que se espera dos novos anticoagulantes orais, que atuam em outras vias da cascata de coagulação e que prometem ser mais fáceis de usar que a Warfarina. Um deles, o Dabigatran, está disponível para a profilaxia de trombose venosa profunda em praticamente todo o mundo, inclusive no Brasil. Com os resultados do estudo ReLy<sup>16</sup>, o seu uso para a prevenção de fenômenos embólicos em pacientes com fibrilação atrial já foi citado na atual Diretriz europeia, com a advertência de que essa indicação ainda não foi reconhecida pelas autoridades sanitárias daquele continente. No entanto, convencidos de que isso ocorrerá em breve, sua recomendação já está documentada.

O estudo ReLy, publicado recentemente, envolveu 18.113 pacientes com fibrilação atrial, tendo comparado os efeitos do Dabigatran, um inibidor direto da trombina, disponível para uso por via oral, com o esquema clássico de anticoagulação para esses pacientes. Foram testadas dois esquemas posológicos, com doses de 110 ou 150 mg, em duas tomadas diárias, em comparação com a Warfarina, com doses ajustadas de acordo com o RNI. Pela primeira vez foi possível detectar um tratamento anticoagulante mais eficaz que a Warfarina em pacientes com fibrilação atrial. A redução do desfecho final (acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica) foi estatisticamente significativa com o uso de Dabigatran na dose de 150 mg, com a mesma taxa de eventos hemorrágicos. Na dose de 110 mg, houve menos sangramento, embora não tenha havido melhor resultado na redução de eventos embólicos. Isso já é uma grande vantagem, uma vez que a maioria dos estudos previamente disponíveis, comparando outros esquemas terapêuticos à Warfarina, foram interrompidos precocemente em razão da vantagem clara do anticoagulante<sup>17</sup>.

Mais recentemente, foi publicada uma análise do estudo que avaliou a eficácia e a segurança do Dabigatran, em comparação com a Warfarina<sup>18</sup>. O objetivo da análise foi verificar se as diferenças observadas no estudo dependiam ou não do nível de controle da anticoagulação alcançado em cada centro. Os resultados demonstraram que as vantagens observadas no estudo original não foram influenciadas pela qualidade do centro que controlava a anticoagulação, de modo que os mesmos resultados podem ser esperados em centros menos especializados.

A anticoagulação é o melhor tratamento para evitar eventos embólicos em pacientes com fibrilação atrial e essa realidade ainda não mudou. A boa notícia é que os resultados de estudos recentes mostram que estão

surgindo opções novas e melhores que permitirão substituir com vantagem os atuais anticoagulantes orais, que, embora tenham feito muito pelos pacientes durante anos a fio, são difíceis de lidar na prática clínica, o que pode contribuir para o tratamento inadequado de uma grande parcela de indivíduos com a arritmia.

#### CONCLUSÃO

O conhecimento sobre a fibrilação atrial vem evoluindo rapidamente. A disponibilidade de novos tratamentos também tem mostrado avanços significativos nos últimos anos. Novos fármacos, avaliados

em investigações de grande relevância e abrangência, prometem tornar o tratamento dessa arritmia cada vez mais seguro e eficaz. A Sociedade Européia de Cardiologia assumiu posição arrojada ao agregar essas novas armas ao arsenal disponível para o tratamento da fibrilação atrial em suas Diretrizes recentemente divulgadas. Estas, além de servir para balizar a atuação médica, visando ao melhor tratamento disponível para o paciente, inovam ao incluir avanços na área da terapêutica medicamentosa, de modo a beneficiar um número crescente de pacientes que padecem do problema.

Relampa 78024-509

Figueiredo MJO, Cannavan FPS. Atrial fibrillation approach: what has been changed with the new european guidelines? Relampa 2010;23(4):218-222.

**ABSTRACT:** The European Society of Cardiology has taken the lead, and recently released its new guidelines for the treatment of patients with atrial fibrillation. One novelty is a statement that intravenous Vernakalant will shortly be available for clinical use for reversal of persistent forms of the arrhythmia. Regarding the pharmacological treatment for arrhythmia control after reversal of the acute episode, there was the addition of Dronedarone, an antiarrhythmic drug recently approved by regulatory agencies in Europe and North America, available for clinical use in those regions. As to the prevention of thromboembolic events and stroke, the use of a new score to define risk groups for stroke has been proposed in order to detect patients at higher risk who will benefit the most from the treatment, as well as a score to define groups at greater risk of bleeding. Moreover, the indication for new oral anticoagulants, such as Dabigatran, has been made. It is available for prophylaxis of deep venous thrombosis virtually worldwide, including Brazil. The indication for the use in patients with atrial fibrillation has not yet been acknowledged by the health authorities in Europe, but they believe that it will happen soon, so their recommendation is already documented in the new guidelines.

**DESCRIPTORS:** atrial fibrillation, practice guideline, cardiac arrhythmias, therapy.

Relampa 78024-509

Figueiredo MJO, Cannavan FPS. Abordaje de la fibrilación auricular: ¿qué ha cambiado con las nuevas directrices europeas? Relampa 2010;23(4):218-222.

**RESUMEN:** La Sociedad Europea de Cardiología ha tomado la delantera y recién ha divulgado sus nuevas Directrices para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular. Una de las novedades del texto es la indicación de que muy pronto estará disponible para uso clínico el Vernakalant inyectable para la reversión de cuadros persistentes de arritmia. Respecto del tratamiento farmacológico para el control de la arritmia tras la reversión del episodio agudo, se ha añadido la Dronedarona, fármaco antiarrítmico recién aprobado por agencias reguladoras europeas y estadounidenses, disponible para uso clínico en esas zonas. Con respecto a la prevención de efectos tromboembólicos y accidente vascular cerebral, se ha propuesto el empleo de un nuevo score de puntos para la definición de grupos de riesgo para accidente vascular cerebral, con vistas a detectar a los pacientes de mayor riesgo, quienes son los que más se benefician del tratamiento, así como de un score de puntos para la definición de grupos con mayor riesgo de sangrado. Además, se ha indicado nuevos anticoagulantes orales, tales como el Dabigatrán, que está disponible para uso como profilaxis de trombosis venosa profunda prácticamente en todo el mundo, incluso en Brasil. Para empleo en pacientes con fibrilación auricular la indicación aún no la han reconocido las autoridades sanitarias de aquel continente, pero convencidos de que pronto lo harán, su recomendación ya está documentada en las nuevas directrices.

**DESCRIPTORES:** fibrilación auricular, guía de práctica clínica, arritmias cardiacas, terapia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, 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* first published online August 29, 2010 doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
- 2 - Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-50.
- 3 - Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):854-906.
- 4 - Roy D, Rowe BH, Stiell IG, et al. A randomised controlled trial of RSD1235, a novel antiarrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2355-61.
- 5 - Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;25;117:1518-25.
- 6 - Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S, et al. Clinical efficacy and safety of vernakalant compared with amiodarone for intravenous conversion of recent onset atrial fibrillation. *Heart Rhythm Society 2010 Scientific Sessions*; May 14, 2010; Denver, CO.
- 7 - Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
- 8 - Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174-80.
- 9 - Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J* 2010;31:1717-21.
- 10 - Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
- 11 - Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
- 12 - Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, et al. Atrial fibrillation and stroke in the general Medicare population: A 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006;37:1969-74.
- 13 - 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.
- 14 - Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
- 15 - Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].
- 16 - Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 17 - Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154: 2254]. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
- 18 - Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY Trial. *Lancet* 2010;376:975-83.