


U. PORTO

 INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

 centro hospitalar
do Porto

Os Novos Anticoagulantes Orais no Tratamento da Fibrilhação Auricular

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

2012/2013

Autora: Filipa Brochado

Orientador: Dr. António Pinheiro Vieira

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Centro Hospitalar do Porto

Os Novos Anticoagulantes Orais no Tratamento da Fibrilhação Auricular

Artigo de Revisão Bibliográfica

Agradecimentos

A todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização do presente trabalho.

Ao meu orientador, Dr. Pinheiro Vieira, por se mostrar sempre disponível para qualquer ajuda ou esclarecimento.

À minha família, pelo apoio incondicional, não só nesta etapa final, mas ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos, pela ajuda prestada e pela paciência nos momentos de maior ansiedade.

A todos, o meu sincero obrigada.

Resumo

Nos últimos 60 anos, os antagonistas da vitamina K eram os únicos anticoagulantes orais disponíveis para a prevenção das complicações tromboembólicas da fibrilhação auricular.

Novos fármacos, com um perfil farmacocinético mais favorável e que dispensam a monitorização de rotina, foram recentemente desenvolvidos e testados em ensaios clínicos randomizados. Estes estudos concluíram que os novos fármacos, dabigatrano, rivaroxabano e apixabano, são pelo menos tão eficazes e seguros como os antagonistas da vitamina K na prevenção dos eventos trombóticos.

Perante estes resultados, foram elaboradas algumas diretrizes que visam orientar o clínico na introdução destes fármacos na prática clínica. Estas recomendam anticoagulação oral crónica em todos os doentes com pelo menos um fator de risco embólico, quer com um dos novos anticoagulantes, quer com antagonistas da vitamina K, e incluem algumas considerações quanto à escolha do tratamento.

Permanecem ainda por esclarecer algumas questões práticas relativamente ao uso destes fármacos, como a ausência de antídotos ou a sua segurança a longo-prazo.

Palavras-chave

Fibrilhação auricular; prevenção tromboembólica; anticoagulação oral; varfarina; dabigatrano; rivaroxabano; apixabano

Abstract

In the last 60 years, vitamin K antagonists were the only oral anticoagulants available for the prevention of the thromboembolic complications of atrial fibrillation.

New drugs, with a more favorable pharmacokinetic profile and without the need of routine monitoring, have been recently developed and tested in randomized clinical trials. These proved that the new drugs, dabigatran, rivaroxaban and apixaban, are at least as safe and effective as vitamin K antagonists in preventing thrombotic events.

According to these results, guidelines were developed, aiming to guide clinicians on the introduction of the new drugs in clinical practice. They recommend chronic oral anticoagulation for every patient with at least one embolic risk factor, either with one of the new anticoagulants, or with a vitamin K antagonist, and include some considerations regarding the choice of treatment.

Some practical issues, like the absence of an antidote, or the safety of long-term treatment, remain to be elucidated.

Keywords

Atrial fibrillation; thromboembolic prevention: oral anticoagulants; warfarin; dabigatran; rivaroxaban; apixaban.

Lista de abreviaturas

- FA – fibrilhação auricular
- AVC – acidente vascular cerebral
- ACO – anticoagulantes orais
- ESC – *European Society of Cardiology*
- AVK – antagonistas da vitamina K
- AIT – acidente isquémico transitório
- HTA – hipertensão arterial
- IC – insuficiência cardíaca
- INR – *international normalized ratio*
- EMA – *European Medicines Agency*
- FDA – *Food and Drug Administration*
- IDT – inibidores diretos da trombina
- IFXa – inibidores do fator Xa
- CICr – *clearance* de creatinina
- VIH – vírus da imunodeficiência humana
- EAM – enfarte agudo do miocárdio
- TTR – *time in therapeutic range*
- SCA – síndrome coronário agudo
- ICP – intervenção coronária percutânea

Índice

Introdução.....	1
O tratamento antitrombótico da FA antes da introdução dos novos ACO.....	3
Antagonistas da vitamina K – varfarina.....	4
Os novos ACO.....	5
Propriedades farmacológicas dos novos ACO	6
Dabigatrano etexilato - Pradaxa®	7
O ensaio clínico – RE-LY	8
Rivaroxabano - Xarelto®.....	10
O ensaio clínico – ROCKET-AF	10
Apixabano - Eliquis®.....	12
O ensaio clínico – AVERROES	12
O ensaio clínico – ARISTOTLE	13
As limitações dos novos ACO.....	15
Novas recomendações para o tratamento antitrombótico da FA	16
Os scores de risco e a decisão de iniciar tratamento	16
A escolha entre os novos ACO e os AVK	17
A escolha entre os novos ACO	19
Recomendações quanto à utilização dos novos ACO em situações específicas	21
Os novos ACO no período perioperatório.....	21
Os novos ACO em doentes com síndrome coronário agudo (SCA).....	21
Os novos ACO na cardioversão eletiva	22
Os novos ACO em doentes com AVC	22
Conclusão.....	23
Bibliografia	24
Anexos.....	29

Introdução

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica, afectando cerca de 1 a 2% da população mundial.¹ Só em Portugal, a prevalência anual estimada para os indivíduos com idade superior a 45 anos em 2009 seria de 3,8%, prevendo-se um aumento para 6,12% em 2060.² O aumento da prevalência de FA, poderá ser explicado pelo aumento da esperança média de vida da população.

Constitui uma importante causa de morbilidade e mortalidade, principalmente pelo risco associado de acidente vascular cerebral (AVC) embólico. Estima-se que esta arritmia seja responsável por até 20% dos AVC e, também, que aumente até 5 vezes o risco da sua ocorrência.^{1,3} Os AVC relacionados com a FA têm pior prognóstico, pior sobrevida e uma taxa de recorrência mais elevada.^{4,5} Está também associada a um aumento do risco de outros eventos tromboembólicos, insuficiência cardíaca, hospitalizações, disfunção ventricular esquerda e diminuição da qualidade de vida.

O tratamento da FA tem como objectivo a redução dos sintomas e a prevenção das severas complicações que lhe estão associadas. Consiste essencialmente na terapêutica antitrombótica, em estratégias de controlo de ritmo e frequência cardíaca, na redução de factores de risco e tratamento de doenças concomitantes.¹

Os fármacos anticoagulantes orais (ACO) são os agentes antitrombóticos mais eficazes, reduzindo o risco de AVC em 64%⁶, e são, de acordo com as *guidelines* actuais da *European Society of Cardiology* (ESC), altamente recomendados para o tratamento crónico de doentes com FA. Perante o diagnóstico de FA, todos os doentes devem ser avaliados relativamente à necessidade, ou não, de terapêutica antitrombótica, sendo que a grande maioria irá necessitar de tratamento.¹

Nos últimos 60 anos, os antagonistas da vitamina K (AVK) eram, dos ACO disponíveis, os mais eficazes no tratamento antitrombótico.⁷ Estes fármacos possuem numerosas limitações que, muitas vezes, dificultam a sua utilização.⁸ Estima-se que apenas cerca de metade dos doentes eram sujeitos a anticoagulação, o que se devia, em grande parte, ao perfil de alto risco da varfarina e às dificuldades na monitorização do tratamento.⁹ Mesmo os que estavam sob tratamento com AVK encontravam-se numa margem terapêutica aceitável apenas em 50% das monitorizações.^{9,10}

Esta situação levou ao desenvolvimento e introdução, ao longo da última década, de novos fármacos anticoagulantes, que têm como alvo factores de coagulação específicos, como a trombina (dabigatran) e o factor Xa (rivaroxabano,

apixabano e edoxabano). Estes foram sujeitos a diversos ensaios clínicos, com o objectivo de avaliar a sua segurança e eficácia, individualmente e em comparação com os AVK, nomeadamente, a varfarina.

Este trabalho visa efetuar uma revisão dos principais estudos relativos a este tema e analisar as novas recomendações para o tratamento antitrombótico da FA, face ao aparecimento das recentes alternativas terapêuticas.

O tratamento antitrombótico da FA antes da introdução dos novos ACO

O tratamento antitrombótico constitui a pedra basilar da prevenção do AVC e da embolia sistémica na FA e a sua implementação deve ser baseada na presença ou ausência de fatores de risco.¹

Antes de iniciar tratamento, todos os doentes devem ser avaliados quanto ao risco de AVC. Foram identificados vários fatores de risco clínicos e ecocardiográficos, que permitiram o desenvolvimento e publicação de alguns esquemas de avaliação. Destes, o mais simples e mais utilizado é o *score* de CHADS₂ (anexo 1) que atribui uma pontuação a cada um dos fatores de risco mais significativos.¹ São atribuídos 2 pontos a uma história prévia de AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) e 1 ponto a: idade superior a 75 anos, hipertensão arterial (HTA), diabetes e insuficiência cardíaca (IC). O *score* poderá variar entre 0 e 6.

As *guidelines* da ESC de 2010, as últimas publicadas antes da aprovação de novos ACO, recomendam que os doentes com um *score* de CHADS₂ de pelo menos 2 sejam sujeitos a terapia crónica com anticoagulantes orais, isto é, com AVK, numa dose ajustada para um INR (*international normalized ratio*) de 2.0-3.0, a menos que o tratamento seja contra-indicado ou rejeitado pelo doente.¹ Nos doentes com uma pontuação de 0 ou 1 e naqueles em que pareça indicada uma avaliação do risco mais detalhada, devem ser utilizados sistemas de classificação mais pormenorizados, como o *score* de CHA₂DS₂-VASc (anexo 2), para determinar a necessidade, ou não, de terapia anticoagulante. Em todos aqueles em que o tratamento crónico com AVK não esteja indicado ou seja contra-indicado, poder-se-á considerar como alternativa o tratamento crónico com aspirina, embora esta seja muito menos eficaz na prevenção dos eventos embólicos.^{6,11}

Devido ao risco hemorrágico inerente ao tratamento antitrombótico, impõe-se também que todos os doentes sejam avaliados quanto a este parâmetro, utilizando-se *scores* de risco hemorrágico, como o HAS-BLED (anexo 3).^{1,12} Este atribui 1 ponto a cada um dos seguintes factores de risco: HTA, função renal ou hepática anormal (1 ponto cada), AVC, história de sangramento ou de predisposição, INR lábil, idade superior a 65 anos e história de abuso de drogas ou álcool (1 ponto cada); varia entre 0 e 9 pontos. Com uma pontuação superior a 3 considera-se que existe risco elevado de hemorragia, o que pode constituir contra-indicação para o tratamento ou apenas implicar a necessidade de uma vigilância mais apertada.

A decisão final deverá depender de um cuidadoso balanço da relação risco-benefício por parte do clínico.

Antagonistas da vitamina K – varfarina

A varfarina é o AVK cujo uso é mais frequente na prática clínica⁷ e é, ainda hoje, o ACO mais utilizado mundialmente na prevenção dos eventos tromboembólicos na FA e outros estados pró-trombóticos.⁸ Exerce o seu efeito anticoagulante inibindo a enzima vitamina K-epóxido redutase, o que resulta numa diminuição da síntese dos factores de coagulação II, VII, IX e X, cuja produção é vitamina K-dependente¹³, e é metabolizada no fígado, pelo sistema do citocromo P450.⁸ A sua eficácia e segurança refletem-se no valor do INR que, idealmente, estará entre 2.0 e 3.0. Um outro indicador da eficácia do tratamento com varfarina, o TTR (*time in therapeutic range*), expressa a percentagem de tempo em que o INR dos doentes se encontra dentro da margem ideal, 2.0 a 3.0.⁸

De acordo com os estudos efectuados, este fármaco é extremamente eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos, reduzindo até 64% o risco de AVC.⁶ No entanto, apresenta inúmeras desvantagens, o que dificulta a sua utilização no tratamento crónico da FA.⁸ (anexo 4) É um fármaco com um índice terapêutico estreito⁷, que provoca um grande aumento do risco hemorrágico¹⁴ e que apresenta numerosas interações farmacológicas e alimentares⁸. (anexo 5) Está, por isso, sujeito a uma grande variabilidade individual no seu efeito anticoagulante e na dosagem necessária, pelo que requer uma monitorização muito rigorosa (através do INR) e constantes ajustes da dose.

Os novos ACO

Devido às limitações da varfarina, impunha-se a necessidade de desenvolver novos fármacos, que possibilitassem uma anticoagulação mais segura, eficaz e prática para o doente. Estes, idealmente, teriam uma eficácia igual ou superior na prevenção tromboembólica, menor risco hemorrágico, um perfil farmacocinético mais previsível, formulação oral e um antídoto ou agente reversor conhecido, sem necessitarem de monitorização frequente.⁷ (anexo 6)

Na última década foram desenvolvidos novos ACO que, contrariamente à varfarina, inibem fatores específicos da cascata de coagulação.¹⁵ São estes os inibidores diretos da trombina (IDT), como o dabigatrano (Pradaxa[®]), e os inibidores diretos do fator Xa (IFXa), rivaroxabano (Xarelto[®]) e apixabano (Eliquis[®]) – estes três fármacos encontram-se atualmente aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA).¹⁶⁻¹⁸

Um outro IDT, o ximelagatrano, foi o primeiro dos novos ACO a completar os estudos de fase 3; concluiu-se que era pelo menos tão eficaz quanto a varfarina na prevenção de AVC e embolia sistémica na FA, mas foi rapidamente abandonado devido à sua hepatotoxicidade.^{9,19}

Aquando da publicação das *guidelines* da ESC para o tratamento da FA, em 2010, estes novos fármacos estavam em desenvolvimento mas ainda não tinham sido aprovados pelas devidas entidades reguladoras, como a EMA ou a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Sendo esta aprovação iminente, previa-se já a necessidade de uma revisão das recomendações¹ que, efectivamente, foi publicada em 2012.

Propriedades farmacológicas dos novos ACO

Os IDT bloqueiam diretamente o factor IIa (trombina), que corresponde ao passo final da cascata da coagulação, impedindo a conversão do fibrinogénio em fibrina e, conseqüentemente, a formação do trombo.⁷ São capazes de inibir tanto a trombina livre como a ligada à fibrina²⁰ e, como a trombina é responsável pela ativação de outros fatores que levam à amplificação da cascata da coagulação, esta atividade também se encontra inibida.²¹ A sua atividade é independente da antitrombina e, como têm pouca ligação com as proteínas plasmáticas, é mais previsível.²²

Já os IFXa ligam-se direta, reversível e competitivamente ao local ativo do fator Xa, impedindo a interação deste com o seu substrato (protrombina) e, assim, a sua conversão em trombina⁷; este fator localiza-se na junção entre as vias intrínseca e extrínseca da cascata da coagulação logo, a sua inibição impede a produção de trombina por qualquer uma destas vias.²²

Estes fármacos têm uma ação anticoagulante previsível, com início e fim rápidos, não sendo por isso necessária uma monitorização rotineira, mas a avaliação do efeito coagulante poderá ser necessária em situações de emergência. O tempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) permite uma avaliação qualitativa da atividade do dabigatrano e o mesmo se verifica com o tempo de protrombina (PT) para os IFXa, não existindo ainda um método de avaliação quantitativa.²³

Dabigatrano etexilato - Pradaxa®

O dabigatrano etexilato é um pro-fármaco com uma biodisponibilidade de 6,5% após administração oral, não influenciada pela coadministração de alimentos.²⁴ As cápsulas contêm também ácido tartárico, uma vez que o ambiente ácido promove a sua absorção. Está disponível nas seguintes dosagens: 75, 110 e 150 mg. Na anticoagulação de doentes com FA, está recomendada uma dose diária de 300 mg, distribuída em duas tomas.¹⁶

Uma vez absorvido, é rápida e completamente transformado no seu componente ativo, dabigatrano, atingindo a concentração plasmática máxima 2 a 3 horas após a administração. O seu tempo de semivida é de cerca de 11 horas mas, após o consumo de múltiplas doses este alarga-se para 12-14 horas.¹⁵ (anexo 7)

Não é metabolizado por enzimas do sistema do citocromo P-450 logo a sua ação não é hepato-dependente; não existem evidências de que seja hepatotóxico.¹⁵

É um substrato para a glicoproteína-P e, por isso, a coadministração com seus indutores potentes, como a rifampicina e alguns fármacos antiepiléticos (carbamazepina e fenitoína), pode diminuir substancialmente a sua concentração plasmática; inibidores potentes, como alguns antimicóticos azóis, imunossupressores e inibidores das proteases do vírus da imunodeficiência humana (VIH) estão também contraindicados.²⁵ Também o verapamil pode aumentar a exposição ao dabigatrano, bem como a amiodarona e a quinidina, embora só o primeiro obrigue a um ajuste da dose.⁷

É eliminado em 80% pela via renal, na sua forma inalterada, e os restantes 20% pelo sistema biliar.¹⁵ Assim, a sua concentração plasmática é influenciada pela função renal e, por isso, o fármaco estará contraindicado na disfunção renal grave; tem, no entanto, uma janela terapêutica bastante alargada que permite que seja administrado em doentes com uma *clearance* de creatinina (ClCr) superior a 30mL/min.¹⁵ Indivíduos com doença renal ou mais de 80 anos de idade devem ser sujeitos a uma apertada vigilância clínica e poderá ser necessário um ajuste da dose.

Atualmente, não está disponível nenhum antídoto ou agente reversor para o dabigatrano.¹⁶ Uma vez que inibe diretamente a trombina, a administração de factores de coagulação não se mostrou muito eficaz.¹⁵ Em caso de sobredosagem ou hemorragia, a administração oral de carvão ativado poderá ser útil para absorver o fármaco do estômago e a hemodiálise poderá ser eficaz na sua remoção da corrente sanguínea.²⁶

O ensaio clínico – RE-LY

O estudo RE-LY (*Randomised Evaluation of Long term anticoagulant therapy*), um ensaio clínico de fase 3, prospectivo, multicêntrico, randomizado e duplamente cego, teve como objectivo comparar a varfarina e o dabigatrano na prevenção do AVC e embolia sistémica em doentes com FA não valvular e pelo menos um factor de risco para AVC.²⁷

Incluiu 18 113 doentes com FA não valvular e pelo menos um dos seguintes factores de risco: AVC, AIT ou embolia sistémica prévios; IC prévia ou fracção de ejeção ventricular menor do que 40%; idade igual ou superior a 75 anos; idade entre 65 e 74 anos associada a diabetes mellitus, HTA ou doença coronária.²⁷

Os doentes foram randomizados numa razão de 1:1:1 de forma a receberem um dos seguintes tratamentos: varfarina, com doses ajustadas para um INR-alvo de 2.0 a 3.0 (*open-label*) ou uma de duas dosagens diferentes de dabigatrano (cego), 110mg ou 150mg (D110 e D150, respectivamente), administradas duas vezes por dia.²⁷

Resultados

Em relação ao *outcome* primário de eficácia, a taxa de AVC e/ou embolia sistémica, o D110, com 1.53% de ocorrências por ano, mostrou-se semelhante à varfarina, com 1.69% por ano - risco relativo (RR) 0.91, $p < 0.001$. O D150, com uma taxa de ocorrência de 1.11% por ano, mostrou-se superior - RR 0.66, $p < 0.001$.²⁸ (anexo 8)

Já em relação ao *outcome* primário de segurança, a ocorrência de hemorragia major, o D110 (2.71% por ano) foi superior à varfarina (3.66% por ano) – RR 0.80, $p = 0.003$ – e o D150 (3.11% por ano) foi semelhante – RR 0.93, $p = 0.31$.²⁸ Analisando os subtipos de hemorragia, as taxas de AVC hemorrágico e hemorragia intracraniana eram menores em ambos os grupos de dabigatrano. No entanto, a hemorragia gastrointestinal era ligeiramente superior com o D150 em relação à varfarina.^{7,29} (anexo 8)

Foi descrito também um aumento do número de enfartes agudos do miocárdio (EAM) nos indivíduos tratados com dabigatrano, embora não fosse estatisticamente significativo.²⁷ Acredita-se que isso possa ser devido a um efeito protetor da varfarina e não a um efeito negativo do dabigatrano.

Importa ainda salientar que a eficácia e segurança do dabigatrano foram comprovadas de forma consistente em todos os estratos de risco de acordo com a

classificação de CHADS₂³⁰ e independentemente de exposição prévia a AVK ou do tipo de FA.⁷

Verificaram-se como efeitos adversos dispepsia e uma maior taxa de descontinuação do tratamento associada ao dabigatrano do que à varfarina.⁷

Em suma, concluiu-se com este estudo que o D110 é igualmente eficaz à varfarina na prevenção do AVC e embolia sistémica, embora com menor risco hemorrágico. Já o D150 é mais eficaz do que a varfarina, mas com um risco hemorrágico semelhante; além disso, o dabigatrano está associado a uma redução na mortalidade cardiovascular.

Com base nos resultados do RE-LY, o dabigatrano etexilato foi aprovado como uma alternativa aos AVK para a anticoagulação crónica na FA pela EMA e pela FDA.^{16,30}

Rivaroxabano - Xarelto®

O rivaroxabano é um inibidor direto do factor Xa altamente seletivo, de formulação oral. Está disponível em dosagem de 10, 15 e 20mg. Na prevenção do AVC e embolia sistémica na FA, recomenda-se uma dose de 20 mg, em apenas uma toma diária, administrada em conjunto com as refeições.¹⁷

A sua biodisponibilidade absoluta é dose-dependente, sendo de 80-100% para uma dose de 10 mg em jejum e de 66% para uma dose de 20mg.¹⁵ No entanto, a ingestão concomitante de alimentos atrasa e aumenta a sua absorção, sendo por isso recomendada a administração do fármaco com as refeições.³¹ É rapidamente absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas 2-4h após a ingestão, e a sua semivida é de 5-9h em jovens adultos, mas de 11-13h em idosos.¹⁵ É praticamente insolúvel, apresentando alta capacidade de ligação às proteínas do plasma, pelo que não é dializável.³² (anexo 7)

Aproximadamente dois terços do fármaco são metabolizados no fígado, por mecanismos dependentes ou não das enzimas do citocromo P450.¹⁵

É também um substrato para a glicoproteína-P o que, em combinação com a sua metabolização pelo citocromo P450, faz com que esteja sujeito a muitas interações com fármacos e alimentos. Assim como o dabigatrano, não deve ser coadministrado com fármacos como antimicóticos azóis, rifampicina e alguns antiepilépticos.¹⁵

É excretado predominantemente na urina (66%) e o restante nas fezes, logo deve ser evitado em indivíduos com doença hepática e/ou renal significativas.³³

Ainda não foi desenvolvido nenhum antídoto ou agente reversor para o rivaroxabano. Em caso de sobredosagem, está recomendada a administração oral de carvão ativado para absorver o fármaco ativo no estômago e a administração de factores da coagulação poderá reverter os seus efeitos; a hemodiálise não é eficaz.^{15,26}

O ensaio clínico – ROCKET-AF

O ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), um ensaio clínico de fase 3, prospectivo, randomizado, multicêntrico e duplamente cego, comparou o rivaroxabano com a varfarina na prevenção do AVC e embolia sistémica em doentes com FA não valvular e risco moderado-alto de AVC.³⁴

Foram selecionados 14 264 indivíduos com FA, alto risco de AVC (score CHADS₂ de pelo menos 2) e uma CICr de pelo menos 30ml/min. É de salientar que neste estudo a população selecionada tinha um risco de AVC bastante maior que nos restantes, com um score de CHADS₂ médio de 3.5.³⁴

Os participantes foram randomizados para receber tratamento com rivaroxabano 20mg/dia (15 mg se a CICr estivesse entre 30 e 49mL/min) ou varfarina com dose ajustada para um INR-alvo de 2.0 a 3.0.³⁴

Resultados

O rivaroxabano mostrou-se não inferior à varfarina em relação ao *outcome* primário de eficácia, AVC e embolia sistémica, com 2.1% de ocorrências por ano vs. 2.4%, respectivamente, *hazard ratio* (HR) 0.88, p<0.001.²⁸ (anexo 8)

O *outcome* primário de segurança foi definido como hemorragia clinicamente relevante, major ou não; verificaram-se 14.9% de ocorrências por ano com o rivaroxabano e 14.5% com a varfarina.²⁸ Analisando os subtipos de hemorragia: em relação aos eventos major os dois fármacos foram semelhantes (3.6% vs. 3.4%, HR 1.04, p=0.58); já as ocorrências intracranianas foram inferiores com o rivaroxabano (0.5 vs. 0.7%, HR 0.67, p=0.02); também as hemorragias fatais foram reduzidas com o novo fármaco (0.2 vs. 0.5%, HR 0.67, p=0.003); no entanto, neste grupo havia também mais pacientes com hemorragia gastrointestinal ou a necessitar de transfusão (3.2% vs. 2.2% e 1.6% vs. 1.3%, respectivamente).²⁸ (anexo 8)

Em suma, a diferença entre o rivaroxabano e a varfarina na prevenção de AVC e embolia sistémica não era estatisticamente significativa e o mesmo se verificou em relação à hemorragia clinicamente relevante.³⁴ A grande vantagem deste fármaco em relação à varfarina reside apenas na sua administração mais cómoda e farmacocinética mais previsível.

Face aos resultados deste ensaio clínico, este fármaco foi aprovado para a prevenção de tromboembolismo na FA tanto pela EMA como pela FDA.^{17,35}

Apixabano - Eliquis®

É um inibidor direto do factor Xa, com ação reversível e altamente seletiva¹⁵, encontrando-se para já disponível apenas em comprimidos de 2.5 mg.¹⁸ A concentração plasmática é máxima 3 a 4h após a administração oral e tem uma biodisponibilidade de cerca de 50% para doses de 10 mg, uma vez que é altamente ligável às proteínas do plasma tendo, por isso, um baixo volume de distribuição.³⁶ A sua absorção é independente da administração de alimentos. Tem uma semivida de 8 a 15h e, normalmente, a sua dose é distribuída em duas tomas diárias.³⁶ (anexo 7)

É metabolizado no fígado, sendo que cerca de um terço é por mecanismos dependentes do citocromo P450 e é também um substrato da glicoproteína-P; no entanto, pensa-se que o seu potencial para modificar a atividade do citocromo seja mínimo.³⁶ Apenas está contraindicada a sua utilização com potentes indutores (rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitol, ...) ou inibidores (antimicóticos azólicos, inibidores da protease do VIH, ...) do citocromo P-450 e da glicoproteína-P.¹⁵

Tem várias vias de eliminação: aproximadamente 25% do fármaco é eliminado inalterado por via renal e mais de 50% nas fezes. Isto sugere que mesmo doentes com função renal ou hepática moderadamente alterada poderão usufruir deste anticoagulante.⁷

Tal como os restantes novos fármacos, não requer monitorização do seu efeito terapêutico, mas a sua ação pode ser monitorizada através da medição dos níveis de antifator Xa.³⁷

Atualmente não se conhece nenhum antídoto ou agente reversor; assim, em caso de sobredosagem dever-se-á proceder de forma semelhante como para o rivaroxabano.²⁶

O ensaio clínico – AVERROES

O apixabano foi comparado com a aspirina no ensaio clínico de fase 3, prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplamente cego e com duplo-placebo AVERROES (*Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOkE in atrial fibrillation patientS who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment*).³⁸ 5 599 doentes com FA e mais do que um fator de risco para AVC, que não eram candidatos adequados ou não estavam dispostos a serem tratados com AVK, foram distribuídos de forma randomizada para serem tratados com 10 mg diários de apixabano ou 81-324 mg de aspirina.³⁸ Este ensaio foi terminado prematuramente,

após um *follow-up* médio de 1.1 anos, devido à clara superioridade do apixabano em relação à aspirina.³⁸

Resultados

O apixabano era superior à aspirina em relação às taxas de AVC e embolia sistêmica (1.6% vs. 3.7% ao ano, $p < 0.001$), estava associado a uma maior redução na taxa de mortalidade (3.5% vs. 4.4% ao ano, $p = 0.007$) sem um aumento do risco de hemorragia major (1.4% vs. 1.2% ao ano, $p = 0.57$).³⁸

Este estudo concluiu que em pacientes com FA e mais do que um fator de risco para AVC que não são candidatos adequados ou não estão dispostos a efetuar tratamento com AVK, o apixabano reduz substancialmente o risco de AVC ou embolia sistêmica em comparação com a aspirina.

O ensaio clínico – ARISTOTLE

O ensaio clínico de fase 3 ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) foi um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, duplamente cego e com duplo-placebo, que comparou o apixabano com a varfarina na prevenção do AVC ou embolia sistêmica em doentes com FA ou *Flutter* auricular.³⁹

Foram selecionados 18 201 doentes com FA, um score CHADS₂ de pelo menos 1 e uma CICr de pelo menos 25 mL/min para um dos seguintes tratamentos: 10 mg por dia de apixabano (5mg 2 vezes por dia) ou varfarina com dose ajustada para um INR-alvo de 2.0 a 3.0.³⁹

Resultados

Em relação ao *endpoint* primário de eficácia, a taxa de AVC e/ou embolia sistêmica (1.27% vs. 1.60% por ano), o apixabano mostrou-se superior à varfarina (HR 0.79, $p = 0.01$).²⁸ Quanto ao *endpoint* primário de segurança, a taxa de hemorragia major (2.13% vs. 3.09%), mostrou-se também superior (HR 0.69, $p < 0.001$). A taxa de mortalidade por qualquer causa foi menor no grupo do apixabano (3.52% vs. 3.94%), assim como as taxas de AVC hemorrágico (0.24% vs. 0.47%) e de EAM (0.53% vs. 0.61%).²⁸ (anexo 8)

Concluiu-se que em doentes com FA e risco de AVC, o apixabano é superior à varfarina no tratamento anticoagulante, com menor risco de hemorragia major e intracraniana e redução da mortalidade global.

Atualmente, o apixabano ainda não foi aprovado pela EMA ou pela FDA para a anticoagulação na FA, encontrando-se disponível apenas para a prevenção do tromboembolismo venoso em doentes submetidos a artroplastia do joelho e da anca.¹⁸

As limitações dos novos ACO

Os três fármacos mostraram-se superiores ou, pelo menos, não inferiores à varfarina em relação aos *outcomes* primários de eficácia e segurança. Aliando-se o fato de que a sua administração e monitorização são mais cómodas, parecem ser mais vantajosos para o tratamento crónico da FA.¹⁴ No entanto, permanecem ainda por esclarecer algumas questões quanto ao seu uso na prática clínica que, por vezes, limitam a sua utilização.⁷

O período de *follow-up* dos ensaios clínicos realizados foi relativamente curto⁴⁰, não permitindo avaliar a segurança da utilização destes fármacos a longo prazo. Não existem ainda estudos publicados que comparem diretamente a eficácia e segurança dos novos ACO, apenas comparações entre cada um deles e a varfarina.⁴¹

A adesão à terapia com os novos ACO não é ainda bem conhecida, principalmente porque estes não obrigam a uma vigilância tão apertada como a varfarina. Devido à sua curta semivida, pacientes que não cumprem com a medicação poderão estar sujeitos a um maior risco de eventos tromboembólicos.⁴⁰

Não existe ainda informação específica relativa à utilização destes fármacos em algumas situações clínicas, como a gravidez ou a obesidade. Não existem também agentes específicos para reverter o efeito dos novos fármacos, o que limita muito a abordagem a estes doentes em casos de sobredosagem, hemorragia, trauma ou cirurgia urgente.⁴⁰

Ainda não foram desenvolvidos métodos para avaliar a atividade anticoagulante dos novos fármacos tão eficazes como o INR no caso da varfarina.

A transição de um esquema terapêutico com varfarina para outro com um dos novos fármacos deve ser feita cautelosamente e constitui um período de risco aumentado, pelo que poderá não ser recomendada.^{14,40}

Novas recomendações para o tratamento antitrombótico da FA

Desde a publicação das *guidelines* para o tratamento da FA pela ESC em 2010, surgiram novas evidências que apoiam a estratificação do risco de AVC com base nos fatores de risco e o uso dos novos ACO como alternativa aos AVK. Isto levou à elaboração de novas recomendações para a utilização dos novos fármacos na prática clínica.

Os scores de risco e a decisão de iniciar tratamento

Atualmente, considera-se mais importante o reconhecimento dos doentes de baixo risco (idade inferior a 65 anos e FA isolada) que não necessitam de tratamento antitrombótico, do que propriamente a identificação dos doentes de alto risco. O *score* de CHADS₂, embora simples e ainda eficaz para uma primeira avaliação, não inclui muitos fatores de risco importantes e as suas limitações têm vindo a ser salientadas.⁴² As novas evidências sugerem que o *score* de CHA₂DS₂-VASc é mais eficaz na identificação destes doentes de baixo risco⁴³ e igualmente eficaz na identificação dos doentes em risco, quando em comparação com outros sistemas como o CHADS₂. De acordo com as novas *guidelines* da ESC, é indicado que todos os doentes com pelo menos um fator de risco recebam tratamento antitrombótico oral preventivo, seja este um AVK ou um dos novos ACO.³⁵

A decisão de implementar trombopprofilaxia depende não só do risco de AVC e embolia sistémica, mas também do risco hemorrágico, especialmente de hemorragia intracraniana, uma das complicações mais graves e temidas da anticoagulação.²⁹ As *guidelines* recentes recomendam uma avaliação de risco para todos os doentes em que se esteja a considerar iniciar anticoagulação, através do *score* HAS-BLED - todos aqueles com uma pontuação igual ou superior a 3 deverão ser sujeitos a um *follow-up* cauteloso e apertado.³⁵ Este *score* não deverá ser utilizado de forma a excluir os doentes da terapia antitrombótica, mas sim como um alerta para o clínico em relação aos fatores de risco hemorrágico presentes, para que este atue no sentido da sua correção.³⁵

A escolha entre os novos ACO e os AVK

A varfarina é um fármaco relativamente económico e altamente disponível, com um perfil farmacocinético bem estudado. É também o seu perfil farmacocinético que está na origem das suas inúmeras limitações, pois a sua janela terapêutica estreita, inúmeras interações farmacológicas e alimentares e necessidade de monitorização constante constituem um grande desafio na sua utilização crónica.^{8,9}

As *guidelines* mais recentes da ESC (2012) recomendam que todos os doentes com FA e pelo menos um fator de risco para AVC recebam tratamento anticoagulante oral crónico, quer com um dos novos ACO, quer com um AVK em dose ajustável para um INR-alvo entre 2.0 e 3.0 e com um TTR de pelo menos 70%.^{15,35} Com base nos resultados dos recentes ensaios clínicos, recomendam os novos ACO em detrimento dos AVK, pelo menos na grande maioria dos doentes.³⁵

As *guidelines* da *American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/ Hearth Rhythm Society* recomendam o uso do dabigatrano como alternativa à varfarina em todos os doentes, exceto aqueles com válvulas prostéticas, doença valvular significativa, insuficiência renal grave (CICr<15mL/min) ou doença hepática avançada.⁴⁴

Já as *guidelines* canadianas afirmam que o dabigatrano, o rivaroxabano e o apixabano são preferíveis à varfarina, a menos que o doente tenha um TTR bem controlado e/ou uma CICr<30 mL/min.⁴⁵

Antes de optar entre um AVK ou um dos novos ACO com base apenas nas recomendações em vigor, deve-se analisar também o perfil clínico do doente - a capacidade de adesão ao regime terapêutico, a sua função renal e hepática, a idade e as interações farmacológicas e alimentares a que pode estar sujeito. É importante considerar também a preferência do doente e o custo do tratamento.²³

A capacidade de adesão ao tratamento pode ser preponderante na escolha do fármaco.²³ A monitorização constante do INR exigida pela varfarina permite ao clínico um controle mais eficaz da situação do doente, bem como exerce sobre este uma pressão no sentido de ser mais responsável na toma do fármaco. O dabigatrano e o apixabano são administrados em duas tomas diárias, o que pode levar a um maior incumprimento por parte do doente do que com o rivaroxabano. Devido à curta semivida dos novos ACO, a adesão ao tratamento é de extrema importância e, assim, para doentes com dificuldade neste campo, a semivida longa da varfarina e a monitorização mais rigorosa poderão ser vantajosas.⁴⁶ O clínico poderá também tentar

desenvolver em conjunto com o doente e a sua família estratégias para aumentar a adesão ao tratamento.

Todos os novos ACO tem algum grau de excreção renal, especialmente o dabigatrano; assim, uma avaliação da função renal através da ClCr é essencial antes de iniciar o tratamento, e deve ser repetida anualmente para os doentes com função renal normal (ClCr \geq 80mL/min) ou disfunção ligeira (ClCr 50-79mL/min) e 2 a 3 vezes por ano se a disfunção é moderada (ClCr 30-49mL/min).³⁵ Para os doentes com uma clearance de 15-30 mL/min, a dose de dabigatrano deverá ser reduzida para 150mg diários (duas tomas de 75mg) e este deve ser evitado se a ClCr for menor do que 15mL/min.¹⁴ Para o rivaroxabano recomenda-se uma redução da dose com uma *clearance* inferior a 50mL/min e a abstenção do fármaco se inferior a 15mL/min.¹⁴

Atualmente, não existem recomendações relativamente ao uso dos novos ACO com base na função hepática, embora o rivaroxabano seja de evitar na disfunção hepática moderada a grave e o dabigatrano, em teoria, possa ser utilizado independentemente da função hepática, uma vez que não sofre metabolização pelas enzimas do citocromo P-450.^{16,17}

Os novos ACO devem ser administrados com alguma precaução nos doentes mais idosos.¹⁴ A função renal diminui com a idade e, por isso, diminui também a *clearance* destes fármacos, cuja dose deverá ser ajustada de acordo com a taxa de filtração glomerular destes doentes. Os idosos têm também um risco mais elevado de hemorragia inerente à sua idade.¹⁴

O apixabano e rivaroxabano são metabolizados por enzimas do citocromo P-450 e todos são substratos da glicoproteína-P, o que está na origem de várias interações farmacológicas. Ainda assim, todos os novos fármacos são objeto de menos interações do que a varfarina.¹⁴ É importante, na escolha do tratamento anticoagulante, considerar cada doente e a sua respectiva medicação crónica, no sentido de procurar evitar interações medicamentosas desfavoráveis.²³ (anexo 9)

Por último, importa ainda referir que a eficácia e segurança relativas dos novos ACO parece, em grande parte, ser dependente da qualidade da anticoagulação com a varfarina.¹⁵ Naqueles doentes que já efetuam tratamento com varfarina há algum tempo, com INR bem controlado e TTR superior a 70%, que não parecem ter problemas com a monitorização regular, são poucos os argumentos para alterar o tratamento para um dos novos ACO.¹⁴

Em suma, desde a emissão das novas *guidelines* em 2012, os novos ACO são considerados como uma boa alternativa terapêutica aos AVK, existindo situações em que ainda se deve dar preferência a estes últimos, nomeadamente, intolerância aos

novos ACO, disfunção renal grave, necessidade de monitorização regular do doente e situações clínicas em que a segurança e eficácia dos novos fármacos ainda não estão documentadas.^{15,35}

A escolha entre os novos ACO

Cada um dos novos fármacos anticoagulantes é pelo menos tão eficaz quanto a varfarina e todos estão associados a uma redução na incidência de hemorragia intracraniana.³⁵ Nenhum dos novos ACO possui um antídoto específico e todos são alvo de interações medicamentosas semelhantes. Neste momento não é possível afirmar que um dos novos fármacos é mais seguro ou eficaz que os outros, pois ainda não existem estudos que os comparem diretamente, embora algumas análises indiretas tenham sido conduzidas.^{41,47} Os seus resultados devem ser interpretados com precaução, uma vez que os ensaios clínicos já realizados não foram concebidos com o objetivo de comparar diretamente os novos ACO.

A razão porque é difícil comparar os ensaios clínicos já realizados é porque estes tem características muito diferentes, o que faz com que a comparação dos seus resultados seja logo à partida enviesada.¹⁵ As populações dos estudos RE-LY e ARISTOTLE eram de risco moderado, ao passo que no ensaio ROCKET-AF foram apenas incluídos doentes de alto risco. Verificou-se também uma grande diferença na distribuição das populações, sendo que o ROCKET-AF incluía um número mais elevado de doentes de países em vias de desenvolvimento e com um TTR-médio mais baixo.

Com base na comparação dos resultados destes ensaios clínicos, o apixabano parece ser atualmente a melhor alternativa¹⁵, sendo superior à varfarina na prevenção do AVC e da mortalidade, com menor incidência de hemorragia major, mas neste momento ainda não se encontra aprovado pela EMA ou pela FDA para a tromboprolifaxia na FA.

O dabigatrano é também alternativa à varfarina¹⁵ mas está associado a alguns efeitos laterais, como dispepsia e um aumento na incidência da hemorragia gastrointestinal, e a sua eliminação é dependente da preservação da função renal; no entanto, como está disponível em várias dosagens (150, 110 e 75mg), a posologia pode ser adaptada à função renal do doente.

O rivaroxabano mostrou ser semelhante (e não superior) à varfarina na prevenção do AVC e no risco de hemorragia major, embora com menor risco de hemorragia intracraniana.¹⁵ A grande vantagem deste fármaco é o seu regime de

administração, uma vez por dia, em comparação com as duas administrações diárias necessárias com o dabigatrano e apixabano.³⁵

Embora com base nos dados dos ensaios clínicos mais recentes os novos anticoagulantes pareçam ser superiores ou, pelo menos, equivalentes aos AVK em segurança e eficácia, deverá permanecer a noção de que a experiência com estes fármacos ainda é limitada, mantendo-se a necessidade de vigiar estes doentes e de recolher mais informação relativamente à sua utilização na prática clínica real.³⁵

Recomendações quanto à utilização dos novos ACO em situações específicas

Os novos ACO no período perioperatório

Uma vez que estes fármacos têm um início de ação rápido e uma semivida curta, a abordagem perioperatória é bastante simples.⁴⁸

Na grande maioria das intervenções não é necessário efetuar um período de substituição com heparina de baixo peso molecular (HBPM), embora seja preciso considerar o balanço entre o risco de AVC e o risco hemorrágico.⁴⁹ Para procedimentos associados a imobilização, a tromboprolifaxia com HBPM está recomendada antes da retoma dos ACO.²³

Quando a função renal é normal, procedimentos simples, sem risco significativo de hemorragia (algumas intervenções dentárias, para cataratas ou glaucoma), poderão ser efectuados apenas 18-24h após a última toma de ACO. Para procedimentos com risco moderado de hemorragia, recomenda-se descontinuação do fármaco no mínimo 24h antes. Se o risco de hemorragia for elevado, o doente deverá efetuar a última toma pelo menos 48h antes da intervenção.²³ Em procedimentos que exigem hemostase completa, como cirurgia major ou colocação de catéter espinhal ou epidural, dever-se-á descontinuar o fármaco com ainda mais antecedência.⁵⁰

Uma vez que estes fármacos são em parte eliminados por via renal, especialmente o dabigatrano, a função renal dos doentes deverá também ser considerada ao calcular o tempo de descontinuação do fármaco.^{48,50} Por exemplo, um doente que vá efetuar um procedimento sem risco significativo de hemorragia, medicado com dabigatrano, mas com uma ClCr inferior a 50 mL/min, deverá descontinuar o fármaco pelo menos 48h antes.²³ (anexo 10)

Após a cirurgia, a anticoagulação poderá ser retomada assim que a hemostase tenha sido restabelecida.³⁵

Os novos ACO em doentes com síndrome coronário agudo (SCA)

Estes doentes poderão ser sujeitos a intervenção coronária percutânea (ICP), ainda que o ACO acarrete um risco acrescido de hemorragia.³⁵ O uso concomitante de fármacos antiagregantes plaquetários aumenta também o risco hemorrágico mas,

mesmo assim, o ACO confere benefício na prevenção do AVC e deve ser mantido nos doentes com FA a efetuar anticoagulação.⁵¹

O tipo de anticoagulação, bem como a opção de associar antiagregação plaquetária (simples ou dupla) e a sua duração, devem ser altamente individualizados com base no risco aterotrombótico, cardioembólico e hemorrágico do doente.²³ Em geral, após um SCA, um período de terapia tripla com ACO, aspirina e clopidogrel será necessário, seguido da combinação de um ACO com apenas um antiagregante e, cerca de 1 ano mais tarde, estes doentes poderão ser mantidos apenas com a anticoagulação, desde que estáveis; os novos ACO poderão ser utilizados nesta situação, tal como os AVK.³⁵

Os novos ACO na cardioversão eletiva

A cardioversão eletiva pode ser efectuada com segurança sob o efeito dos novos ACO, desde que a anticoagulação seja iniciada 3 semanas antes do procedimento e continuada por pelo menos mais 4.⁵² É preciso ter em atenção que não existe um método eficaz para avaliar quantitativamente o estado de anticoagulação, pelo que se deve procurar confirmar junto do doente se foi cumpridor com o tratamento nas 3 semanas anteriores.²³ Se houver dúvida quanto à adesão à terapêutica, uma ecocardiografia transesofágica deve ser efectuada antes do procedimento.²³

Os novos ACO em doentes com AVC

Perante um AVC hemorrágico em doentes medicados com estes fármacos, a anticoagulação deve ser revertida o mais prontamente possível.²³ Neste momento não existem ainda agentes reversores específicos, pelo que se deverá adotar estratégias como a hemodiálise e a administração de carvão ativado e fatores de coagulação.

Em doentes anticoagulados com um dos novos ACO, que se apresentam com AVC isquémico, não é recomendado efetuar trombólise, pelo menos nas 48h após a última toma.³⁵ A recanalização mecânica do vaso ocluído poderá representar uma opção alternativa no tratamento.²³

Conclusão

Após mais de meio século de experiência com os AVK, o desenvolvimento dos novos ACO, com um perfil farmacocinético mais favorável e sem necessidade de monitorização de rotina, dá início a uma nova era no tratamento antitrombótico da FA. Segundo os respectivos ensaios clínicos, o dabigatrano, o rivaroxabano e o apixabano parecem promissores na prevenção do AVC e embolia sistêmica e os dados relativos à sua segurança também são bastante encorajadores.

Permanecem ainda por esclarecer algumas questões práticas quanto ao uso dos novos fármacos, como a sua segurança a longo-prazo, a ausência de antídotos e de testes laboratoriais para a avaliação da sua atividade anticoagulante. Neste âmbito, é necessária a realização de estudos de fase 4 relativamente à sua eficácia e segurança na prática clínica real.

Existem dois pontos-chave nas novas recomendações para o tratamento antitrombótico da FA, emitidas pela ESC em 2012. Os novos ACO oferecem mais eficácia, segurança e conveniência no tratamento, quando comparados com os AVK.³⁵ Neste momento não existem ainda dados que permitam afirmar que um dos novos ACO seja preferível em relação aos outros; no entanto, algumas diferenças nas suas propriedades farmacológicas e efeitos laterais, bem como o custo e características do próprio doente, poderão ser factores a considerar na escolha do fármaco.

Os novos ACO apresentam-se, atualmente, como uma alternativa viável à varfarina. Dependendo dos resultados dos próximos estudos e da resolução das questões que ainda limitam a sua utilização, estes poderão, num futuro não muito distante, vir a constituir opções de primeira linha no tratamento antitrombótico da FA.

Bibliografia

1. Camm A.J., 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)". *European heart journal* 2010;31:2369-429.
2. Bonhorst D, et al. "Epidemiologia da Fibrilhação Auricular." *Rev Port Cardiol* 2010;29(07-08):1207-17.
3. Tendera M, Syzdot M, Parma Z. "ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation?". *Cardiology journal* 2012;19:4-10.
4. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. "Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study". *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005;36:1115-9.
5. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. "Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation". *The New England journal of medicine* 2003;349:1019-26.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. "Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation". *Annals of internal medicine* 2007;146:857-67.
7. Riva N, Lip GY. "A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for longterm prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation?" *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2012;122:45-53.
8. Holbrook A, et al. "Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions" *Arch Intern Med* 2005;165:1095-196.
9. Bhusri S, Ansell J. "New anticoagulants in atrial fibrillation: an update for clinicians." *Therapeutic advances in chronic disease* 2012;3:37-45.
10. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. "Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial". *The American journal of medicine* 2002;113:42-51.
11. Turpie AG. "New oral anticoagulants in atrial fibrillation". *European heart journal* 2008;29:155-65.
12. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. "Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham

Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial". Lancet 2007;370:493-503.

13. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. "Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". Chest 2012;141:e44S-88S.

14. Mantha S, Cabral K, Ansell J. "New avenues for anticoagulation in atrial fibrillation. Clinical pharmacology and therapeutics" 2013;93:68-77.

15. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. "New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper". Journal of the American College of Cardiology 2012;59:1413-25.

16. European Medicines Agency. Pradaxa (dabigatran). Product information. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp.

17. European Medicines Agency. Xarelto (rivaroxaban). Product information. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp.

18. European Medicines Agency. Eliquis (apixaban). Product information. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

19. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, et al. "Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials". Stroke; a journal of cerebral circulation 2007;38:874-80.

20. Haas S. "New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results". Journal of thrombosis and thrombolysis 2008;25:52-60.

21. Bereznicki LR, Peterson GM. "New antithrombotics for atrial fibrillation". Cardiovascular therapeutics 2010;28:278-86.

22. Bauer KA. "New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa--is one better?" Journal of thrombosis and thrombolysis 2006;21:67-72.

23. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. "EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary". European heart journal 2013.

24. Hankey GJ, Eikelboom JW. "Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor". Circulation 2011;123:1436-50.

25. Eikelboom JW, Weitz JI. "New anticoagulants". *Circulation* 2010;121:1523-32.
26. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. "Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development". *Clinical pharmacokinetics* 2009;48:1-22.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation". *The New England journal of medicine* 2009;361:1139-51.
28. O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. "New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials". *Clinical therapeutics* 2012;34:894-901.
29. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. "Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial". *Circulation* 2011;123:2363-72.
30. Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H, et al. "A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation". *American heart journal* 2012;164:292-302 e1.
31. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. "Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects". *Journal of clinical pharmacology* 2006;46:549-58.
32. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Mueck W, Laux V. "Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor". *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2010;30:376-81.
33. Weinz C, Schwarz T, Kubitzka D, Mueck W, Lang D. "Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans". *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2009;37:1056-64.
34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. "Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation". *The New England journal of medicine* 2011;365:883-91.
35. Camm A.J. et al. "2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.". *European heart journal* 2012;33:2719-47.
36. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. "Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor". *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2011;31:478-92.
37. Becker RC, Yang H, Barrett Y, et al. "Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban--an oral, direct and selective factor Xa inhibitor". *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2011;32:183-7.

38. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. "Apixaban in patients with atrial fibrillation". *The New England journal of medicine* 2011;364:806-17.
39. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation". *The New England journal of medicine* 2011;365:981-92.
40. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. "Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association". *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012;43:3442-53.
41. Mantha S, Ansell J. "An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation". *Thrombosis and haemostasis* 2012;108:476-84.
42. Karthikeyan G, Eikelboom JW. "The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation--friend or foe?". *Thrombosis and haemostasis* 2010;104:45-8.
43. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. "Reliable identification of "truly low" thromboembolic risk in patients initially diagnosed with "lone" atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study." *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2012;5:319-26.
44. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. "2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines". *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:1330-7.
45. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. "Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control". *The Canadian journal of cardiology* 2012;28:125-36.
46. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. "Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice". *Thrombosis and haemostasis* 2012;107:838-47.
47. Harenberg J, Marx S, Diener HC, et al. "Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis". *International angiology : a journal of the International Union of Angiology* 2012;31:330-9.
48. Spyropoulos AC, Douketis JD. "How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery". *Blood* 2012;120:2954-62.
49. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, Goss F, Hammerstingl C. "The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results

from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER)". *Thrombosis and haemostasis* 2012;108:65-73.

50. Wysokinski WE, McBane RD, 2nd. "Periprocedural bridging management of anticoagulation". *Circulation* 2012;126:486-90.

51. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Roldan V, et al. "Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score?" *Circulation Cardiovascular interventions* 2012;5:459-66.

52. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion." *Circulation* 2011;123:131-6.

Anexos

Anexo 1 – score de CHADS₂**Table 7** CHADS₂ score and stroke rate

CHADS ₂ score	Patients (n= 1733)	Adjusted stroke rate (%/year) ^a (95% confidence interval)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

^aThe adjusted stroke rate was derived from the multivariable analysis assuming no aspirin usage; these stroke rates are based on data from a cohort of hospitalized AF patients, published in 2001, with low numbers in those with a **CHADS₂** score of 5 and 6 to allow an accurate judgement of the risk in these patients. Given that stroke rates are declining overall, actual stroke rates in contemporary non-hospitalized cohorts may also vary from these estimates. Adapted from Gage BF *et al.*⁵⁰

AF = atrial fibrillation; CHADS₂ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled).

(Camm A.J. *et al.* “2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.”. *European heart journal* 2012;33:2719-47)

Anexo 2 – score de CHA₂DS₂VASc**Table 8** CHA₂DS₂VASc score and stroke rate

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF		
'Major' risk factors	'Clinically relevant non-major' risk factors	
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥75 years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF ≤40%) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a	
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA₂DS₂-VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)		
Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age ≥75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease ^a	1	
Age 65–74	1	
Sex category (i.e. female sex)	1	
Maximum score	9	
(c) Adjusted stroke rate according to CHA₂DS₂-VASc score		
CHA₂DS₂-VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year)^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

(Camm A.J. ea. “2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.”. European heart journal 2012;33:2719-47)

Anexo 3 – score de HAS-BLED

Table 10 Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

^a'Hypertension' is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. 'Abnormal kidney function' is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. 'Abnormal liver function' is defined as chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin >2 x upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase >3 x upper limit normal, etc.). 'Bleeding' refers to previous bleeding history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anaemia, etc. 'Labile INRs' refers to unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g. <60%). Drugs/alcohol use refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse, etc. INR = international normalized ratio. Adapted from Pisters et al.⁶⁰

(Camm A.J. et al. "2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.". European heart journal 2012;33:2719-47)

Anexo 4 – limitações dos AVK**Table 1. Limitations of Oral VKAs**

Limitation	Clinical Implications
Slow onset and offset of action	Need for bridging with a rapidly acting anticoagulant
Interindividual variability in anticoagulant effect	Variability in dosing requirements
Narrow therapeutic index	Need for routine coagulation monitoring
Food and drug interactions	Dietary precautions; need for routine coagulation monitoring
Reduce synthesis of all vitamin K-dependent proteins	Risk of skin necrosis in patients with protein C or S deficiency; potential for osteoporosis

(Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523-32.)

Anexo 5 – interações farmacológicas dos AVK

Level of Causation	Anti-infectives	Cardiovascular Drugs	Analgesics, Anti-inflammatories and Immunologics	CNS Drugs
		Potentiation		
I (Highly probable)	Ciprofloxacin ¹⁶ Cotrimoxazole ²⁷ Erythromycin ⁷⁸ Fluconazole ⁷⁹ Isoniazid (600 mg/d) ⁸⁰ Metronidazole ⁸¹ Miconazole oral gel ⁸² Miconazole vaginal suppositories ²⁵ Voriconazole ²⁸	Amiodarone ⁸⁵⁻⁸⁷ Clofibrate ⁷⁶ Diltiazem ²⁰ Fenofibrate ²² Propafenone ⁸⁷ Propranolol ⁸⁸ Sulfinpyrazone (biphasic with later inhibition) ⁹⁰⁻⁹²	Phenylbutazone ^{84,85} Piroxicam ⁸⁶	Alcohol (if concomitant liver disease) ⁸⁴ Citalopram ¹⁹ Entacapone ²¹ Sertraline ²⁷
II (Probable)	Amoxicillin/clavulanate ¹²³ Azithromycin ¹²⁴ Clarithromycin ¹²⁶ Itraconazole ¹²⁷ Levofloxacin ¹²⁹ Ritonavir ⁶⁰ Tetracycline ^{150,151}	Acetylsalicylic acid ¹²² Fluvastatin ¹³² Quinidine ¹⁴⁵ Ropinirole ¹⁴⁶ Simvastatin ¹⁴⁷	Acetaminophen ¹⁷ Acetylsalicylic acid ¹²² Celecoxib ⁹ Dextropropoxyphene ¹²⁸ Interferon ¹³⁶ Tramadol ¹⁵³	Disulfiram ¹²⁹ Choral hydrate ¹²⁵ Fluvoxamine ¹³³ Phenytoin (biphasic with later inhibition) ¹⁴⁴
III (Possible)	Amoxicillin ¹¹ Amoxicillin/tranexamic rinse ¹⁷⁶ Chloramphenicol ¹⁷⁸ Gatifloxacin ¹⁸⁵ Miconazole topical gel ¹⁸³ Nalidixic acid ¹⁹⁴ Norfloxacin ¹⁹⁵ Ofloxacin ¹⁹⁷ Saquinavir ²⁰¹ Terbinafine ⁵⁹	Amiodarone-induced toxicosis ¹⁷⁵ Disopyramide ^{183,184} Gemfibrozil ¹⁸⁷ Metolazone ¹⁹²	Celecoxib ⁹ Indomethacin ¹⁸⁸ Leflunomide ¹⁹¹ Propoxyphene ¹²⁸ Rofecoxib ⁹ Sulindac ²⁰² Tolmetin ²⁰⁵ Topical salicylates ^{199,200}	Felbamate ¹⁸⁵
IV (Highly improbable)	Cefamandole ²¹⁴ Cefazolin ²¹⁴ Sulfisoxazole ²²²	Bezafibrate ²¹³ Heparin ²¹⁶	Levamisole ²¹⁷ Methylprednisolone ²¹⁹ Nabumetone ²²⁰	Fluoxetine/diazepam ⁸⁶ Quetiapine ²²¹
		Inhibition		
I (Highly probable)	Griseofulvin ^{99,100} Nafcillin ¹⁰¹ Ribavirin ³³ Rifampin ^{102,103}	Cholestyramine ^{87,98}	Mesalamine ²²	Barbiturates ^{93,94} Carbamazepine ⁹⁶
II (Probable)	Dicloxacillin ^{160,161} Ritonavir ¹⁶³	Bosentan ¹⁵⁷	Azathioprine ¹⁵⁶	Chlordiazepoxide ⁹⁶
III (Possible)	Terbinafine ⁵⁸	Telmisartan ²¹¹	Sulfasalazine ²⁰⁹	
IV (Highly improbable)	Cloxacillin ²²³ Nafcillin/dicloxacillin ²²⁶ Telcoplanin ²²⁸	Furosemide ²²⁴		Propofol ²²⁷

(Holbrook A, et al. "Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions" Arch Intern Med 2005;165:1095-196.)

Anexo 6 – vantagens dos novos ACO comparativamente aos AVK

TABLE 1 Comparative features of vitamin K antagonists and novel oral anticoagulants

VKAs	NOACs
need for regular anticoagulation monitoring	fixed dose regimen without need for routine monitoring
– food and drug interactions	– low potential for food and drug interactions
– narrow therapeutic window	– wider therapeutic window
– inter- and intraindividual variability in dose response	– predictable anticoagulant effect
delayed onset of action	rapid onset of action
long half-life	short half-life
mainly hepatic metabolism	mainly renal clearance
available antidote	no available antidote
anticoagulant monitoring through INR	no standardized monitoring test

Abbreviations: INR – international normalized ratio, NOACs – novel oral anticoagulants, VKAs – vitamin K antagonists

(Riva N, Lip GY. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for longterm prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2012;122:45-53)

Anexo 7 – perfil farmacocinético dos novos ACO

TABLE 2 Characteristics of novel oral anticoagulants in more advanced stages of development compared with warfarin

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Warfarin
mechanism of action	inhibition of factor II (thrombin)	inhibition of FXa	inhibition of FXa	reduced synthesis of vitamin K dependent coagulation factors (II, VII, IX, X, protein C and S)
dosing	bid	qd	bid	qd
bioavailability	~6%	66%–100% ^a	> 50%	> 95%
time to maximum plasma concentration	0.5–2 h	2–4 h	1–4 h	90 min ^b
half-life	12–14 h	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)	8–13 h	36–42 h
route of clearance	80% renal	66% renal	25% renal	multiple ^c
plasma protein binding	35%	~90%	~90%	99%
cytochrome P450 metabolism	no	minor (mainly CYP3A4/5)	minor (mainly CYP3A4/5)	yes (mainly CYP2C9)
drug interactions	P-gp strong inhibitors and inducers	combined P-gp and CYP3A4 strong inhibitors and inducers	combined P-gp and CYP3A4 strong inhibitors and inducers	many different mechanisms of interaction
antidote	not available (suggested hemodialysis)	not available (suggested PCCs)	not available (suggested PCCs)	rapid reversal with PCCs or FFP, slow reversal with vitamin K

Abbreviations: FFP – fresh-frozen plasma, FXa – activated factor X, PCCs – prothrombin complex concentrates, P-gp – P-glycoprotein

a depending on dosage and fasting status

b however for peak action required 4–5 days

c almost entirely hepatic transformation into inactive metabolites, then mainly renal excretion

(Riva N, Lip GY. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for longterm prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2012;122:45-53)

Anexo 8 – resultados dos ensaios clínicos dos novos ACO

TABLE 3 Summary of phase III randomized clinical trials evaluating novel anticoagulants vs. vitamin K antagonists in atrial fibrillation

Trial	Patients (N)	Characteristics	Intervention	Duration of follow-up (median)	Primary outcome: stroke or systemic embolism, %y (n/N)	Rate ratio (95% CI) (P value)	Major bleeding, %y (n/N)	Rate ratio (95% CI) (P value)
RE-LY ¹⁴	18,113	nonvalvular AF ≥1 risk factor (previous stroke/TIA, symptomatic HF or LVEF <40%, age ≥75 y, age 65–74 y + DM or HTN or CAD) age 71 y (mean) men 63.6% CHA ₂ DS ₂ -TIA 2.1 (mean) TTR 64% (mean) ^b	warfarin dabigatran 110 mg bid dabigatran 150 mg bid	2.0 y (median)	1.71%y (202/6022) 1.54%y (183/6015) 1.11%y (134/6076)	0.90 (0.74–1.10) [0.30] ^b 0.65 (0.52–0.81) [<0.001] ^b	3.57%y (421/6022) 2.87%y (342/6015) 3.32%y (399/6076)	0.80 (0.70–0.93) [0.003] ^b 0.93 (0.81–1.07) [0.32] ^b
ROCKET-AF ¹⁶	14,264	nonvalvular AF history of stroke/TIA/SE or ≥2 risk factors (symptomatic HF or LVEF ≤35%, HTN, age ≥75 y, DM) age 73 y (median) men 60.3% CHA ₂ DS ₂ 3.5 (mean) TTR 59% (mean) ^b	warfarin rivaroxaban 15–20 mg od double blind, double dummy	1.9 y (median)	2.4%y (306/7090) 2.1%y (269/7081)	0.88 (0.75–1.03) [0.12] ^c	3.4%y (386/7125) 3.6%y (395/7111)	1.04 (0.90–1.20) [0.58] ^c
ARISTOTLE ¹¹	18,201	nonvalvular AF or flutter ≥1 risk factor (age ≥75 y, previous stroke/TIA/SE, symptomatic HF or LVEF ≤40%, DM, HTN) age 70 y (median) men 64.7% CHA ₂ DS ₂ 2.1 (mean) TTR 62.2% (mean) ^b	warfarin apixaban 2.5–5 mg bid double blind, double dummy	1.8 y (median)	1.60%y (265/9081) 1.27%y (212/9120)	0.79 (0.66–0.95) [0.01] ^c	3.09%y (462/9052) 2.13%y (327/9088)	0.69 (0.60–0.80) [<0.001] ^b

Abbreviations: AF – atrial fibrillation, CAD – coronary artery disease, CHADS₂ score – cardiac heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus (1 point each), previous stroke or transient ischemic attack or systemic embolism (2 points), CIs – confidence intervals, DM – diabetes mellitus, HF – heart failure, HTN – hypertension, LVEF – left ventricular ejection fraction, RCTs – randomized controlled trials, SE – systemic embolism, TIA – transient ischemic attack, TTR – time within therapeutic range INR, others – see TABLE 1

^a the definition of TTR differed in the trials: RE-LY excluded INRs during first week and after discontinuation of study drug; ROCKET-AF included all INRs during the study and for 7 days after warfarin interruption; ARISTOTLE excluded INRs of the first 7 days after randomization and during study drug interruptions

^b risk ratio

^c hazard ratio

(Riva N, Lip GY. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for longterm prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2012;122:45-53)

Anexo 9 – interações farmacológicas dos novos ACO

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban*	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ³⁹	no data yet	no effect ⁴⁰	no effect ^{41, 42}
Digoxin	P-gp competition	no effect ⁴³	no data yet	no effect ⁴⁰	no effect ^{42, 44}
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% ⁴⁵ (reduce dose and take simultaneously)	no data yet	+53% (SR) ⁴⁰ (Reduce dose by 50%)*	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	no effect ⁴⁵	+40% ^{5mPC}	no data yet	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	no data yet	+80% ⁴⁰ (Reduce dose by 50%)§	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12-60% ⁴⁵	no data yet	no effect ⁴⁰	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70-100% (US: 2 x 75 mg)	no data yet	+85% (Reduce dose by 50%)*	no data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg)	> 100% ^{5mPC}	no data yet	up to +180% ⁴¹

(Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. European heart journal 2013.)

fluconazole	moderate CYP3A4 inhibition	no data yet	no data yet	no data yet	+42% (if systemically administered) ⁴²
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition	no data yet	no data yet	no data yet	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	no data yet	no data yet	+30-54% ^{42, 46}
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	no data yet	strong increase ^{46b}	no data yet	up to +150% ⁴⁷
Rifampicin; St. John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	up to -7%	strong ^{46c}	-35%	up to -50%
Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide)	GI absorption	-12-30% ^{45, 48, 49}	no data yet	no effect	no effect ^{50, 51}
Other factors:					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level			no data yet	
Age ≥75 years	Increased plasma level			no data yet	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level			52	
Renal function	Increased plasma level	See Table 7			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history or active GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			

Red, contraindicated/not recommended; orange, reduce dose (from 150 to 110 mg b.i.d. for dabigatran; from 20 to 15 mg q.d. for rivaroxaban; from 5 to 2.5 mg b.i.d. for apixaban); yellow, consider dose reduction if another 'yellow' factor is present; hatching no data available; recommendation based on pharmacokinetic considerations.

BCRP, breast cancer resistance protein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; H2B, H2-blockers; PPI, proton-pump inhibitors; P-gp, P-glycoprotein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory agent; GI, gastro-intestinal.

⁴⁷No EMA approval yet. Needs update after finalization of SmPC.

⁴⁸Pre-specified dose reduction has been tested in Phase 3 clinical trial (to be published).

Anexo 10 – *timing* de descontinuação dos fármacos no período pré-operatório

Table 3 Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban ^a		Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 or 24 h after last intake)							
	Low risk (h)	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48	no data	no data	≥ 24	≥ 48
CrCl 50–80 mL/min	≥ 36	≥ 72	≥ 24	≥ 48	no data	no data	≥ 24	≥ 48
CrCl 30–50 mL/min ^b	≥ 48	≥ 96	≥ 24	≥ 48	no data	no data	≥ 24	≥ 48
CrCl 15–30 mL/min ^b	not indicated	not indicated	≥ 36	≥ 48	no data	no data	≥ 36	≥ 48
CrCl < 15 mL/min					no official indication for use			

Low risk, surgery with low risk of bleeding; high risk, surgery with high risk of bleeding. CrCl, creatinine clearance.

^aNo EMA approval yet. Needs update after finalization of SmPC.

^bMany of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (15 mg QD).

(Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. European heart journal 2013.)