



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Luís Miguel Lázaro Mendes

Riscos e Benefícios da Terapêutica Anticoagulantes na Fibrilhação Auricular

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Luís Miguel Lázaro Mendes

Riscos e benefícios da terapêutica anticoagulante na fibrilhação auricular

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação do:

Doutor Manuel Vaz da Silva

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Cardiologia

março, 2015

FMUP

Eu, Luis Miguel Sérgio Mendes, abaixo assinado, nº mecanográfico 199501233, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 07/04/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Luis Miguel Sérgio Mendes

NOME

LUIS MIGUEL LAZARO MENDES

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

11138606

E-MAIL

miguellazaromendes
@gmail.com

TELEFONE OU TELEMÓVEL

965375382

NÚMERO DE ESTUDANTE

199501233

DATA DE CONCLUSÃO

07 de Abril de 2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

RISCOS E BENEFÍCIOS DA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE NA
FIBRILHAÇÃO AURICULAR

ORIENTADOR

Doutor Manuel Vaz da Silva

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 07/04/2015

Assinatura conforme cartão de identificação: Luis Miguel Lázaro Mendes

Título: Riscos e Benefícios da Terapêutica Anticoagulante na Fibrilhação Auricular

Title: Risks and Benefits of Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation

Nome: Luís Miguel Lázaro Mendes

Orientador: Doutor Manuel Vaz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Al. Prof. Hernâni Monteiro P- 4200 Porto

Contacto: mimed07252@med.up.pt / miguellazaromendes@gmail.com

Contém 5000 palavras.

Índice

Resumo estruturado em Português	1
Resumo estruturado em Inglês	3
Quadro de abreviaturas	4
Texto.....	1
Introdução	1
Métodos de pesquisa bibliográfica	3
Resultados	4
Varfarina.....	4
Novos Anticoagulantes Orais (NACO)	5
Risco de hemorragia.....	10
Intervenções cirúrgicas e outros procedimentos invasivos	11
Discussão / conclusões.....	12
Conflito de interesses.....	16
Bibliografia.....	17
Tabelas.....	20
Figuras	30

Resumo estruturado em Português

Introdução e objetivos

A fibrilhação auricular é a forma mais comum de arritmia sustentada, ocorrendo em 1,5% a 2% da população geral.

O objetivo deste trabalho é o de proceder a uma revisão sobre o uso dos novos anticoagulantes comparativamente com os antagonistas da vitamina K na prevenção de fenómenos cardioembólicos associados à fibrilhação auricular não-valvular.

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus (2008 - presente) com o termo de pesquisa “atrial fibrillation * AND new oral anticoagulants* AND (NOAC) OR ischemic stroke* OR intracranial hemorrhage* OR AVK*”.

Resultados

Foram analisados os estudos realizados em grande escala que comparavam cada um dos novos anticoagulantes orais com a varfarina. As taxas de acidente vascular cerebral ou tromboembolia foram de 1,69% por ano com a varfarina, 1,11% por ano com o dabigatrano 150mg e 1,53% por ano com o dabigatrano 110mg. O apixabano reduziu a incidência de acidente vascular cerebral ou episódios de embolia sistémica em 21% quando comparado com a varfarina. Do ponto de vista do tratamento, o rivaroxabano não foi inferior à varfarina na redução do acidente vascular cerebral e da embolia sistémica (2,1% e 2,4% por ano, respetivamente)

Conclusões

A varfarina continua a ser uma escolha segura nomeadamente em: insuficientes renais, doentes valvulares ou pacientes com fraca adesão terapêutica.

No entanto, existe neste momento informação suficiente para suportar o uso dos novos anticoagulantes orais como primeira opção na fibrilhação auricular não valvular.

Palavras-chave

Novos anticoagulantes orais, fibrilhação auricular, varfarina, dabigatrano, apixabano, rivaroxabano, hemorragia, acidente vascular cerebral.

Resumo estruturado em Inglês

Introduction and Objectives

Atrial fibrillation is the most common type of sustained arrhythmia, affecting 1.5% to 2% of the general population.

The objective of this study is to conduct a review comparing the use of new anticoagulants with vitamin K antagonists in the prevention of cardioembolic phenomena associated with non-valvular atrial fibrillation.

Methods

A literature search was performed in Pubmed, Web of Science and Scopus (2008 - present) with the search term "atrial fibrillation * AND new oral anticoagulants * AND (NOAC) OR ischemic stroke * OR intracranial hemorrhage * OR * AVK ".

Results

The studies were analyzed on a large scale comparing each new oral anticoagulant with warfarin. The stroke or thromboembolism rates were 1.69% per year with warfarin, 1.11% per year with dabigatran 150mg and 1.53% per year with dabigatran 110mg. Apixaban reduced the incidence of stroke or systemic embolism episodes by 21% when compared to warfarin. From the point of view of treatment, rivaroxaban was not inferior to warfarin in the reduction of stroke and systemic embolism (2.1% and 2.4% per year, respectively)

Conclusions

Warfarin remains a safe choice mainly in: renal failure, valvular patients and patients with poor adherence.

However, at present there is enough evidence to support the use of the new oral anticoagulant as the first choice in non valvular atrial fibrillation.

Key - words

New oral anticoagulants, atrial fibrillation, warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, bleeding, stroke.

Quadro de abreviaturas

Quadro de abreviaturas	
ACNI	Associação de Cardiologia de Nova Iorque
AIT	Acidente isquémico transitório
ARISTOTLE	“Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombotic Events in Atrial Fibrillation”
AVC	Acidente vascular cerebral
AVK	Antagonistas da vitamina K
CICr	Depuração da creatinina
CPP	Complexo concentrado de protrombina
CCPA	Complexos concentrados de protrombina ativada
ECG	Eletrocardiograma
ES	Embolia sistémica
FA	Fibrilhação auricular
FANV	Fibrilhação auricular não valvular
FXa	Fator X ativado
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HIC	Hemorragia intracraniana
gpP	Glicoproteína P
IDT	Inibidores diretos da trombina
INR	“ <i>International normalized ratio</i> ” / Rácio internacional normalizado
NACO	Novos anticoagulantes orais
NOAC	“New oral anticoagulant” (designação internacional)
RE-LY	“Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy”
RISK	“Reperfusion injury signalling kinase”
ROCKET AF	“Rivaroxabano Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation”
TCE	Tempo de coagulação da ecarina
TE	Tromboembolia

TP	Tempo de protrombina
TT	Tempo de trombina

Texto

Introdução

A fibrilhação auricular (FA) é a forma mais comum de arritmia sustentada, ocorrendo em 1,5 a 2 % da população geral¹, caracterizando-se pela ativação auricular desorganizada, acelerada e irregular. Como muitos pacientes são assintomáticos suspeita-se que a incidência geral seja mais alta do que a relatada.

Atualmente, estima-se que o número de doentes com FA na Europa seja de 6 milhões. A idade é um fator importante considerando que a prevalência de FA (0,1% antes dos 55 anos até 9% após os 80 anos). Em Portugal, segundo o estudo de Bonhorst et al, a FA afeta cerca de 2,5% da população geral com mais de 40 anos de idade². A FA, quer na sua forma permanente quer na paroxística, aumenta em 5 vezes o risco de desenvolvimento de acidentes vasculares cerebrais (AVC) / acidentes isquémicos transitórios (AIT)¹ e de outros fenómenos tromboembólicos, desde isquemia mesentérica a isquemia aguda dos membros. O AVC relacionado com a FA tem maior gravidade do que em pacientes sem FA devido a maior mortalidade a curto prazo, a qual também aumenta com a idade.

Os objetivos do tratamento passam por controlar a frequência ventricular, o ritmo e por garantir um estado de coagulação que permita prevenir acidentes tromboembólicos³.

O risco cardioembólico *major* para estes doentes é história prévia de AVC ou AIT. Outros factores de risco são: disfunção sistólica ventricular esquerda (com ou sem insuficiência cardíaca), hipertensão, idade ≥ 75 anos e diabetes *melittus*. A indicação para terapêutica antitrombótica é baseada no risco estimado pelo *score* CHA₂DS₂-VASc (tabela 1). Se este *score* for ≥ 2 há indicação para anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K como a varfarina ou o acenocumarol que coloquem o INR entre 2 e 3, ou com um dos novos anticoagulantes orais, dabigatran, apixabano ou rivaroxabano (Figura 1); se o *score* for 0 ou 1 pode optar-se por não anticoagular ou prescrever 1 ou 2 antiagregantes plaquetários ou se não houver nenhum fator de risco não proceder a terapêutica antitrombótica.⁴ Para prescrever terapêutica antitrombótica é importante estimar também o risco hemorrágico da terapêutica anticoagulante que pode ser avaliado pelo *score* HAS-BLED (hipertensão, função renal/hepática anormal, AVC, história ou predisposição de hemorragia, INR instável, idoso (idade maior ou igual a 65 anos), consumo de fármacos/álcool; por cada item presente deve ser dado 1 ponto (tabela 2). Se o *score* ≥ 3 , tal não é impeditivo de fazer

anticoagulação mas indica a necessidade de uma vigilância clínica e analítica ainda mais intensa¹.

Desde há mais de 60 anos que os antagonistas da vitamina K (AVK) eram os únicos anticoagulantes orais disponíveis. No entanto, nos últimos anos, 3 novos fármacos foram introduzidos no mercado.

Embora promissores em muitos aspetos, o uso adequado dos novos anticoagulantes orais (NACO) requer uma nova abordagem em muitos sentidos⁵.

Na figura 1 pode ver-se o algoritmo proposto pela Sociedade Europeia de Cardiologia (traduzida para a versão portuguesa) para proceder a terapêutica anticoagulante (critérios e tipo de fármacos).

Os peritos da Sociedade Europeia de Cardiologia defendem que os novos anticoagulantes orais têm surgido como alternativa aos AVK na prevenção de tromboembolia em pacientes com fibrilhação auricular não valvular (FANV)⁶, aliás como expresso no algoritmo presente na figura 1. Mais recentemente, estes novos anticoagulantes têm sido considerados como primeira opção na indicação da prevenção de cardioembolismo associado à FA.

O objetivo deste trabalho é o de proceder a uma revisão sobre o uso dos novos anticoagulantes: apixabano, dabigatrano e rivaroxabano (comparativamente com os antagonistas da vitamina K, nomeadamente a varfarina), na prevenção de fenómenos cardioembólicos associados à fibrilhação auricular não-valvular, nomeadamente no que concerne às suas características farmacológicas, eficácia e segurança e relação risco/benefício do seu uso terapêutico.

Métodos de pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi efetuada nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus (2008 - presente) com o termo de pesquisa “atrial fibrillation * AND new oral anticoagulants* AND (NOAC) OR ischemic stroke* OR intracranial hemorrhage* OR AVK*”. Os artigos foram selecionados após leitura do respectivo *abstract*. Outros artigos foram depois acrescentados a partir das listas de referências de estudos incluídos na revisão. Não houve qualquer restrição sobre o tipo de estudo.

Resultados

Varfarina

A varfarina atua ligando-se à epóxi-redutase da vitamina K inibindo os fatores da coagulação dependentes desta vitamina: II, VII, IX e X (e também a proteína C e a proteína S). Pelo seu uso “exaustivo” e justificado, sabe-se que possui propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas muito variáveis, uma janela terapêutica apertada e numerosas interações alimentares e medicamentosas. Estes factores contribuem para a necessidade de um controlo laboratorial frequente do INR e para ajustes da dose (janela terapêutica: 2-3)⁷.

Uma meta-análise demonstrou que a varfarina diminui o risco de AVC em 64%⁸. A hemorragia intracraniana (HIC) é uma das causas mais graves de hemorragia associada à varfarina e está relacionada com maior mortalidade e morbidade. Num estudo publicado por Mantha et al⁸, 52% dos indivíduos com HIC associada ao uso de varfarina morreram nos 3 meses após o episódio hemorrágico, e 65,3% dos que sobreviveram apresentavam um estado funcional limitado. O risco de HIC associada ao uso de varfarina é variável e depende de uma série de fatores de risco, incluindo a idade e intensidade da anticoagulação. O risco de um evento isquémico aumenta significativamente para valores de INR (*International Normalized Ratio*) abaixo dos 1,8, e a taxa de HIC aumenta exponencialmente para valores acima dos 3,5⁸. Tendo também em conta que existe uma grande variabilidade individual no efeito que a varfarina tem sobre a epóxido da vitamina K, doentes medicados com varfarina devem fazer um controlo regular do INR e corrigir a dose em função do mesmo, habitualmente mensalmente (e se o INR estiver estável de 2/2 meses)⁸.

Em síntese, como se pode ver na figura 2, ficou demonstrado (há mais de 20 anos), em estudos randomizados e controlados com placebo ou com aspirina, que incluíram mais de 4000 doentes com FA não valvular ou não reumática que a varfarina reduzia significativamente a incidência de AVC. Estudos mais recentes demonstraram o mesmo grau de eficácia e de segurança da varfarina.

No entanto, a varfarina tem várias limitações, algumas delas apresentadas na tabela 3.

Novos Anticoagulantes Orais (NACO)

Dadas as limitações referenciadas, muitos autores, como por exemplo, Manning et al⁹, preferem o uso dos NACO (em detrimento da varfarina ou do acenocumarol) na prevenção dos fenómenos cardioembólicos associados à FA. No entanto, não havendo estudos cegos que comparem dos NACO entre si, reconhecem que pode ser difícil apontar o mais indicado para cada paciente, mas consideram importante que todo o médico se sinta capaz de usar pelo um deles com confiança. Na tabela 4 estão descritas as situações em que Manning et al⁹ consideram preferível usar a varfarina em detrimento dos NACO.

A anticoagulação alcançada com os NACO atingiu níveis mais baixos de AVC e de hemorragia major quando comparados com a varfarina (dose ajustada ao INR 2 a 3) em pacientes com FANV. Estão apresentadas na tabela 5 outras vantagens e desvantagens importantes da varfarina face aos NACO.

Na figura 3 pode ver-se o principal mecanismo de ação (seletivo) dos diversos NACO em uso clínico e de outros em ensaios clínicos de fase II e III (edoxaban, betrixaban) e na tabela 6 as recomendações para prevenção do tromboembolismo com NACO, segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia (Versão Portuguesa).

Na tabela 7 podem ver-se as principais características farmacológicas (farmacodinamia e farmacocinética) dos 3 novos anticoagulantes aprovados para prevenção de fenómenos cardioembólicos associados à FA. Nas figuras 4, 5 e 6 podem ver-se os principais aspetos metodológicos dos 4 grandes ensaios clínicos randomizados e controlados (com aspirina ou com varfarina) com NACO, as características dos doentes com FA incluídos e os resultados de eficácia e de segurança, que fundamentam o uso do dabigatrano, apixabano e rivaroxabano naquela indicação.

Na figura 7 pode ver-se o risco relativo de eventos hemorrágicos ou isquémicos com o uso dos NACO em doentes com FA verificado nos 4 estudos clínicos referidos.

Inibidores diretos da trombina (IDT)

Os IDT orais bloqueiam diretamente o Fator IIa (trombina) (figura 3). A trombina desempenha um papel central na conversão de fibrinogénio em fibrina e ativa outros fatores incluídos na cascata de coagulação, incluindo recetores das plaquetas ativadas por proteases¹⁰, que são inibidos diretamente pelo apoxar e varopaxar. Os IDT orais são moléculas sintéticas que se ligam diretamente à porção ativa da trombina¹¹. A sua ligação a

proteínas plasmáticas é baixa, têm uma resposta anticoagulante razoavelmente previsível e não necessitam de monitorização.

Dabigatran

Em 2010, o dabigatran tornou-se o primeiro anticoagulante oral aprovado pela FDA em mais de 50 anos, tendo sido aprovado para a prevenção de AVC e embolia sistémica (ES) em pacientes com FANV¹². Obteve a aprovação da FDA com base na informação recolhida pelo estudo RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) (figuras 4, 5 e 6).

Na Europa foram aprovadas as doses de 150mg (para doentes com *clearance* de creatinina [CrCl], > 50mL/min) e de 110 mg (para doentes com *clearance* de creatinina [CrCl] > 30 ml/min e < 50 ml/min). Atualmente não existe informação disponível para pacientes com depuração da creatinina (ClCr) inferior a 15mL/min, mulheres grávidas ou a amamentar nem para crianças¹³.

O dabigatran etexilato é o pró-fármaco do dabigatran e é rapidamente convertido na sua forma ativa (dabigatran). Apresenta um tempo de início de ação de 3 horas e compreende 2 tomas diárias⁸ (tabela 7). A semivida em doentes saudáveis varia entre 12-17 horas, após múltiplas doses, embora dependa da função renal. À medida que a ClCr diminui, a semivida média aumenta substancialmente¹³. Embora a sua duração de ação em pacientes com função renal normal seja de 24 horas, o seu efeito pode prolongar-se até 5 dias em doentes com insuficiência renal¹⁴. Os efeitos secundários mais comuns estão relacionados com queixas gastrointestinais incluindo: dispepsia, dor abdominal, desconforto epigástrico, refluxo gastro esofágico, esofagite, gastrite erosiva, hemorragia gástrica e úlcera gastrointestinal¹⁵.

O dabigatran etexilato é substrato da glicoproteína P (gpP) (figura 8) que funciona como bomba de efluxo diminuindo a absorção oral de vários fármacos e/ou a sua reabsorção pelo nefrónio. No entanto, não é substrato, inibidor ou indutor do complexo enzimático CYP450¹². Como já mencionado, a excreção do dabigatran é promovida pela expressão da gpP no intestino e rins. Inibidores da gpP, tais como a amiodarona, dronedarona, quinidina, cetoconazole e verapamil inibem a excreção de dabigatran, levando ao aumento das suas concentrações na circulação podendo resultar hemorragias importantes¹². Por outro lado, indutores da gpP (e.g. rifampicina) reduzem os níveis circulantes de dabigatran ao promover a sua excreção, podendo decorrer daí fenómenos trombóticos¹².

Outros aspetos farmacocinéticos e farmacodinâmicos podem ser encontrados na tabela 7. Na figura 9 podem ser encontrados interações, mecanismos e riscos.

O estudo RE-LY (figura 4 e 5) comparou 2 doses diárias de 150mg de dabigatrano com 2 doses diárias de 110mg de dabigatrano e com uma dose ajustada de varfarina (de forma a manter o INR entre 2,0 e 3,0, controlando os seus valores em intervalos inferiores a um mês)¹⁵. Foi um estudo randomizado, aberto e multicêntrico que incluiu 18,113 pacientes com FA não valvular em risco de AVC. O valor médio do CHADS₂ foi de 2,1 (tendo cerca de um terço dos pacientes CHADS₂ entre 0 e 1, outro terço um CHADS₂ de 2 e outro terço com um CHADS₂ entre 3 e 6). A média de idades foi de 72 anos e aproximadamente 64% eram homens. Para serem elegíveis para o estudo, os pacientes tinham de ter FA documentada em ECG feito na avaliação inicial ou nos 6 meses anteriores e pelo menos um dos seguintes: história de AVC ou AIT, fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 40%, insuficiência cardíaca classe II ou superior segundo a Associação de Cardiologia de Nova Iorque (ACNI), sintomas de insuficiência cardíaca nos 6 meses antes da avaliação, idade superior ou igual a 75 anos ou idade entre 65 e 74 com diabetes *melittus*, hipertensão ou doença coronária associada. Foram usados como critérios de exclusão a presença de doença valvular cardíaca, AVC nos 14 dias antes da avaliação ou AVC grave nos 6 meses antes da avaliação, risco aumentado de hemorragia, ClCr inferior a 30mL/min, doença hepática ativa e gravidez¹⁵. 21,1% dos pacientes a tomar dabigatrano 110mg, 19,6% dos pacientes a tomar dabigatrano 150mg e 20,8% dos pacientes a tomar varfarina faziam associação com aspirina. Foram conseguidos valores de INR dentro do intervalo desejado durante 64% do tempo¹⁵.

Neste estudo concluiu-se que o dabigatrano 150mg e 110mg reduziam o risco de AVC ou ES em 34% e 9%, respetivamente. As taxas de AVC ou tromboembolia (TE) foram de 1,69% por ano com a varfarina, 1,11% por ano com o dabigatrano 150mg e 1,53% por ano com o dabigatrano 110mg. O dabigatrano 150mg e 110mg foram considerados não inferiores à varfarina¹⁵. Foram reportados, por ano, episódios de hemorragia major em 3,36% dos pacientes com varfarina, 3,11% dos pacientes com dabigatrano 150mg e 2,71% dos pacientes com dabigatrano 110mg. Além disso, a hemorragia intracraniana (HIC) foi menos frequentemente associada ao dabigatrano 150mg e ao dabigatrano 110mg do que à varfarina (figura 6). O risco de hepatite por dabigatrano 150mg foi similar ao encontrado para a varfarina (1,9% e 2,2%, respetivamente)¹⁵.

No estudo RE-LY foi encontrada evidência de um aumento não significativo da taxa de enfarte do miocárdio quando comparado com a varfarina¹⁶. Alguns estudos sugerem que o

dabigatrano está associado a um aumento de eventos coronários, mas não existe consenso neste ponto⁸.

De acordo com o estudo RE-LY, a taxa de abandono do dabigatrano foi de 16% no primeiro ano e de 21% no segundo, enquanto que, para a varfarina os valores foram de 10% no primeiro ano e de 17% no segundo ano¹⁵.

Inibidores do Factor Xa (FXa)

Os inibidores orais do FXa ligam-se de forma direta e reversível à parte ativa do FXa, bloqueando a interação com o seu substrato¹¹. Do ponto de vista clínico, há interesse em bloquear o FXa pois este é o fator que é ativado e participa na formação a jusante da fibrina quando, quer a via intrínseca quer a via extrínseca da cascata de coagulação são estimulados pelos vários processos patológicos. Os inibidores do FXa produzem um efeito anticoagulante previsível e não necessitam de monitorização laboratorial de rotina.

Apixabano

O apixabano tem um início de ação de cerca de 2 horas, é eliminado de várias formas (apenas 25% por via renal) e tem uma semivida de 8h a 15h (tabela 7) e é administrado duas vezes por dia. Este fármaco é transformado pela isoenzima CYP450 3A4 em vários metabolitos; no entanto, pensa-se que não inibe nem induz diretamente esta enzima e por isso tem um baixo potencial para apresentar interações medicamentosas por esta via. Em relação à gpP, também ele é um substrato, podendo ser esta uma via de interações medicamentosas⁸.

O estudo ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombotic Events in Atrial Fibrillation) foi um estudo randomizado, duplamente-cego, multicêntrico que comparou o apixabano 5mg duas doses diárias (2, 5mg no caso de pacientes idosos ou com insuficiência renal) com varfarina (dose ajustada ao valor de INR no intervalo 2,0 a 3,0) em 18201 pacientes com FA e pelo menos mais um fator de risco (figura 4 e 5)¹⁷. Os pacientes incluídos no estudo tinham FA documentada em ECG ou pelo menos um dos seguintes nos 12 meses prévios: AVC, AIT ou episódio tromboembólico, exacerbação sintomática de insuficiência cardíaca nos últimos 3 meses ou fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 40%, diabetes *melittus*, hipertensão ou idade superior ou igual a 75 anos. Os critérios de exclusão foram: doença valvular cardíaca major, AVC nos últimos 7

dias ou AVC importante nos últimos 6 meses, necessidade de dose de aspirina superior a 165mg por dia ou associação de aspirina e clopidogrel ou ClCr inferior a 25ml/min⁷.

Aproximadamente 30% dos pacientes incluídos neste estudo tinham um CHADS₂ de pelo menos 3 (CHADS₂ médio de 2,1). A mediana da duração do seguimento de cada doente foi de 1,8 anos. A mediana da idade dos pacientes foi de 70 anos, sendo que aproximadamente 64,7% eram homens. O grupo da varfarina alcançou um tempo médio de dose terapêutica (com INR dentro do intervalo desejado) de 62%.

O resultado primário de eficácia usado foi ocorrência de AVC ou ES e o resultado primário de segurança foi ocorrência de hemorragia major. O apixabano reduziu a incidência de AVC ou episódios ES em 21% quando comparado com a varfarina. A taxa anual de hemorragia major foi de 2,13% no grupo do apixabano e 3,09% no grupo da varfarina. A HIC e a mortalidade por qualquer causa também foram reduzidas no grupo com apixabano (0,33% por ano e 3,53% por ano, respetivamente) quando comparadas com o grupo da varfarina (0,88% por ano e 3,94% por ano, respetivamente). O estudo ARISTOTLE concluiu que em pacientes com FA, o apixabano era superior à varfarina a prevenir AVC ou tromboembolia, reduzindo hemorragias major e diminuindo HIC e a mortalidade (figura 6)¹⁷.

Rivaroxabano

O rivaroxabano tem um pico de concentração plasmática às 3h (t_{max}) e é parcialmente excretado por via renal, e tem uma semivida de 5h a 13h (tabela 7); é parcialmente metabolizado pelas isoenzimas do complexo CYP450 e é substrato da gpP levando potencialmente a interações medicamentosas (figura 9)⁸.

O estudo ROCKET AF (Rivaroxabano Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) foi um estudo randomizado, com dupla ocultação, multicêntrico, com 14264 pacientes a tomar 20mg diárias de rivaroxabano (15mg diárias em pacientes com ClCr entre 30ml/min e 49ml/min) ou varfarina com dose ajustada (de forma a conseguir um INR entre 2,0 e 3,0)¹⁸. Foram incluídos pacientes que tivessem antecedentes de AVC, AIT ou ES ou pelo menos 2 outros fatores de risco, incluído insuficiência cardíaca ou fração de injeção ventricular esquerda inferior ou igual a 35%, hipertensão, idade superior ou igual a 75 anos ou diabetes melitos. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de

estenose mitral importante, AVC severo, hemorragia ativa, história de HIC ou FA reversível causada por outra doença subjacente⁷.

Os pacientes deste estudo apresentavam risco moderado a elevado de AVC. Aproximadamente 87% dos pacientes tinham um CHADS₂ ≥ 3 (CHADS₂ médio de 3,5). A mediana do tempo de seguimento foi de 1,9 anos, a mediana da idade dos pacientes foi de 73 anos e cerca de 60,3% eram homens; 34,9% do grupo a fazer rivaroxabano e 36,2% do grupo a fazer varfarina faziam também aspirina. Os valores de INR estiveram dentro do intervalo terapêutico cerca de 55% do tempo¹⁸.

O resultado primário de eficácia usado foi ocorrência de AVC ou ES e o resultado primário de segurança foi a hemorragia clinicamente relevante (major ou não) (figura 4, 5 e 6). Do ponto de vista do tratamento, o rivaroxabano não foi inferior à varfarina na redução do AVC e do ES (2,1% e 2,4% por ano, respetivamente). A hemorragia clinicamente relevante também foi semelhante nos 2 grupos (rivaroxabano e varfarina – 14,9% e 14,5% por ano, respetivamente), tal como qualquer hemorragia major (3,6% e 3,4% por ano, respetivamente). A hemorragia intracraniana foi menos frequente com o rivaroxabano do que com a varfarina (0,5% e 0,7% por ano, respetivamente). As diferenças entre o rivaroxabano e a varfarina não foram estatisticamente significativas na redução do AVC ou do tromboembolismo. Igualmente, as diferenças entre hemorragias (major ou não) obtidas com cada um dos fármacos, não foram estatisticamente significativas¹⁸.

Risco de hemorragia

Atualmente, não existem antídotos específicos para os NACO. No caso de um aumento excessivo da concentração de um NACO, tendo em conta a sua semivida plasmática relativamente curta, na ausência de hemorragia, uma abordagem expectante pode ser legítima⁵.

A reversão dos efeitos anticoagulantes dos AVK, através da administração de vitamina K, tem um tempo de latência grande (cerca de 24h). A administração de plasma fresco congelado ou fatores de coagulação tem um efeito mais rápido. No entanto, no caso dos NACO, as concentrações elevadas destes fármacos no plasma vai bloquear os fatores de coagulação administrados⁵.

Nas hemorragias não ameaçadoras da vida, tendo em conta a curta semivida dos NACO, o tempo é o antídoto mais importante, pelo que medidas de suporte são muitas vezes

suficientes. Após a interrupção do tratamento, espera-se que a hemóstase seja restaurada em 12h a 24h, já que a semivida média dos NACO ronda as 12h⁸.

Em voluntários saudáveis, a administração de 50U/Kg de CCP reverteu completamente o prolongamento do tempo de protrombina (TP) induzido pelo rivaroxabano, mas não teve qualquer efeito no prolongamento dos testes de coagulação, em particular no tempo de trombina (TT) e no tempo de coagulação da ecarina (TCE)⁵. Testes *in vitro*, usando amostras de voluntários a tomar rivaroxabano, apixabano e dabigatranol mostraram que complexos concentrados de protrombina ativada (CCPA) – semelhante ao CCP, mas com Fator VIIa – corrigiram mais parâmetros da coagulação do que apenas o CCP⁵.

De acordo com estudos realizados com CCP em modelos pré-clínicos e em voluntários saudáveis, podem ser iniciadas 25U/Kg que podem ser repetidos se clinicamente indicado.

Na figura 10 pode ver-se o algoritmo proposto pela Sociedade Europeia de Cardiologia¹.

Existem actualmente 3 antídotos dos NACO em várias fases de desenvolvimento: o idarucizumabe, o andexanet alfa e a aripazina. O idarucizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga seletivamente ao dabigatranol, inibindo-o. O andexanet alfa é uma forma recombinante modificada do FXa que está a ser desenvolvido como potencial antídoto para os inibidores do FXa. A aripazina é uma molécula sintetizada que se combina diretamente com a heparina não fracionada e outros anticoagulantes orais incluindo os inibidores (orais) do FIIa e do FXa neutralizando os seus efeitos anticoagulantes¹⁹. A aripazina, de acordo com os resultados de tromboelastografia realizada em sangue humano *ex-vivo*, não mostrou efeitos pró-coagulantes. A aripazina reverteu completamente a atividade anticoagulante medida pelo aPTT e pelo anti-FXa do apixabano e do rivaroxabano, em sangue humano *ex-vivo*.

Até se encontrarem antídotos, por exemplo, para o dabigatranol, o algoritmo para atuação pode ser o que se indica na figura 11, proposto por Ebricht e Mousa (2015)²⁰ ou se houver uma hemorragia grave pode ser consultado o algoritmo proposto por Knepper et al (2013)²¹, figura 12. O facto de existirem estes 3 algoritmos de atuação (entre outros) ilustra bem a falta de uma atitude terapêutica baseada em evidência científica segura aquando de uma hemorragia relacionada com o uso de um NACO.

Intervenções cirúrgicas e outros procedimentos invasivos

Intervenções cirúrgicas ou outros procedimentos invasivos que comportam risco hemorrágico obrigam à interrupção temporária dos NACO. Tanto as características do

paciente como aspetos cirúrgicos devem ser tidos em consideração no momento de descontinuar e reiniciar a medicação.

A mudança de terapêutica é proposta para pacientes em FA com risco elevado de tromboembolismo tratados com AVK, mas não é necessária no caso de pacientes tratados com NACO uma vez que a diminuição gradual do seu efeito anticoagulante é previsível e permite a sua interrupção e o seu recomeço apropriados e pouco tempo antes e depois da intervenção⁵.

Quando uma intervenção não apresenta risco hemorrágico importante ou quando a hemóstase local é possível (figura 13), o procedimento pode ser executado 12h ou 24h após a última toma conforme o tratamento compreenda uma ou duas tomas diárias. No caso de procedimentos com risco de hemorragia *minor* recomenda-se que se interrompa o tratamento com NACO com 24h de antecedência (em pacientes com função renal normal), no caso de procedimentos com risco de hemorragia *major* recomenda-se que se interrompa o tratamento com NACO pelo menos 48h antes⁵. Em procedimentos com hemóstase completa e imediata, os NACO podem ser retomados 6h a 8h após a intervenção. No entanto, em muitas intervenções cirúrgicas, retomar os NACO nas primeiras 48h a 72h após a cirurgia pode representar um risco de hemorragia maior do que o risco de cardioembolia. Para procedimentos que obriguem a imobilização, considera-se adequado iniciar uma dose reduzida de um “tromboprolifático” venoso ou uma dose intermédia de uma heparina de baixo peso molecular (HBPM) 6h a 8h após a intervenção, caso a hemóstase tenha sido alcançada. O retomar dos NACO é feito 48h a 72h após a cirurgia. Note-se que o efeito máximo dos NACO é atingido cerca de 2-3h após a ingestão.

Mais detalhes sobre a classificação das intervenções em função do risco de hemorragia podem ser encontrados na figura 13⁵.

Na figura 14 podem ser encontrados teste de coagulação e a sua interpretação para os vários NACO⁵.

Discussão / conclusões

A varfarina continua a ser uma escolha mais segura em determinadas populações, nomeadamente em insuficientes renais, doentes valvulares ou pacientes com fraca adesão terapêutica (já que tem maior semivida – 36-40h).

Além disso, a não ser por vontade expressa do doente (por não querer continuar a fazer o controlo do INR ou outra), não se recomenda por rotina que se mude a terapêutica para um

NACO nos doentes que mantenham um tempo de INR entre 2,0 e 3,0 satisfatório, já que parecem ter pouco a ganhar com a mudança. Por outro lado, um paciente que tenha dificuldade em manter a dose terapêutica da varfarina, pode beneficiar se mudar para um NACO. Optando pela mudança, continuam a ser necessárias consultas de acompanhamento para monitorizar a adesão à terapêutica, efeitos adversos e a função renal⁸.

Todos os NACO apresentam risco hemorrágico, não havendo forma de estimar o risco associado de hemorragia major ou HIC.

Existe uma controvérsia quanto ao risco de enfarte do miocárdio associado ao uso de dabigatrano. Embora o estudo RE-LY tenha mostrado algum aumento do risco de enfarte do miocárdio em doentes que tomaram dabigatrano 150mg em vez de varfarina, uma subanálise veio demonstrar que não havia diferença estatisticamente significativa, nem para o dabigatrano 110mg nem para o dabigatrano 150mg quando comparados com a varfarina. Além disso, a frequência anual de AVC, ES, enfarte do miocárdio, intervenção coronária percutânea, paragem cardíaca e morte cardíaca no seu conjunto foi mais baixa com o dabigatrano 150mg do que com a varfarina (embora não com o dabigatrano 110mg). Uchino e Hernandez conduziram uma meta-análise com base em 7 estudos randomizados e concluíram que, ao contrário do que foi concluído no RE-LY, o dabigatrano estava associado a um risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio ou síndrome coronário agudo quando comparado com os controlos usados (varfarina, enoxaparina e placebo)²³. O dabigatrano 150mg tem mais efeitos gastrointestinais e risco de hemorragia major aumentada em pacientes com idade superior ou igual a 75 anos²².

Os pacientes do estudo ROCKET AF apresentavam mais factores de risco de AVC (CHADS₂ médio de 3,5) do que os do RE-LY (CHADS₂ médio de 2,1) ou os do ARISTOTLE (CHADS₂ médio de 2,1). O alto risco destes pacientes pode ter contribuído para a não inferioridade do resultado do rivaroxabano quando comparado com a varfarina. Numa análise de um subgrupo do estudo RE-LY, o dabigatrano 150mg não demonstrou superioridade mas demonstrou ser não inferior à dose ajustada da varfarina em pacientes com CHADS₂ superior ou igual a 3²⁴. Tendo em conta o tempo que os pacientes a fazer varfarina (no ROCKET AF) passaram abaixo do intervalo terapêutico (55% do tempo dentro do intervalo, enquanto no RE-LY 64% e no ARISTOTLE 62%), sugere que os pacientes a tomar varfarina podem ter estado sujeitos a um risco aumentado de AVC isquémico, aumentando portanto a possibilidade de demonstrar que o rivaroxabano é similar à varfarina a prevenir AVC e tromboembolismos²⁵.

Não se aconselha o uso de NACO em pacientes com ClCr inferior ou igual a 30ml/min, até porque este tipo de doentes não foi incluído em nenhum estudo. No caso de doentes com ClCr entre 30ml/min e 50ml/min deve-se ter muito cuidado, reduzir a dose, e fazer um acompanhamento próximo, já que um aumento na deterioração da função renal pode levar à acumulação do anticoagulante elevando o risco de hemorragia importante⁸.

O dabigatrano 150mg tomado duas vezes por dia mostrou ser mais eficaz do que a varfarina na prevenção de AVC e ES, podendo por isso representar a primeira escolha. No entanto, tendo em conta que obriga a duas tomas diárias (enquanto que o rivaroxabano obriga a apenas uma) e que as queixas gastrointestinais são relativamente comuns isso pode levar à descontinuação da terapêutica.

A maior parte da informação comparativa com a varfarina resulta apenas de um estudo por fármaco e a comparação da eficácia e segurança dos NACO entre si resulta de análises indiretas. A interpretação dessas análises devem feitas cuidadosamente pois estão sujeitas a várias fontes de viés e confundimento¹¹. Mantêm-se ainda questões farmacoeconómicas em discussão, muito embora se tenha vindo a concluir que neste aspeto existe vantagem nos NACO em relação à varfarina²⁶.

Existe neste momento informação suficiente para suportar o uso dos NACO como primeira opção na FANV. Embora a frequência de HIC seja mais baixa com os NACO continua a ser muito importante encontrar antídoto para estes fármacos.

São agora necessários estudos de fase IV para monitorizar a segurança e eficácia dos NACO. Tendo em conta que estes têm ainda poucos anos de utilização, o surgimento de efeitos secundários graves (ainda que raros) é uma possibilidade⁸.

Como corolário de toda a evidência e simultaneamente da controvérsia associada ao uso dos NACO na prevenção dos fenómenos cardioembólicos relacionados com a FA não valvular, o estudo de meta-análise publicado por Providência et al (2014)²⁷ mostra os resultados de eficácia e segurança comparativa com o uso de varfarina para a mesma indicação, resultados esses que em resumo se podem ver na figura 15.

Foram analisados sete estudos que incluíram um total de 80290 pacientes. Tanto os inibidores diretos da trombina como os inibidores do FXa m mostraram-se melhores do que a varfarina no que diz respeito a AVC ou ES, HIC e mortalidade (quer total quer cardiovascular). Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os inibidores diretos da trombina e os inibidores do FXa. No entanto, alguns dos fármacos foram inferiores em alguns aspetos: o dabigatrano no que diz respeito ao enfarte agudo do

miocárdio e o dabigatrano 150mg e o rivaroxabano 20mg no que diz respeito às hemorragias intestinais.

Conflito de interesses

O autor declara não haver qualquer conflito de interesses no que diz respeito ao conteúdo deste texto.

Bibliografia

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.* 2010;31:2369-2429.
2. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos – Estudo FAMA. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:331-50.
3. Dan L. Longo, Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo, Fibrilhação auricular, Harrison Princípios de Medicina Interna 18ª edição, Nova Iorque, McGraw Hill, P.
4. Oliveira M, Fonseca C. Recomendações para o tratamento de doentes com fibrilhação auricular (Versão Portuguesa) 2012. Adaptadas das Recomendações da ESC para o Tratamento de Doentes com Fibrilhação Auricular (versão de 2010) (*European Heart Journal* 2010; 31:2369-2429; doi:I0.I093/eurheartj/ehq278) e da actualização de 2012 das Recomendações da ESC para o Tratamento de Doentes com Fibrilhação Auricular - doi:I0.I093/eurheartj/ehs253).
5. 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. *European Heart Journal* doi:10.1093/europace/eut083.
6. 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* doi:10.1093/eurheartj/eht134.
7. O'Dell K., PharmD, BCPS; Igawa D., BA, et al. New Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: Review dos clinical trials. Elsevier HS Journals, 2012; 34, 4.
8. Mantha S., Cabral K, Ansell J, New Avenues for Anticoagulation in Atrial Fibrillation, *Nature*, 2012, 93, 1.
9. Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. *Uptodate.* 2015.
10. Bauer, K. A. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa—is one better? *J. Thromb. Thrombolysis* 21, 67–72 (2006).
11. Eriksson, B.I., Quinlan, D.J. & Weitz, J.I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin. Pharmacokinet.* 48, 1–22 (2009).

12. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011;123:1436e50.
13. Dabigatran [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, 2013.
14. Stangier J, Rathgen K, St€ahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292e303.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139e51.
16. Hohnloser, S.H. et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 125, 669–676 (2012).
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
19. Mo Y., Yam, F. K. Recent Advances in the Development of Specific Antidotes for Target-Specific Oral Anticoagulants. *Pharmacotherapy*. 2015;35(2):198-207.
20. Ebright J, Mousa SA. Oral Anticoagulants and Status of Antidotes for the Reversal of Bleeding Risk. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015; 21(2): 105-114.
21. Knepper J, Horne D, Obi A et al. A systematic update on the state of novel anticoagulants and a primer on reversal and bridging. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis*. 2013;1:418-26.
22. Skeik N, Rumery KK; Rodriguez GT. The New Era of Anticoagulation. *Ann Vasc Surg* 2014; 28: 503–514
23. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397e402.
24. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157–1163.
25. Food and Drug Administration. Rivaroxaban for the prevention of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in patients with atrial fibrillation.

August

5,

2011.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM270797.pdf>.

Accessed November 29, 2011.

26. Shah, S.V. & Gage, B.F. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 123, 2562–2570 (2011).
27. Providência R, Lerkevang E, Husted S, et al. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: Comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thrombosis Research*. 2014; 134: 1253–1264.

Tabelas

Tabela 1. *Score* de risco tromboembólicos associado à fibrilhação auricular – CHA2DS2-VASc

Tabela 2. *Score* de risco hemorrágico associado à terapêutica anticoagulante – HAS-BLED

Tabela 3. Limitações da varfarina e suas consequências

Tabela 4. Situações em que o uso da varfarina é preferível ao uso dos NACO

Tabela 5. Vantagens e desvantagens da varfarina face aos novos anticoagulantes orais.

Tabela 6. Recomendações para a prevenção de tromboembolismo – NACO

Tabela 7. Características farmacológicas dos novos anticoagulantes orais

Tabela 1. *Score* de risco tromboembólicos associado à fibrilhação auricular – CHA2DS2-VASc

Abordagem centrada nos factores de risco	
Fator de risco	Pontuação
Insuficiência cardíaca congestiva / Disfunção ventricular esquerda	1
Hipertensão	1
Idade \geq 75 anos	2
Diabetes mellitua	1
AVC / AIT / TE	2
Doença vascular	1
Idade 65-74	1
Género (ou seja, sexo feminino)	1
Pontuação máxima	9

AIT = acidente isquémico transitório; TE = tromboembolismo; VE: ventrículo esquerdo. Antecedentes de enfarte do miocárdio, doença arterial periférica, placa aórtica, AVC, AIT, embolismo sistémico e idade superior a 75 anos são considerados factores de risco *major*. Outros factores são descritos como factores de risco secundários mas clinicamente relevantes.

Nota: a pontuação máxima é 9 uma vez que a idade pode contribuir com 0, 1 ou 2 pontos.

Retirado de Oliveira, Fonseca⁴

Tabela 2. Score de risco hemorrágico associado à terapêutica anticoagulante – HAS-BLED

Características clínicas incluídas na classificação HAS-BLED do risco hemorrágico		
Letra	Características clínicas	Pontuação
H	Hipertensão	1
A	Função renal e hepática normal (1 ponto cada)	1 ou 2
S	AVC	1
B	Tendência ou predisposição para hemorragia	1
L	INR lábeis (se o doente tomar AVK)	1
E	Idoso (por ex. idade > 65 anos, condição frágil)	1
D	Fármacos (aspirina, AINE concomitantes) ou álcool (1 ponto cada)	1 ou 2
		Máximo 9 pontos

«Hipertensão» é definida como pressão arterial não controlada, por ex. pressão arterial sistólica > 160 mmHg. «Função renal anormal» é definida como a presença de diálise crónica ou transplante renal ou creatinina sérica $\geq 200 \mu\text{mol/l}$. «Função hepática anormal» é definida como doença hepática crónica (por ex. cirrose) ou evidência bioquímica de disfunção hepática grave (por ex. bilirrubina > 2 x limite superior do normal, associada a aspartato aminotransferase/alanina aminotransferases/fosfatase alcalina > 3 x limite superior do normal, etc). «Hemorragia» significa antecedentes hemorrágicos e/ou predisposição para hemorragia, por ex. diátese hemorrágica, anemia, etc. «INR lábil» significa INR instável/elevado ou pouco tempo no intervalo terapêutico (por ex. < 60%). «Fármacos/álcool» significa o consumo combinado de fármacos, como agentes antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteróides ou o consumo abusivo de bebidas alcoólicas. AST/ALT/FAL = aspartato / alanina aminotransferase / fosfatase alcalina ; INR = *international normalized ratio* (rácio internacional normalizado); AINE = anti-inflamatório não esteróide.

Retirado de Oliveira, Fonseca⁴

Tabela 3. Limitações da varfarina e suas consequências

Limitações da varfarina	
Limitações	Consequência
Início de ação longo	Uso concomitante com anticoagulante parental
Metabolismo varia com genética	Variações individuais da dose
Múltiplas interações medicamentosas e alimentares	Monitorização frequente da coagulação
Janela terapêutica apertada	Monitorização frequente da coagulação

Tabela 4. Situações em que o uso da varfarina é preferível ao uso dos NACO

Varfarina	NACO
Pacientes já a fazer varfarina e com INR controlado.	Pacientes a fazer varfarina, mas com dificuldade em manter o INR dentro dos valores desejados.
Pacientes com dificuldade em seguir o regime terapêutico prescrito.	
Pacientes para os quais o custo dos NACO é incomportável.	
Pacientes com doença renal crónica.	
Pacientes com medicação crónica que apresente interações medicamentosas com os NACO (por ex.: anti-epiléticos, anti retrovíricos inibidores das protéases, etc).	

Adaptado de Manning et al⁹

Tabela 5. Vantagens e desvantagens da varfarina face aos novos anticoagulantes orais.

Vantagens	Desvantagens
Existência de antídoto.	Necessidade de controlo do INR.
Seguro em pacientes com insuficiência renal.	Risco ligeiramente aumentado de hemorragia intracraniana.
Método de controlo fácil.	Suscetibilidade a interações alimentares e medicamentosas.
Baixo custo.	
Bem estudada.	

Adaptado de Mantha et al⁸.

Tabela 6. Recomendações para a prevenção de tromboembolismo – NACO

Recomendações	Classe^a	Nível^b
Quando não puder ser administrado AVK em dose ajustada (INR 2-3) num doente com FA para o qual se recomenda ACO, em virtude de dificuldades em manter a terapêutica anticoagulante, ocorrência de efeitos secundários devido aos AVK ou impossibilidade de monitorização de INR, recomenda-se um dos NACO, seja: <ul style="list-style-type: none">- um inibidor direto da trombina (dabigatrano); ou. inibidor oral do fator Xa (por ex., rivaroxabano, apixabano).	I	B
Sempre que for recomendado um ACO, deve ser considerado um dos NACO, seja: <ul style="list-style-type: none">- um inibidor direto da trombina (dabigatrano); ou- inibidor oral do fator Xa (por ex., rivaroxabano, apixabano). ... ao invés de um AVK em dose ajustada (INR 2-3) para a maioria dos doentes com FA não valvular, com base no seu benefício clínico.	IIa	A
Sempre que for prescrito dabigatrano, deve ser considerada uma dose de 150mg 2x/dia para a maioria dos doentes, em vez de 110mg 2x/dia, sendo esta última dose recomendada para: <ul style="list-style-type: none">- doentes idosos, idade \geq 80 anos- utilização concomitante de fármacos com interação- risco elevado de hemorragia (HAS-BLED \geq 3)- insuficiência renal moderada (ClCr 30-49 mL/min).	IIa	B
Sempre que for considerado rivaroxabano, deve ser considerada uma dose de 20mg 1x/dia para a maioria dos doentes, em vez de 15mg 1x/dia, sendo esta última dose recomendada para: <ul style="list-style-type: none">- risco elevado de hemorragia (HAS-BLED \geq 3)- insuficiência renal moderada (ClCr 30-49 mL/min).	IIa	C
Recomenda-se uma avaliação regular inicial e subsequente da função renal (pela ClCr) após o início da toma de qualquer NACO, que deverá ser repetida pelo menos anualmente, mas mais frequentemente nos doentes com insuficiência renal	IIa	B

moderada, cuja ClCr deverá ser avaliada 2-3x/ano.		
Não se recomendam os NACO em doentes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min).	III	A

ACO: anticoagulante oral; AVK: antagonista da vitamina K; ClCr: depuração da creatinina; HAS-BLED: hipertensão, função renal anormal, acidente vascular cerebral, tendência para hemorragia, idade, fármacos / álcool; INR: *international normalized ratio* (rácio internacional normalizado); NACO: novo anticoagulante oral;

^a: Classe de recomendação; ^b: nível de evidência

Tabela 7. Características farmacológicas dos novos anticoagulantes orais

Fármaco	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
Mecanismo de ação	Inibidor direto da trombina	Inibidor do fator Xa	Inibidor do fator Xa
Biodisponibilidade (%)	6	60-80	50
Tmax (h)	3	3	3
T ½	12 a 17 horas	5 a 13horas	8 a 15horas
Metabolismo/eliminação	80% renal	67% hepático, 33% renal	75% hepático, 25% renal
Interação	Glicoproteína-P	CYP3A4/5, CYP2J2, ABCG2, Glicoproteína-P,	CYP3A4, Glicoproteína-P
Efeitos laterais	Hemorragia, alterações gastrointestinais	Hemorragia, Agranulocitose, Trombocitopenia, Síndrome de Stevens Johnson	Hemorragia, Náuseas, Rash cutâneo, Hipotensão arterial
Contraindicação	Hemorragia ativa, ClCr <30 mL/min, Próteses valvulares	Hemorragia ativa, Child Pugh B-C, ClCr <30 mL/min, Próteses valvulares	Hemorragia ativa, Doença hepática severa, Próteses valvulares
Monitorização laboratorial	TTPa, TT, ECT, níveis de dabigatrano	TP em segundos, nível de anti-fatorXa	TP em segundos, nível de anti-fatorXa
Controlo da hemorragia	Sem antidoto específico. CCP,	Sem antídoto específico. CCP,	Sem antidoto específico. CCP,

	CCPa, rFVIIa, Dialisável	CCPa, rFVIIa. Não dialisável	CCPa, rFVIIa. Não dialisável
Dose	150 mg, duas vezes/dia	20 mg, uma vez/dia	5 mg, 2 vezes/dia
Dose em doentes com insuficiência renal	110 mg, duas vezes/dia	15 mg, uma vez/dia	2,5 mg, duas vezes dia

CCP = concentrado de complexo protrombínico; CCPa = Concentrado de complexo protrombínico ativado; ClCr = *clearance* da creatinina; PT = tempo de protrombina; rFVIIa = fator VII ativado recombinante; TCE = tempo de coagulação de ecarina; TT = tempo de coagulação da trombina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; T 1/2 = tempo de semi-vida.

Retirado e adaptado de Skeik et al²².

Figuras

Figura 1. Escolha do anticoagulante para a prevenção de fenómenos cardioembólicos associados à FA.

Figura 2. Eficácia da anticoagulação com varfarina na fibrilha auricular crónica.

Figura 3. Mecanismo de ação dos anticoagulantes.

Figura 4. Metodologia dos 4 principais estudos clínicos na fibrilhação auricular com os novos anticoagulantes orais.

Figura 5. Características dos doentes incluídos nos referidos estudos clínicos.

Figura 6. Resultados obtidos (“hazard ratio”) com os NOAC vs varfarina.

Figura 7. Risco relativo de hemorragia major e acidente vascular cerebral ou embolismo sistémico para cada um dos novos anticoagulantes orais, comparando-os entre si (com intervalo de confiança de 95%).

Figura 8. Efluxo de fármacos mediado pela glicoproteína P (enterócitos – em cima- e epitélio renal – em baixo).

Figura 9. Potenciais interações, mecanismos e riscos: dabigatrano, rivaroxabano e apixabano.

Figura 10. Abordagem da hemorragia em doentes a tomar NACO.

Figura 11. Algoritmo para o tratamento de hemorragias associadas ao uso do dabigatrano.

Figura 12. Algoritmo para controlo de hemorragia severa associada aos novos anticoagulantes orais.

Figura 13. Classificação das intervenções cirúrgicas eletivas em função do risco de hemorragia.

Figura 14. Interpretação dos testes de coagulação.

Figura 15. Meta-análise. Resultados comparativos entre NOAC e varfarina na prevenção de fenómenos cardioembólicos na FANV

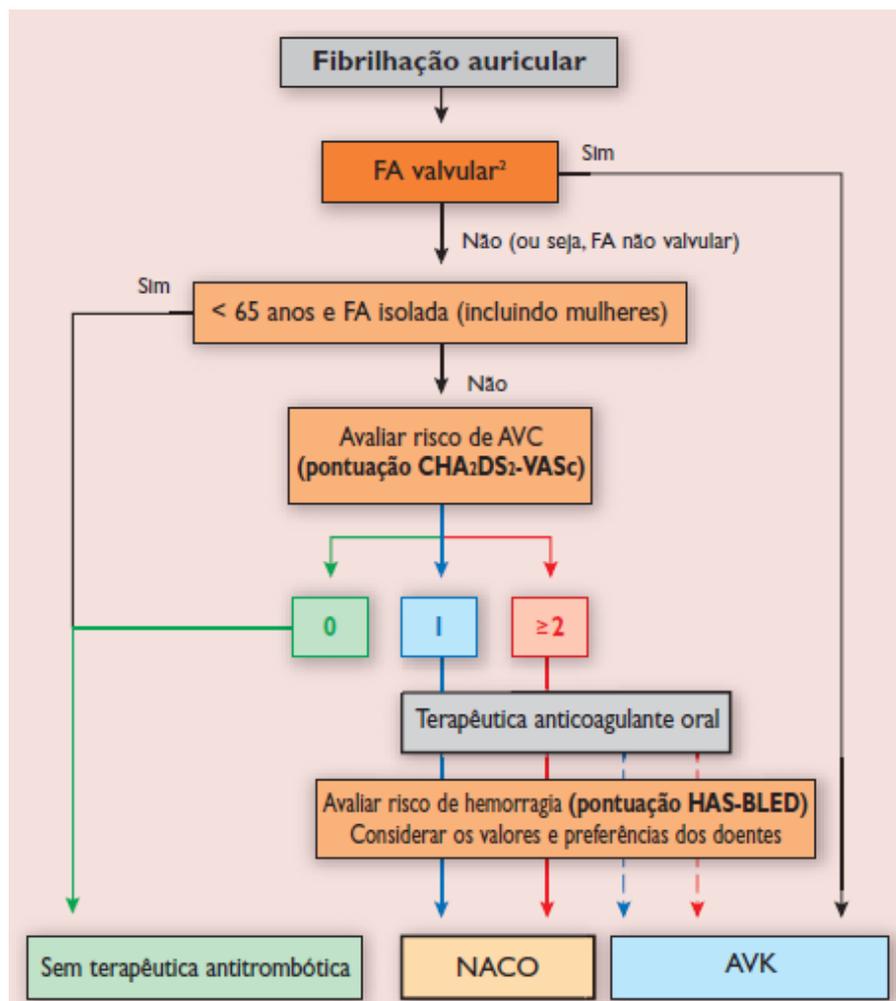


Figura 1. Escolha do anticoagulante para a prevenção de fenómenos cardioembólicos associados à FA.

Deve ser considerada terapêutica antiplaquetária com aspirina e clopidrogel ou, com menor eficácia, apenas aspirina nos doentes que recusem qualquer anticoagulante oral ou não tolerem anticoagulantes por razões não relacionadas com hemorragia.

Caso existam contraindicações na utilização de anticoagulantes orais ou terapêutica antiplaquetária, deve considerar-se o encerramento, a oclusão ou excisão do apêndice auricular esquerdo. As doentes com idade < 65 anos com FA isolada (mas que tenham uma pontuação CHA2DS2-VASc de 1 em virtude do género) correm um risco inferior e a terapêutica antitrombótica não deve ser considerada. Cor:CHA2DS2-VASc; verde: 0; azul: 1; vermelho: 2; linha contínua: melhor opção; linha tracejada: alternativa; AVK: antagonista da vitamina K; FA: fibrilhação auricular; NACO: anticoagulante oral novo.

2 Inclui doença valvular reumática e próteses valvulares.

Retirado de Oliveira, Fonseca⁴.

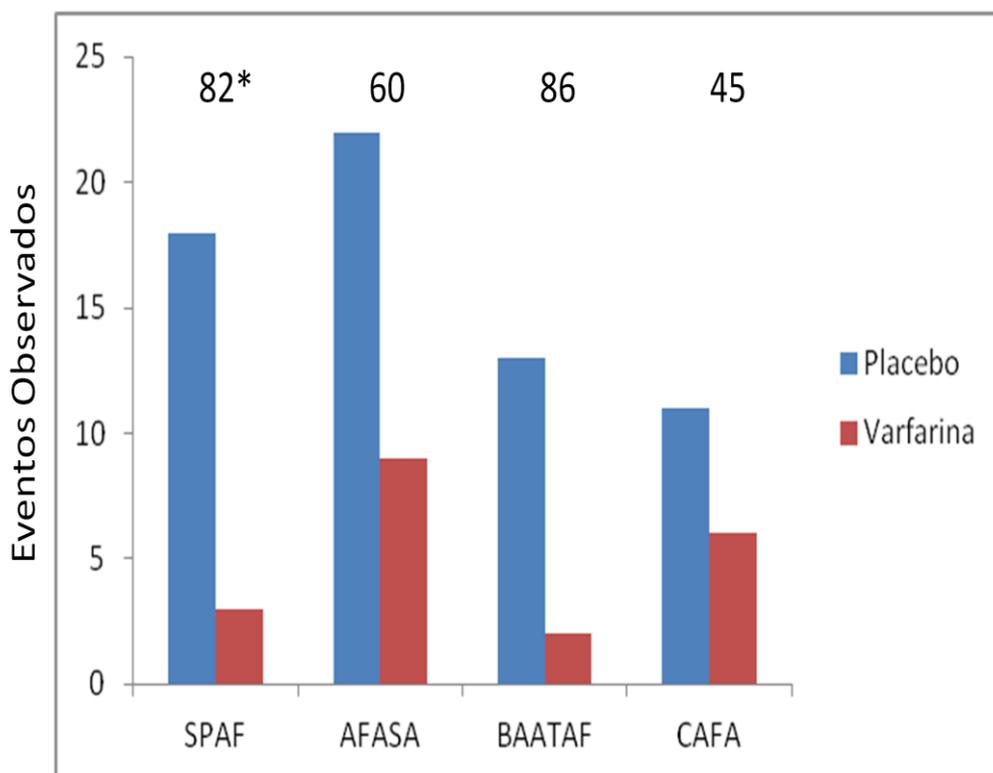


Figura 2. Eficácia da anticoagulação com varfarina na fibrilha auricular crônica. Eficácia da anticoagulação com varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico e outros eventos tromboembólicos em quatro estudos. Foi usada uma abordagem com intensão de tratar e eventos isquêmicos transitórios e hemorrágicos foram excluídos. Os números em cima representam a redução do risco com a varfarina, que se situaram entre 45% e 82%. SPAF: Prevenção de acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular; AFASAK: estudo AFASAK de Copenhaga; BAATAF: estudo na área de Boston sobre anticoagulação na Fibrilhação Auricular e CAFA: Estudo canadiano sobre anticoagulação na fibrilhação auricular. *A informação do grupo com varfarina no estudo SPAK assume que metade dos eventos foi devida à toxicidade da varfarina.

Retirado e adaptado de Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol. 1991; 18:349.

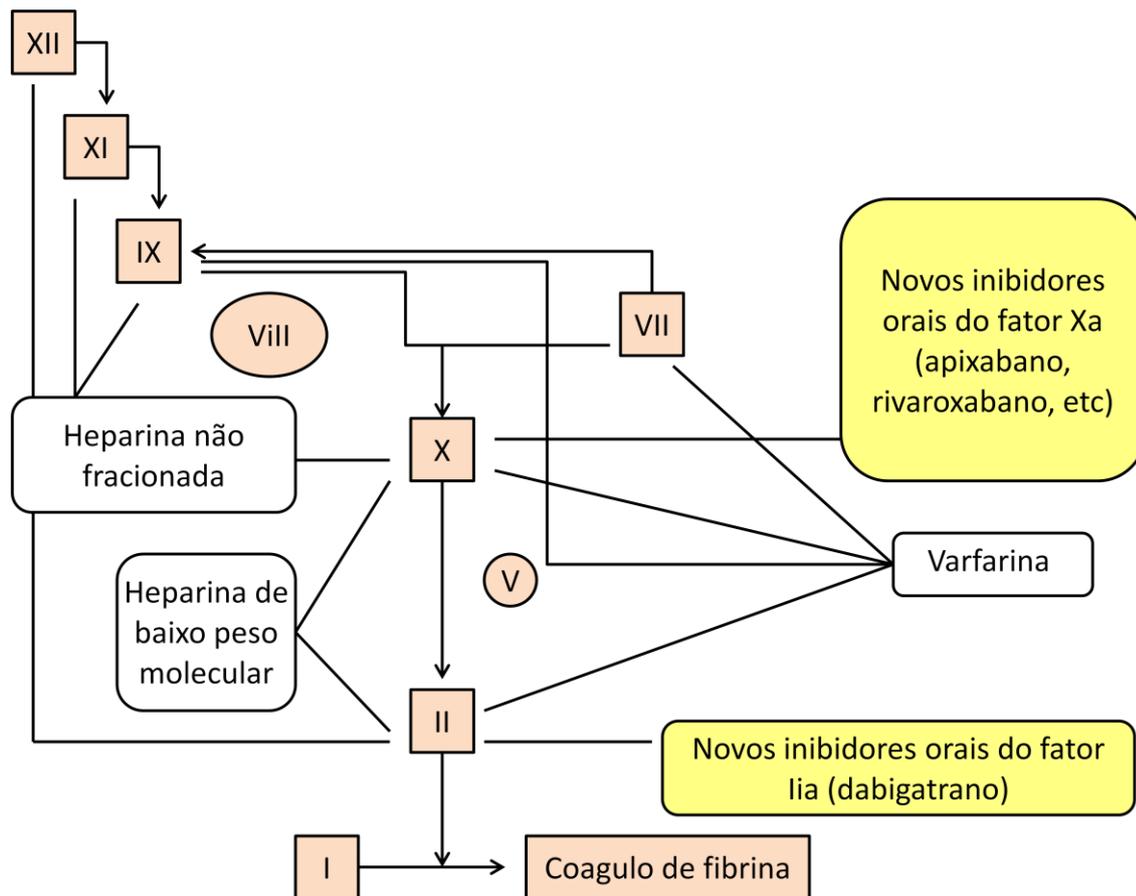


Figura 3. Mecanismo de ação dos anticoagulantes.

Retirado e adaptado de Mantha, Cabral e Ansell⁸.

Characteristic	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES
Comparison	Dabigatran 110 or 150 mg orally twice a day vs. warfarin	Rivaroxaban 20 mg orally daily vs. warfarin	Apixaban 5 mg orally twice a day vs. warfarin	Apixaban 5 mg twice a day vs. ASA 81 to 324 mg daily ^a
Inclusion criteria	Atrial fibrillation and selected risk factor(s) for embolization ^b	Atrial fibrillation and CHADS ₂ ≥2	Atrial fibrillation or flutter and CHADS ₂ ≥1	Atrial fibrillation, one of the selected risk factor(s) for embolization, ^c and VKA therapy considered unsuitable
Key exclusion criteria	Valvular atrial fibrillation; use of ASA ≥100 mg/day; creatinine clearance <30 ml/min	Valvular atrial fibrillation; use of ASA >100 mg/day; creatinine clearance <30 ml/min	Valvular atrial fibrillation; need for ASA >165 mg/day; serum creatinine >2.5 mg/dl or clearance <25 ml/min	Valvular heart disease requiring surgery; serum creatinine >2.5 mg/dl or clearance <25 ml/min
Outcome definitions				
Main efficacy end point	Composite of systemic embolism and stroke (ischemic or hemorrhagic)	Composite of systemic embolism and stroke (ischemic or hemorrhagic)	Composite of systemic embolism and stroke (ischemic or hemorrhagic)	Composite of systemic embolism and stroke (ischemic or hemorrhagic)
Major bleeding	ISTH ^d	ISTH ^d	ISTH ^d	ISTH ^d
Mortality	All causes	All causes	All causes	All causes
Randomization	Yes (1:1:1)	Yes (1:1)	Yes (1:1)	Yes (1:1)
Blinding	No	Yes (sham INRs and double dummy)	Yes (sham INRs and double dummy)	Yes (double dummy)
Populations analyzed	ITT	ITT for primary efficacy end point, safety population for bleeding and secondary efficacy end points	ITT for efficacy and safety population for bleeding, except for hemorrhagic strokes that were reported by ITT	ITT

Figura 4. Metodologia dos 4 principais estudos clínicos na fibrilhação auricular com os novos anticoagulantes orais.

Retirado e adaptado de Mantha et al⁸.

Characteristic	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES
Total number of subjects enrolled	18,113	14,264	18,201	5,599
Individuals lost to follow-up (n)	20	32	69	NR
CHADS ₂ scores (n)				
0 or 1	5,775	0	6,183	2,026
2	6,455	1,859	6,516	1,999
3–6	5,882	12,402	5,502	1,570
Age (years)	71 (mean)	73 (median)	70 (median)	70 (mean)
Female (n)	6,599	5,663	6,416	2,322
Previously treated with a VKA (n)	8,989	8,904	10,401	827
Previous embolic episode (n)	3,623 (stroke or TIA only)	7,845 (stroke, TIA, or systemic embolism)	3,458 (stroke, TIA, or systemic embolism)	764 (stroke or TIA)
Mean time in the therapeutic range for the warfarin group (%)	64	55	62	NA
Aspirin use (n)	7,198	5,205	5,632	510 (Nonstudy)
Creatinine clearance ^a				NR
≤30 ml/min (n)	0	0	270	
>30–50 ml/min (n)	3,505	2,949	2,747	
>50 ml/min (n)	14,592	11,205	15,105	

NA, not applicable; NR, not reported; RE-LY, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; TIA, transient ischemic attack; VKA, vitamin K antagonist.

^aCreatinine clearance was reported differently across the three trials. In RE-LY, the categories were <50, 50–79, and ≥80 ml/min. In ROCKET AF, the subgroups were <50, 50–80, and >80 ml/min. In ARISTOTLE, they were not reported (n = 79), ≤30, >30–50, >50–80, and >80 ml/min. Patients with a clearance <30 ml/min were excluded from participation in RE-LY and ROCKET AF. Because the boundaries for the subgroups vary slightly across studies, the values for the categories listed in this table are approximations.

Figura 5. Caraterísticas dos doentes incluídos nos referidos estudos clínicos.

Retirado e adaptado de Mantha et al⁸.

Outcome	Dabigatran 110 mg vs. warfarin	Dabigatran 150 mg vs. warfarin	Rivaroxaban vs. warfarin	Apixaban vs. warfarin	Apixaban vs. aspirin
	Hazard ratio	Hazard ratio	Hazard ratio	Hazard ratio	Hazard ratio
	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Stroke or systemic embolism	0.90 (0.74–1.10)	0.65 (0.52–0.81)	0.88 (0.75–1.03)	0.79 (0.66–0.95)	0.45 (0.32–0.62)
Major bleeding	0.80 (0.70–0.93)	0.93 (0.81–1.07)	1.04 (0.90–1.20)	0.69 (0.60–0.80)	1.13 (0.74–1.75)
Intracranial hemorrhage	0.30 (0.19–0.45)	0.41 (0.28–0.60)	0.67 (0.47–0.93)	0.42 (0.30–0.58)	0.85 (0.38–1.90)
All-cause mortality	0.91 (0.80–1.03)	0.88 (0.77–1.00)	0.92 (0.82–1.03)	0.89 (0.80–0.99)	0.79 (0.62–1.02)
Ischemic stroke	1.11 (0.88–1.39) ^a	0.76 (0.59–0.97) ^a	NA	0.92 (0.74–1.13) ^a	0.37 (0.25–0.55)
Hemorrhagic stroke	0.31 (0.17–0.56)	0.26 (0.14–0.49)	0.59 (0.37–0.93)	0.51 (0.35–0.75)	0.67 (0.24–1.88)
Myocardial infarction	1.29 (0.96–1.75)	1.27 (0.94–1.71)	0.81 (0.63–1.06)	0.88 (0.66–1.17)	0.86 (0.50–1.48)
Gastrointestinal bleeding	1.08 (0.85–1.38)	1.48 (1.18–1.85)	NA ^b	0.89 (0.70–1.15)	0.86 (0.40–1.86)

CI, confidence interval; NA, data for hazard ratio not available.

^aIncludes uncertain strokes. ^bHazard ratio not available. However, 3.2% of patients in the rivaroxaban arm sustained a major gastrointestinal bleeding episode as compared with 2.2% for warfarin ($P < 0.001$).

Figura 6. Resultados obtidos (“hazard ratio”) com os NOAC vs varfarina.

Retirado e adaptado de Mantha et al⁸.

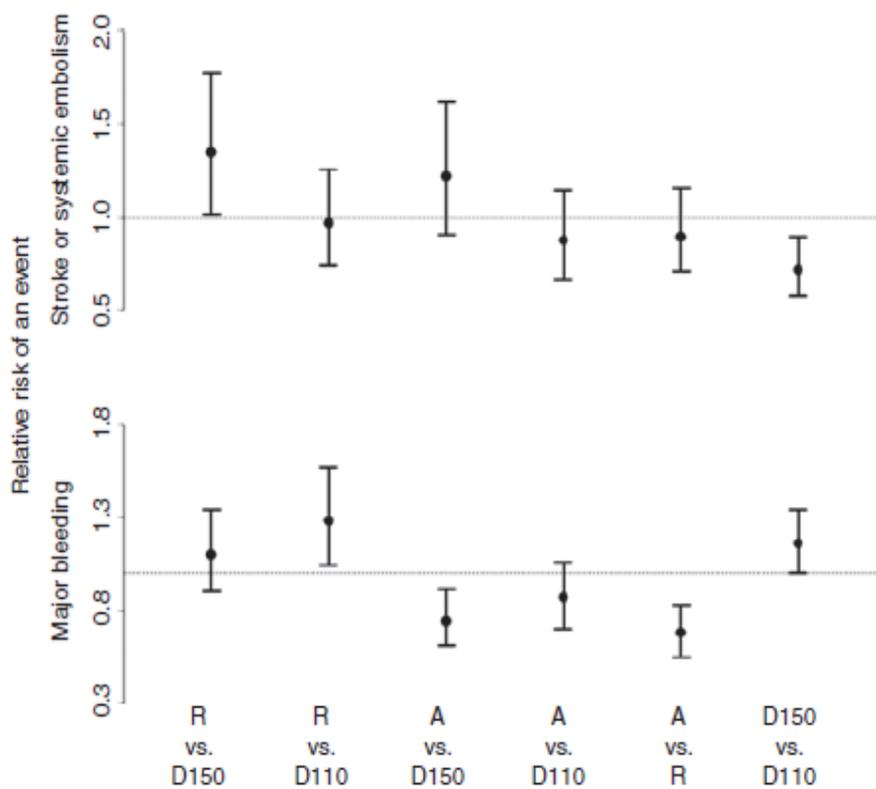


Figura 7. Risco relativo de hemorragia major e acidente vascular cerebral ou embolismo sistémico para cada um dos novos anticoagulantes orais, comparando-os entre si (com intervalo de confiança de 95%). A: apixabano; D110: dabigatrano 110mg; D150: dabigatrano 150mg; R: rivaroxabano.

Retirado e adaptado de Mantha et al⁸.

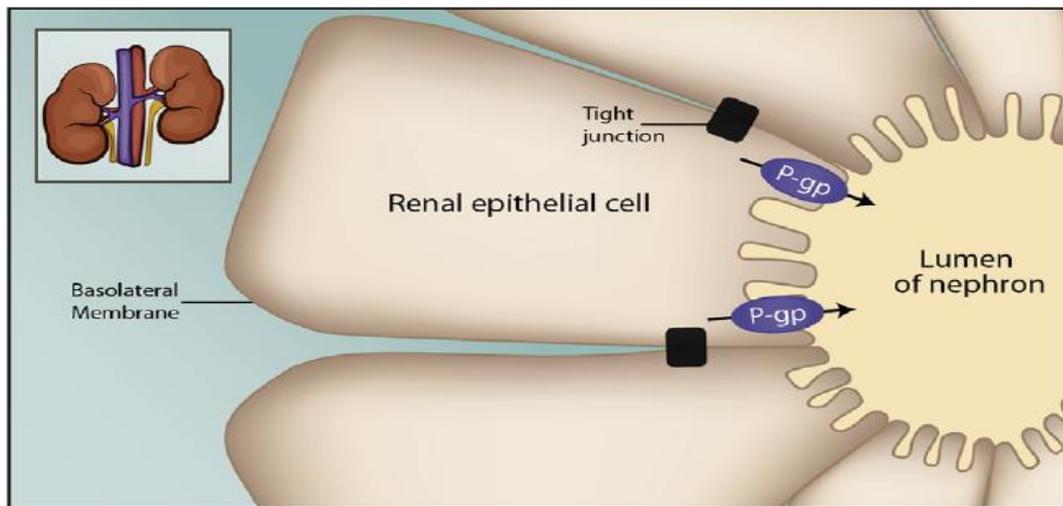
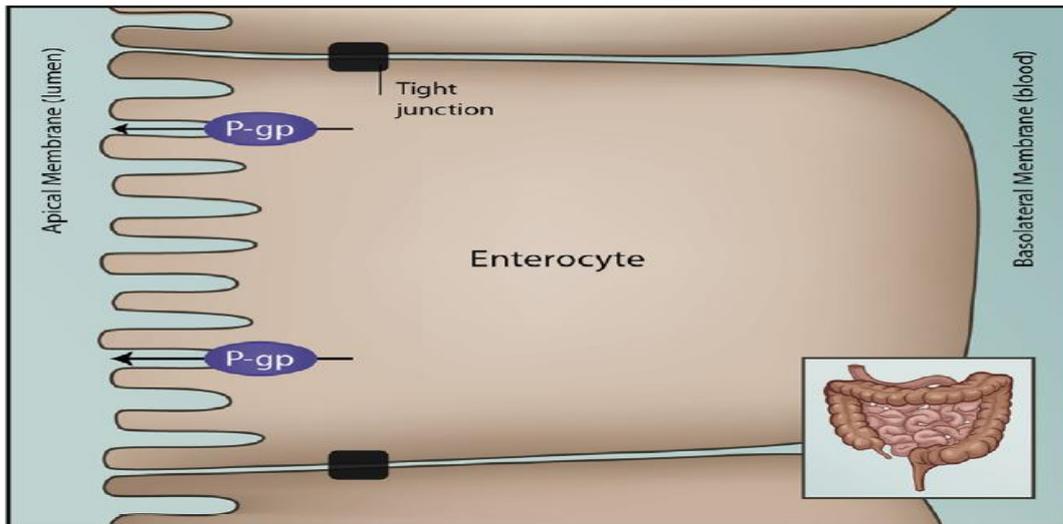


Figura 8. Efluxo de fármacos mediado pela glicoproteína P (enterócitos – em cima- e epitélio renal – em baixo).

Retirado e adaptado de W Wesser JD, Grip LT, Mendell J, et al. The P-Glycoprotein Transport System and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2495–502.

Dabigatrano	
Interacting Medication	Risk/Management
P-gp inducers <i>rifampin</i>	Increases risk of stroke or systemic embolism. Avoid combination and consider alternative agents for anticoagulation.
P-gp inhibitors and CrCl 30-50 mL/min <i>ketoconazole, dronedarone</i>	Increases bleeding risk. Consider dose reduction to 75 mg twice daily or the use of an alternative agents for anticoagulation.
P-gp inhibitors and CrCl 15-30 mL/min <i>amiodarone, verapamil, ketoconazole, dronedarone, diltiazem, clarithromycin</i>	Increases bleeding risk. Avoid combination and consider alternative agents for anticoagulation.
Antiplatelets/NSAIDs <i>aspirin, clopidogrel, naproxen, diclofenac, celecoxib, etc.</i>	Increases bleeding risk. Weigh risk and benefits prior to concomitant therapy and monitor closely for bleeding during therapy.

Rivaroxabano	
Interacting Medication	Risk/Management
Strong dual CYP3A4 and P-gp inducers <i>carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort</i>	Increases risk of stroke or systemic embolism. Avoid combination and consider alternative agents for anticoagulation.
Strong dual CYP3A4 and P-gp inhibitors <i>conivaptan, HIV protease inhibitors, itraconazole, ketoconazole</i>	Increases bleeding risk. Avoid combination and consider alternative agents for anticoagulation.
Weak-moderate CYP3A4 inhibitors and P-gp inhibitors with CrCl 15-50 mL/min <i>amiodarone, chloramphenicol, cimetidine, diltiazem, erythromycin, verapamil</i>	Increases bleeding risk. Consider alternative agents for anticoagulation and only combine if benefit outweighs risk.
Antiplatelets/NSAIDs <i>aspirin, clopidogrel, naproxen, diclofenac, celecoxib, etc.</i>	Increases bleeding risk. Weigh risks and benefits prior to concomitant therapy and monitor closely for bleeding during therapy.

Apixabano	
Interacting Medication	Risk/Management
Strong dual inducers of CYP3A4 and P-gp <i>rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort</i>	Increases risk of stroke or systemic embolism. Avoid combination and consider alternative agents for anticoagulation.
Strong dual inhibitors of CYP3A4 and P-gp <i>ketoconazole, itraconazole, HIV protease inhibitors, clarithromycin</i>	Increases bleeding risk. If starting dose is 5 mg twice daily, consider reducing dose to 2.5 mg twice daily. If starting dose is 2.5 mg twice daily, consider using alternative agents to avoid excessive bleeding risks.
Antiplatelets/NSAIDs <i>aspirin, clopidogrel, naproxen, diclofenac, celecoxib, etc.</i>	Increases bleeding risk. Weigh risks and benefits prior to concomitant therapy and monitor closely for bleeding during therapy.

Figura 9. Potenciais interações, mecanismos e riscos: dabigatrano, rivaroxabano e apixabano.

Retirado e adaptado de W Wesser JD, Grip LT, Mendell J, et al. The P-Glycoprotein Transport System and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2495–502.

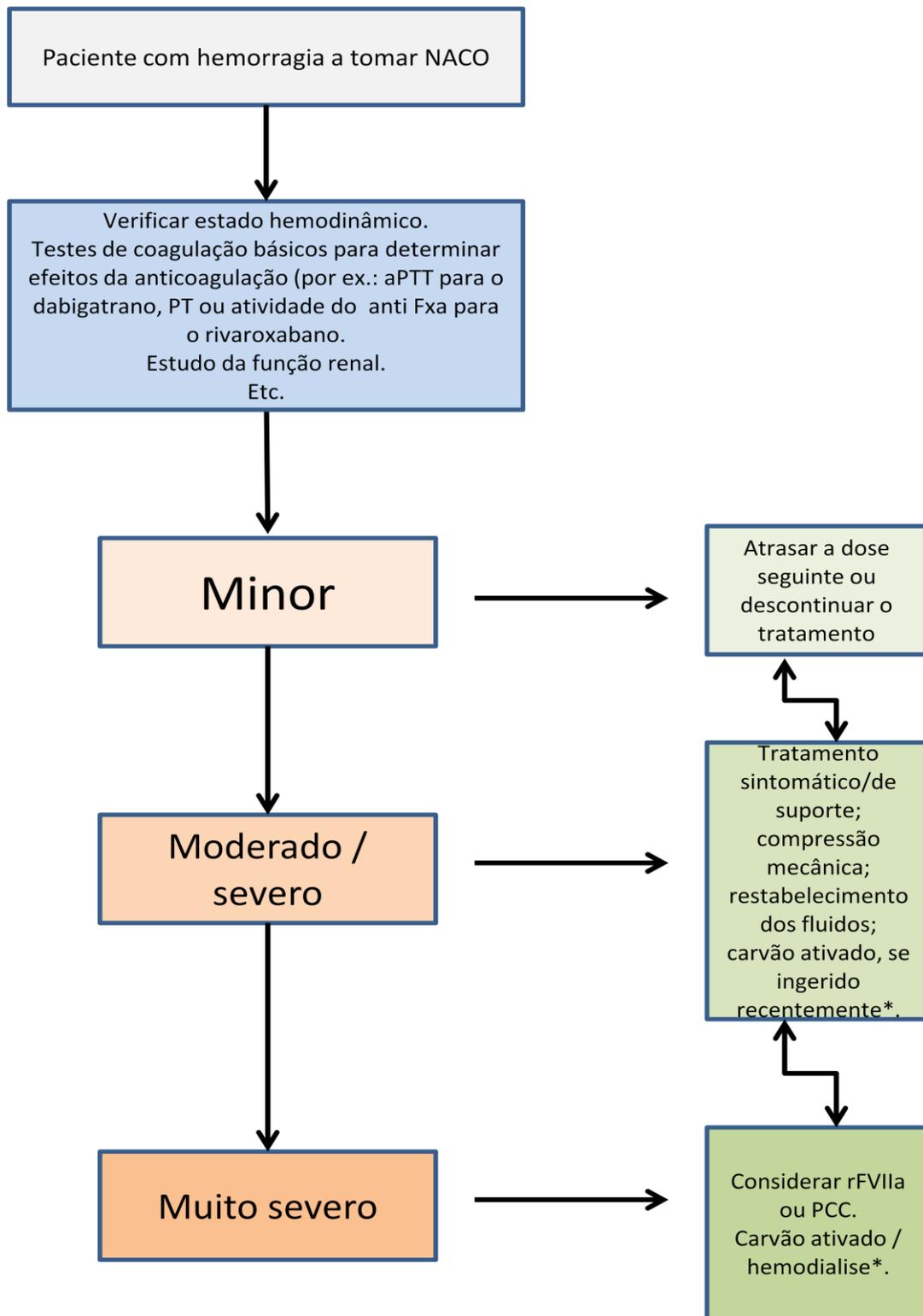


Figura 10. Abordagem da hemorragia em doentes a tomar NACO. aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativado; NACO: novos anticoagulantes orais; PCC: complexo concentrado de protrombina; rFVIIa: fator VII ativado recombinante; ^acom dabigatrano.

Retirado de Camm et al¹.

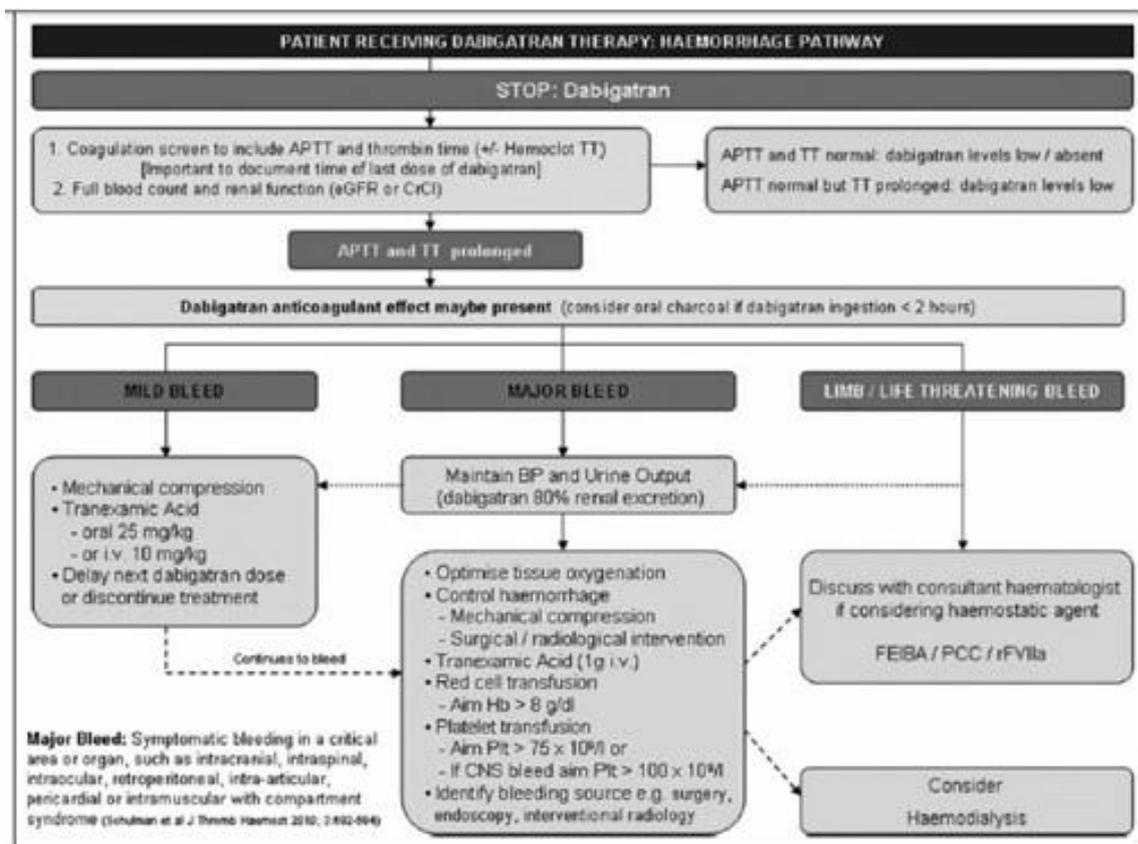


Figura 11. Algoritmo para o tratamento de hemorragias associadas ao uso do dabigatrano. APTT: tempo de tromboplastina parcial ativado; BP: pressão arterial; CrCl: depuração de creatinina; eGFR: taxa de filtração glomerular estimada; FEIBA: concentrado anti-inibidor dos fatores VIII e IX da coagulação; Hb: hemoglobina; IV: intravenoso; PCC: complexo concentrado de pró-trombina; Plt: plaquetas; rFVIIa: fator recombinante VIIa; TT: tempo de trombina.

Retirado de Ebright e Mousa (2015)²⁰.

Algorithm for severe bleeding on novel anticoagulant

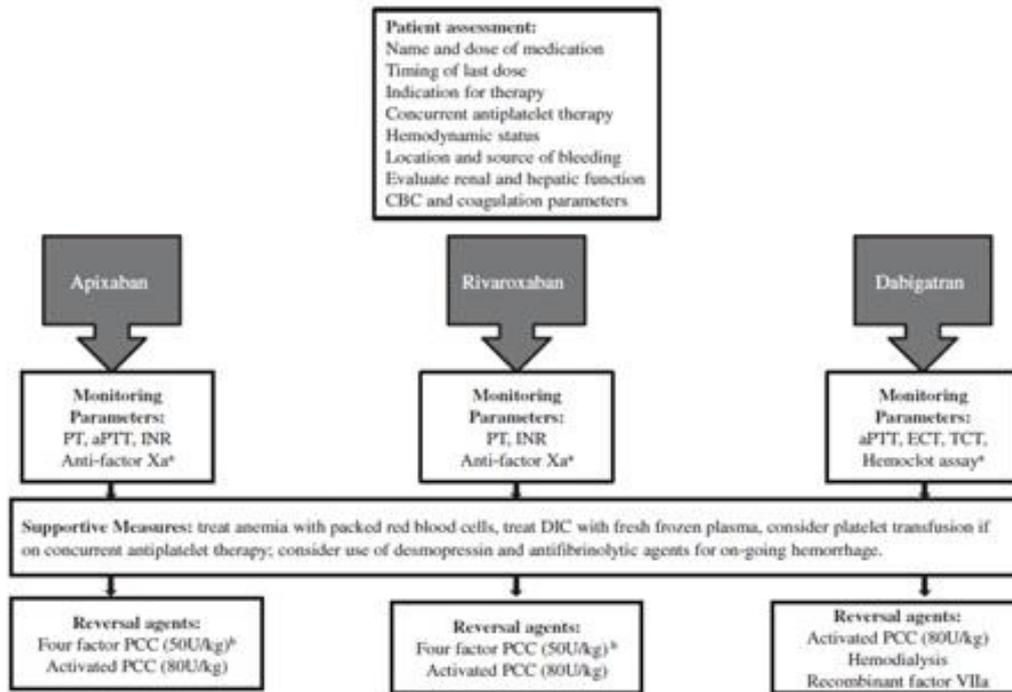


Figura 12. Algoritmo para controlo de hemorragia severa associada aos novos anticoagulantes orais. Parâmetro de monitorização preferido^a e agente reversor preferido^b. aPCC: complexo de pró-trombina ativada; CBC: hemograma completo; ECT: tempo de coagulação com ecarina; INR: *international normalized ratio* (rácio normalizado internacional); PT: tempo de pró-trombina; PTT: tempo de tromboplastina parcial; TCT: tempo de coagulação da trombina.

Retirado de Knepper J et al (2013)²¹.

<p>Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation</p> <ul style="list-style-type: none"> Dental interventions <ul style="list-style-type: none"> Extraction of 1 to 3 teeth Parodontal surgery Incision of abscess Implant positioning Ophthalmology <ul style="list-style-type: none"> Cataract or glaucoma intervention Endoscopy without surgery Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; . . .) <p>Interventions with low bleeding risk</p> <ul style="list-style-type: none"> Endoscopy with biopsy Prostate or bladder biopsy Electrophysiological study or radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia (including left-sided ablation via single transeptal puncture) Angiography Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease) <p>Interventions with high bleeding risk</p> <ul style="list-style-type: none"> Complex left-sided ablation (pulmonary vein isolation; VT ablation) Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture Thoracic surgery Abdominal surgery Major orthopedic surgery Liver biopsy Transurethral prostate resection Kidney biopsy <p>For each patient, individual factors relating to bleeding and thrombo-embolic risk need to be taken into account, and be discussed with the intervening physician.</p>
--

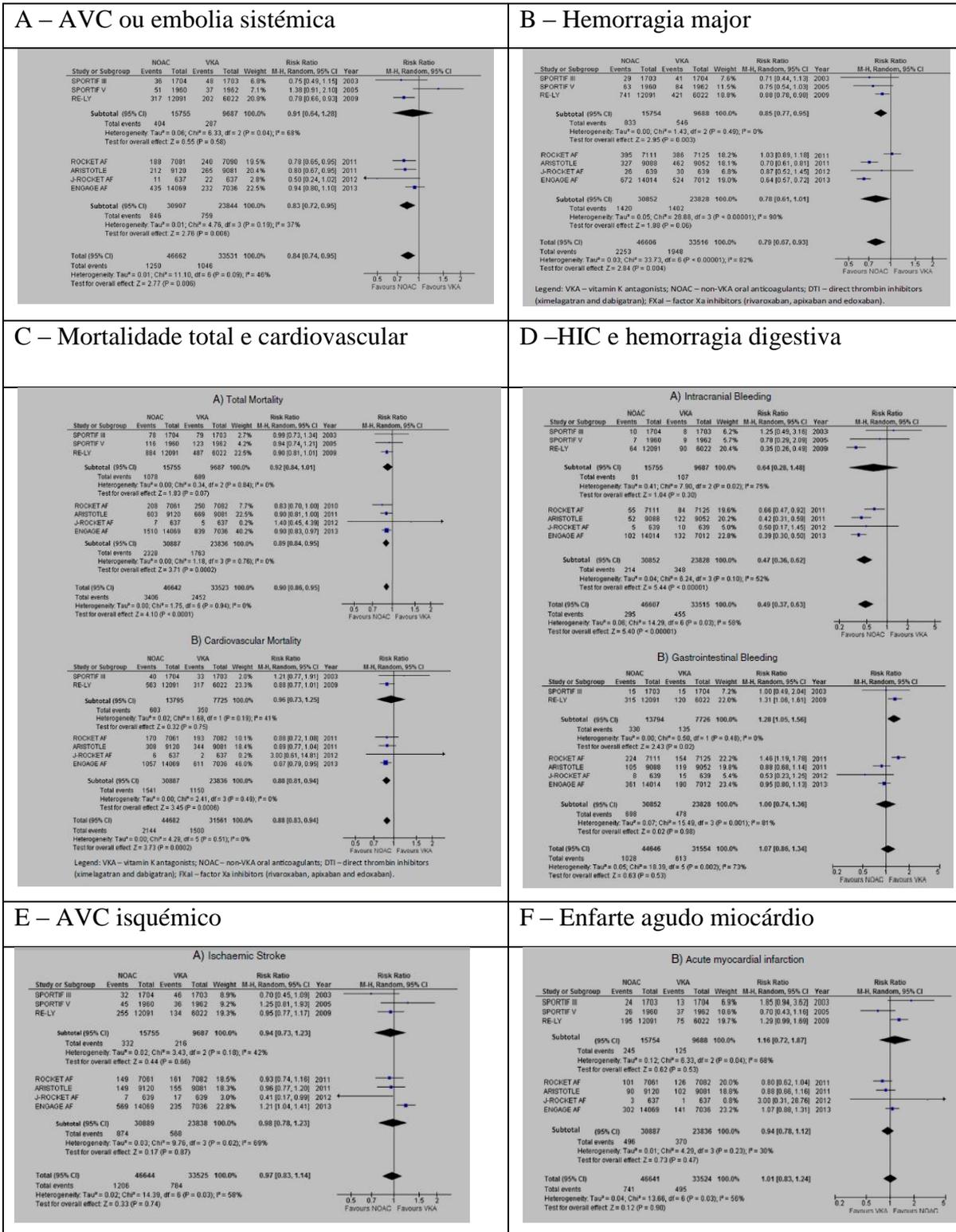
Figura 13. Classificação das intervenções cirúrgicas eletivas em função do risco de hemorragia.

Retirado de Heidbuchel et al (2013)⁵.

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban^a	Rivaroxaban
Plasma peak level	2 h after ingestion	1–4 h after ingestion	1–2 h after ingestion	2–4 h after ingestion
Plasma trough level	12–24 h after ingestion	12–24 h after ingestion	12–24 h after ingestion ⁹	16–24 h after ingestion
PT	Cannot be used	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ^{5,9}	Prolonged: may indicate excess bleeding risk but local calibration required
INR	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used
aPTT	At trough: >2x ULN suggests excess bleeding risk	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ⁹	Cannot be used
dTT	At trough: >200 ng/ml or >65 s: excess bleeding risk	Cannot be used	Cannot be used ¹⁰	Cannot be used
Anti-FXa chromogenic assays	Not applicable	No data yet	Quantitative; ¹⁰ no data on threshold values for bleeding or thrombosis	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis
ECT	At trough: $\geq 3 \times$ ULN: excess bleeding risk	Not affected	Not affected	Not affected

Figura 14. Interpretação dos testes de coagulação. *não aprovado. aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativado; dTT: tempo de trombina diluída; INR: *international normalized ratio*; PT: tempo de protrombina; UNL: limite superior do normal.

Retirado de Heidbuchel et al (2013)⁵.



Agradecimentos

Agradeço ao professor doutor Manuel Vaz da Silva pelo mestre que sempre foi desde o dia que nos conhecemos. Pelo conhecimento passado, pela disponibilidade demonstrada e pela paciência interminável: o meu muito obrigado.

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject

Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. Rev Port cardiol, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. Am J Nurs. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002; 102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wwawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular; nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

- A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

- As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

- As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

- Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

- O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

- Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- Não podem exceder as 800 palavras.
- Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

3. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.
 - O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras
- Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contêm um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos clips.

4. Imagens em Cardiologia

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras
- Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.
- Contêm um número máximo de quatro figuras.

5. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	JPG	.jpg	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Vídeo	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO I

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

.....

Assinaturas:

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Gramma	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W
Estatística:		
Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	X	X
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test