

FIBRILAÇÃO ATRIAL E ANTICOAGULAÇÃO

Daniela Garcia Moreno Cabral Martins



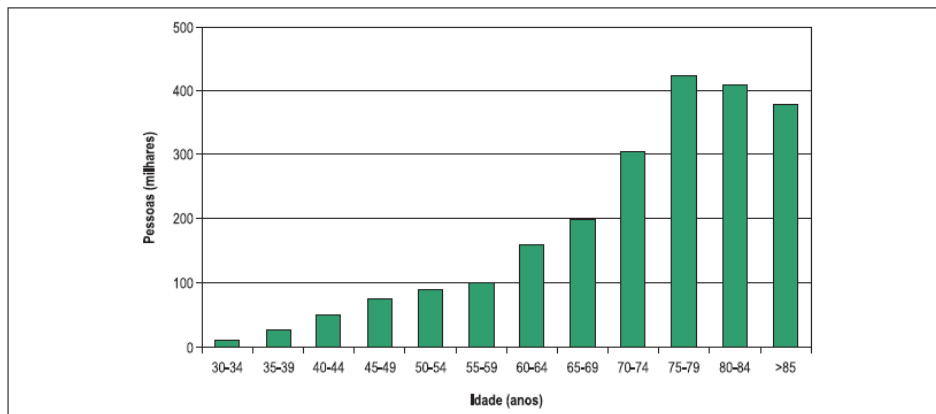
dradanielacm@hotmail.com

**SEM CONFLITO DE
INTERESSE!!!**

Fibrilação Atrial

- Arritmia sustentada mais frequente na prática clínica.
- Prevalência estimada na população geral entre 0,5 e 1%
- Estudos mais recentes (1,9% - Itália; 2,9% - Suécia).
- Números possivelmente subestimados (10-25% assintomáticos.)
- Aumento na incidência.

FA e idade



Classificação da FA

- **FA Paroxística:** revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até 7 dias.
- **FA Persistente:** duração superior a 7 dias.
 - **Persistente de longa duração:** superior a 1 ano.
- **FA Permanente:** as tentativas de reversão a sinusal não serão instituídas.

- **FA não valvar:** ausência de estenose mitral moderada e importante, prótese mecânica.

Prevenção de fenômenos tromboembólicos

- **FA não valvar** risco de AVC 5X maior
- **FA + Emi** risco de AVC 20 x maior
- **Risco maior de recorrência, grandes sequelas e mortalidade**
- **Controle de outros fatores: HAS e hipercolesterolemia.**

Prevenção de fenômenos tromboembólicos

- FA é a principal fonte emboligênica de origem cardíaca (45%).
- Tríade de Virchow: estase sanguínea atrial, lesão endotelial, trombogenicidade própria da arritmia.
- Pacientes com FA não valvar devem ter CHA₂DS₂VASC estratificado.
- Anticoagulação indicada independente do tipo de FA.

CHA₂DS₂

Critérios de risco CHA ₂ DS ₂	Pontuação
<i>Cardiac failure</i> (IC)	1
<i>Hypertension</i> (Hipertensão)	1
<i>Age</i> ≥ 75 (idade ≥ 75 anos)	1
<i>Diabetes mellitus</i> (diabetes melito)	1
<i>Stroke or TIA</i> (histórico de AVC ou AIT)	2

Chads2 ≥ 2 (risco elevado) indicado a anticoagulação.

Escore 0 e 1 (risco entre 2,8-4% ao ano => anticoagulação não contemplada).

CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Pontuação
Congestive heart failure/left ventricular dysfunction (ICC/ disfunção ventricular esquerda)	1
Hypertension (hipertensão)	1
Age ≥ 75 yrs (Idade ≥ 75 anos)	2
Diabetes mellitus (diabetes melito)	1
Stroke/transient ischaemic attack/TE (histórico de AVC)	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque) (Doença Vascular)	1
Age 65-74 yrs (Idade)	1
Sex category (i.e. female gender) (Sexo feminino)	1

- **Escore 0 muito baixo risco.**
- **Escore 1 risco baixo (pesar riscos/benefícios)**
- **Escore ≥ 2 anticoagulação indicada.**

HAS-BLED

Risco HAS-BLED	Pontuação
Hypertension (hipertensão)	1
Abnormal renal or liver function (1 point each) (alteração da função renal ou hepática)	1 ou 2
Stroke (AVC)	1
Bleeding (sangramento prévio)	1
Labile INRs (labilidade de RNI)	1
Elderly (e.g. age > 65 years) (idade avançada)	1
Drugs or alcohol (1 point each) (uso de drogas ou álcool)	1 ou 2

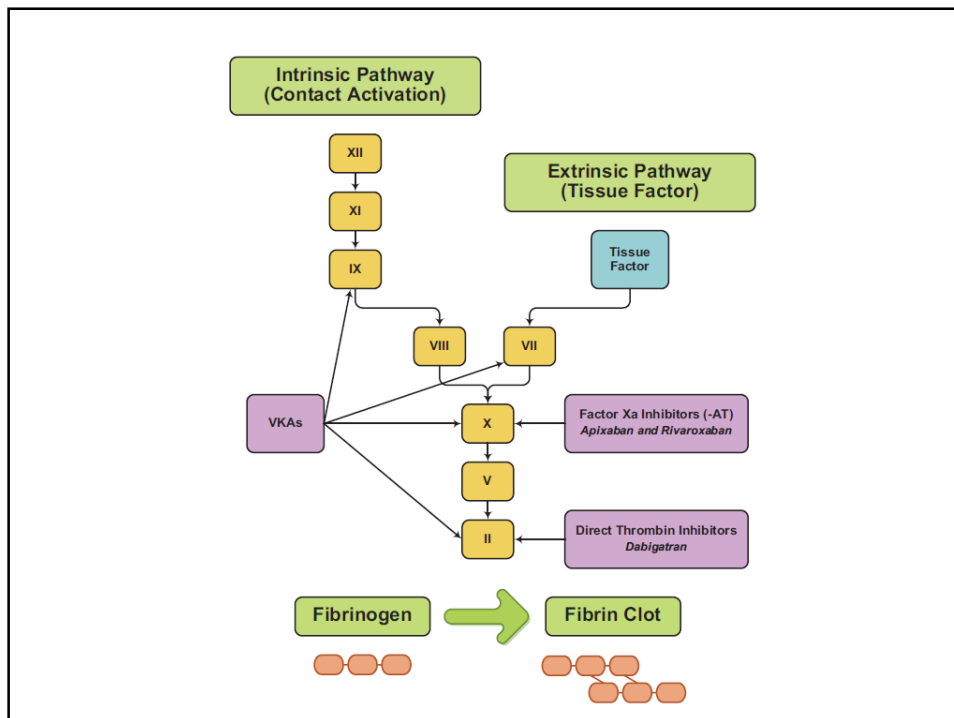
≥ 3 significa risco mais elevado de sangramento com a anticoagulação.

NOACs

- Inibidores diretos do fator Xa
 - Rivaroxaban
 - Apixaban
 - Edoxaban

- Inibidor do fator IIa
 - Dabigatran

- Acessar função renal antes de iniciar o tratamento.



Warfarin

- **Interação com alimentos e drogas.**
- **Exames laboratoriais frequentes para ajuste, faixa terapêutica estreita.**
- **Necessidade de uma droga efetiva, segura e com uso rotineiro mais fácil.**

Principais estudos

	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxaban
Número de pacientes	18.113	14.264	18.201	21.105
População	FA não valvar com escore de CHADS igual ou superior a 1 (idade média de 72 anos)	FA não valvar com escore de CHADS igual ou superior a 2 (idade média de 73 anos)	FA não valvar com escore de CHADS igual ou superior a 1 (idade média de 70 anos)	FA não valvar com escore de CHADS igual ou superior a 2 (idade média de 72 anos)
Desenho do estudo	Não inferioridade, randomizado	Não inferioridade, duplo cego randomizado	Não inferioridade, duplo cego randomizado	Não inferioridade, duplo cego randomizado
Dosagem	150 mg (110 mg) 2 vezes ao dia	20 mg (15 mg) 1 vez ao dia	5 mg (2,5 mg) 2 vezes ao dia	60 mg (30 mg) 1 vez ao dia
Controle	Varfarina (RNI 2-3) TTR 64%	Varfarina (RNI 2-3) TTR 55%	Varfarina (RNI 2-3) TTR 62%	Varfarina (INR 2-3) TTR 68,4%
Desfecho primário – Eficácia	AVC isquêmico, hemorrágico ou embolia sistêmica	AVC isquêmico, hemorrágico ou embolia sistêmica	AVC isquêmico, hemorrágico ou embolia sistêmica	AVC isquêmico, hemorrágico ou embolia sistêmica
Desfecho Primário – Segurança	Combinação de Sangramento não-maior e maior	Combinação de sangramento não maior e maior	Sangramento maior	Sangramento maior
Resultado	Eficácia Dabigatrana 110 mg vs varfarina (0,91, IC 95%, 0,74–1,11; p não inferioridade < 0,001) Dabigatrana 150 mg vs varfarina (0,66, IC 95%, 0,53–0,82; p superioridade < 0,001) Segurança Dabigatrana 110 mg vs varfarina (0,80, IC 95%, 0,69–0,93, p = 0,003) Segurança Dabigatrana 150 mg vs varfarina (0,93, IC 95%, 0,81–1,07; p = 0,31)	Eficácia Rivaroxabana 20 mg vs varfarina (0,88, IC 95%, 0,75–1,03; p não inferioridade < 0,001, p superioridade = 0,12) Segurança rivaroxabana 20 mg vs varfarina (1,03; IC 95%, 0,96–1,11; p = 0,44)	Eficácia Apixabana 5 mg vs varfarina (0,79, IC 95%, 0,66–0,95, p < 0,001 não inferioridade; p = 0,01 superioridade) Segurança Apixabana 5 mg vs varfarina (0,69, IC 95%, 0,60–0,80; p < 0,001)	Eficácia Edoxabana 60 mg vs varfarina (0,79; IC 97,5%, 0,63–0,95; p não inferioridade < 0,01) Eficácia Edoxabana 30 mg vs varfarina (1,07; IC 97,5% 0,87–1,31; p não inferioridade = 0,005) Segurança Edoxabana 60 mg vs varfarina (0,80; IC 95%, 0,71–0,91; p < 0,001) Segurança Edoxabana 30 mg vs varfarina (0,47; IC 95%, 0,41–0,55; p < 0,001)

RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

N Engl J Med 2009;361:1139-51.

RE-LY

- **Dabigatran = inibidor direto da trombina, com absoluta biodisponibilidade de 6,5%, 80% excretado pelos rins, meia-vida de 12-17 horas, não requer controle regular.**
- **Multicêntrico (44 países) Dabigatran x Warfarin**
- **Inclusão: AVC ou AIT prévio, FE < 40%, ICC CF ≥ II, idade 75 anos ou idade entre 65 e 74 anos com DM, HAS ou ICO.**
- **Exclusão: doença valvar grave, qualquer AVC nos últimos 15 dias ou AVC grave nos últimos 6 meses, CI Cr < 30 ml/min, doença hepática ativa e gravidez.**

RE-LY

- Randomizado, Dabigatran 150 mg BID ou 110 mg BID X Warfarin controlado por INR.
- Desfecho primário: AVC ou embolização sistêmica.
- Desfecho primário de segurança: hemorragia maior.
- Desfecho secundário: AVC, embolização sistêmica e morte.
- Sangramento maior: queda HB > 20g/l, 2 concentrados hemácias, sgto sintomático em área crítica.
 - “Life-threatening”: fatal, intracraniano, queda HB 50g/l, transfusão 4 u, agentes inotrópicos, necessidade de cirurgia. concentrados de hemácias

RE-LY

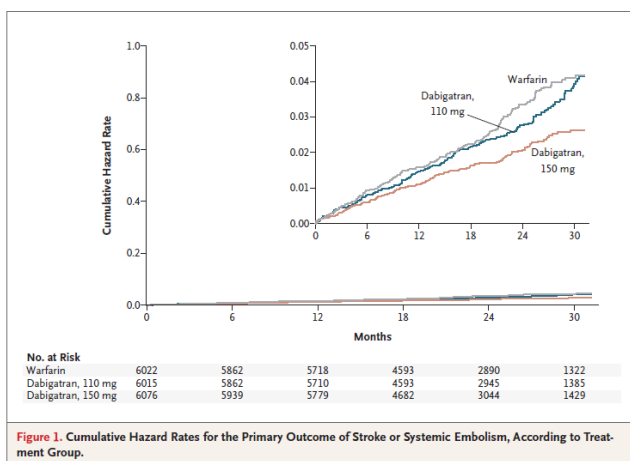
Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Treatment Group.*

Characteristic	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Warfarin
Age — yr	71.4±8.6	71.5±8.8	71.6±8.6
Weight — kg	82.9±19.9	82.5±19.4	82.7±19.7
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	130.8±17.5	131.0±17.6	131.2±17.4
Diastolic	77.0±10.6	77.0±10.6	77.1±10.4
Male sex — no./total no. (%)	3865/6015 (64.3)	3840/6076 (63.2)	3809/6022 (63.3)
Type of atrial fibrillation — no./total no. (%)			
Persistent	1950/6011 (32.4)	1909/6075 (31.4)	1930/6021 (32.0)
Paroxysmal	1929/6011 (32.1)	1978/6075 (32.6)	2036/6021 (33.8)
Permanent	2132/6011 (35.4)	2188/6075 (36.0)	2055/6021 (34.1)
CHADS ₂ score†	2.1±1.1	2.2±1.2	2.1±1.1
0 or 1 — no./total no. (%)	1958/6014 (32.6)	1958/6076 (32.2)	1859/6022 (30.9)
2 — no./total no. (%)	2088/6014 (34.7)	2137/6076 (35.2)	2230/6022 (37.0)
3–6 — no./total no. (%)	1968/6014 (32.7)	1981/6076 (32.6)	1933/6022 (32.1)
Previous stroke or transient ischemic attack — no./total no. (%)	1195/6015 (19.9)	1233/6076 (20.3)	1195/6022 (19.8)
Prior myocardial infarction — no./total no. (%)	1008/6015 (16.8)	1029/6076 (16.9)	968/6022 (16.1)
Heart failure — no./total no. (%)	1937/6015 (32.2)	1934/6076 (31.8)	1922/6022 (31.9)
Diabetes mellitus — no./total no. (%)	1409/6015 (23.4)	1402/6076 (23.1)	1410/6022 (23.4)
Hypertension — no./total no. (%)	4738/6015 (78.8)	4795/6076 (78.9)	4750/6022 (78.9)
Medications in use at baseline — no./total no. (%)			
Aspirin	2404/6013 (40.0)	2352/6075 (38.7)	2442/6017 (40.6)
ARB or ACE inhibitor	3987/6013 (66.3)	4053/6075 (66.7)	3939/6017 (65.5)
Beta-blocker	3784/6013 (62.9)	3872/6075 (63.7)	3719/6017 (61.8)
Amlodarone	624/6013 (10.4)	665/6075 (10.9)	644/6017 (10.7)
Statin‡	2698/6013 (44.9)	2667/6075 (43.9)	2673/6017 (44.4)
Proton-pump inhibitor	812/6013 (13.5)	847/6075 (13.9)	832/6017 (13.8)
H ₂ -receptor antagonist	225/6013 (3.7)	241/6075 (4.0)	256/6017 (4.3)
Long-term VKA therapy	3011/6015 (50.1)	3049/6076 (50.2)	2929/6022 (48.6)

RE-LY

- 18113 pacientes.
- Média de idade: 71 anos.
- Homens: 63,6%
- CHADS₂ médio: 2,1
- Duração média de 2 anos.
- INR terapêutico: 64%

RE-LY - RESULTADOS



Desfecho primário
1,53/ano D 110
1,11/ano D 150
1,69/ano W
D não inferior p<0,001

**D 150 superior W
p<0,001**
AVCH
0,38/ano W
0,12/ano Dabi 110
0,10/ano Dabi 150
p<0,001
**Risco 74% menor
Com D**

RE-LY - RESULTADOS

IAM				Sgto maior
0,53/ano W				3,36/ano W
0,72/ano D 110 p = 0,07				2,71/ano D 110 p=0,003
0,74/ano D 150 p = 0,048				3,11/ano D 150 p=0,31
31% dos pac DAC				Taxa de sgto GI significativamente maior em D150 1,6%/ ano x 1,0%/ano
Life threatening bleeding/intracraniano/maior ou menor				
W	1,8	0,74	18,15	
D110	1,22	0,23	14,62	
D150	1,45	0,30	16,42	
		p<0,05		
				Evento vascular maior/sangramento maior/morte
				W 7,64
				D110 7,09 p = 0,10
				D150 6,91 p = 0,04

RE-LY - Conclusões

Em comparação com Warfarin

- Dabigatran 110 mg tem taxas semelhantes de AVCi e embolização sistêmica e menores de sangramento maior.
- Dabigatran 150 mg tem taxas menores para AVCi e embolização sistêmica e semelhantes para sangramento maior.

ROCKET-AF (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation)

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*

N Engl J Med 2011;365:883-91.

ROCKET-AF

- **Rivaroxaban = inibidor direto do fator Xa; eliminação renal, DU, com alimento (preferencialmente à noite).**
- **20 mg/dia ou 15 mg/dia (Cl Cr entre 30 e 49 ml/min)**
- **População: FA não valvar com moderado ou elevado risco para eventos embólicos. Risco elevado: AVC/AIT/evento embólico prévio ou CHADS₂ ≥ 2.**
- **Programado que 90% da população teria evento prévio ou CHADS₂ ≥ 3**

ROCKET-AF

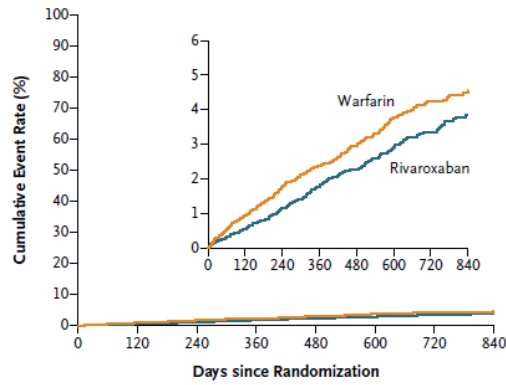
- **Desfecho primário: composto de AVC (I ou H) e embolização sistêmica.**
- **Desfecho secundário: composto de AVC, embolização sistêmica e mortalidade por causa cardiovascular ou por infarto.**
- **Desfecho primário de segurança: sangramento maior ou não maior clinicamente significativo.**

ROCKET-AF

- **14264 pacientes.**
- **Idade média: 73 anos.**
- **CHADS₂ médio: 3,5.**
- **Homens: 60,3%.**
- **INR terapêutico: 55%.**
- **Tempo médio: 707 dias.**

ROCKET-AF Resultados

A Events in Per-Protocol Population

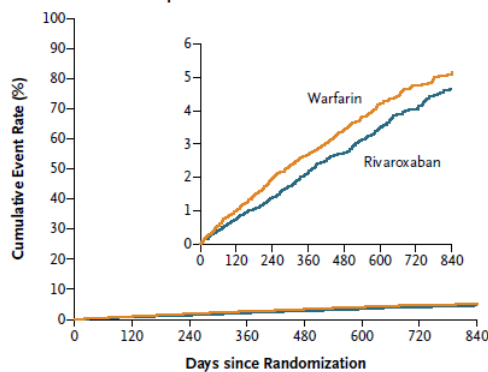


No. at Risk	0	120	240	360	480	600	720	840
Rivaroxaban	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496
Warfarin	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538

AVC/embolização
 W 2,2%/ano
 R 1,7%/ano
p < 0,001
 para não inferioridade

ROCKET-AF Resultados

B Events in Intention-to-Treat Population



No. at Risk	0	120	240	360	480	600	720	840
Rivaroxaban	7081	6879	6683	6470	5264	4105	2951	1785
Warfarin	7090	6871	6656	6440	5225	4087	2944	1783

AVC/embolização
 W 2,4%/ano
 R 2,1%/ano
p < 0,001
 para não inferioridade

p = 0,12 para superioridade

ROCKET-AF Resultados

Sangramento maior e não maior clinicamente relevante W 14,9 R 14,5 p = 0,44	Sangramento maior W 3,4 R 3,6 p = 0,58	Sangramento intracraniano W 0,7 R 0,5 p = 0,02
Sangramento maior GI W 2,2 R 3,2 p < 0,001	Queda de HB \geq 2 g/dl e necessidade de transfusão mais comum com Rivaroxaban, enquanto que sangramento fatal ou em sítios anatômicos críticos foram mais comuns com Warfarin.	
	IAM W 1,1 R 0,9 p = 0,12	

ROCKET-AF Conclusões

Em comparação com Wafarin

- ❑ Rivaroxaban é não inferior na prevenção do AVC embolia.
- ❑ Não há diferença significativa na incidência de sangramento maior e não maior clinicamente relevante. Entretanto, sangramento intracraniano e sangramento fatal ocorreram menos frequentemente com Rivaroxaban.

ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 365 NO. 11

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Gerales, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators*

N Engl J Med 2011;365:981-92.

ARISTOTLE

- Apixaban = inibidor direto do fator Xa, meia-vida 12h, 25% de excreção renal.
- População: FA com ao menos 1 FR para AVC: idade \geq 75 anos, AVC prévio, AIT ou embolia, sintomas de ICC nas últimas 3 semanas ou FE \leq 40%, DM, HAS com necessidade de tratamento farmacológico.
- Critérios de exclusão: FA com causa reversível, EMI moderada/grave, outra condição que necessitasse anticoagulação, AVC nos últimos 7 dias, uso de aspirina $>$ 165 mg/dia, uso de aspirina + clopidogrel, insuficiência renal grave (Cr $>$ 2,5 mg/dl; Cl Cr $<$ 25 ml/min).

ARISTOTLE

- Apixaban 5 mg BID ou 2,5 mg BID (se dois dos seguintes: P ≤ 60 Kg, Cr ≥ 1,5 mg, idade ≥ 80 anos)
- Desfecho primário: AVC ou embolia.
- Desfecho secundário: morte por qualquer causa.
- Desfecho secundário: IAM.

ARISTOTLE

- Desfecho primário de segurança: sangramento maior (queda de HB 2 g/dl, transfusão 2 u, envolvendo sítio crítico, fatal).
- Desfecho secundário de segurança: sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante (hospitalização, intervenção médica, interrupção na terapia anti-trombótica)

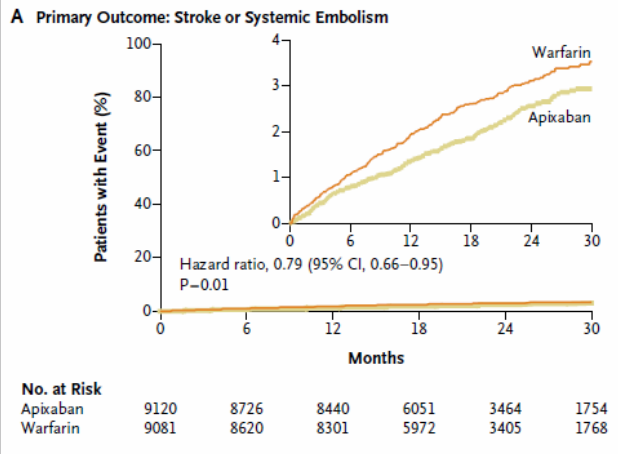
ARISTOTLE

- 18201 pacientes.
- Média de idade: 70 anos.
- Homens: 65%
- CHADS₂ médio: 2,1
- Duração média de 1,8 anos.
- INR terapêutico: 62,2%

ARISTOTLE



ARISTOTLE - Resultados



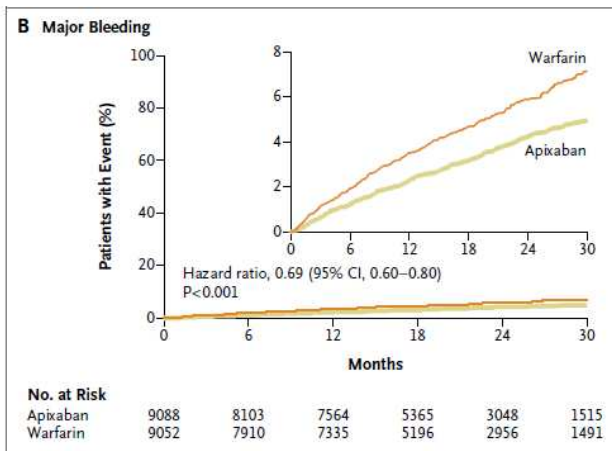
AVC/Embolia
A 1,27%/ano
W 1,60%/ano

p < 0,001 para não inferioridade

P = 0,01 para superioridade

21% RRR

ARISTOTLE - Resultados



Sangramento maior
A 2,13%/ano
W 3,09%/ano

p < 0,001 **31% RRR**

Hemorragia intracraniana
A 0,33%/ano
W 0,80%/ano

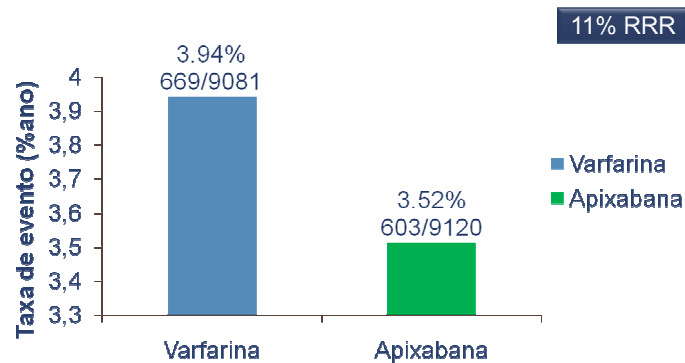
p < 0,001

Qualquer sangramento
A 18,1%/ano
W 25,8%/ano

p < 0,001

ARISTOTLE - Resultados

Mortalidade por todas as causas



ARISTOTLE - Conclusões

No comparativo com Warfarin:

- Apixaban é superior para prevenir AVC e embolia.
- Causa menos sangramento.
- Resulta em menor mortalidade.

ENGAGE-AF

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*

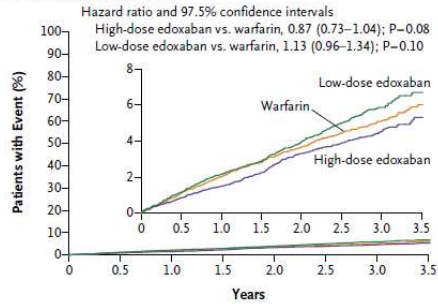
N Engl J Med 2013;369:2093-104.

ENGAGE-AF

- **Pacientes: 21205**
- **Média de idade: 72 anos**
- **Homens: 62%**
- **INR terapêutico: 68,4%**

ENGAGE-AF

A Stroke or Systemic Embolic Event

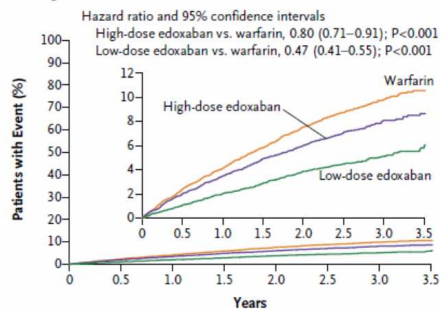


No. at Risk	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
Warfarin	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
High-dose edoxaban	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Low-dose edoxaban	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

AVC + Embolia
 W 1,5%/ano
 E60 1,18%/ano
p < 0,001 não inferioridade
 p = 0,02 superioridade
 E30 1,61%/ANO
p=0,05 não inferioridade
 p= 0,41 superioridade

ENGAGE-AF

B Major Bleeding



No. at Risk	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
Warfarin	7012	6116	5630	5278	4941	3446	1687	370
High-dose edoxaban	7012	6039	5594	5232	4910	3471	1706	345
Low-dose edoxaban	7002	6218	5791	5437	5110	3635	1793	386

W 3,43%/ano
 E60 2,75%/ano
p < 0,001
 E30 1,61
p < 0,001

ENGAGE-AF

AVC Hemorrágico

W 0,47

E60 0,21

P < 0,001

E30 0,16

P < 0,001

Sangramento "life-threatening"

W 0,78

E60 0,4

E30 0,25

P < 0,001

Sangramento Intracraniano

W 0,8

E60 0,39

E30 0,26

P < 0,001

Sangramento maior e não maior clinicamente relevante

W 13,02

E60 11,10

E30 7,9

P < 0,001

ENGAGE-AF Conclusões

Em comparação ao Warfarin

- Ambas as doses de Edoxabana se mostraram não inferiores para a prevenção de AVC e embolia sistêmica.
- Todos os tipos de sangramento ocorreram menos frequentemente com ambas as doses de Edoxabana, à exceção do sangramento GI que ocorreu mais frequentemente no grupo E60 do que no grupo W.

NOACs

- Menos interações com outras drogas.
- Sem interação alimentar.
- Menor risco de hemorragia intra-craniana.
- Início de ação rápida.
- Término de ação rápido.

Interações medicamentosas

Drug-drug interactions of NOACs.

	Mechanism	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Rifampicin	P-gp, CYP3A4	Contraindication	Contraindication	Contraindication	Use with caution
HN protease inhibitor	P-gp, CYP3A4	Contraindication	Contraindication	Contraindication	Contraindication
Itraconazole	P-gp, CYP3A4	Contraindication	Contraindication	Contraindication	50% dose
Ketoconazole					
Carbamazepine	P-gp, CYP3A4	Contraindication	Contraindication	Contraindication	Contraindication
Phenobarbital					
Phenytoin					
Amiodarone	P-gp	50% dose If ≥ 75 years	50% dose If ≥ 75 years	50% dose If ≥ 75 years	50% dose If ≥ 75 years
Verapamil	P-gp	50% dose	No data	No data	No data
Dronedarone	P-gp, CYP3A4	Contraindication	No data	No data	50% dose

Cetoconazol, verapamil, amiodarona, quinidina, claritromicina aumentam a concentração no plasma.

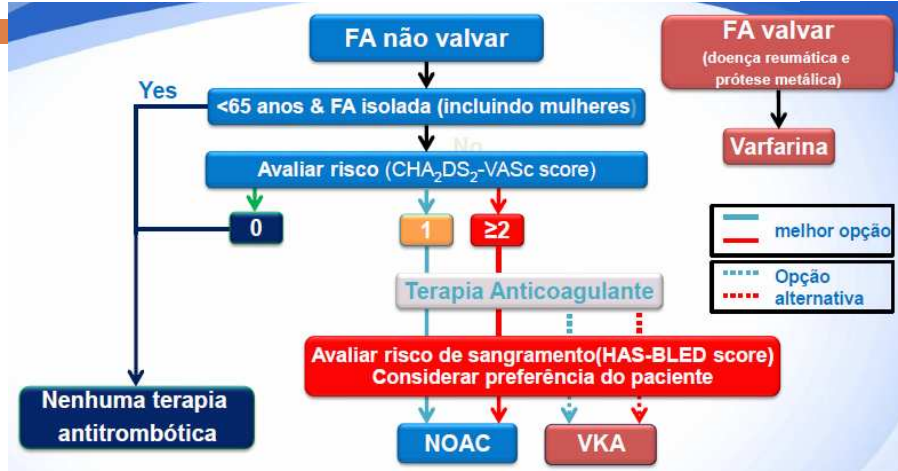
Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Erva de São João diminuem a concentração no plasma.

Posologia

RE-LY ¹	ROCKET-AF ²	ARISTOTLE ³	ENGAGE-AF ⁴
<ul style="list-style-type: none">• 150 mg ou 110 mg 2 x ao dia• Regimes de doses diferentes• ≥80 anos• Clearance de creatinina 30–50 mL/min	<ul style="list-style-type: none">• 20→15 mg 1 x ao dia para :<ul style="list-style-type: none">– Clearance de creatinina <30–49 mL/min	<ul style="list-style-type: none">• 5→2.5 mg 2 x ao dia:• Redução ≥ 2 fatores<ul style="list-style-type: none">– ≥80 anos– ≤60 kg– Creatinina ≥1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">• 60→30 mg 1x ou 30→15 mg 1 x para:– Clearance de creatinina 30–50 mL/min– ≤60 kg– Quinidina, ou verapamil

- O que as diretrizes recomendam?

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation



European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—general			
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except in those patients (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A	21, 63, 104, 105, 106
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A	21, 63, 105
The CHA ₂ DS ₂ -VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A	25, 36, 39
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 0 (i.e., aged <65 years with lone AF) who are at low risk, with none of the risk factors, no antithrombotic therapy is recommended.	I	B	21, 36, 82
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2, OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban) ^f ... is recommended, unless contraindicated.	I	A	3, 4, 70, 82
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, OAC therapy with: • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban) ^f ... should be considered, based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A	33, 44
Female patients who are aged <65 and have lone AF (but still have a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1 by virtue of their gender) are low risk and no antithrombotic therapy should be considered.	IIa	B	33, 44
When patients refuse the use of any OAC (whether VKAs or NOACs), antiplatelet therapy should be considered, using combination therapy with aspirin 75–100 mg plus clopidogrel 75 mg daily (where there is a low risk of bleeding) or—less effectively— aspirin 75–325 mg daily.	IIa	B	21, 26, 51, 109

European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747

AHA/ACC/HRS Practice Guideline

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

Table 6. Summary of Recommendations for Risk-Based Antithrombotic Therapy

Recommendations	COR	LOE	References
Antithrombotic therapy based on shared decision making, discussion of risks of stroke and bleeding, and patient's preferences	I	C	N/A
Selection of antithrombotic therapy based on risk of thromboembolism	I	B	167–170
CHA ₂ DS ₂ -VASc score recommended to assess stroke risk	I	B	171–173
Warfarin recommended for mechanical heart valves and target INR intensity based on type and location of prosthesis	I	B	174–176
With prior stroke, TIA, or CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2, oral anticoagulants recommended. Options include:			
Warfarin	I	A	171–173
Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban	I	B	177–179

AHA/ACC/HRS Practice Guideline

2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

With warfarin, determine INR at least weekly during initiation of therapy and monthly when stable	I	A	180–182
Direct thrombin or factor Xa inhibitor recommended if unable to maintain therapeutic INR	I	C	N/A
Reevaluate the need for anticoagulation at periodic intervals	I	C	N/A
Bridging therapy with UFH or LMWH recommended with a mechanical heart valve if warfarin is interrupted. Bridging therapy should balance risks of stroke and bleeding	I	C	N/A
For patients without mechanical heart valves, bridging therapy decisions should balance stroke and bleeding risks against duration of time patient will not be anticoagulated	I	C	N/A
Evaluate renal function before initiation of direct thrombin or factor Xa inhibitors, and reevaluate when clinically indicated and at least annually	I	B	183–185
For atrial flutter, antithrombotic therapy is recommended as for AF	I	C	N/A
With nonvalvular AF and CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 0, it is reasonable to omit antithrombotic therapy	IIa	B	183, 184

Qual é o melhor?

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

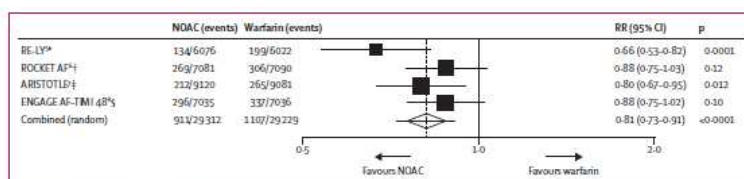


Figure 1: Stroke or systemic embolic events

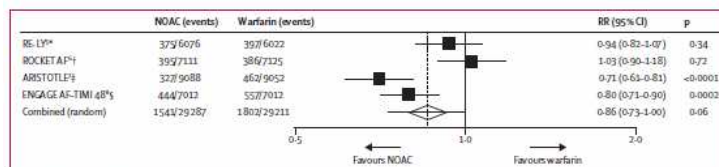
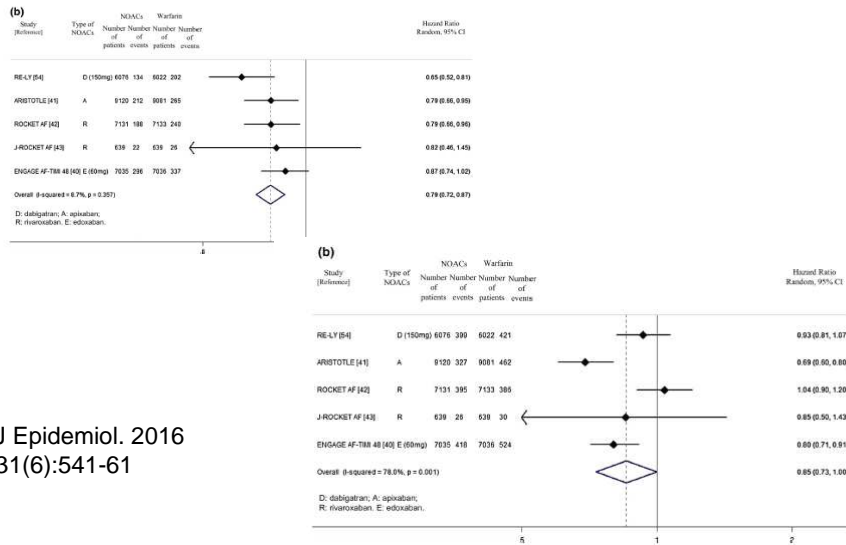


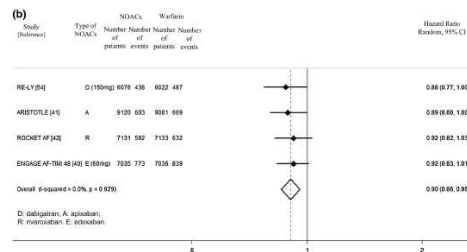
Figure 3: Major bleeding

Comparison of treatment effect estimates of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin between observational studies using propensity score methods and randomized controlled trials



Eur J Epidemiol. 2016 Jun;31(6):541-61

Comparison of treatment effect estimates of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin between observational studies using propensity score methods and randomized controlled trials



Eur J Epidemiol. 2016 Jun;31(6):541-61

Dabigatran x Rivaroxaban

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation

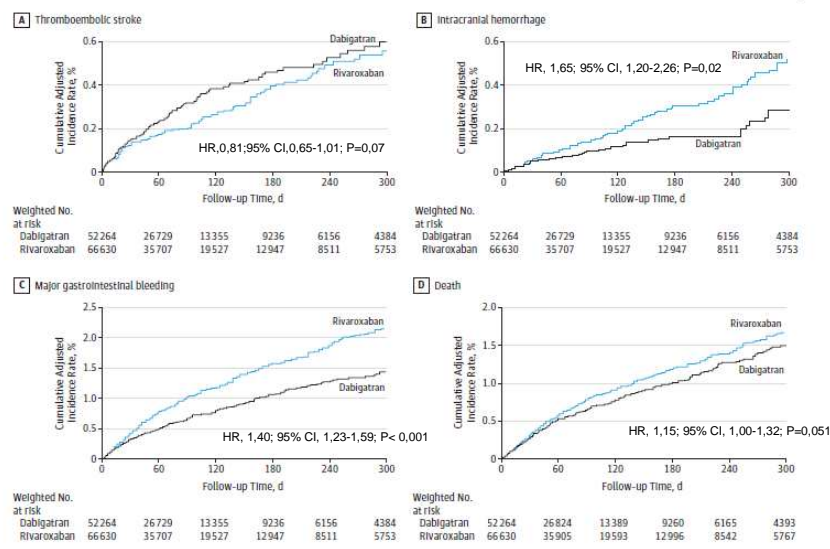
David J. Graham, MD, MPH, Marsha E. Reichman, PhD, Michael Werncke, BA, Ya-Hui Hsueh, PhD, Rima Isem, PhD, Mary Ross Southworth, PharmD, Yujin Wei, MS, Jemin Luo, MA, Margie R. Goulding, PhD, Katrina Mott, MHS, Yoganand Challarige, MPA, Thomas E. MacCurdy, PhD, Chris Worrall, BS, Jeffrey A. Kelman, MD, MMSc

Estudo observacional, retrospectivo, que avaliou pacientes do Medicare, com mais de 65 anos, em uso das duas drogas na dose maior.

52240 Dabigatran x 66651 Rivaroxaban

JAMA Intern Med. 2016;176(11):1662-1671.

Figure 1. Adjusted Kaplan-Meier Cumulative Incidence Plots of Thromboembolic Stroke, Intracranial Hemorrhage, Major Gastrointestinal Bleeding, and Death in Patients Treated With the Standard Dose of Dabigatran or Rivaroxaban for Stroke Prevention With Atrial Fibrillation



Stroke, Bleeding and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation - Conclusões

- Rivaroxaban teve maior número de sangramento intracraniano do que Dabigatran.

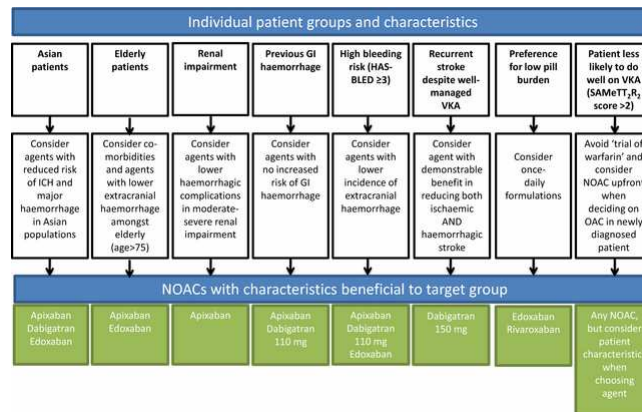
- Rivaroxaban teve maior número de sangramento GI do que Dabigatran.

New oral anticoagulant agents – general features and outcomes in subsets of patients

Efficacy (reduction of stroke or systemic embolism)	Safety (major bleeding)
Best	
Dabigatran 150 mg BID RR 0.66 (95% CI, 0.53–0.82)	Edoxaban 30 mg daily HR 0.47 (97.5% CI, 0.41–0.55)
Apixaban 5 mg BID HR 0.79 (95% CI, 0.66–0.95)	Apixaban 5 mg BID HR 0.69 (95% CI, 0.60–0.80)
Edoxaban 60 mg daily HR 0.87 (97.5% CI, 0.73–1.04)	Dabigatran 110 mg BID RR 0.80 (95% CI, 0.69–0.93)
Rivaroxaban 20 mg daily HR 0.88 (95% CI, 0.74–1.03)	Edoxaban 60 mg daily HR 0.80 (97.5% CI, 0.71–0.91)
Dabigatran 110 mg BID RR 0.91 (95% CI, 0.74–1.11)	Dabigatran 150 mg BID RR 0.93 (95% CI, 0.81–1.07)
Edoxaban 30 mg daily HR 1.13 (97.5% CI, 0.96–1.34)	Rivaroxaban 20 mg daily HR 1.04 (95% CI, 0.90–1.20)
Worst*	

Thromb Haemost 2014 Apr 1; 114(4):575-82

Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation



J Intern Med 2015; 278(1): 1-18

Sangramento

- NOACs são fármacos de meia-vida curta.
- Dabigatran
 - fraca ligação com proteínas plasmáticas => dialisável.
 - Idarucizumab => fragmento de anticorpo monoclonal.
- Rivaroxaban e Apixaban
 - Ligação forte com proteínas plasmáticas => não dialisáveis
 - Andexanet => proteína recombinante que se liga aos inibidores do fator Xa.

Sangramento

- Carvão ativado pode ser usado até 2 horas (contra-indicado em hemorragia digestiva)
- Plasma Fresco Congelado
- Concentrados de Complexos Protrombínicos

GRATA!