



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA-TRABALHO FINAL

MARIA ISABEL MARTINS VIDAL

**ANTICOAGULAÇÃO ORAL NO IDOSO COM
FIBRILHAÇÃO AURICULAR**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

DR. PEDRO MIGUEL DIAS LOPES

JANEIRO/2018

ANTICOAGULAÇÃO ORAL NO IDOSO COM FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Artigo de revisão

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO DE MEDICINA

Maria Isabel Martins Vidal

2015256697

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Email: isabel-vidal-94@hotmail.com

Orientador: Professor Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo

CHUC; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Co-orientador: Dr. Pedro Miguel Dias Lopes

CHUC; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra, janeiro de 2018

Tabela de conteúdos

Resumo.....	3
Abstract	4
Introdução.....	5
Materiais e Métodos	7
Generalidades sobre anticoagulantes	9
Varfarina.....	9
Novos Anticoagulantes Orais (NOACs).....	9
Dabigatrano.....	10
Edoxabano.....	11
Rivaroxabano	11
Apixabano.....	12
Análise sobre ensaios clínicos.....	14
Discussão.....	22
Comorbilidades – Doença Renal Crónica	22
Adesão	23
Risco de queda, mobilidade e monitorização	24
Polifarmácia.....	25
Algoritmo da anticoagulação no idoso	26
Conclusão	28
Referências bibliográficas	30

Resumo

A Fibrilhação Auricular aumenta significativamente o risco de acidente vascular cerebral (AVC). A anticoagulação oral mostrou-se eficaz na redução de eventos tromboembólicos, mas implica tratamentos a longo prazo.

Os scores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED foram desenvolvidos para estratificar o risco tromboembólico e hemorrágico na tentativa de selecionar os doentes ideais para a anticoagulação oral. A anticoagulação está indicada para CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , mas doentes com risco *borderline* com CHA₂DS₂-VASc de 1 (ou 2 na mulher) a decisão terapêutica é desafiante.

A anticoagulação no idoso é complexa. Não existem *guidelines* assertivas e ensaios clínicos representativos desta classe de doentes. Na ausência de indicações claras, sugere-se uma abordagem holística que considere as comorbilidades, risco de queda, imobilidade, nível cognitivo, autonomia e polifarmacoterapia no idoso, fatores que poderão sobrevalorizar o risco hemorrágico e consequente subutilização da anticoagulação.

A terapêutica convencional com antagonistas da vitamina K (AVKs) tem limitações e, cada vez mais, se tem apostado em novas moléculas, os novos anticoagulantes orais não-antagonistas da vitamina K (NOACs), com perfil farmacocinético e dinâmico favorável e com melhores *outcomes* de segurança através da redução da hemorragia intracraniana. Os NOACs expandiram as opções e indicações terapêuticas no idoso. Através de uma análise multidimensional, a anticoagulação pode ser agora ajustada e personalizada ao idoso.

Palavras chave: Fibrilhação auricular/Anticoagulação oral/Idoso.

Abstract

Atrial Fibrillation increases significantly the risk of stroke. Oral anticoagulation therapy has been shown to reduce this risk, therefore should be lifelong.

The CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores were developed to assess both thromboembolic and bleeding risks, respectively, to select patients who fit for anticoagulation. Patients with a CHA₂DS₂-VASc score of 2 or more benefit from anticoagulation. However, borderline scores such as CHA₂DS₂-VASc of 1 (2 in women) is much more controversial.

Anticoagulation in the elderly patient is complex and it is not straightforward. There are no specific guidelines and clinical trials that include frail elderly patients. In the absence of exact recommendations, we should take in account patients' comorbidities, risk of falls, mobility barriers, autonomy, cognitive impairment and polypharmacotherapy.

The conventional therapy with Vitamin K Antagonists (VKAs) has several limitations and Novel Oral Anticoagulants (NOACs) have emerged as popular alternatives. Their predictable pharmacokinetic profiles, equal or superior efficacy and encouraging safety profiles including lower rates of intracranial hemorrhage are likely to widen the treatment options for the frail elderly. From a multidimensional view, anticoagulation can now be tailored accordingly.

Key words: Atrial Fibrillation/Oral Anticoagulation/Elderly.

Introdução

A Fibrilhação Auricular (FA) não valvular consiste numa disfunção crónica da contratilidade auricular, conduzindo a um estado de hipercoagulabilidade, sobretudo ao nível do apêndice auricular esquerdo. Está associado a um risco cinco vezes maior de eventos tromboembólicos e consequentemente maior morbi/mortalidade¹. É considerada a arritmia mais comum, estima-se um aumento da prevalência com a idade de 1,7% entre 60-64 anos, atingindo 17,8% em indivíduos com ≥ 85 anos.²

A abordagem dos eventos tromboembólicos passa pela terapêutica anticoagulante com AVKs, a convencional varfarina, ou com os NOACs, tais como dabigatrano (inibidor direto da trombina) rivaroxabano, apixabano e edoxabano (inibidores diretos do fator Xa).

A anticoagulação é um verdadeiro desafio no idoso, sendo a decisão clínica baseada no risco tromboembólico/hemorrágico. Scores como CHADS₂ (Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, Diabetes *Mellitus*, antecedentes de AVC, score utilizado para alto risco), CHA₂DS₂-VASc (adiciona ao CHADS₂ doença vascular, idade > 65 anos e sexo, score utilizado para baixo risco) e HAS-BLED (hipertensão, alteração da função renal/hepática, antecedente de AVC, hemorragia, INR lábil, idade > 65 anos, fármacos ou álcool) revelam-se fulcrais numa fase precoce da atitude terapêutica, sendo a idade incluída em todos eles, sobressaindo a influência deste factor.³ As comorbilidades, nível de autonomia, risco de queda, *compliance* terapêutica são essenciais na avaliação pelo médico do estado funcional do doente. A terapêutica está recomendada, especialmente, para doentes com FA com CHA₂DS₂VASc ≥ 1 para homem e ≥ 2 para mulher⁴. Por outro lado, a subutilização da anticoagulação é uma realidade, constatando-se redução da prescrição com a idade de 75% em indivíduos < 70 anos para 24% em ≥ 90 anos.⁵ A sobrevalorização da hemorragia e consequentemente risco de queda constituem as principais limitações da sua aplicação.

Este estudo propõe-se a analisar as terapêuticas anticoagulantes atualmente disponíveis e a sua efetividade na prática clínica, através de uma revisão dos ensaios clínicos de maior impacto e estudos comparativos de não-inferioridade entre varfarina e NOACs. Para além dos fatos supracitados, pretende-se construir um algoritmo para a anticoagulação, que inclua scores tromboembólico/hemorrágico e uma visão multidimensional do idoso.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura, com pesquisa online na base de dados da Pubmed, utilizando os seguintes termos, de acordo com Medical Subjects Headings (MeSH), Atrial Fibrillation AND Anticoagulants (("Atrial Fibrillation"[Mesh]) AND "Anticoagulants"[Mesh]), obtendo um total de 7466 artigos. Seguidamente, foram selecionados os filtros da pesquisa, nomeadamente tipo de artigos (ensaios clínicos, revisões e metanálises), data de publicação (desde 2007 a 2017), limite de idade (população com idade superior ou igual a 65 anos) e estudos em humanos, resultando num total de 594 artigos. Posteriormente, com a equação anterior, através da leitura do título, 320 artigos foram selecionados e excluídos 274. Foram excluídos todos os artigos com referência a estratégias de controlo de ritmo como cardioversão, ablação por cateter, anticoagulação pós-cirurgia, agentes que não varfarina ou NOACs, e ainda artigos que tinham como alvo de estudo populações específicas não representativas da generalidade e de idioma que não o inglês ou o português. Após a leitura do resumo/abstract, foram eleitos para leitura integral 101 artigos. Neste processo, foi selecionado um total de 76 artigos realmente relevantes (excluindo 25 artigos por temas repetidos e semelhanças evidentes), aludindo a algoritmos terapêuticos no idoso, agentes anticoagulantes como a varfarina e estratégias de controlo e monitorização, farmacocinética e dinâmica dos NOACs, estudos comparativos e ensaios clínicos de não-inferioridade e scores de estratificação de risco, na abordagem do doente idoso.

Aquando da análise do material bibliográfico recolhido, foram devidamente analisadas as respetivas referências bibliográficas, com o intuito de selecionar fontes adicionais de informação relevantes. Recorreu-se ainda a meios de informação não contido na equação de pesquisa, nomeadamente *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC 2016) sobre FA, Resumo das características do Medicamento (RCM) da EMA (Agência Europeia do

Medicamento) e FDA (Food and Drug Administration) e ainda ao manual de texto da Daiichi Sankyo Europe GmbH intitulado *A guide through Acronyms and Major Clinical Trials*, 4ª edição de 2014. É de realçar ainda que na parte da farmacocinética da varfarina e risco de queda foram enunciados artigos que não cumprem a janela temporal devido ao seu impacto nos temas em questão (Holford, 1986; Ufer, 2005; Man-Son-Hing M, 1999).

Generalidades sobre anticoagulantes

Varfarina

O efeito anticoagulante da varfarina está relacionado com o ciclo de regeneração da vitamina K, mediado pela inibição da enzima vitamina K epóxido redutase (VKOR). Isto traduz-se na inibição da γ -carboxilação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X) e inibidores fisiológicos da coagulação (proteína C e S).⁶

No que se refere às propriedades farmacocinéticas, a varfarina tem uma absorção rápida e quase completa após administração oral, com uma biodisponibilidade, aproximadamente de 100%. Atinge pico de concentração máxima após 2 a 6 horas, o qual pode não coincidir com o efeito farmacológico máximo, que é dependente da semi-vida dos fatores de coagulação ($T_{1/2}$ II de 60h, VII de 6h, IX de 24h, X de 40h). Exibe um volume de distribuição baixo de 10L/70Kg e liga-se fortemente à albumina plasmática (99%).⁷ A varfarina consiste numa mistura racémica de dois enantiómeros S (2 a 5 vezes mais potente e 70% da atividade anticoagulante) e R. A S-varfarina é transformada pela CYP2C9 em metabolitos inativos e R-varfarina pelas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.⁸ A sua eliminação na forma inalterada é negligenciável, pelo que assenta no metabolismo através de hidroxilação em 80 a 85% dos casos e redução em 15 a 20%. A excreção cumpre cinética de primeira ordem e os metabolitos são recuperados na urina (80%) e fezes (20%). A sua semi-vida é, aproximadamente, 35 horas e tem uma duração de ação de 2 a 5 dias.⁹

Novos Anticoagulantes Orais (NOACs)

Inibidores Diretos da Trombina

Os inibidores diretos da trombina (IDT) ligam-se à trombina e ainda à fibrina-trombina, o que os torna mais eficazes que a heparina que atua apenas na trombina. A trombina tem um domínio catalítico e 2 exossítios. Os IDT podem ser univalentes ou bivalentes. Os univalentes

(dabigatrano, ximelagatrano) bloqueiam a trombina pela ligação ao domínio catalítico, enquanto os bivalentes (bivalirudina) através da conexão ao catalítico e exosítio.¹⁰

Dabigatrano

Dabigatrano etexilato é um pró-fármaco administrado por via oral, hidrolisado pelas esterases plasmáticas (principal metabolito ativo no plasma) e hepáticas, que quando convertido na sua forma ativa, inibe diretamente a trombina, de modo competitivo e reversível.¹¹

Tem uma biodisponibilidade baixa de 6,5%, colmatada em parte pelo revestimento com ácido tartárico que aumenta a sua absorção. Após a absorção, atinge concentrações máximas rapidamente em 2 horas, com semi-vida de 11 horas, em idosos saudáveis, e de 12 a 14 horas se múltiplas doses. Liga-se a 35% das proteínas plasmáticas, com volume de distribuição de 50 a 70L.¹² É metabolizado a nível hepático, mas não pelo citocromo P450, com menores interações medicamentosas. Quanto à excreção, é eliminado 80% pelo rim na forma inalterada e o restante pela circulação entero-hepática.¹³

Fatores como a diminuição da função renal [*Clearance* de creatinina (CICr) entre 30-50 ml/min], idade ≥ 75 anos, peso < 50 Kg, ou administração simultânea de inibidores da glicoproteína P (verapamilo, amiodarona e quinidina), aumentam a concentração sérica de dabigatrano, potenciando o risco hemorrágico.¹⁴ Em doentes com CICr entre 15-30ml/min, a dose é ajustada a 75mg, contudo esta dosagem nunca foi incluída em ensaios clínicos, com implicações a nível da eficácia da prevenção do AVC e embolismo sistémico.¹⁵

Inibidores diretos do fator Xa

A ativação do fator Xa representa o *endpoint* comum da via intrínseca e extrínseca da coagulação. Integra o complexo protrombinase, concomitantemente com o fator Va, que converte a protrombina (II) em trombina (IIa). Cada molécula de fator Xa potencia a formação de ≥ 1000 moléculas de trombina, destacando-se o relevo dos seus inibidores.¹⁴

Existem inibidores diretos e indiretos. Estes últimos ligam-se à antitrombina (AT) que inibe simultaneamente o fator Xa e a trombina. Deste grupo destacam-se o fondaparinux e idraparinux, que apenas serão aqui enunciados.

Os inibidores diretos do fator Xa ligam-se seletiva, direta, reversível e competitivamente, antagonizando o sítio ativo do fator Xa na sua forma livre e complexada. Desta classe de fármacos fazem parte edoxabano, rivaroxabano e apixabano (Tabela 1).

Edoxabano

Aludindo às características farmacocinéticas, o edoxabano atinge concentrações plasmáticas máximas em 1 a 2 horas, com biodisponibilidade de 62%. É dos NOACs com maior volume de distribuição (Vd de 107L), com uma ligação plasmática de 55%. A nível plasmático, a forma inalterada é a predominante. O edoxabano é metabolizado por hidrólise pela carboxilesterase 1, conjugação ou oxidação pela CYP3A4/5 (em < 10%). Tem 4 metabolitos ativos (M1 a M4), com M4 predominante, atingindo exposições < 10%, enquanto que a dos outros metabolitos perfaz < 5%.¹⁶ É eliminado em 50% por via renal, com depuração de 35% da dose administrada. O restante é excretado por via biliar/intestinal. Tem um tempo de semi-vida de 10 a 14 horas.¹⁷ É necessário ajuste de dose para 30mg para compromisso renal moderado ou grave (ClCr entre 15 e 50ml/min), peso corporal ≤ 60Kg e com administração concomitante de inibidores da gp-P.¹⁸

Rivaroxabano

Rivaroxabano é rapidamente e quase completamente absorvido por via oral, alcançando a sua concentração máxima em 2 a 4 horas. Tem uma biodisponibilidade oral elevada e variável de 80 a 100%. Revela uma farmacocinética linear até à dose de 15mg, sendo que para doses superiores evidencia absorção limitada pela dissolução.¹⁹ Quando administrado concomitantemente com alimentos, verifica-se um aumento de 40% da absorção gastrointestinal. A ligação às proteínas plasmáticas, sobretudo albumina, varia entre 92% a

95% e tem um volume de distribuição moderado de 50L. Aproximadamente 2/3 de rivaroxabano é metabolizado pelo CYP3A4, CYP2J2 e por outros processos independentes do citocromo. É substrato para proteínas transportadoras gp-P, causa de possíveis interações medicamentosas, e ainda proteína de resistência do cancro da mama.²⁰ Metade do resultante da biotransformação é eliminado por via renal e outra por via fecal. O 1/3 final da dose tem secreção renal direta sob a forma ativa inalterada na urina.²¹ A sua taxa de depuração sistémica é baixa com o valor de 10L/h. Tem uma semi-vida de 5 a 9 horas em jovens e 11 a 13 horas, em idosos. O uso de rivaroxabano não está recomendado em doentes com compromisso renal grave (ClCr <15ml/min) e com doença hepática associada a coagulopatia (cirrose Pugh B e C). Nesse sentido, incorre de ajuste posológico de 20 para 15 mg em indivíduos com ClCr entre 15 e 50ml/min. Contudo, não necessita de ajuste posológico na população idosa nem com variações do peso corporal.^{14,20}

Apixabano

No que se refere à farmacocinética, o apixabano tem uma biodisponibilidade de 50% para doses até 10mg. É rapidamente absorvido, atingindo concentrações máximas em 1 a 3 horas após toma oral e demonstra farmacocinética linear até 10mg, exibindo absorção limitada para doses \geq 25mg. Liga-se em 87%, aproximadamente, às proteínas plasmáticas e com volume de distribuição baixo de 21L. O apixabano é maioritariamente metabolizado pelo CYP3A4/5 e ainda por CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2 mas em menor proporção. No plasma, a forma predominante é a inalterada, sem metabolitos ativos circulantes.²² É substrato de proteínas de transporte gp-P e proteína de resistência do cancro da mama. O apixabano é eliminado essencialmente por via hepática, com 25% dos metabolitos recuperados nas fezes, com contribuição adicional da excreção intestinal direta e biliar.¹⁴ Em cerca de 27% é eliminado por via renal, com depuração de 3,3L/h. Tem um tempo de semi-vida de 12 horas. O ajuste de dose de 5mg para 2,5mg é necessário para idade \geq 80 anos e peso \leq 60Kg e Cr

≥ 1.5mg/dl. Teoricamente o apixabano é o único NOAC que poderá ser utilizado em doentes com ClCr < 15ml/min e em diálise, de acordo com o seu perfil farmacocinético, contudo não há experiência clínica.²³ Está contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia.²²

Tabela 1. *Propriedades farmacológicas dos NOACs*

Características	Dabigatrano	Edoxabano	Rivaroxabano	Apixabano
Alvo direto	IIa (Trombina)	Fator Xa		
Monitorização	Não			
Pró-fármaco	Sim	Não		
Biodisponibilidade (%)	6,5	62	>80	50
Tempo para C_{máx} (horas)	1-2	1-2	2-4	1-3
T_{1/2} (horas)	12-14	10-14	5-13	12
Distribuição	35% de ligação às proteínas Vd=50-70L	55% de ligação às proteínas Vd >300L	92-95% de ligação às proteínas Vd=50L	87% de ligação às proteínas Vd=21L
Metabolismo	P-gp	P-gp (CYP3A4)	P-gp CYP3A4/3A5 CYP2J2	P-gp CYP3A4/3A5
Eliminação renal (%)	80	35	33	27

Análise sobre ensaios clínicos

A idade avançada constitui o fator de risco independente para AVC mais importante com um risco relativo de 1,5 por década e com taxas de AVC que sobem para 36,2% aos 80-89 anos.²⁴ A incidência deste evento aumenta exponencialmente durante a sexta década de vida, assumindo como *cutt-off* para anticoagular a partir dos 65 anos, mesmo na ausência de fatores de risco.²⁵

A anticoagulação oral previne a maioria dos AVCs isquêmicos em doentes com FA e pode prolongar a vida.⁴ Está preconizado a utilização da anticoagulação em detrimento da aspirina ou ausência de tratamento em doentes com diferentes perfis de risco tromboembólico.^{26,27} Doentes com risco tromboembólico elevado, CHAD₂DS₂-VASC de 2 no homem e 3 na mulher, beneficiam da terapêutica anticoagulante e doentes com CHAD₂DS₂-VASC de 1 no homem e 2 na mulher a anticoagulação oral (ACO) está recomendada, mas é necessária abordagem global atendendo à redução do risco de AVC expectável, risco hemorrágico e preferências do idoso.²⁸ Contudo, a perceção de elevado risco hemorrágico e a monitorização da terapêutica com AVKs são das causas mais comuns de descontinuação.^{29,30} No entanto, o risco tromboembólico tem maior impacto nos *outcomes* que o hemorrágico, mesmo que doente idoso e em risco de queda, sendo atualmente preconizado não suspender anticoagulação por risco hemorrágico alto, mas sim tratar e corrigir previamente os *triggers*.³¹ O risco hemorrágico com a aspirina é semelhante ao tratamento com AVKs e NOACs, contudo estes dois últimos, previnem efetivamente AVC.⁴

Diversos estudos têm demonstrado a eficácia da anticoagulação face à antiagregação, como o BAFTA (**B**irmingham **A**trial **F**ibrillation **T**reatment of the **A**ge, 2007). BAFTA incluiu 973 participantes com ≥ 75 anos com FA, com tratamento ativo varfarina com Rácio Internacional Normalizado (INR) alvo de 2-3 e tratamento controlo com aspirina (AAS) 75

mg 1 vez por dia (1 id), com *follow up* de 2,7 anos. Relativamente a eventos primários (AVC fatal ou incapacitante isquémico ou hemorrágico, hemorragia intracraniana e embolismo arterial) verificou-se um risco de 1,8% com varfarina comparado com 3,8% com AAS.³² Não se verificaram diferenças significativas a nível do *outcome* secundário, no qual se inclui mortalidade global, vascular e não vascular. Concluiu-se a superioridade da varfarina mediante a aspirina na prevenção do AVC e risco hemorrágico semelhante, considere-se o risco de hemorragia intracraniana de 1,4% por ano com varfarina e 1,6% por ano com AAS.³³

Constata-se uma redução do risco de AVC de 64% com AVKs quando comparada com 22% com antiagregação dupla e 19% com AAS isolado. Verificou-se uma duplicação do risco de hemorragia extracraniana major e intracraniana, contudo as taxas absolutas desses eventos foram apenas de 0,2% por ano.³⁴ Deste modo, a aspirina estará reservada para doentes com contraindicação à anticoagulação oral, com idade < 65 anos e CHADS₂ de 0, com doença coronária/vascular estável. A dupla antiagregação revelou-se eficaz na pré-intervenção coronária percutânea em indivíduos com Síndromes Coronárias Agudas ou Enfarte do Miocárdio.^{35,36}

O estudo ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) corrobora a informação supracitada, tendo sido interrompido precocemente por clara evidência de superioridade da anticoagulação oral, com resultados a nível da redução do risco de eventos primários (AVC, enfarte do miocárdio, embolismo que não envolve o SNC e morte vascular) de 3,9% por ano quando comparado com 5,6% por ano no grupo de AAS (75-100mg) mais clopidogrel (75mg) 1 id, para doentes que já realizavam ACO aquando do início do estudo. As taxas de hemorragia major foram similares em ambos grupos, 2,4% com AAS/clopidogrel e 2,2% com ACO. Verificou-se um aumento de AVC hemorrágicos fatais ou incapacitantes com ACO (AVK com maior eficácia nos AVC não

incapacitantes, score de rankin 0 a 2)³⁷ e das hemorragias minor com AAS/clopidogrel de 13,6% por ano quando comparado com a Varfarina de 11,4%.³²

A varfarina e outros AVKs foram pioneiros na terapêutica anticoagulante na FA, constatando-se redução de 65% do risco de AVC quando comparado com grupo sem tratamento e 52% comparado com o AAS, com diminuição de 25% da mortalidade.³⁸ Os AVKs têm sido utilizados em escala mundial, evidenciando bons resultados,³⁹ constituindo a única opção de anticoagulação com *outcomes* de segurança testados em doentes com FA com estenose mitral reumática e próteses valvulares mecânicas.⁴⁰ Contudo, estão-lhe associada diversas limitações, nomeadamente, múltiplas interações medicamentosas e alimentares, necessitando de ajustes posológicos regulares, janela terapêutica estreita, com necessidade de monitorização frequente do INR. Além disso, a manutenção do INR no intervalo de ordem 2,0-3,0 deverá ser atingida em pelo menos 60% do tempo para efeito preventivo tromboembólico adequado e minimização do risco hemorrágico.⁵ Foi descrito que doentes com < 60% no tempo de janela terapêutica (TTR) associavam-se a aumento de 3,85% de hemorragia major e 4,20% da taxa de mortalidade, quando comparado com tempos de janela terapêutica $\geq 75\%$ com os respetivos valores de 1,58% e 1,69%.⁴¹ Atualmente, surgiram novos scores como SAME-TT₂R₂ (**S**ex, **A**ge, **M**edical history, **T**reatment, **T**obacco, **R**ace) que podem auxiliar a decisão da anticoagulação com AVKs ou NOACs. Doentes de baixo risco com SAME-TT₂R₂ de 0 e 1 pontos obtiveram um tempo na janela terapêutica superior aos de alto risco com SAME-TT₂R₂ ≥ 2 , com os respetivos valores de 69,2% e 56,3%.⁴² Contudo, as taxas de descontinuação da varfarina ainda são uma realidade, atingindo valores de 14 a 33%, sendo as razões mais frequentes a interrupção para ressincronização (45%), hemorragia (21%), tratamento cirúrgico (13%), recusa médica (12%), recusa pelo doente (8%) e idade avançada/risco de queda (7%).³⁹ É de considerar ainda o risco hemorrágico sob terapêutica com AVKs que atinge valores de 1,3 a 7,2% por ano para hemorragia major e taxas de

hemorragia intracraniana compreendidas entre 0,3% a 1,8% por ano e de mortalidade de 0,5 a 1% por ano.⁴¹

Perante estes dados, têm surgido alternativas terapêuticas na anticoagulação da FA, denominados NOACs. O seu uso tem crescido exponencialmente, sobretudo pelas diversas vantagens inerentes como dose oral conveniente, perfil farmacocinético previsível, reduzidas interações medicamentosas, ausência de monitorização, superioridade ou igualdade terapêutica e perfis de segurança encorajadores com menores taxas de hemorragia intracraniana.⁴³ Assistiu-se a um notável investimento nesta área, através da realização de diversos ensaios clínicos com NOACs, com especial destaque para os estudos comparativos com a varfarina, nomeadamente ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF-TIMI 48 e ROCKET - AF.

O ARISTOTLE (Apixaban for **R**eduction In **S**Troke and **O**ther **T**hromboembolic Events in atrial fibrillation trial) é um ensaio clínico randomizado, duplamente cego de fase III, que envolveu 18 201 doentes com ≥ 18 anos de FA e com pelo menos 1 fator de risco para AVC. Administrou-se 5mg de apixabano *per os* 2 id durante 39 meses como tratamento ativo (2,5mg aos indivíduos que reuniam ≥ 2 dos seguintes critérios: idade ≥ 80 anos, peso ≤ 60 Kg e creatinina plasmática $\geq 1,5$ mg/dL) e no grupo controlo, varfarina *per os* 1 id com INR alvo de 2,0-3,0.³²

Relativamente a *outcomes* primários de AVC e embolismo sistémico, constatou-se 1,27% por ano no grupo do apixabano quando comparado com a varfarina de 1,60% por ano, com redução do risco relativo de 21% (RRR =21%, p=0,01). O maior contributo para estes resultados verificou-se na taxa de AVC hemorrágico, com redução de 49% com apixabano (0,24 versus 0,47; p<0,001), enquanto as taxas de AVC isquémico e de tipo indeterminado demonstraram-se não significativos estatisticamente (0,97% versus 1,05%, respetivamente). A nível de resultados de eficácia secundária, assistiu-se a uma diminuição de 11% de todas as

causas de mortalidade (3,52% com apixabano vs 3,94% com varfarina; $p=0,047$), assim como de enfarte de miocárdio, ainda que não significativa (0,53 vs 0,61% por ano; $p=0,37$).⁴

Nos *outcomes* de segurança primários, apixabano minimizou 31% de hemorragia major (2,13% vs 3,09%, $p<0,001$), 32% de hemorragia major e não major clinicamente relevante (4,07% vs 6,01%, $p<0,001$).⁴⁴ Nos resultados de segurança secundários, a redução da taxa de hemorragia intracraniana teve grande impacto, assumindo valores de 68% de RRR (0,33% com apixabano vs 0,80% com varfarina). É de referir ainda, minimização da taxa de hemorragia de qualquer natureza de 29% (18,10% vs 25,80%; $p<0,001$). Deduziu-se superioridade do apixabano face à varfarina na prevenção de embolismo sistémico, com redução da hemorragia e mortalidade.⁴⁵

O RE-LY (**R**andomized **E**valuation of **L**ong-term anticoagulation therap**Y**, 2009) consistiu num ensaio clínico randomizado de fase III, de não inferioridade, comparativo de doses fixas de dabigatrano com dose ajustada de varfarina. Integrou 18 113 participantes, com média de idade de 71 anos e média do CHADS₂ de 2,1. Distribuiu-se, de modo duplamente cego, doses fixas de dabigatrano 110mg ou 150mg *per os* 2 id e de modo não cego doses ajustadas de varfarina para INR alvo de 2,0-3,0 (com tempo na janela terapêutica de 64%), com duração de tratamento de 2 anos.⁴⁶

Nos *endpoints* primários de eficácia de AVC e embolismo sistémico, o dabigatrano 150 mg reduziu 35% de eventos, evidenciando superioridade à terapêutica convencional com varfarina (1,1% vs 1,7, $p<0,001$) e dabigatrano 110mg revelou não-inferioridade (1,5 vs 1,7; $p=0,34$).⁴⁷ Quanto aos *endpoints* de segurança, notificou-se uma redução significativa de 20% de hemorragia major com dabigatrano 110mg (2,7% vs 3,4%; $p=0,003$) e risco similar com dabigatrano 150mg e varfarina (3,1% vs 3,4%; $p=0,31$). Ambas doses diminuíram, marcadamente, a hemorragia intracraniana, potencialmente fatal e de qualquer natureza.⁴⁸ A grande desvantagem da terapêutica com dabigatrano 150mg resume-se ao risco acrescido de

hemorragia gastrointestinal (1.85% dabigatrano 150mg vs. 1.25% com varfarina; $p < 0.001$) e sintomas como a dispepsia (11,8% com dabigatrano 110mg; 11,3% com dabigatrano 150mg; 5,8% com varfarina).³² O mecanismo de hemorragia gastrointestinal pode ser explicado pelas particularidades da sua farmacodinâmica, nomeadamente eliminação parcial pelo intestino e de representarem substratos para os sistemas de transporte da glicoproteína-P.⁴⁹ Este sistema promove o transporte ativo para o trato gastrointestinal, onde permanece em elevadas concentrações. A biodisponibilidade de 7,2% e ativação direta no trato gastrointestinal, aumenta a exposição ao componente anticoagulante, que associado a lesões na superfície gastrointestinal favorece a hemorragia. Além disso, para colmatar as limitações absorptivas, incorpora na sua constituição ácido tartárico que contribui para a dispepsia.⁵⁰

O ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation, 2013) refere-se a um ensaio clínico duplamente cego, fase III, de não inferioridade, comparativo entre 2 doses de edoxabano (60mg e 30mg para doentes com ClCr de 30 a 50ml/min, peso ≤ 60 Kg e uso de inibidores da glicoproteína-P) e varfarina. O estudo integrou 21 105 participantes com risco moderado a alto para FA ($\text{CHADS}_2 \geq 2$).⁵¹

Relativamente aos *endpoints* primários de eficácia de AVC ou embolismo sistémico, obteve-se 1,50% com varfarina (com TTR de 68,4%) comparado com 1,18% com edoxabano 60mg [Hazard Ratio (HR) de 0,79; $p < 0,001$ para não-inferioridade] e 1,61% para edoxabano 30mg (HR de 1,07; $p = 0,005$ para não-inferioridade). Na análise intenção de tratar, notou-se uma tendência favorável à alta dose de edoxabano versus varfarina (1,57% vs 1,80%; HR de 0,87; $p = 0,08$), ao contrário da baixa dose de edoxabano versus varfarina (2,04% vs 1,80%; HR de 1,13; $p = 0,10$). Comprova-se uma diminuição de 21% de AVC e embolismo sistémico com edoxabano 60mg. Quanto ao tipo de AVC, as principais alterações verificam-se no subtipo hemorrágico com registos de 0,47% para varfarina, 0,26% com alta dose de

edoxabano ($p<0,001$) e 0,16% com baixa dose ($p<0,001$), com redução de risco de 45% e 66% respetivamente.⁵²

Como *outcome* de segurança considerou-se a taxa de hemorragia major, tendo-se registado 3,43% com varfarina, 2,75% com edoxabano 60mg (HR de 0,80; $p<0,001$) e 1,61% com edoxabano 30mg (HR de 0,47; $p<0,001$). Deduz-se uma redução de hemorragia major de 20% com alta dose de edoxabano e 53% com a baixa dose.³²

Atualmente, apenas a dose de edoxabano 60mg está aprovada para prevenção do AVC na FA.⁴

O 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, 2010) trata-se de um estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego, fase III, com grupos paralelos. Incluiu 14 264 doentes com FA não valvular, com média de idade de 73 anos com elevado risco de AVC (87% dos doentes com $CHADS_2 \geq 3$). Administrou-se 20mg dose única diária de rivaroxabano (15mg para doentes com $ClCr$ de 30 a 49ml/min) como tratamento ativo e varfarina como controlo com INR alvo entre 2-3 (neste estudo obteve-se um TTR de 55%).^{32,53}

Nos resultados de eficácia primária de prevenção de AVC e embolismo sistémico sem envolvimento do SNC, rivaroxabano revelou não-inferioridade à varfarina (1,71% vs 2,16%; $p<0,001$) e superioridade no grupo de doentes que continuou em tratamento para além dos 40 meses de tratamento (1,70% vs 2,15%; $p=0,015$), com redução de risco de 21%. Na análise de intenção de tratar não se constatou superioridade (2,12% vs 2,42%; $p=0,117$).^{32,53}

Nos *outcomes* de segurança, os eventos de hemorragia major e não major clinicamente relevante foram similares (14,91% com rivaroxabano vs 14,52% com varfarina; $p=0,442$). Constatou-se um aumento de hemorragia gastrointestinal de 38% (1,24% com varfarina vs

2,00%; $p < 0,001$).⁵⁰ Doentes tratados com rivaroxabano tiveram menos hemorragias intracranianas (0,49% vs 0,74%; $p = 0,019$), hemorragias de órgão críticas (0,82% vs 1,18%; $p = 0,007$) e menor mortalidade associada (0,24% vs 0,48%, $p = 0,003$).^{32,53}

De acordo com os estudos expostos, deduz-se a eficácia terapêutica quer dos AVKs e NOACs na abordagem da FA. Na metanálise baseada em tratamentos de alta dose em estudos comparativos varfarina vs NOACs, 42 411 participantes receberam um novo anticoagulante e 29 272 tratamento com varfarina.⁵⁴ Constatou-se, com a terapêutica com NOACs, uma diminuição de 19% de AVC e embolismo sistémico (RR 0.81; 95% IC 0.73–0.91; $p < 0.0001$), motivada pela redução de AVC hemorrágico (RR 0,49; 95% IC 0,38-0,64; $p < 0.0001$). Para além disso, houve redução de 10% da mortalidade com NOACs (RR 0.90; 95% IC 0.85–0.95; $p = 0.0003$), de metade das hemorragias intracranianas (RR 0.48; 95% IC 0.39–0.59; $p < 0.0001$), embora a prevalência de hemorragia gastrointestinal tenha sido mais frequente (RR 1.25; 95% IC 1.01–1.55; $p = 0.04$).⁵⁴ Os NOACs têm um perfil de risco benefício favorável, com reduções significativas de AVC, hemorragia intracraniana e mortalidade, indicando a sua prescrição e constituindo uma opção terapêutica de primeira linha em doentes sem outras contraindicações.^{4,55}

Discussão

A FA é comum na população idosa, aumentando a incidência de eventos tromboembólicos. A anticoagulação previne eficazmente o AVC e embolismo sistêmico, contudo expõe o doente ao risco hemorrágico. O equilíbrio entre risco hemorrágico e isquêmico é difícil de gerir, dadas as múltiplas comorbilidades (insuficiência cardíaca, hipertensão, diabetes, antecedentes de AVC, doença vascular e insuficiência renal) da população em questão, conferindo à anticoagulação oral menor eficácia, segurança e assertividade na decisão médica.

Há forte evidência que indivíduos com maior risco trombótico, com CHA_2DS_2-VASC de 2 no homem e 3 na mulher, beneficiam de anticoagulação oral. Contudo, valores *borderlines*, CHA_2DS_2-VASC com apenas 1 fator de risco, necessitam de abordagens individualizadas.^{56,57} Além disso, há que ter em consideração que a população incluída na maioria dos ensaios clínicos não reflete a realidade clínica, idoso com diversas comorbilidades. Na ausência de *guidelines* dirigidas a este grupo de doentes, é necessário avaliar as suas comorbilidades, polifarmacoterapia, adesão, estado cognitivo, mobilidade, estado nutricional e distúrbios de deglutição, risco de queda e redução da esperança de vida.

Comorbilidades – Doença Renal Crónica

A Doença Renal Crónica duplica o risco de AVC e aumenta o risco de eventos hemorrágicos major em 60%, exigindo precaução e controlo rigoroso da anticoagulação (para $ClCr < 60ml/min$).⁵⁸ Quase um terço dos indivíduos com doença renal crónica têm FA (18 a 21% em doentes não dependentes de diálise e 7 a 27% em diálise) e 50% dos doentes com FA têm algum grau de disfunção renal.²⁴ Em doentes com $ClCr$ entre 30 e 50ml/min, o apixabano demonstrou reduzir o risco hemorrágico comparado com a varfarina, sem diferença significativa com dabigatrano e rivaroxabano. Deve ser reduzido para 2,5mg quando idade

≥ 80 anos e peso ≤ 60 Kg e Cr ≥ 1.5 mg/dl. Preconiza-se redução da dose de dabigatrano para 110mg 2 id para ClCr < 50 ml/min e não utilização para ClCr < 30 ml/min. O rivaroxabano deve ser reduzido para 15mg 1 id para ClCr < 50 ml/min. Por último, o edoxabano deve ser administrado na dose de 30mg 1 id para ClCr entre 50 e 30ml/min.⁵⁹ Os NOACs estão contraindicados para ClCr < 15 ml/min, sendo que AVKs podem constituir uma opção viável. O uso de varfarina na população com doença renal crónica varia entre 2 a 37% e revelou-se benéfica na redução do risco tromboembólico quando dose-ajustada e com INR mantido entre 2-3.⁶⁰ A anticoagulação em doentes em diálise é bastante controversa e não existem ensaios clínicos que avaliam a ACO nesta população.⁶¹ A varfarina foi associada a efeito neutro ou risco aumentado de AVC em registos de base de dados no Canadá, enquanto na Dinamarca demonstrou-se eficaz na hemodiálise.⁶² Contudo não podemos esquecer que INR > 3 comporta maior risco de calcifilaxia, fraturas vertebrais, calcificação aórtica severa e maior mortalidade em hemodiálise, deste modo, reforça-se a necessidade de estudos neste âmbito para fins de segurança e eficácia da ACO.⁶⁰

Adesão

A adesão é fundamental para otimização e segurança terapêutica. A não adesão é uma realidade, atingindo 40 a 75% dos idosos com FA.⁶³ A iliteracia médica, a ausência de suporte de cuidados, o detrimento cognitivo, polimedicação e os custos efetivos constituem as razões major para a não adesão.⁶⁴ O médico deve analisar criteriosamente o doente em questão e avaliar a sua capacidade de *compliance*, adesão e concordância. Em casos em que a adesão não é expectável, a anticoagulação oral não está recomendada.⁶⁵ Quando sub-ótima, os AVKs são mais adequados que os NOACs, devido à semi-vida mais longa e possibilidade de controlo e monitorização através do INR. A preferência do doente é crucial para a aliança terapêutica e para testar a efetividade da anticoagulação. A adesão no início da terapêutica com ACO deve ser avaliada semanalmente e depois a cada 1-3 meses.⁶⁴ Doentes concordantes

estão dispostos a riscos hemorrágicos mais altos em prol de redução de risco de AVC, por vezes divergente da perspectiva médica que tende a sobrevalorizar complicações hemorrágicas e subutilizar a terapêutica.⁶⁶ Além desses argumentos, perante características clínicas semelhantes, os doentes revelaram preferência por tratamentos fáceis de administrar como única toma diária, sem necessidade de ajuste terapêutico, sem interações medicamentosas ou alimentares e ausência de monitorização (enumerados por ordem decrescente de conveniência), padrão que favorece os NOACs de um modo geral.⁶⁷ Apesar de apenas 24,5 a 36,9% dos doentes participarem na decisão terapêutica, 89% dos doentes manifestam vontade de se envolver no processo, realçando uma vez mais o impacto da preferência.⁶⁸

O declínio cognitivo, como determinante independente da *compliance*, é prevalente no idoso, atingindo 30% entre os 80 e os 89 anos⁶⁴ e 69% da população com FA.⁶⁹ Diversos estudos evidenciaram menor adesão à ACO para scores *Mini Mental State Examination* (MMSE) < 23 e para idades avançadas.⁷⁰ Nestes casos, o geriatra deverá certificar-se de que o doente tem um cuidador que é capaz de seguir o esquema terapêutico. Caso estas premissas não sejam cumpridas, como já referido anteriormente, o declínio cognitivo poderá implicar descontinuação da ACO.⁷¹

Risco de queda, mobilidade e monitorização

O risco de queda é sobrevalorizado no idoso pela temida hemorragia intracraniana, com aumento das hospitalizações e morbimortalidade consequentes.⁷² Foi demonstrado que em doentes sob terapêutica com varfarina teriam que cair, aproximadamente, 295 vezes por ano para que o risco hemorrágico superasse o benefício da anticoagulação na prevenção do AVC.⁷³ Deste modo, a ACO deve ser encorajada em doentes com alto risco tromboembólico, $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, independentemente do risco de queda. O risco de queda tem maior influência em doentes com baixo risco embólico.⁷⁴ Nesse sentido, a intervenção para redução do risco de queda pode resumir-se a prescrição de exercícios para marcha (utilização de

auxiliares), treino do equilíbrio, força, modificações do espaço físico de locomoção, evicção de fármacos depressores do sistema nervoso central e correção de possíveis problemas de visão.⁵

A mobilidade e o nível de dependência têm que ser considerados na escolha do anticoagulante e podem ser avaliados através de escalas de atividades de vida diária (Escala de Katz, Barthel, Lawton & Brody). A necessidade de monitorização do INR para doentes imobilizados é um processo dispendioso e moroso, constituindo um obstáculo ao controlo da terapêutica. Pelas razões expostas, os NOACs ajustam-se a doentes com mobilidade reduzida.⁶⁴

Polifarmácia

A polimedicação no doente idoso com múltiplas comorbilidades é comum na prática clínica e é definida como a toma simultânea de ≥ 5 fármacos ou de pelo menos 1 fármaco com interferência estabelecida com um determinado agente, neste caso a ACO.⁷⁵ Os AVKs têm interações medicamentosas conhecidas com a amiodarona, quinolonas, macrólidos, antifúngicos, anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da recaptção de serotonina, omeprazol e antidiabéticos. Alterações frequentes da terapêutica traduzem-se em INR flutuantes. Os NOACs têm menos interações, mas não menosprezáveis, sobretudo com inibidores da gp-P e do citocromo P450 3A4, exigindo especial precaução com verapamilo, amiodarona, antirretrovirais, rifampicina e antifúngicos.⁶⁴ A polimedicação afeta negativamente a *compliance* terapêutica e está associada a maior morbimortalidade e hospitalização.⁷⁶ Os geriatras defendem o método de “desprescrição” ou “descalagem terapêutica” que permite simplificar a tabela terapêutica, com a prescrição do menor número de fármacos eficazes, refletindo as prioridades clínicas para cada doente.⁷⁴

Algoritmo da anticoagulação no idoso

Perante o diagnóstico de FA não valvular, primordialmente é necessário avaliar o risco tromboembólico através de scores disponíveis (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC). Doentes de baixo risco com CHA₂DS₂-VASC de 0 (homem) e de 1 (mulher), com idade < 65 anos e sem doença cardiovascular independentemente do sexo, não beneficiam de anticoagulação.⁷⁷ Este grupo representa 6 a 10% da população com FA.²⁸ Em doentes com CHA₂DS₂-VASC de 1 (2 na mulher), a decisão é dúbia. Num estudo sueco, o risco tromboembólico demonstrou ser menor, enquanto na Dinamarca e Taiwan tendencialmente maior.^{56,78} Nestes casos, deverá integrar-se o score hemorrágico, usualmente HAS-BLED. Para risco elevado de complicações hemorrágicas, HAS-BLED \geq 3, dever-se-á intervir nos fatores modificáveis como hipertensão (PA sistólica >160mmHg), INR lábil ou TTR < 60%, sinergia com antiagregantes plaquetares e AINEs ou consumo excessivo de álcool.⁷⁹ Após tais correções e para doentes com HAS-BLED < 3, segue-se a escolha entre AVK e NOAC, a qual pode ser facilitada através da previsão do controlo da varfarina através do score SAME-TT₂R₂. Se valores SAME-TT₂R₂ entre 0 e 2, pode-se considerar a varfarina dose ajustada (INR alvo entre 2 e 3) e com TTR > 70%.⁸⁰ Caso se obtenha SAME-TT₂R₂ > 2, os NOACs poderão ser prescritos. Apesar de serem igualmente eficazes na prevenção do tromboembolismo, pode-se definir indicações de utilização preferencial. Na insuficiência renal e hepática severas e situações de baixa adesão, os AVKs são os fármacos de eleição, enquanto que determinadas circunstâncias como mobilidade reduzida, aspetos nutricionais e polifarmacoterapia favorecem os NOACs. O processo de decisão terapêutica deverá ser individualizado e adaptado ao doente em questão, do qual faz parte o rastreio pelo geriatra das comorbilidades, polifarmacologia, adesão, declínio cognitivo e mobilidade, já dissertadas anteriormente.

As contraindicações absolutas à ACO, como hemorragia ou qualquer massa intracraniana, doença renal em estadio terminal e doença hepática descompensada com

coagulopatia, são infrequentes no idoso e os que cumprem esses critérios continuam com elevado risco tromboembólico.⁸¹ Por outro lado, contraindicações relativas como hemorragia gastrointestinal e intracraniana traumática prévias e varizes esofágicas, dupla antiagregação, trombocitopenia, anemia e neoplasias hematológicas, necessitam de inclusão de fatores de risco adicionais significativos que possam inviabilizar o benefício com ACO. Outras condições clínicas como a demência e doenças do foro neurológico com afeção da marcha como o Parkinson e outros fatores que propiciem aumento de risco de queda nomeadamente a hipotensão ortostática, predispõe o doente a um maior risco de efeitos adversos com ACO, complicando o juízo terapêutico pela subjetividade das contraindicações relativas.^{81,82} A atitude de não anticoagular deverá ser ponderada quando o risco hemorrágico é muito elevado, baixa *compliance*, demência, ausência de suporte do cuidador, esperança de vida inferior a 6 meses.⁶⁴

Conclusão

A FA é a arritmia cardíaca mais comum, com crescente prevalência com a idade e com as doenças cardiovasculares. O diagnóstico precoce permite implementar medidas terapêuticas como a anticoagulação a longo prazo e prevenir deste modo eventos tromboembólicos associados a elevada morbimortalidade.

Durante muitos anos, a varfarina foi o *gold standard* da anticoagulação, mas com o impacto da FA surgiu a necessidade de investigação farmacológica direcionadas a inibidores específicos da cascata de coagulação, os NOACs. Os NOACs adquiriram popularidade pelo seu padrão farmacodinâmico e farmacocinético previsível, com vantajoso perfil de segurança. Foram executados diversos ensaios clínicos de fase III, que evidenciaram a nível de *outcome* primário de eficácia (redução do tromboembolismo sistémico e AVC), pelo menos, não-inferioridade face à varfarina e superioridade no que diz respeito a *outcome* secundário de segurança, sobretudo na redução do risco de hemorragia intracraniana. Mas existem limitações nestes ensaios, pois os seus critérios de inclusão são bastante rigorosos e nem sempre representativos da maioria da população. Isso faz com que a decisão terapêutica não seja linear e que haja a necessidade de criar algoritmos que abarquem os principais problemas do idoso. Pretende-se uma abordagem holística e individualizada, atendendo às comorbilidades, nível cognitivo e autonomia, investindo na educação do doente e do cuidador para que se possa atingir melhores resultados e menos complicações implícitas à anticoagulação.

São poucas as contraindicações da ACO e, deste modo, deve ser encorajada e frequentemente monitorizada, gerindo da melhor maneira os fatores de risco hemorrágico e atendendo à cooperação do doente.

Existem, ainda, muitos paradigmas e lacunas referentes à ACO, sendo imprescindível o reforço da investigação nesta área, com o objetivo de responder aos obstáculos encontrados na prática clínica do doente idoso.

Referências bibliográficas

1. Dooley P, Doolittle J, Knauss K, Crowl A, Christi V, Medicine F. Atrial fibrillation: Effective strategies using the latest tools. *J Fam Pract* 2017;**66**:16–26.
2. Potpara TS, Lip GYH. Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients at High Stroke and Bleeding Risk. *Prog Cardiovasc Dis* Elsevier Inc.; 2015;**58**:177–194.
3. Poli D, Antonucci E, Pengo V, Testa S. Comparison of HAS-BLED and HAS-BED Versus CHADS2 and CHA2DS2-VASC Stroke and Bleeding Scores in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* Elsevier Inc.; 2017;**119**:1012–1016.
4. Kirchhof, Paulus, Benussi, Stefano, Kotecha, Dipak, Ahlsson, Anders, Atar, Dan, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Europ. *Eur Heart J* 2016;**37**:2893–2962.
5. CW W. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: what are the obstacles? *Hong Kong Med J* 2016;**22**:608–615.
6. Cohen H. Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing. 2014.
7. Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin Understanding the Dose-Effect Relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986;**11**:483–504.
8. Maddison J, Somogyi AA, Jensen BP, James HM, Gentgall M, Rolan PE. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of single dose (R) and (S) warfarin administered separately and together : relationship to VKORC1 genotype. *Br J Clin Pharmacol* 2012;**75**:208–2016.
9. Ufer M. Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2005;**44**:1227–1246.
10. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;**72**:581–592.
11. Stangier J. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;**47**:285–295.
12. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Highlights of prescribing information - PRADAXA[®] (dabigatran etexilate mesylate). 2017. [http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf](http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf)
13. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etxilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clin Appl Thromb* 2009;**15**:9–16.

14. Aguilar MI, Kuo RS, Freeman WD. New Anticoagulants (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Neurol Clin* 2013;**31**:659–675.
15. Molteni M, Bo M, Di G, Giuseppe M, Pasquale D, Genovesi S, Toni, Danilo et al. Dabigatran etexilate: appropriate use in patients with chronic kidney disease and in the elderly patients. *Intern Emerg Med* Springer International Publishing; 2017;**12**:425–435.
16. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Resumo das características do medicamento - Edoxabano (Lixiana[®]). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_pt.pdf
17. Aspromonte N, Colivicchi F. Clinical relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of edoxaban when treating patients with atrial fibrillation and heart failure. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* Taylor & Francis; 2017;**13**:113–122.
18. Yin OQ., Tetsuya K, Miller R. Edoxaban population pharmacokinetics and exposure – response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;**70**:1339–1351.
19. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;**53**:1–16.
20. Janssen Pharmaceutical. Highlights of prescribing information - XARELTO[®] (rivaroxaban). 2017. <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/XARELTO-pi.pdf>
21. Trujillo T, Dobesh P. Clinical Use of Rivaroxaban: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Rationale for Dosing Regimens in Different Indications. *Drugs* 2014;**74**:1587–1603.
22. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Resumo das características do medicamento - Apixabano (Eliquis[®]). 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
23. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;**10**:135–143.
24. Potpara TS, Lip GY. Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients at High Stroke and Bleeding Risk. *Prog Cardiovasc Dis* Elsevier B.V.; 2015;**58**:177–194.

25. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox, Jafna L et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* Elsevier Inc; 2016;**32**:1170–1185.
26. Commerford P, Tan RS, Sim K, Kim JH, Lanan-zanetti F, Gonzalez-hermosillo, Antonio et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**364**:806–817.
27. Hart RG, Pearce LA AM. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**147**:590–592.
28. Trusz-gluza M, Filipecki A, Urbańczyk-świć D. Patients with atrial fibrillation and low risk of stroke: do they really need anticoagulation? *Pol Arch Med Wewn* 2015;**125**:678–684.
29. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova, Natalia et al. Warfarin Discontinuation After Starting Warfarin for. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;**3**:624–631.
30. Brien ECO, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey, Peter R et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: Findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* Mosby, Inc.; 2014;**167**:601–609.
31. Ko D, Hylek E. Anticoagulation in the older adult: optimizing benefit and reducing risk. *Semin Thromb Hemost* 2014;**40**:688–694.
32. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Anticoagulants|A Guide through Acronyms and Major Clinical Trials. 2014.
33. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip, Gregory Y H et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study , BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:493–503.
34. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Review Meta-analysis : Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–867.
35. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, Mario C Di, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Lenzen MJ, Baixos P, Mahaffey KW, Durham NC, Unidos E, Valgimigli M, Hof A Van. No Title.

36. Collet, Jean-Phillippe, Mueller, Christian, Valgimigli, Marco, Andreotti, Felicia, Bax, Jeroen, A.Borger, Michael, Brotons, Carlos et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015;**37**:267–315.
37. Connolly, S, Pogue, J, Hart, R, Pfeffer, M, Hohnloser, S, Chrolavicius, S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**367**:1903–1912.
38. Birman-deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and Effectiveness of Warfarin in Medicare Beneficiaries With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2006;**37**:1070–1074.
39. Raunsø J, Selmer C, Olesen JB, Charlot MG, Olsen AS, Bretler, Ditte-marie et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;**33**:1886–1892.
40. Vahanian, Alec, Alfieri, Ottavio, Andreotti, Felicita, Antunes, Manuel, Esquivias, Gonzalo et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012;**33**:2451–2496.
41. Guo, Yutao, Lip, Gregory, Apostolakis S. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. *Pol Arch Med Wewn* 2012;**122**:235–242.
42. Júnior F, Scheffel R, Ries L, Wolkind R, Marobin R, Barkan, Sigal et al. SAME-TT2R2 Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events. *Arq Bras Cardiol* 2017;**108**:290–296.
43. Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, Aronow WS, Owan T, Ryan JJ. Minimizing the Risk of Bleeding with NOACs in the Elderly. *Drugs and Aging* Springer International Publishing; 2016;**33**:491–500.
44. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, Caterina R De, Wojdyla, Daniel M et al. Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin in the ARISTOTLE Trial: Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* Elsevier Ltd; 2014;**63**:2141–2147.
45. Hylek EM, Hanna M, Al-khalidi HR, Ansell J, Atar D, Ezekowitz, Justin A et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981–992.
46. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice A Systematic Review

- and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;**9**:126–135.
47. Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles, Ellison et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139–1151.
 48. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson, Mark et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2014;**131**:157–164.
 49. Scaglione F. New Oral Anticoagulants: Comparative Pharmacology with Vitamin K Antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013;**52**:69–82.
 50. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh, Eun-young et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2271–2281.
 51. S.Rost, Natalia, Giugliano, Robert, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, Silverman S. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events-Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke* 2016;**47**:2075–2082.
 52. Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz, Michael D, Weitz, Jeffrey I et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;**369**:2093–2104.
 53. Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker, Richard C et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883–891.
 54. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoff EB, Deenadayalu N, Ezekowitz, Michael D et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2013;**6736**:1–8.
 55. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Hear* 2016;**3**:1–10.
 56. Chao T, Liu C, Wang K, Lin Y, Chang S, Lo, Li-wei et al. Should Atrial Fibrillation Patients With 1 Additional Risk Factor of the CHA₂DS₂-VASc Score (Beyond Sex) Receive Oral Anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* Elsevier Inc; 2015;**65**:635–642.

57. Huisman M V. Patients With Atrial Fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc Score of 1 Are They at Low or High Stroke Risk? *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:0–2.
58. Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:3572–3579.
59. Verheugt FWA, Granger CB. Novel antithrombotic agents 3 Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet* Elsevier Ltd; 2015;**6736**:1–8.
60. Ng KP, Edwards NC, Lip GY. In Practice Atrial Fibrillation in CKD: Balancing the Risks and Benefits of Anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 2013;**62**:615–632.
61. Marinigh R, A.Lane DA, Lip GY. Severe Renal Impairment and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Implications for Thromboprophylaxis and Bleeding Risk. *J Am Coll Cardiol* Elsevier Inc.; 2011;**57**:1339–1348.
62. Shen JI, Turakhia MP, Winkelmayr WC. Anticoagulation for atrial fibrillation in patients on dialysis: are the benefits worth the risks? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;**21**:600–606.
63. Doggrell SA. Adherence to Medicines in the Older - Aged with Chronic Conditions Does Intervention by an Allied Health Professional Help? *Drugs and Aging* 2010;**27**:239–254.
64. Granziera S, Cohen A, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc* 2015;**16**:358–364.
65. Pandya EY, Bajorek B. Factors Affecting Patients' Perception On, and Adherence To, Anticoagulant Therapy: Anticipating the Role of Direct Oral Anticoagulants. *Patient* Springer International Publishing; 2016;**10**:163–185.
66. Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauersachs R. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient* Springer International Publishing; 2016;**10**:17–37.
67. Roberts MS, Sobieraj DM, Coleman CI. Original article Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;**28**:669–680.
68. Bauersachs R, Kohlmann T, Wilke T. Preferences for anticoagulation therapy in atrial fibrillation: the patients' view. *J Thromb Thrombolysis* 2015;**40**:406–415.

69. Cao L, Pokorney SD, Hayden K, Welsh-bohmer K, Newby LK. Cognitive Function: Is There More to Anticoagulation in Atrial Fibrillation Than Stroke? *J Am Heart Assoc* 2015;**4**:1–11.
70. Jankowska-pola B, Katarzyna L, Lidia A, Joanna J, Dudek K, Izabella U. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol* 2016;**13**:559–565.
71. Bahrmann P, Wehling M, Ropers D, Flohr J, Leischker A. Optimal Stroke Prevention in the Geriatric Patient with Atrial Fibrillation: Position Paper of an Interdisciplinary Expert Panel. *Drug Res (Stuttg)* 2014;**65**:505–514.
72. Pugh, Dan, Pugh, Jack, E.Mead G. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing* 2011;**40**:675–683.
73. Man-Son-Hing, Malcolm, Nichol, Graham, Lau, Anita et al. Choosing Antithrombotic Therapy for Elderly Patients With Atrial Fibrillation Who Are at Risk for Falls. *Arch Intern Med* 1999;**159**:677–685.
74. Parks, Anna L, Fang M. Anticoagulation in Older Adults with Multimorbidity. *Clin Geriatr Med* Elsevier Inc; 2016;**32**:331–346.
75. Fried T, Leary J, Towle V, Goldstein M, Trentalange M, Martin D. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults : A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc* 2014;**62**:2261–2272.
76. Jansen J, Martin JH. Reducing Inappropriate Polypharmacy - The Process of Deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:827–834.
77. Camm, A.John, Lip, Gregory Y.H, Caterina, Raffaele et. a. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;**33**:2719–2747.
78. Friberg, Leif, Skeppholm, Mika AT. Benefit of Anticoagulation Unlikely in Patients With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:225–232.
79. Lip GYH, Potpara T, Boriani G, Blomstr C. A tailored treatment strategy: a modern approach for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2016;**279**:467–476.
80. Stavros, Apostolakis , Sullivan, Renee, Olshansky, Brian, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin - The SAME-TT2R2 Score. *Chest* The American College of Chest Physicians; 2013;**144**:1555–1563.

81. Steinberg B, Greiner M, Hammill B, Curtis L, Benjamin E, Heckbert, Susan et al. Contraindications to Anticoagulation Therapy and Eligibility for Novel Anticoagulants in Older Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Ther* 2015;**33**:177–183.
82. Mehra M, Dibello J, Fisher AC, Mills RM. Impact of relative contraindications on the use, benefits, and risks of anticoagulant prophylaxis in atrial fibrillation: analysis of a claims database. *Open J Intern Med* 2011;**1**:60–67.