

RISCO TROMBO-EMBÓLICO E OS NOVOS ANTICOAGULANTES NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR: COMO É A PRÁTICA CLÍNICA?

Luis Sargento, Hospital de Dia de Insuficiencia Cardiaca, Cardiologia II.
Centro Hospitalar Lisboa Norte.

INTRODUÇÃO

- Nos últimos 50 anos os antagonistas da vitamina K têm sido os únicos anticoagulantes orais disponíveis para a prevenção do risco tromboembólico associado à fibrilhação auricular
- Os novos anticoagulantes orais surgiram no mercado durante os últimos 3 anos. Primeiro o dabigatran, seguido do rivaroxaban e apizavan.

INTRODUÇÃO

PORQUÊ NOVOS ANTICOAGULANTES?

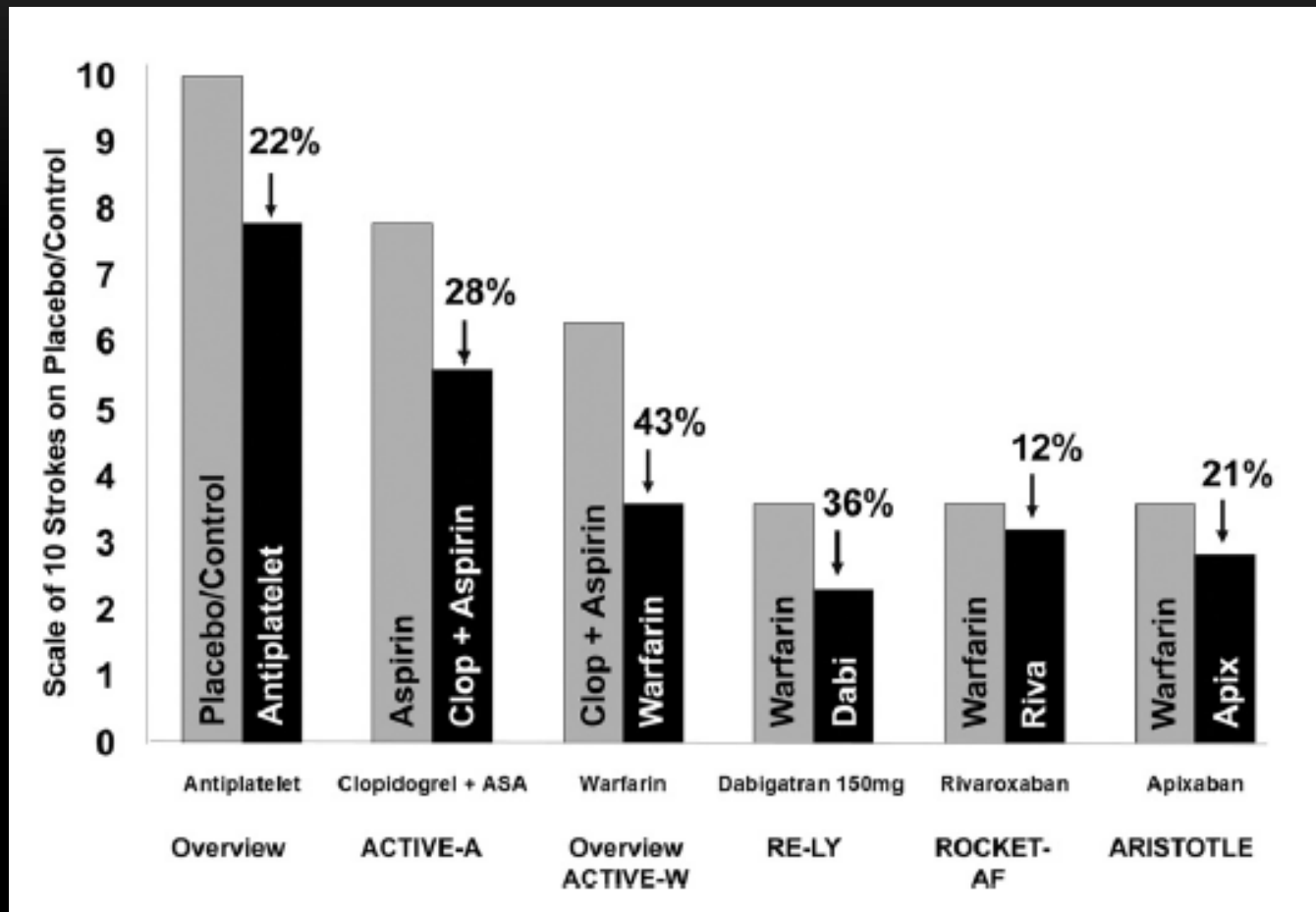
- No entanto a sua eficácia, segurança e adesão terapêutica dos doentes é em muito afectada pelo intervalo terapêutico estreito e por múltiplas interacções com fármacos e dieta.
- As complicações hemorrágicas e tromboembólicas estão em larga medida associadas a valores supra e subterapeuticos do INR.
- Daí a necessidade de novos fármacos

INTRODUÇÃO (II)

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS (NACO)

- Efeito terapêutico predictível sem necessidade de monitorização
 - Menos interações com alimentos e fármacos
 - Menor tempo de semivida
 - Melhoria do ratio eficácia/segurança
-
- Assim, os NACO emergiram como alternativa aos antagonistas da vitamina K na prevenção tromboembólica em doentes com fibrilhação auricular não valvular.
-
- No entanto, uso adequado dos NACO exigirá novas abordagens em muitos aspectos diárias

EFICÁCIA?



Circulation. 2012;125:159-164



EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[†]

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³, Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶, and Paulus Kirchhof^{7,8}

- *A European Heart Rythm Association* coordenou a elaboração de um guia prática sobre a utilização clínica dos NACO em doentes com fibrilhação auricular não valvular.
- Foram formuladas respostas práticas para 15 cenários clínicos concretos.

15 CENÁRIOS PRÁTICOS

- Algoritmo de inicio e seguimento clinico
- Como medir o efeito anticoagulante
- Interações medicamentosas e farmacocinética
- Mudanças entre regimen de anticoagulantes
- Como assegurar a adesão à terapeutica
- Como lidar com erros na dosagem
- Doentes com Insuficiência Renal Crónica
- O que fazer em caso de (suspeita) de sobredosagem sem hemorragia
- Manejo das complicações hemorrágicas
- Doentes submetidos a cirurgia electiva ou ablacção (quando parar/reiniciar)
- Doentes submetidos a cirurgia de urgência
- Doentes com fibrilhação auricular e doença arterial coronária
- Cardioversão em doentes sob NACO
- Doente com hemorragia intracraneara aguda ou AVC isquemico
- Doentes Oncológicos

O INICIO E SEGUIMENTO CLINICO

Antes de Iniciar

- Analise de risco/benefício sobre a anticoagulação em geral e a escolha do melhor fármaco
- Na escolha do fármaco ter em conta o perfil clínico do doente e co-medicações (contra-indicações e/ou interações medicamentosas)
- Cartão do doente (informação demográfica e da medicação)
- Educação do doente
- Coordenação do seguimento do doente entre os diferentes profissionais de saúde

Tomar o medicamento exatamente como prescrito (1 ou 2x/dia).
Se não tomar o medicamento não está protegido!
Não parar o medicamento sem consultar o seu médico.
Não associar outro medicamento sem indicação médica, mesmo analgésicos de ação curta e venda livre.
Antes de qualquer intervenção, avisar o seu dentista, cirurgião ou outro especialista que está a fazer esta medicação.

[illegible]

Os testes standard não quantificam o nível de anticoagulação!

Nome e telefone do familiar a ser contactado em caso de emergência:

Grupo sanguíneo do doente (+ assinatura do médico):

Nome do doente: _____ Data de nascimento: _____

Morada do doente:

Anticoagulante oral, posologia (dose, frequência, horário), com (ou sem) alimentos;

Indicação médica para anticoagulação:

Dada de início da anticoagulação:

Nome e contacto do médico assistente:

Nome e contacto telefónico do médico/clínica de hipocoagulação:



Mais informações:
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu

[illegible]

(Para informações e conselhos práticos aceder a EHRA: www.NOACforAF.eu)

Verificar em cada visita:	1. Compliance (o doente deve trazer a medicação) 2. Eventos tromboembólicos? 3. Eventos hemorrágicos? 4. Outros efeitos secundários? 5. Medicação concomitante (inclui os fármacos de venda livre)
---------------------------	--

Perfil laboratorial:	• Não é necessária a monitorização do nível de anticoagulação • anualmente: Hemoglobina, função renal e hepática • se TFG 30-60 ml/min, doente >75 anos ou debilitado: avaliar a função renal a cada 6 meses • se TFG 15-30 ml/min: avaliar a função renal a cada 3 meses • se intercorrência com impacto no estado clínico: avaliar a função renal e/ou hepática
-----------------------------	--

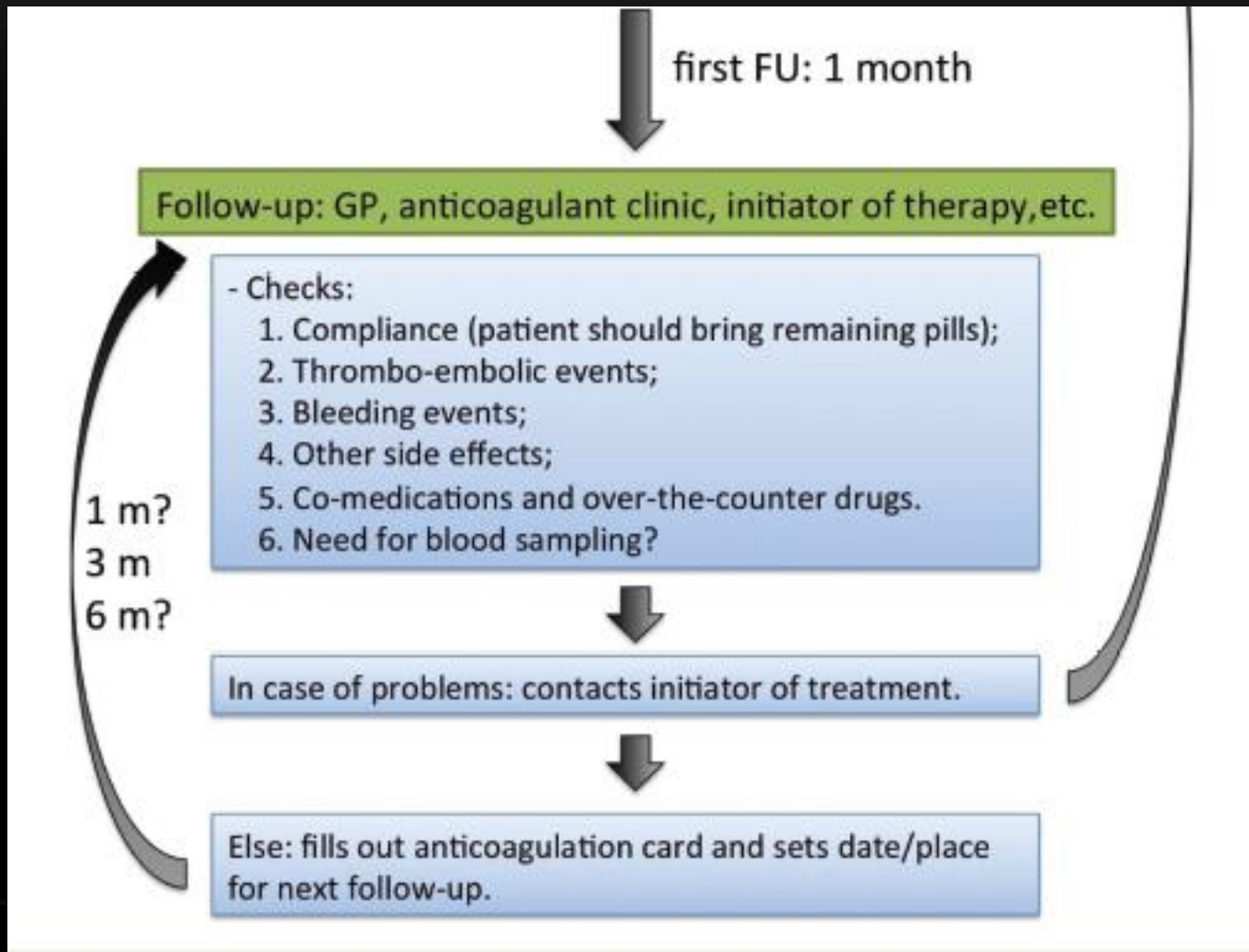
[illegible]

Initiator of anticoagulant treatment:

- Sets indication for anticoagulation;
- Makes choice of anticoagulant;
- Decides on need of proton pump inhibitor;
- Baseline haemoglobin, renal and liver function;
- Provides education;
- Hands out anticoagulation card;
- Organizes follow-up (when, by whom, what?);
- Remains responsible coordinator for follow-up.

European Heart Journal; doi:10.1093/eurheartj/eh134

SEGUIMENTO CLINICO?



SEGUIMIENTO CLINICO?

Table 2 Checklist during follow-up contacts of AF patients on anticoagulation

	Interval	Comments
1. Compliance	Each visit	• Instruct patient to bring remaining medication: note and calculate average adherence • Re-educate on importance of strict intake schedule • Inform about compliance aids (special boxes; smartphone applications; ...)
2. Thrombo-embolism	Each visit	• Systemic circulation (TIA, stroke, peripheral) • Pulmonary circulation
3. Bleeding	Each visit	• 'Nuisance' bleeding: preventive measures possible? (PPI; haemorrhoidectomy; ...). Motivate patient to diligently continue anticoagulation • Bleeding with impact on quality-of-life or with risk: prevention possible? Need for revision of anticoagulation indication or dose?
4. Other side effects	Each visit	• Carefully assess relation with NOAC: decide for continuation (and motivate), temporary cessation (with bridging), or change of anticoagulant drug.
5. Co-medications	Each visit	• Prescription drugs; over-the-counter drugs (see Section 4) • Careful interval history: also temporary use can be risk!
6. Blood sampling	Yearly 6 monthly 3 monthly On indication	• Haemoglobin, renal and liver function • Renal function if CrCl 30–60 ml/min, or if on dabigatran and >75 years or fragile • If CrCl 15–30 ml/min • If intercurring condition that may impact renal or hepatic function

COMO MEDIR O EFEITO ANTICOAGULANTE

- Os Novos anticoagulantes orais não necessitam de monitorização de rotina da coagulação. A dose / intervalo não dependem de teste da coagulação
- No entanto, a avaliação quantitativa da exposição à droga e do efeito anticoagulante pode ser necessária, em situações de emergência
- Nos doentes a interpretação dos exames de coagulação **DEVEM** ter em consideração o intervalo de tempo entre a administração e o doseamento

INTERPRETAÇÃO DOS EXAMES DE COAGULAÇÃO EM DOENTES SOB NACO

Table 3 Interpretation of coagulation assays in patients treated with different NOACs

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

INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Desenvolveram tabelas de cores sobre as interacções (vermelho, laranja, amarelo)
- Dieta. A absorção e biodisponibilidade do rivaroxaban depende da dieta. (caso único)
- Inibidores da bomba de prótons e bloqueadores H2 não têm interacção com NACO.
- Associação a antiplaquetários aumenta o risco de hemorragia (tal como nos antagonistas da vitamina K)

Table 1 Effect on new oral anticoagulant plasma levels ("area under the curve, AUC") from drug-drug interactions and recommendations towards new oral anticoagulant dosing

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban*	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ³⁹	no data yet	no effect ⁴⁰	no effect ^{40, 41}
Digoxin	P-gp competition	no effect ⁴²	no data yet	no effect ⁴³	no effect ^{43, 44}
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% ⁴⁵ (reduce dose and take simultaneously)	no data yet	+53% (SR) ⁴⁶ (Reduce dose by 50%) ^a	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	no effect ⁴⁵	+40% ^{46,47}	no data yet	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	no data yet	+80% ⁴⁸ (Reduce dose by 50%) ^g	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12-60% ⁴⁹	no data yet	no effect ⁴⁵	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70-100% (US: 2 x 75 mg)	no data yet	+85% (Reduce dose by 50%) ^a	no data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg)	+100% ^{50,51}	no data yet	up to +100% ⁴³

MUDANÇAS ENTRE REGIMEN DE ANTICOAGULANTES

- **Mudança a partir de Ant Vit K** é necessária precaução devido ao seu início de acção lenta. Dever-se-á manter o NACO até INR terapeutico. A determinação do INR deverá ser efectuada imediatamente antes da toma de NACO.
- **Mudança de Ant Vit K para NACO.**
 - INR <2,0 Iniciar de imediato
 - INR 2,0 – 2,5 Pode iniciar no dia seguinte
 - INR >2,5 ter em conta a semi-vida
- **Mudança de Anticoagulante ev para NACO**
 - Heparina não fraccionada – 2h após suspensão pode ser iniciado NACO
 - HBPM – Pode ser iniciada omitindo a dose de hbpm
- **A partir de antiagregante plaquetário-** De inicio imediato

COMO ASSEGURAR A ADEÇÃO À TERAPEUTICA

- O efeito anticoagulante dos NACO diminui rapidamente 12-24h após a última toma.
- A compliance do doente é muito importante
- Se não houver compliance do doente pode-se ter em consideração mudança para antagonista da vitamina K

COMO LIDAR COM ERROS NA DOSAGEM

DOENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA

- A IRC é factor de risco acrescido para tromboembolismo e hemorragia em doentes com FA
- Clearance creatinina $< 60 \text{ mL/min}$ é predictor independente de AVC e tromboembolismo
- Os Antagonistas da Vit K diminuem o risco de AVC na IRC, mas com $>$ risco hemorrágico
- Existem poucos (ou nenhum) dados em doentes com $\text{ClCreat} < 30 \text{ mL/min}$ (ou $< 15 \text{ mL/min}$ em diálise). A ESC desaconselha a utilização de NACO nestes doentes.
- IRC ligeira a moderada. Este subgrupo de doentes foi incluídos nos estudos, com a respectiva adaptação da dose.
- Os doentes com IRC apresentam ratio risco/benefício NACO/Varfine semelhante à restante população

DOENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA

- Em pacientes em NOACs, a função renal deve ser monitorizada, pelo menos anualmente, para detectar alterações na função renal e adaptar a dosagem em conformidade.
- Se alteração da função renal (≤ 60 ml / min), controlos bianuais.
- A monitorização da função renal é especialmente relevante para o dabigatran, que é eliminado predominantemente por via renal: nos idosos (0,75 anos) ou “frágeis” e sob dabigatran, reavaliar a função renal bianual.
- **Regra geral:**
 - (i) Monitorização anual nos estadios I-II IRC ($\text{CrCl} \geq 60$ ml/min)
 - (ii) Bianual estadio III (CrCl 30–60 ml/min)
 - (iii) Trimestral estadio IV ($\text{CrCl} \leq 30$ ml/min)

Table 7 NOACs in renal dysfunction: Approved European labels and dosing in chronic kidney disease

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Fraction renally excreted of absorbed dose	80%	27%	50% ⁹	35%
Bio-availability	3–7%	50%	62% ¹⁷	66% without food Almost 100% with food
Fraction renally excreted of administered dose	4%	14%	37% ⁹	33%
Approved for CrCl ≥ ...	≥30 ml/min	≥15 ml/min	Not available	≥15 ml/min
Dosing recommendation	CrCl ≥50 ml/min: no adjustment (i.e. 150 mg bid)	Serum creatinine ≥1.5 mg/dl: no adjustment (i.e. 5 mg bid)	Not available	CrCl ≥50 ml/min: no adjustment (i.e. 20 mg qd)
Dosing if CKD	When CrCl 30–49 ml/min, 150 mg bid is possible (SmPC) but 110 mg bid if 'high risk of bleeding' (SmPC) or 'recommended' (GL update) ² Note: 75 mg bid approved in US only: ^b • if CrCl 15–30 ml/min • if CrCl 30–49 ml/min and other orange factor Table 5 (e.g. verapamil)	CrCl 15–29 ml/min: 2.5 mg bid Serum creatinine ≥1.5 mg/dl in combination with age ≥80 years or weight ≤60 kg, ^{SmPC} or with other 'yellow' factor (Table 5): 2.5 mg bid	Not available	15 mg qd when CrCl 15–49 ml/min
Not recommended if	CrCl <30 ml/min	CrCl <15 ml/min	Not available	CrCl <15 ml/min

DOENTES COM FIBRILHAÇÃO AURICULAR E DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

- A combinação de FA e doença coronária é um cenário clínico frequente e complexo.
- Não existem dados científicos, e novos antiagregantes plaquetários estão a surgir no mercado
- Adoptaram-se 3 cenários possíveis
 - Doente SCA e sob NOCA
 - Doente com SCA recente (<1 ano) e com FA “de novo”
 - Doente com cardiopatia isquémica estável (IPC com stent >6 meses) e que desenvolveu FA

DOENTES COM FIBRILHAÇÃO AURICULAR E DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

- **Síndrome Coronária Aguda**
 - O tempo de semivida curta implica saber a hora da última toma
 - Suspender temporariamente NOCA
 - AAS 100mg/dia. Se possível associar o 2º antiagregante após passar o efeito anticoagulante
 - SCAcEST- IPC preferível à trombólise. Usar heparina/HBPM
 - SCAsEST-Se possível adiar CAT até passar efeito anticoagulante
- **Pos SCA e <12 meses**
 - A associação de terapêutica antiagregante dupla com NOCA aumenta o risco hemorrágico. Diminuir ao máximo o tempo de associação e pesar risco/benefício e do score CHADS
- **Cardiopatía Isquémica estável**
 - Anticoagulação com Varfarina isolada é superior a AAS 100mg/d pos SCA. Provavelmente bastará NOCA isolado

Table 12 Recommendations concerning new onset AF in patients with a recent (<1 year) ACS

1. In patients with low or moderate atherothrombotic risk (GRACE risk <118), VKAs in monotherapy could be considered after 1–3 months (or 6 months in case of DES), especially when the bleeding risk is elevated (HAS-BLED ≥ 3)
2. In patients with high atherothrombotic risk (GRACE risk >118), additional single antiplatelet therapy (preferably clopidogrel) might be necessary, especially when their bleeding risk is acceptable (HAS-BLED <3)
3. Dual antiplatelet therapy without additional anticoagulation might be an alternative for patients with a low CHA₂DS₂-VASc score (i.e. ≤ 1) but high residual atherothrombotic risk (i.e. GRACE risk score >118)
4. If a NOAC would be indicated, a FXa inhibitor might be preferred in view of the small but insignificant increase in the risk of myocardial infarction with dabigatran, but this needs to be weighed against the overall perceived clinical effect (which was not impacted for dabigatran)
5. If dabigatran would be indicated, a lower dose (110 mg bid) might be preferred, in combination with low-dose aspirin or with clopidogrel
6. Ultra-low-dose rivaroxaban (2.5 mg BID or 5 mg BID) in combination with DAPT has not been evaluated in the setting of AF and can currently not be recommended

CARDIOVERSÃO ELECTRICA

- Não há estudos randomizados
- Dados dos Estudos RE-LY, ROCKET-AF e ARISTOTLE não mostraram diferenças (AVC/embolismo) relativamente a outras formas de anticoagulação com ou sem ETE
- Embora seja de esperar que ao fim de 3 semanas de anticoagulação eficaz e com a aderência dos doentes garantida se possa efectuar a cardioversão. É, no entanto, aconselhável efectuar ETE prévio.

ONCOLOGIA

- Os doentes com cancro têm maior risco de eventos tromboembólicos.
- Este subgrupo de doentes foi critério de rejeição inicial
- Na análise clínica prévios devemos de ter em consideração além do impacto da neoplasia na morbilidade e mortalidade, a quimioterapia, risco hemorrágico e tromboembólico
- Dever-se-á preferir as heparinas e os antagonistas da vitamina K devido à experiência clínica e possibilidade de monitorização apertada

CONCLUSÃO

- Os “novos” anticoagulantes orais vieram para ficar. No entanto, a adoção desta nova

classe terapêutica na prática clínica tem sido mais lenta do que o esperado.

- Vários fatores, incluindo preocupações sobre a adesão à medicação, sem monitorização laboratorial, dúvidas sobre a dosagem em alguns subgrupos de pacientes (por exemplo, IRC e doentes fisicamente debilitados)
- No entanto, será de esperar a expansão das indicações ? Novos estudos em novas áreas?
- No entanto, uso adequado dos NACO exigirá novas abordagens em muitos aspectos diários