

GUIA PRÁTICO DE ANTICOAGULAÇÃO EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL EHRA 2021

**Indicações para anticoagulação oral,
com escolha do anticoagulante,
e manejo de sangramentos em
vigência de anticoagulação**



**Luciana
Armaganijan**
CRM 104559 SP



**Guilherme
Dagostin**
CRM 186548 SP



ÍNDICE

- 3 — Indicações para anticoagulação oral (ACO) e escolha do anticoagulante
- 4 — Anticoagulação oral em situações especiais
- 4 — *ACO em portadores de valvopatia*
- 5 — *ACO após AVC recente*
- 6 — *ACO após intervenção coronária*
- 7 — *Extremos de peso*
- 8 — *ACO em pacientes com disfunção renal/hepática*
- 9 — *ACO no idoso frágil*
- 10 — Manejo de sangramentos em vigência de anticoagulação
- 11 — Situações periprocedimento
- 13 — Referências

INTRODUÇÃO

Este e-book traz indicações para anticoagulação oral (ACO), em pacientes com fibrilação atrial, com escolha do anticoagulante e manejo de sangramentos em vigência de anticoagulação. O objetivo é difundir informações científicas a profissionais da área, em especial, para médicos cardiologistas.

O Guia aborda situações especiais relacionadas à ACO, como a ACO em portadores de valvopatia, ACO após Acidente Vascular Cerebral (AVC) recente, ACO após intervenção coronária, em caso de extremos de peso, em pacientes com disfunção renal/hepática e entre idosos com fragilidades decorrentes da idade.

É indispensável a consulta das bulas individuais de cada anticoagulante de ação direta (DOAC) para elucidação sobre os usos de determinados medicamentos. Portanto, ele é um passo a passo que visa facilitar a prática clínica.

Indicações para anticoagulação oral e escolha do anticoagulante

A fibrilação atrial (FA) associa-se a maior taxa de mortalidade decorrente do desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) em até 30% dos portadores e, notavelmente, por ser responsável por 20-30% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquêmicos e 10% dos criptogênicos. Esses últimos, por sua vez, também se relacionam com declínio cognitivo e síndromes demenciais, piora da qualidade de vida e elevadas taxas de hospitalizações (1).

Os fatores de risco para eventos tromboembólicos associados à FA incluem a presença de cardiopatia estrutural e IC, hipertensão arterial sistêmica, idade avançada, eventos cerebrovasculares prévios, diabetes, doença aterosclerótica manifesta e gênero feminino, os quais constituem o escore CHA₂DS₂VASc, empregado corriqueiramente na prática clínica para a tomada de decisão no que tange a indicação de anticoagulação oral (ACO) nos pacientes que apresentam essa arritmia. Outras condições associadas incluem tireoidopatias, pneumopatias, obesidade, apneia obstrutiva do sono, abuso de álcool e outras substâncias, exercícios extenuantes, hipomagnesemia e cardiopatias geneticamente herdadas, como as canalopatias, por exemplo (1).

Em adultos com FA, mulheres apresentam risco de fenômenos tromboembólicos discretamente maior do que homens, especialmente na presença de outros fatores de risco não relacionados ao sexo. Na prática clínica, a ACO está indicada para indivíduos do sexo masculino com CHA₂DS₂VASc \geq 2 e feminino \geq 3. Para homens com escore = 1 e mulheres que pontuam 2, deve-se considerar a terapia antitrombótica, especialmente se o fator idade estiver presente, uma vez que o mesmo é o preditor com maior influência no risco. Para aqueles com nenhum fator ou que apenas pontuam no quesito gênero feminino, não se indica a ACO dado a baixa incidência de eventos (2).

Ensaio clínico randomizados demonstraram que a ACO reduz o risco de AVC isquêmico e outros eventos embólicos em torno de 26% quando comparada ao placebo. Para a maioria dos pacientes com FA e indicação de ACO, recomenda-se um anticoagulante de ação direta (DOAC) em relação aos antagonistas da vitamina K (AVK). Para a maioria dos pacientes com FA já em tratamento com varfarina,

mesmo com um tempo na faixa terapêutica (TTR) $\geq 70\%$, sugere-se a mudança para um DOAC. No entanto, é razoável continuar com AVK dependendo de preferências financeiras ou outras (1).

As exceções à preferência geral pelo uso de DOAC em pacientes com FA incluem cenários clínicos nos quais o AVK é o agente de escolha como, por exemplo, em pacientes com prótese valvar metálica, portadores de estenose mitral reumática moderada a grave e naqueles cujos DOAC são evitados devido a interações medicamentosas importantes (indutores da glicoproteína P e antivirais de uso crônico) (1).

Evidências que apoiam essa abordagem vêm de estudos randomizados em pacientes com FA não valvar em que o uso de DOAC demonstrou não inferioridade aos AVK em relação às taxas de AVC isquêmico e com menores taxas de complicações hemorrágicas maiores, incluindo em sistema nervoso central. Vantagens adicionais dos DOAC incluem a ausência da necessidade de testes de rotina para avaliar a eficácia terapêutica e a menor interação medicamentosa e alimentar garantindo uma anticoagulação mais estável (1).

Uma metanálise que englobou mais de 42 mil pacientes demonstrou que os DOACs são preferíveis aos AVKs para a maioria dos pacientes, uma vez que reduziram a taxa de eventos embólicos sistêmicos em 19%, bem como as taxas de mortalidade, hemorragias intracranianas e sangramentos maiores (especialmente quando o TTR dos AVK foi inferior a 66%). Uma desvantagem apontada pelo estudo foi o incremento dos sangramentos do trato gastrointestinal (3).

Anticoagulação oral em situações especiais

ACO EM PACIENTES COM VALVOPATIA

A presença de doença valvar associa-se a maior incidência de FA e mais de 1/3 dos pacientes com esta arritmia apresentam algum grau de valvopatia. Dentre aqueles com patologia valvar grave, incluindo pacientes com necessidade de intervenção, a presença de FA está relacionada a piores desfechos clínicos e maiores taxas de eventos tromboembólicos quando comparada aos indivíduos sem valvopatia (4).

Em pacientes com estenose mitral moderada a importante ou com próteses mecânicas está indicada a anticoagulação com AVK. Neste último grupo, o estudo de fase II RE-ALIGN foi interrompido precocemente devido à maior taxa de eventos tromboembólicos e de sangramento naqueles que receberam dabigatrana em relação à varfarina (4).

Não há evidências de que a presença de outras valvopatias (como estenose/insuficiência aórtica e insuficiência mitral), bioprótese e plastia prévias devam modificar a escolha do anticoagulante oral, como foi demonstrado recentemente no ensaio RIVER, o qual evidenciou que a rivaroxabana foi não inferior à varfarina no desfecho primário composto de morte, eventos cardiovasculares maiores e sangramentos de grande monta no seguimento de 12 meses de pacientes com FA e prótese biológica em posição mitral (5).

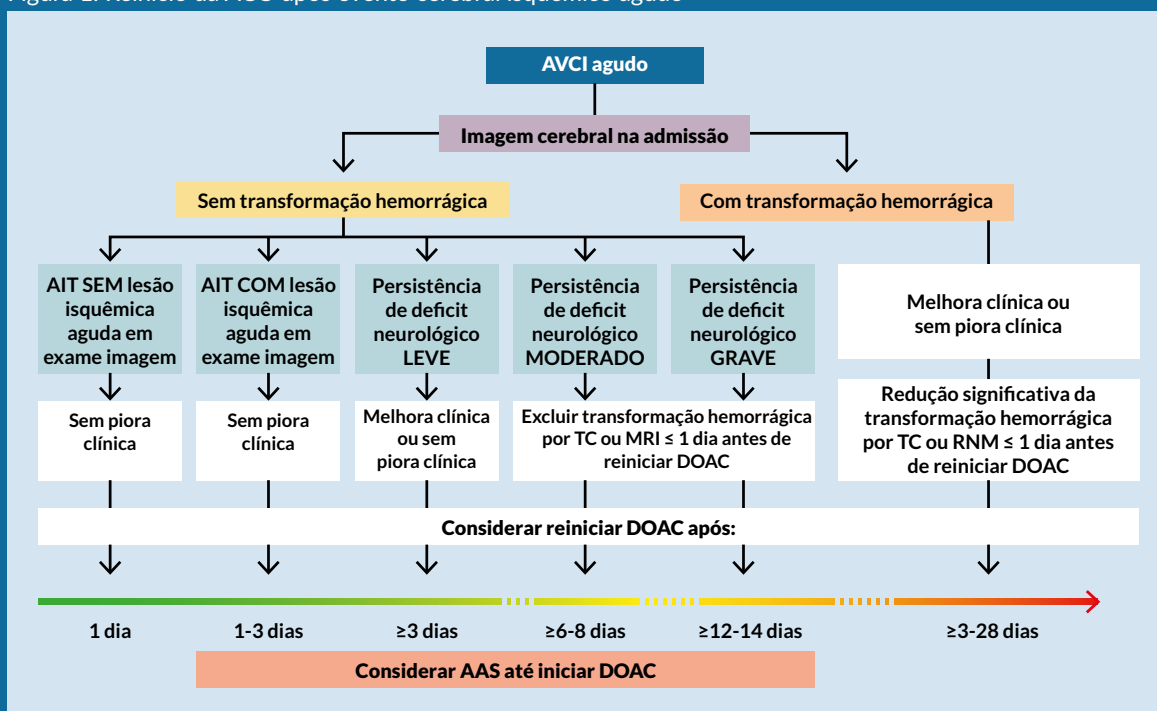
ACO APÓS AVC RECENTE

A incidência de AVC isquêmico é de 1-2% ao ano em pacientes com FA tratados com DOAC. Em vigência de evento cerebrovascular isquêmico agudo, caso o paciente esteja anticoagulado, a trombólise não deve ser realizada dado o risco de sangramento intracraniano e o tratamento endovascular pode ser considerado. Caso em uso de AVK e RNI < 1,7, o tratamento trombolítico é a escolha caso haja indicação do ponto de vista neurológico. O mesmo se aplica a pacientes em uso de dabigatrana, após a reversão da ação do fármaco com idarucizumab (1,6).

Uma vez que a alteração da barreira hematoencefálica pelo insulto isquêmico aumenta o risco de transformação hemorrágica, o momento do reinício da terapia ACO leva em conta a possibilidade de recorrência de isquemia cerebral vs sangramento intraparenquimatoso. Todavia, os grandes ensaios clínicos excluíram pacientes nos primeiros 30 dias após evento e também aqueles entre 3-6 meses de um AVC isquêmico grave. Portanto, a evidência na literatura neste cenário é escassa e oriunda de estudos observacionais e consenso de especialistas (1,6).

Para pacientes com FA que apresentaram um ataque isquêmico transitório (AIT), pode-se reiniciar a ACO imediatamente. Naqueles clinicamente estáveis com pequenas a moderadas áreas de isquemia, os AVK podem ser empregados 24 horas após a admissão, com mínimo risco de transformação hemorrágica. No que tange aos DOACs, seu uso pode ser considerado após 48 horas, dado efeito anticoagulante mais rápido. Em indivíduos com infartos extensos, transformação hemorrágica, hipertensão arterial não controlada, deve-se suspender a ACO por 1 a 2 semanas, encaminhar para avaliação multidisciplinar e avaliar fatores que influenciam na decisão de manter ou suspender a terapia como, por exemplo, a idade do paciente, extensão do dano em exame de imagem, bem como déficit neurológico residual (Figura 1) (1,6).

Figura 1. Reinício da ACO após evento cerebral isquêmico agudo



Pacientes com história de hemorragia intracraniana recente foram excluídos dos estudos de prevenção de AVC na FA. A decisão de (re) iniciar ACO em pacientes com FA após um sangramento em sistema nervoso central requer a contribuição de uma equipe multidisciplinar de cardiologistas, neurologistas, neurocirurgiões, pacientes e seus familiares/cuidadores, levando em consideração fatores como hipertensão não controlada, tabagismo, consumo excessivo de álcool, uso concomitante de antiplaquetários, idade, gênero e etnia (indivíduos do gênero masculino e asiáticos apresentam maior propensão a hemorragia intracraniana quando em uso de ACO), doença renal crônica, angiopatia amiloide e microangiopatia, os quais sabidamente incrementam os riscos de recorrência (1,6).

O momento ideal de anticoagulação permanece incerto, mas deve ser adiada para além da fase aguda, provavelmente por pelo menos quatro semanas; em pacientes com FA com risco muito elevado de recorrência, oclusão do apêndice atrial esquerdo pode ser considerada (1,6).

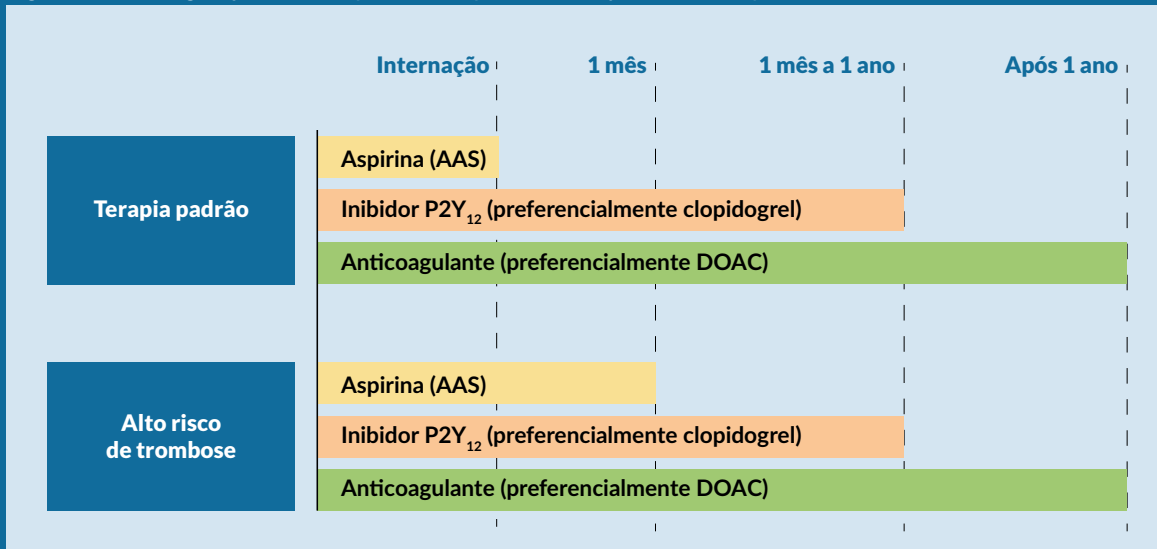
ACO APÓS INTERVENÇÃO CORONÁRIA

A incidência de FA em síndromes coronárias agudas (SCA) varia de 2-23% e o risco de um primeiro episódio de FA neste cenário aumenta em torno de 60-77%. De maneira geral, 10-15% dos pacientes portadores de FA são submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) e, segundo estudos observacionais, são menos propensos a receber terapia antitrombótica adequada e apresentam desfechos mais desfavoráveis (1,6).

Em pacientes com FA que apresentam SCA ou são submetidos à ICP, os riscos concomitantes de AVC isquêmico, embolia sistêmica, eventos coronários e sangramento relacionado ao tratamento antitrombótico precisam ser cuidadosamente balanceados ao considerar o uso e a duração da terapia combinada. O emprego de terapia antitrombótica dupla, incluindo ACO (preferencialmente DOAC) e um inibidor de P2Y12 (preferencialmente clopidogrel) está associado a taxas significativamente menores de sangramento que a terapia tripla com ácido acetilsalicílico (AAS). No entanto, as evidências disponíveis sugerem que pelo menos um curto período de terapia tripla (por exemplo, < 1 semana) seria desejável em alguns pacientes com FA após uma SCA recente ou submetidos a ICP, especialmente naqueles com risco aumentado de eventos isquêmicos (1,6).

Independentemente da estratégia inicial escolhida, terapia dupla com ACO e um antiplaquetário (preferencialmente clopidogrel) é recomendada para os primeiros 12 meses após SCA, ou 6 meses após ICP em pacientes com doença coronária crônica. Após este período, a monoterapia com ACO deve ser continuada (independentemente do tipo stent) desde que não haja recorrência de eventos isquêmicos neste íterim (Figura 2) (1,6).

Figura 2. Anticoagulação oral em pacientes após intervenção coronária percutânea



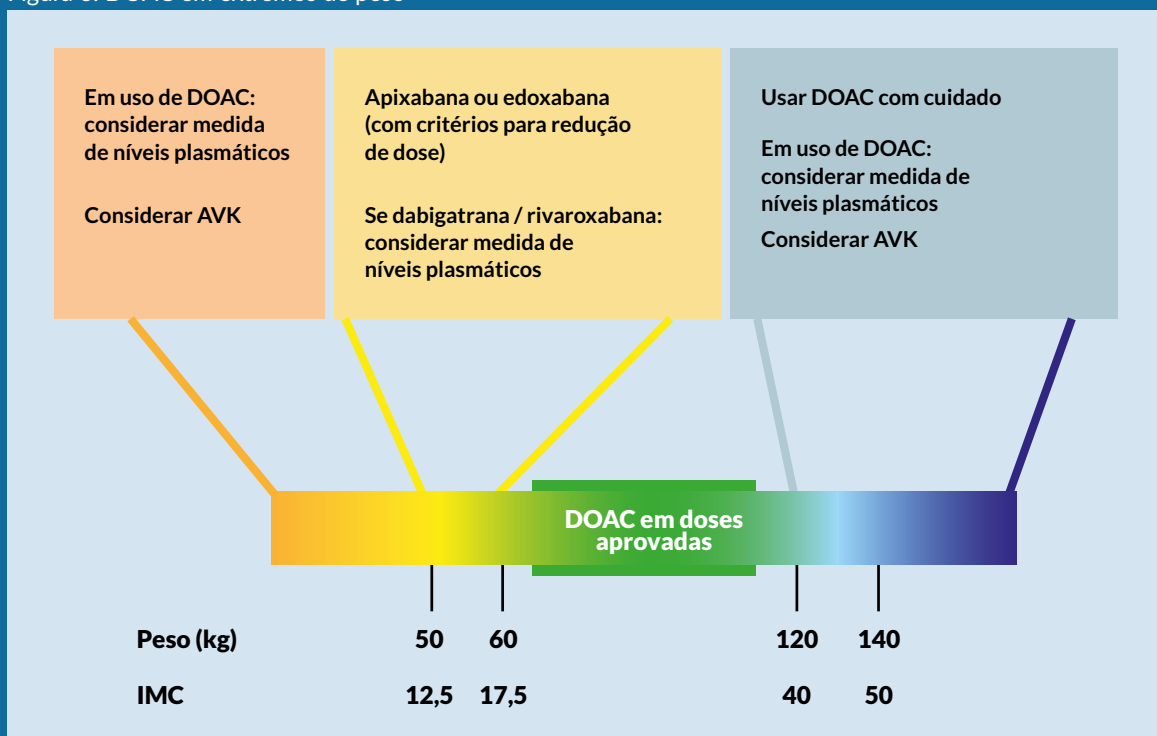
Adaptado de Steffel J, et al. EP Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612-76.

EXTREMOS DE PESO

Apesar de ajustes de doses terem sido aplicados nos ensaios clínicos randomizados envolvendo os DOAC, peso e IMC não constituíram critérios de exclusão (6).

Baseado nas propriedades farmacocinéticas e evidências científicas, o uso de DOAC é seguro e eficaz em paciente com IMC até 40kg/m². Com IMC ≥ 40kg/m², os dados são menos robustos. Para valores de IMC ≥ 50kg/m², medidas de níveis plasmáticos de DOAC ou conversão para o uso de AVK são opções razoáveis (Figura 3)(6).

Figura 3. DOAC em extremos de peso



Adaptado de Steffel J, et al. EP Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612-76.

Cuidado especial deve-se ter com o uso de DOAC em pacientes com baixo peso. Pesos ≤ 60 kg requerem redução na dose de apixabana (se associado à idade ≥ 80 anos e/ou creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl) e edoxabana. Já a terapia com rivaroxabana ou dabigatrana não exige ajuste na dose (6).

Apixabana e edoxabana são preferíveis em pacientes com peso ≤ 60 kg. Já a frequente coexistência com doença renal crônica torna o uso de dabigatrana menos favorável nessa população.

No caso de escolha pelo uso de DOAC e pacientes com baixo e extremo baixo peso, a medida do nível plasmático pode ser considerada para avaliação da taxa de acúmulo de droga. Entretanto, não há recomendações para redução na dose em casos nos quais os níveis plasmáticos estão acima da faixa esperada (Figura 3)(6).

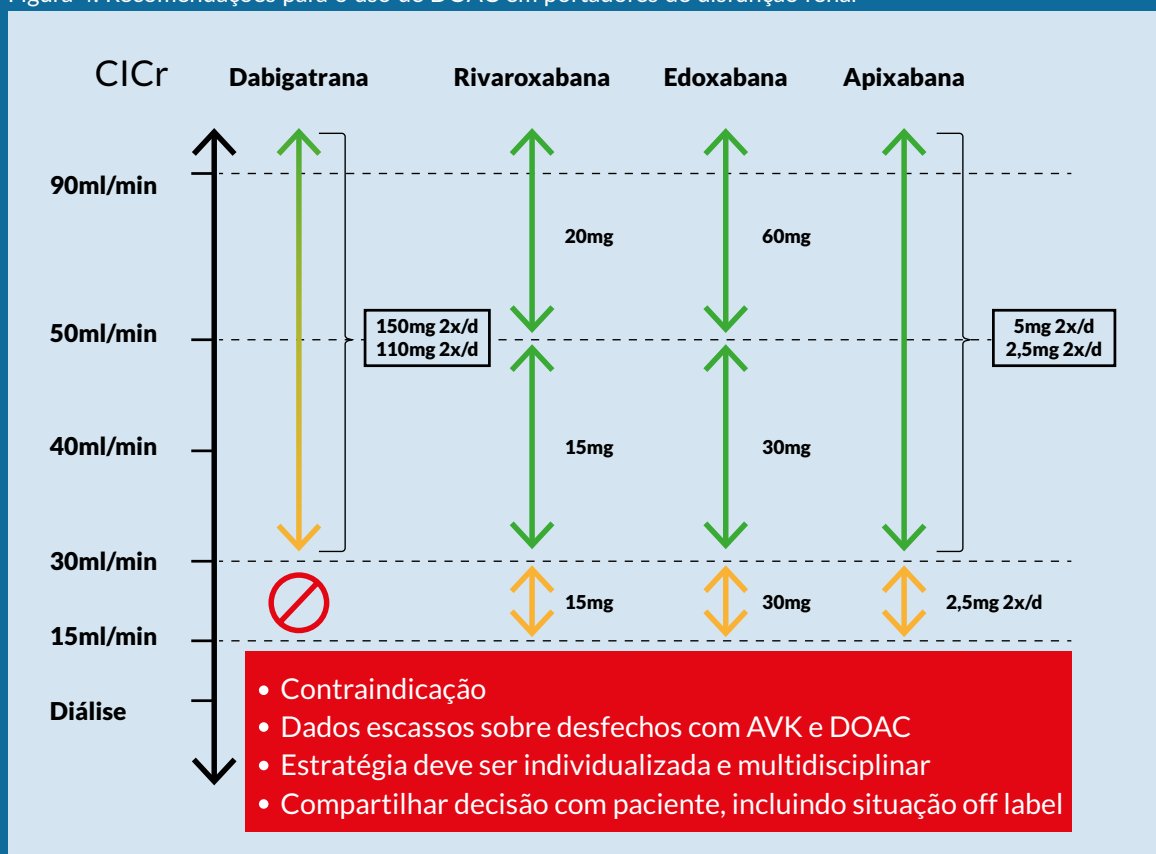
ACO EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL/HEPÁTICA

Todos os DOAC são, em parte, eliminados pelos rins. A dabigatrana apresenta a maior eliminação renal (80%), enquanto 50%, 35% e 27% da edoxabana, rivaroxabana e apixabana apresentam eliminação renal, respectivamente (6).

Os grandes estudos pivotais com DOAC excluíram pacientes com clearance de creatinina (CICr) < 30 mL/min (exceto alguns pacientes com apixabana e CICr entre 25 e 30 mL/min) (6).

Rivaroxabana, apixabana e edoxabana são aprovadas para uso em pacientes com CICr entre 15-29 mL/min, com doses reduzidas (Figura 4) (6).

Figura 4. Recomendações para o uso de DOAC em portadores de disfunção renal



Adaptado de Steffel J, et al. EP Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612-76.

A falta de evidência em pacientes dialíticos ou com $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ requer individualização quanto ao tratamento anticoagulante com AVK ou DOAC. Medidas de valores plasmáticos de DOAC nessa condição não foram estudadas e devem ser reservadas para centros altamente experientes. Também não há dados com o uso de DOAC em transplantados renais (6).

Considerando-se a farmacocinética individual dos DOAC, os critérios de redução da dose em 50% e os dados que comprovam a manutenção da eficácia com segurança superior nesse último caso em pacientes com disfunção renal, a escolha por apixabana ou edoxabana é preferível na população de pacientes com ClCr de 15–29 mL/min, apesar de não haver comparação direta entre os fármacos (6).

Já em pacientes com disfunção hepática, o uso de DOAC deve levar em conta o risco de tromboembolismo e sangramento, a interação com medicações, os valores de INR/TP/TTPA, função renal entre outros. O escore de Child-Pugh auxilia no ajuste da dose (Figura 5) (6).

Figura 5. Recomendações para o uso de DOAC em portadores de disfunção hepática

Parâmetro	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia	não	grau 1-2	grau 3-4
Ascite	não	leve	>=moderada
Bilirrubina	< 2 mg/dL < 34 $\mu\text{mol/L}$	2-3 mg/dL 34-50 $\mu\text{mol/L}$	> 3 mg/dL > 50 $\mu\text{mol/L}$
Albumina	> 3,5 g/dL > 35 g/L	2,8-3,5 g/dL 28-35 g/L	< 2,8 g/dL < 28 g/L
RNI	< 1,7	1,71-2,30	> 2,3
Recomendações para uso de DOAC			
	A (<7 pontos)	B (7-9 pontos)	C (>9 pontos)
Dabigatrana	Dose normal	Uso com cautela	Não recomendado
Apixabana			
Edoxabana			
Rivaroxabana		Não recomendado	

Adaptado de Steffel J, et al. EP Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612–76.

ACO NO IDOSO FRÁGIL

A terapia anticoagulante oral é subutilizada em até 30% dos pacientes considerados de alto risco para tromboembolismo (7).

Os estudos clínicos pivotais com DOAC incluíram uma população significativa de pacientes idosos. Em todos, as taxas de AVC foram similarmente reduzidas nos idosos tratados com DOAC comparado com AVK com menor NNT comparado com pacientes jovens (6). Os benefícios com DOAC permaneceram no grupo de pacientes frágeis e com distúrbio cognitivo (8).

Embora as taxas de sangramento intracraniano sejam menores com todos os DOACs quando comparado com AVK, o efeito da idade interagiu de

forma significativa no aumento de sangramento maior extracraniano com maiores doses de dabigatrana. Por outro lado, a idade não influenciou as taxas de sangramento extracraniano nos estudos com apixabana, edoxabana ou rivaroxabana. Além disso, houve menor ocorrência de sangramento maior com apixabana e edoxabana, em comparação com AVK, mesmo no subgrupo de pacientes mais idosos. (1) Ademais, a dose reduzida de edoxabana (30 mg/15 mg) conforme critérios clínicos para redução da dose no ENGAGE AF-TIMI 48 resultou em redução nas taxas, conforme critérios clínicos para redução da dose, de sangramento maior e esses resultados foram consistentes inclusive no grupo de pacientes ≥ 75 anos (9).

Em pacientes frágeis, a monitoração regular da função renal é recomendada. Já indivíduos com demência devem ser monitorizados quanto ao uso correto do medicamento e a opção por dose única diária deve ser considerada (1,6).

Por fim, idosos apresentam maior risco de quedas. Embora não consista contraindicação para a anticoagulação oral, precauções devem ser feitas e fatores de risco para sangramento ditos modificáveis devem ser controlados (1,6).

Manejo de sangramentos em vigência de anticoagulação

A avaliação de pacientes com sangramento em vigência de ACO deve incluir a detecção do local do mesmo, avaliação da gravidade e o tempo desde a última dose do medicamento. Fármacos antitrombóticos concomitantes e fatores que influenciam o risco de sangramento (uso de álcool e/ou outros medicamentos, função renal e hepática) devem ser explorados. Exames laboratoriais como o RNI são úteis no caso de terapia com AVK. Testes de coagulação mais específicos para DOAC incluem tempo de trombina, tempo de coagulação da ecarina ou ensaio cromogênico da ecarina para dabigatrana, e dosagem de anti-Xa para os demais DOAC. No entanto, estes testes ou a mensuração direta dos níveis séricos destes fármacos não estão prontamente disponíveis na prática e muitas vezes são desnecessários para o manejo do sangramento (1,6).

Eventos hemorrágicos menores devem ser tratados com medidas de suporte como compressão mecânica do local de sangramento ou pequena cirurgia para obter hemostasia. O tratamento de episódios moderados pode exigir transfusões de hemocomponentes e reposição de fluidos. Se a última ingestão de DOAC foi há menos de 2 a 4 h, administração de carvão ativado e/ou a lavagem gástrica podem ser realizados. Exames complementares para diagnóstico específico e intervenções terapêuticas para identificar e manusear a causa do sangramento (por exemplo, endoscopia digestiva alta) devem ser considerados rotineiramente. A diálise é eficaz na redução da concentração de dabigatrana (1,6).

Sangramentos de grande monta e ameaçadores à vida requerem reversão imediata do efeito anticoagulante. Para os AVK, a administração de complexo protrombínico é a medida mais eficaz para a restauração da cascata de coagulação. O emprego de plasma fresco congelado também constitui opção terapêutica de primeira linha, visto que ambos são mais rápidos e eficientes neste cenário do que a reposição de vitamina K. Para reverter efetivamente a ação anticoagulante de dabigatrana, o idarucizumab é um reversor específico para DOAC aprovado pela ANVISA. Esse medicamento pode ser aplicado em casos de sangramentos graves ou em cirurgia de urgência, mas seu uso e disponibilidade são restritos na prática clínica diária (6).

Situações peri-procedimento

O manejo específico da suspensão do DOAC depende do tipo e urgência da intervenção.

Em casos de procedimentos pouco invasivos e com baixas taxas de sangramento, recomenda-se a não interrupção da terapia com DOAC. Entretanto, fatores como idade, risco de AVC, função renal e complicações hemorrágicas devem ser levados em consideração para a determinação quanto à descontinuação e reinício. Medidas de coagulação podem ser consideradas antes de procedimentos cirúrgicos de alto risco nos quais a ocorrência de sangramento pode resultar em graves consequências (6).

Após o procedimento, o DOAC é usualmente reiniciado após 6-8 horas (considerando hemostasia adequada) podendo ser postergado por 48-72h se o risco de sangramento supera o risco de tromboembolismo. Nesses casos, heparina com dose profilática deve ser indicada 6-8h após o procedimento (6).

Diretrizes e consensos recentes recomendam a realização de ablação de FA sem interrupção da anticoagulação oral. Metanálise recente confirmou menores taxas de sangramento e taxas similares de complicações tromboembólicas com DOAC comparado com AVK(10). Não há dados comparando estratégias de “mínima” vs “verdadeira” interrupção. Durante a ablação, HNF é administrada e os DOAC são reiniciados após o procedimento (6).

Em casos de cirurgia cardíaca eletiva, o DOAC é usualmente suspenso 48h antes e reiniciado 72-96h dependendo do risco de acúmulo da droga (de acordo com idade, função renal, etc) (Figura 6). Em casos de cirurgia cardíaca de urgência, a dosagem plasmática de DOAC pode ser considerada. Valores < 30 ng/mL são “seguros”, porém quando mais altos podem ser critérios para o uso de fatores reversores, principalmente quando em uso de dabigatrana. Não é claro se a reversão de fatores Xa é segura e eficaz nessas situações. O reinício da anticoagulação depende de fatores como hemostasia adequada, devendo o uso de heparina ser recomendado por 12-48h(6). Por fim, benefícios foram demonstrados com DOAC nos primeiros 1-3 meses pós implante de bioprótese ou reparo valvar (5).

Figura 6. Interrupção de DOAC de acordo com função renal e risco de sangramento

	Dabigatrana		Apixabana - Edoxabana - Rivaroxabana	
Não indicado ponte com heparina				
Procedimentos com baixo risco: - Realizar em uso de DOAC – última dose 12/48h - Reiniciar no mesmo dia ou dia seguinte				
	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Alto risco
CICr ≥ 80 ml/min	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
CICr 50-79 ml/min	≥ 36h	≥ 72h		
CICr 30-49 ml/min	≥ 48h	≥ 96h		
CICr 15-29 ml/min	Não indicado	Não indicado	≥ 36h	
CICr < 15 ml/min	Não deve ser utilizado			

Adaptado de Steffel J, et al. EP Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612–76.

Em pacientes com risco de acúmulo de DOAC (disfunção renal, idade avançada, medicamento concomitantes, etc), a suspensão de DOAC 12-24h antes do descrito na figura pode ser considerada
 Reiniciar DOAC dose plena 24h após procedimentos de baixo risco e 48-72h após intervenções de alto risco

Referências

- 1- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
- 2- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263–72.
- 3- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
- 4- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1206–14.
- 5- Guimarães HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med*. 2020 Nov 26;383(22):2117–26.
- 6- Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612–76.
- 7- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren Jetal. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–72.
- 8- Madhavan M, Holmes DN, Piccini JP, Ansell JE, Fonarow GC, Hylek EM, et al. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2019 May;211:77–89.
- 9- Steffel J, Ruff CT, Yin O, Braunwald E, Park J-G, Murphy SA et al. Randomized, double-blind comparison of half-dose versus full-dose edoxaban in 14,014 patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1197–207
- 10- Ge Z, Faggioni M, Baber U, Sartori S, Sorrentino S, Farhan S, et al. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2018 Oct;36(5):e12457.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde.

Conflitos de interesses: De acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina no 1595/2000 e a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no 96/2008:

Eu, Luciana Armaganijan, declaro que:

- Sou palestrante das seguintes empresas: Daiichi Sankyo, Abbott e Boston-Scientific
- Não tenho interesses financeiros em nenhum estudo ligado a qualquer empresa

Eu, Guilherme Dagostin, declaro que:

- Não tenho interesses financeiros em nenhum estudo ligado a qualquer empresa

1245-552493-JUL/23



Medpedia



Daiichi-Sankyo