

1.- INTRODUÇÃO

A doença tromboembólica arterial e venosa é a maior causa de morbi-mortalidade e internamento hospitalar nas pessoas de idade e a sua incidência e prevalência aumentam progressivamente com a idade.

As alterações que acontecem no envelhecimento a nível da hemostasia e disfunção endotelial associadas a frequente maior imobilidade e estase sanguínea favorecem o tromboembolismo venoso. Por outro lado as lesões ateroscleróticas e a fibrilação auricular condicionam o aumento de trombose e embolismo arterial.

Na prevenção e tratamento destas doenças tem sido utilizados os antiagregantes plaquetários e os anticoagulantes orais, principalmente a varfarina.

Apesar da indicação formal de tratamento com anticoagulantes para algumas destas situações; pelas características particulares dos idosos para além da idade, como são a polifarmácia, a pluripatologia e fatores psico-sociais e ainda pelo receio por parte dos profissionais médicos da ocorrência de acontecer um evento hemorrágico, a anticoagulação oral tem estado muitas vezes vedada para eles.

Neste panorama, os novos anticoagulantes orais tem vindo a proporcionar novas oportunidades de tratamento a um número importante de doentes idosos.

O serviço de internamento hospitalar é com frequência o local onde é diagnosticada pela primeira vez a patologia e conseqüentemente tomada a decisão da terapêutica a instituir, neste caso a anticoagulação oral.

Com este trabalho pretendeu-se conhecer a frequência do uso dos novos anticoagulantes orais em idosos em internamento e fazer um seguimento no tempo no sentido de conhecer para além da sua eficácia, a sua segurança e adesão terapêutica

1.1 HEMOSTASIA SANGUINEA

Antes de começar a falar de anticoagulantes é importante lembrar esse sistema complexo que permite manter o equilíbrio entre um estado de hipercoagulabilidade, isto é, favorecedor de fenómenos trombóticos, e um estado de hipocoagulabilidade propiciador de eventos hemorrágicos.

A hemostasia é esse sistema que em condições normais protege os nossos vasos perante qualquer lesão através da formação dum coágulo que limita a hemorragia. Neste processo para além dos próprios vasos, jogam um papel essencial as plaquetas e os fatores plasmáticos

da coagulação, pelo que é necessário o correto funcionamento de todos eles para manter esse equilíbrio e evitar a doença.

O mecanismo da hemostasia consta de quatro fases⁽¹⁾:

a/ Vasoconstrição na área afetada

Em condições normais os vasos sanguíneos são firmes e suportam a pressão que exerce o sangue ao circular por eles. Quando um vaso sofre uma lesão, reage através da constrição, por estimulação da musculatura lisa, o que favorece a estase sanguínea local e reduz o fluxo evitando a perda de sangue.

b/ Formação dum agregado ou trombo de plaquetas sobre a superfície afetada

As plaquetas, células discoides produzidas na medula óssea são as responsáveis pela chamada "hemostasia primária" e participam formando um coágulo provisório que servirá de substrato para o trombo de fibrina.

Em primeiro lugar, as plaquetas se aderem aos bordos da ferida sob o tecido conjuntivo subendotelial. Este processo, que acontece em segundos, é possível graças a ação de glicoproteínas (Gp) da membrana plaquetária (Gp Ia/IIa e Gp Ib/IX), mas também do fator de Von Willebrand existente no plasma e subendotélio ao qual se ligam. As plaquetas então sofrem uma alteração morfológica mudando para uma forma esférica e emitem pseudopodos o que permite a máxima aderência e formação duma camada de plaquetas aderidas.

Posteriormente surgem mais plaquetas que se agregam entre si e as que já estão ancoradas ao subendotélio. Neste processo participam também glicoproteínas da membrana plaquetária, (Gp IIb/IIIa)que na presença do cálcio se unem ao fibrinogénio dando origem a formação de pontes entre plaquetas.

Para ser possível a agregação plaquetária é necessária a ativação e contração das plaquetas, contração que depende do cálcio. O aumento do cálcio necessário para esta contração é conseguido, entre outros, pela liberação de adenosino difosfato (ADP) dos grânulos plaquetários e pela síntese intraplaquetária de substâncias como o tromboxano A₂. O tromboxano A₂ é um vasoconstritor importante e estimulador potente da agregação de plaquetas. A sua formação é mediada pela enzima cicloxigenasa pelo que a inibição desta enzima pode ser causa de hemorragia ligeira e a base de ação de determinados agentes antiplaquetários como o ácido acetil salicílico (AAS).

O processo de contração proporciona também a secreção de outros componentes intraplaquetários como a serotonina e de fatores da coagulação e de crescimento que estimulam a proliferação das células musculares lisas da parede vascular.

Por outro lado, é importante referir a existência do óxido nítrico e a prostaciclina, moléculas sintetizadas no endotélio vascular e que possuem ações vasodilatadoras e antiplaquetárias.

c/ Formação de fibrina que reforça o trombo plaquetário

Enquanto acontece a hemostasia primária, os fatores da coagulação se ativam para iniciar a hemostasia secundária⁽²⁾.

Os fatores da coagulação pertencem a três grupos:

- Fatores dependentes da vitamina K : são o fator II ou protrombina, fator VII, IX e X. Estes fatores sintetizados no fígado necessitam da vitamina k a qual proporciona a sua ativação através dum processo de carboxilação. A inibição deste processo pelos antagonistas da vitamina K é a base para este tipo de tratamento anticoagulante.

- Fatores sensíveis à trombina: fibrinogénio e fatores V, VIII e XIII

- Fatores de contacto : incluem-se os fatores XII, XI, a pré-caliceína e o cininogénio de alto peso molecular

O processo da coagulação, que demora alguns minutos a completar-se, consiste numa série de reações que acabam na produção de trombina suficiente para transformar uma proteína plasmática solúvel, o fibrinogénio, em proteína insolúvel, a fibrina.

Cada uma destas reações, que acontecem em cadeia, precisa da conversão de proteínas plasmáticas que estão inativas em substâncias ativas o que acontece através de fenómenos proteolíticos.

A conhecida como "cascata da coagulação" foi inicialmente descrita como duas vias clássicas diferentes:

- Via intrínseca :

Tem início com a ativação do fator XII quando contata com o endotélio lesionado ou pela ação da pré-caliceína ou o cininogénio de alto peso molecular. O fator XII ativa pela sua vez o fator XI e juntos o fator IX. O fator IX determina a ativação do fator X através da interação com o fator VIII ativado.

- Via extrínseca:

Começa quando o sangue contata com os tecidos lesionados sendo gerado o fator tecidual (FT) . Este fator forma um complexo com o fator VII e o ativa. Depois ambos fatores na presença do cálcio ativam o fator X.

Sendo assim, as duas vias confluem no fator X que participa na via final comum e transforma a protrombina em trombina. Esta ação é realizada na presença de cálcio, fosfolípidos e fator V ativado, que atua como cofator.

Atualmente é considerado um novo modelo de coagulação que está baseado no papel das células intervenientes no processo, isto é, as células apresentadoras do fator tecidual e as plaquetas⁽³⁾. Este modelo acontece em três fases distintas mas interligadas:

- Fase de Iniciação: acontece nas células apresentadoras de fator tecidual. O complexo Fator VIIa/FT ativa pequenas quantidades dos Fatores IX e X. O fator X ativado associa-se ao fator Va formando um complexo (protrombinase) resultando na formação de pequena quantidade de trombina que servirá de início da seguinte fase.

- Fase de amplificação: a trombina produzida previamente, ativa por um lado as plaquetas para expor os seus fosfolípidos e por outro lado ativa os fatores V, VIII e XI na superfície plaquetária .

- Fase de propagação: o fator IXa gerado na primeira fase, liga-se ao fator VIIIa na superfície das plaquetas formando-se mais fator IX pela ação do fator XI ligado às plaquetas.

O complexo F IX/VIII induz também na superfície das plaquetas a ativação do fator X, gerando nesta fase grande quantidade de trombina.

Como referido a trombina para além de transformar o fibrinogénio em fibrina desenvolve outras ações sobre a hemostasia como a ativação das plaquetas e dos fatores V e VIII mas também atua na ativação de inibidores da coagulação e da fibrinólise e na ativação dos fatores XI e XIII, conhecido como estabilizador da fibrina.

Inibidores da coagulação

Para manter a coagulação nos limites necessários, existem três tipos de inibidores da coagulação: os inibidores das proteínas séricas sendo a mais importante a antitrombina que atua principalmente sobre a trombina e o fator X ativado; os inibidores dos fatores VIII e V ativados como são a Proteína C e a proteína S, e por último, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), proteína que inibe o fator VII ativado. As concentrações plasmáticas deste fator aumentam após a administração de heparina.

d/ fibrinólise ou eliminação dos depósitos de fibrina

Uma vez conseguido o objetivo do coágulo de coibir a hemorragia, é necessário eliminar a fibrina formada durante o processo de coagulação. Esta função é realizada pelo sistema fibrinolítico.

A fibrinólise inicia-se após a ativação duma proteína sérica, o plasminogénio, que se transforma em plasmina. Esta ativação acontece também através de duas vias; a intrínseca,

iniciada pelo fator XII da coagulação e a via extrínseca, a través do fator ativador do plasminogénio tecidual (t-PA) e da urokinasa . O principal ativador do plasminogénio é o t-PA que é liberado pelas células endoteliais e tem pouco efeito de forma livre mas torna-se muito ativo unido a fibrina. A urokinasa é o ativador fisiológico da fibrinólise principalmente no sistema urinário.

Por outro lado, existem também sistemas inibidores da fibrinólise, que são uma série de proteínas séricas, nomeadamente , os inibidores da plasmina (antiplasmina e alfa2 macroglobulina), o inibidor do ativador tecidual do plasminogénio tipo 1 (PAI-1) que forma um complexo inativo com o t-PA e o inibidor da fibrinólise ativável pela trombina (TAFI).

Resumindo, o nosso organismo conta com complexos sistemas perfeitamente conjugados que se ativam e inibem inicialmente para reparar qualquer lesão que surge nos vasos e posteriormente para destruir o tapão reparador que foi gerado.

A) MUDANÇAS NA HEMOSTASIA ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO

Embora existem múltiplas causas que favorecem a trombose é sabido que a idade constitui um dos principais fatores de risco de sofrer eventos trombóticos. Neste sentido tem sido realizados inúmeros estudos para tentar esclarecer quais as alterações á nível da hemostasia que acontecem associadas com a idade.

Com o envelhecimento surgem mudanças que dum modo geral favorecem o aparecimento de fenómenos tromboembólicos, dado que por um lado aumenta a tendência para a formação de fibrina e por outro lado, diminui o processo da fibrinólise⁽⁴⁾. Estas mudanças afetam a todos os elementos que intervêm e são necessários para o adequado funcionamento do sistema hemostático.

1/ Mudanças no endotélio vascular:

Com a idade a luz capilar vai diminuindo como consequência do aumento de grossor quer da capa íntima quer da capa média da parede vascular, provocando aumento da rigidez das artérias. Para além deste cambio estrutural, a própria função endotelial se deteriora, principalmente a capacidade de resposta vasoconstritora ou vasodilatadora perante diferentes estímulos o que origina uma menor dilatação e agrava a rigidez vascular . Esta disfunção na resposta está relacionada, entre outras, com alterações na enzima oxido nítrico redutasa o que provoca diminuição nos níveis de oxido nítrico e por tanto reduz a vasodilatação e também pela diminuição da quantidade de prostaciclina (vasodilatador fraco mas forte inibidor da agregação plaquetária). A angiotensina II que aumenta com a idade, poderá ser também fator importante na disfunção endotelial⁽⁵⁾.

2/ Mudanças na hemostasia

Associado ao envelhecimento existe um aumento na adesividade das plaquetas em resposta ao ADP e uma diminuição na retração do coágulo.

Por outro lado, as concentrações em plasma de determinados fatores da coagulação aumentam com a idade. Tal é o caso do fibrinogénio, fator V, VII, VIII, IX, XIII, pre-caliceína, cininogénio de alto peso molecular e fator de Von Willebrand ⁽⁵⁾. De todos eles, está atualmente bem estabelecida a importância do fibrinogénio como fator de risco vascular independente. O mecanismo não é bem conhecido mas pensa-se que poderá estar relacionado com a sua participação na ligação entre as plaquetas para a formação do coágulo.

Em estudos realizados com centenários foi objetivado que os níveis plasmáticos de determinados fatores como o fator VII, IX e X ativado eram superiores nesse grupo comparados com indivíduos mais jovens⁽⁶⁾. O fator de Von Willebrand também se encontra aumentado em centenários⁽⁷⁾

No que respeita as proteínas anticoagulantes, foi observado em alguns estudos que os níveis de antitrombina aumentavam nas mulheres e diminuía nos homens enquanto que os níveis de proteína C e S aumentavam em ambos os sexos. Estes resultados não se confirmaram em centenários nos quais não houve diferenças nas concentrações de antitrombina, proteína C e S respeito aos mais jovens. Foi mostrado também um aumento relacionado com a idade nas concentrações do Inibidor da via do fator tecidual (TFPI).

A nível da fibrinólise tem sido observado com a idade um aumento nos níveis do inibidor ativo do plasminogénio (PAI), considerado o maior inibidor da fibrinólise e aumento dos D-Dímeros.

3/ Outros fatores

Para além dos câmbios referidos existem fatores genéticos e ambientais que influem na hemostasia. Respeito aos ambientais referir a importância da dieta; dieta rica em gorduras poliinsaturadas especialmente omega 3 e gorduras monoinsaturadas diminuem a tendência trombótica por diminuição na produção de tromboxano A₂, da atividade plaquetária e fibrinogénio e das concentrações de fator VII e PAI-1; ao contrário das dietas hipercalóricas e hiperglicémicas que estão associadas com aumento nas concentrações de PAI-1.

Por outro lado, a pouca atividade física de muitos idosos pode contribuir ao risco trombótico.

Em resumo, a maioria dos estudos confirmam o aumento com a idade de fatores procoagulantes, sem aumento de fatores anticoagulantes provocando um desequilíbrio que estará na base da maior incidência de trombose com a idade.

1. 2 OS ANTICOAGULANTES

O primeiro anticoagulante da história foi a heparina convencional ou não fracionada descoberta em 1918 por Jay Mclean, na altura estudante de medicina, e o seu mestre Willian Henry Howell ⁽⁸⁾. Puseram-lhe o nome de heparina por se encontrar em grandes quantidades no fígado. Após vários anos de ensaios e estudos experimentais, a heparina começou a ser utilizada em seres humanos, pela primeira vez no ano 1935.

Desde o início de uso da heparina em humanos foram necessários quase 20 anos para encontrar uma alternativa oral.

A história dos cumarínicos começa nos anos vinte nas pradarias das regiões do norte de Dakota (EUA) e de Alberta (Canadá). Nessa altura os pecuários observaram que as vacas faleciam a causa duma doença, até então desconhecida, que provocava hemorragias incontrolláveis por pequenas lesões ou hemorragias internas sem sinais externos de lesão ⁽⁹⁾. Frank Schofield, veterinário canadense determinou em 1921 que a doença provinha da ingestão de forragem de trevo doce fermentado por um fungo que atuava como um potente anticoagulante. Outro veterinário de Dakota, Roderick LM mostrou que a doença era provocada por falho no funcionamento da protrombina. Foi por 1929 que Dam isolou o princípio que revertia o efeito dando-lhe o nome de vitamina K, pelo seu efeito na Koagulação.

Mas a identidade desta substância manteve-se desconhecida até 1939 quando Paul Karl Link ⁽¹⁰⁾ e os seus colaboradores, entre eles Campbell, da Universidade de Wisconsin, conseguiram isolar dito agente hemorrágico. Tratava-se da 3-3 metilene bis(4-hidroxycumarina), que mais tarde denominariam dicumarol e que foi comercializado em 1941. Os estudos para desenvolver outros anticoagulantes mais potentes baseados nesta substância continuaram, sendo o propósito inicial o seu uso como veneno contra os roedores. Foi assim que foi obtida a Warfarina em 1948, nome procedente de WARF, iniciais da equipa de Link (Wisconsin Alumni Research Foundation) e -ARINA, pela sua relação com a cumarina ⁽¹¹⁾. A Warfarina foi registada nesse ano para uso como rodenticida nos EUA.

Após um incidente acontecido em 1951 quando um soldado americano tentou suicidar-se, sem sucesso, com esta substância, continuaram os estudos para o seu uso como anticoagulante terapêutico o que aconteceu em 1954 quando a Warfarina foi aprovada para uso médico nos humanos, sendo o fármaco anticoagulante mais utilizado nos países anglo-saxões.

Apesar do seu uso, o mecanismo de ação foi um mistério até 1978 quando foi demonstrado que interferia no metabolismo da vitamina K a qual inativava no fígado através da inibição dum complexo enzimático (epóxido-redutase) evitando a carboxilação dos fatores da coagulação II, VII, IX e X; processo necessário para os converter em fatores biologicamente ativos.

A partir da descoberta da warfarina foram sintetizados outros produtos com capacidade para interferir no metabolismo da vitamina K como o acenocumarol, anticoagulante mais utilizado em países como Espanha e outros como o grupo das indandionas, menos utilizados pelo seu maior número de efeitos adversos.

A) ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

Os antagonistas da vitamina K são fármacos de uso complexo; com margem terapêutica muito estreita, que requerem monitorização regular para atingir e manter níveis razoáveis de segurança e eficácia e que apresentam múltiplas interações farmacológicas e com a dieta. Apesar dos esforços na melhor utilização de estes fármacos, na prática continuam a existir muitos problemas relacionados com o seu uso e continuam a estar implicados em grande número de internamentos hospitalares, urgências e complicações hemorrágicas, sendo por exemplo nos EEUU os fármacos mais frequentemente implicados em internamentos urgentes de idosos⁽¹²⁾.

Dentre os antagonistas da vitamina K, a varfarina tem sido o mais usado em Portugal.

A varfarina, após administração oral, é totalmente absorvida e na ausência de patologias, 99% se une a albumina plasmática. A varfarina livre é biologicamente ativa no fígado, local onde também é metabolizada por enzimas da família do citocromo p450. Se excreta através da bilis.

Como os outros cumarínicos impede que a vitamina k oxidada passe a forma reduzida através da inibição da enzima epóxido redutasa. Isto acaba por provocar a inibição da carboxilação dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K; fatores II, VII, IX e X .

O efeito anticoagulante apenas é observado 2 dias após a toma do fármaco, tempo necessário para a degradação dos fatores carboxilados presentes no plasma. Dito efeito pode ser revertido através da administração de vitamina K.

A farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina está influenciada por fatores ambientais e genéticos pelo que existe grande variação na sensibilidade entre os indivíduos.

Uma elevada sensibilidade ao fármaco pode estar associada a diversos fatores como a idade avançada, o peso baixo, concentração baixa de albumina plasmática, doenças hepáticas, insuficiência cardíaca, entre outros. A menor dose de varfarina requerida pelos doentes mais idosos pode estar relacionada com a diminuição da "clearance" do fármaco.

Numerosos medicamentos podem fazer interações com varfarina, aumentando ou diminuindo o seu efeito anticoagulante. Para além disso, a variação na ingestão de vitamina K também altera a resposta ao anticoagulante.

A dificuldade em encontrar a dose terapêutica para cada doente acarreta risco de episódios hemorrágicos ou de fenómenos tromboembólicos. Devido a grande diferença na sensibilidade ao anticoagulante entre os diferentes doentes, é necessário avaliar o estado de coagulação periodicamente para ajuste de dose. A monitorização é realizada pelo tempo de protrombina (TP) e o resultado é expresso pelo INR- forma de TP corrigido a padrões mundiais.

Na década de oitenta surgiram outras alternativas as já existentes no campo da anticoagulação, as heparinas de baixo peso molecular.

Em 1985 foi comercializada a primeira, a nadroparina e em 1987 a enoxaparina. Estas substâncias, de administração subcutânea realizam a sua função indiretamente através da antitrombina como a heparina tradicional mas tem menor união a proteínas pelo que o seu efeito anticoagulante é mais previsível permitindo o ajuste de dose consoante o peso sem necessidade de monitorização. Isto unido a uma vida média ligeiramente superior permitia a sua administração cada 12 ou 24 horas. Alguns inconvenientes importantes eram o seu efeito acumulativo na insuficiência renal e a sua implicação, embora com menos frequência que a heparina, na trombocitopenia imune.

Desde a descoberta do primeiro anticoagulante oral voltaram a passar mais de 60 anos até surgir outras alternativas de tratamento, como são os novos anticoagulantes orais. Estes fármacos apresentam início de ação precoce e um objetivo específico e direto, concretamente:

- inibição direta do fator X ativado-fator comum nas duas vias da coagulação e por tanto ponto chave na regulação do sistema hemostático. Pertencem a este grupo o Rivaroxabano e Apixabano.

- inibidores diretos da trombina- fator da via comum da coagulação e responsável da ativação do fibrinogénio. Neste grupo se encontra o Dabigatrano etexilate. Também apresentam esta função o Megaltran e Ximegaltran que foram retirados por apresentar toxicidade hepática.

Estes novos anticoagulantes possuem muitas das características do fármaco considerado ideal, que segundo Bounameaux⁽¹³⁾, deve cumprir as seguintes características:

- Administração oral, uma vez por dia
- Efetividade e eficácia para diminuir os eventos tromboembólicos
- Farmacocinética e farmacodinamia previsíveis
- Sem necessidade de monitorização rotineira de coagulação e contagem de plaquetas

- Baixa percentagem de eventos hemorrágicos e outras complicações
- ampla janela terapêutica
- Doses fixa, sem necessidade de ajuste
- Pouca interação com alimentos ou outros fármacos
- Efeito rápido
- Efeito reversível rapidamente. Antídoto
- Custo baixo

Os novos anticoagulantes são medicamentos para os quais ainda não existem antídotos e são de elevado custo para o doente e sistemas de saúde.

B) NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

São anticoagulantes diretos que atuam sobre fatores isolados da coagulação.

São fármacos de vida média curta, com dose diária fixa, efeito previsível pelo que não precisam controlos de coagulação e que não interferem com alimentos e apenas com alguns fármacos. Neste aspeto referir que os novos anticoagulantes orais são substratos da glicoproteína P (GP-P), um transportador que dificulta a absorção de determinadas substâncias pelo que os fármacos inibidores da GP-P (antimicóticos azólicos, inibidores das proteasas do HIV, eritromicina e claritromicina, amiodarona e quinidina) aumentam a absorção dos anticoagulantes causando aumento das concentrações plasmáticas e pelo contrário, os estimuladores da GP-P (Rifampicina, Erva de São João, Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital) diminuem a absorção e consequentemente a concentração plasmática.

B.1 ETEXILATO DE DABIGATRANO " PRADAXA":

Comercializado em Portugal em maio de 2010.

O etexilato de dabigatrano ⁽¹⁴⁾é um pró-fármaco, que após administração oral é rapidamente absorvido e transformado pelas esterasas no sangue e no fígado em Dabigatrano, o seu metabolito ativo. O Dabigatrano é um potente inibidor direto da trombina; a inibe de forma seletiva com uma afinidade muito elevada e inibe também a agregação plaquetária induzida por esta.

Tem biodisponibilidade baixa sendo a toma realizada 2 vezes por dia.

As doses usadas em clínica são de 110mg 2id e 150mg 2id

Apresenta início de ação rápido e efeito anticoagulante em cerca de 1 hora, atingindo o pico plasmático em 2 horas. A semivida é de 7-9 horas após dose única e de 12 até 17 horas após múltiplas doses do fármaco. É eliminado sem metabolizar principalmente por via renal- 80%

As concentrações máximas não se alteram de forma importante com a ingestão de alimentos mas o pico máximo de ação se atrasa de 2 a 4 horas.

Não se une às plaquetas pelo que não provoca trombocitopenia.

Dado não ser metabolizado através do citocromo P450, não interage com os alimentos e interage com menos medicamentos que os antagonistas da vitamina K.

Não precisa de determinações do INR e não provoca hepatotoxicidade.

Prolonga o tempo de tromboplastina (APTT) e tem um efeito mínimo no tempo de protrombina. O APTT tem sensibilidade limitada e não é adequado para uma quantificação precisa do efeito anticoagulante, especialmente em presença de elevadas concentrações plasmáticas de dabigatrano. Aumenta também o tempo de trombina diluído (dT_T) que se correlaciona à concentração plasmática do fármaco e aumenta o tempo de coagulação de ecarina (ECT) de modo dependente da dose. Sendo assim, estas duas provas são as mais recomendáveis para avaliar as concentrações.

Dabigatrano etexilate tem afinidade moderada pela Glicoproteína P (Gp-P) enquanto que esta afinidade desaparece com dabigatrano.

Está contraindicado na insuficiência renal grave, Hemorragia ativa significativa, Lesão orgânica com risco hemorrágico, Alteração da hemostasia e Doença hepática. Recomenda-se ajuste de dose (110mg 2id) em doentes com mais de 80 anos.

Respeito às interações com outros fármacos as recomendações são:

- Contraindicado : ketoconazol sistémico, itraconazol, ciclosporina, tacrolimus, dronedarona
- Evitar indutores da Glicoproteína-P
- Monitorização com amiodarona, quinidina e claritromicina
- Ajuste de doses (110mg 2id) nos doentes em tratamento com verapamil
- Precaução nos doentes tratados com antiagregantes plaquetários (aumento risco de hemorragia) e com AINEs de semivida longa

Não existe antídoto mas pode acelerar-se a eliminação do fármaco por diálise. O uso de agentes hemostáticos como concentrados de complexo protrombínico poderão também ser úteis.

B.2 RIVAROXABANO "XARELTO"

È um inibidor potente e seletivo do fator X da coagulação. Se une ao centro ativo do fator e o inibe de forma reversível e competitiva.

Inibe o fator Xa livre e o que está unido no complexo protrombinase. A ação inibitória do fator Xa é independente da presença de antitrombina

Não inibe outras serinas protéases relacionadas e não aparenta efeitos sobre as plaquetas. Além disso não tem reação cruzada com os anticorpos causadores de trombocitopenia imune das heparinas.

A diferença do dabigatran etexilato, rivaroxabano atua diretamente sem necessidade de uma biotransformação a partir do pro-fármaco para poder desenvolver a sua atividade anticoagulante.

As doses usadas em clínica são de 10 mg uma vez por dia ou 20mg uma vez por dia

È absorvido rapidamente por via oral e tem uma biodisponibilidade de 80%. A administração com os alimentos condiciona um atraso ligeiro na taxa de absorção, no entanto o perfil farmacocinético não é afetado por variações no pH gástrico.

O pico plasmático em dose única acontece as 2 horas e após múltiplas doses em 3-4 horas e a semivida é de 5-9 horas em adultos jovens e de 11-12 horas em idosos. Tem elevada fixação as proteínas plasmáticas (> 90%). Um terço do fármaco é excretado por via renal sem metabolizar e os dois terços restantes de forma inativa por via renal e por via digestiva a partes iguais.

Não há necessidade de monitorização dos parâmetros de coagulação. Prolonga o tempo de protrombina (TP) e em menor grau o tempo parcial de tromboplastina ativado (APTT).

È metabolizado através dos citocromos CYP 3A4 e CYP 212 e é também substrato para a glicoproteína P.

Está contraindicado na Hepatopatia associada a coagulopatia e risco hemorrágico incluídos doentes com cirrose com Child Pugh B e C e não está recomendado em doentes com Cl Cr <15ml/min.

Respeito as interações farmacológicas recomenda-se:

- Evitar dronedarona (falta de informação)
- Contraindicado/evitar inibidores potentes do CYP3A4 e da GP-P: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e ritonavir.
- Precaução com indutores potentes do CYP3A4 e da GP-P

- Precaução com AINE e antiagregantes plaquetários

Não existe antídoto, mas poderiam ser de utilidade fatores do complexo protrombínico.

B.3 APIXABANO "ELIQUIS"- Comercializado em Portugal em agosto de 2014

Inibidor potente, seletivo e reversível do fator Xa. Inibe o fator Xa livre e o unido no complexo protrombinase. De absorção via oral tem uma semivida entre 8 e 15 horas e biodisponibilidade de 50%. Cerca do 25% é excretado por via renal sendo o resto eliminado pelas fezes.

Provoca alterações semelhantes ao rivaroxabano nas provas de hemostasia.

Está contraindicado no sangrado ativo clinicamente significativo e hepatopatia associada a coagulopatia e risco alto de sangrado.

Recomenda-se evitar o uso concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 e da GP-P e precaução com indutores potentes do CYP3A4 e da G-P. Precaução também com AINE e AAS e evitar outros antiagregantes plaquetários.

Carece de antídoto mas também é possível que seja útil a administração de concentrados de complexo protrombínico.

1.3 FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS NO ENVELHECIMENTO

A) FIBRILAÇÃO AURICULAR

A Fibrilação auricular (FA) é uma arritmia caracterizada pela atividade desorganizada e rápida da aurícula o que origina uma falta de sincronia com a contração ventricular dificultando a sua capacidade de encher o ventrículo. Esta atividade descoordenada produz também certa estase sanguínea na aurícula esquerda e o seu apêndice provocando fluxos turbulentos que favorecem a formação de trombos.

A FA não valvular, considerada nos casos em que não existe estenose mitral reumática, prótese valvular cardíaca ou reparação valvular mitral, é a arritmia persistente mais frequente e a sua prevalência aumenta com a idade.

Calcula-se que cerca de 1 a 2% da população geral sofre de FA⁽¹⁵⁾, aumentando a sua frequência de <0,5% em indivíduos entre os 40-50 anos para 5-15% aos 80 anos.

Estima-se que a partir dos 50 anos, a incidência se duplica por cada década de vida.

Em 2010 estimou-se que quase 9 milhões de indivíduos na União Europeia sofriam de FA sendo projetado que este número duplicará nos próximos 50 anos⁽¹⁶⁾. O mesmo acontece nos Estados

Unidos onde cerca de 2.3 milhões apresentam FA estimando-se também que o número aumentará para 5.6 milhões em 2050⁽¹⁷⁾.

Porém, os números reais se desconhecem dado tratar-se duma patologia muitas vezes desconhecida por ser paroxística ou assintomática e por tanto subdiagnosticada.

O aumento da FA com a idade está justificado pelo próprio envelhecimento cardíaco que condiciona fibrose e esclerose do nodo sinusal mas também pela dilatação da aurícula esquerda secundária a valvulopatias, principalmente arteroesclerose aórtica, por calcificação e esclerose das mesmas⁽⁴⁾.

A FA constitui um problema por si mesma em termos de mortalidade e morbidade (incidência 3 vezes maior de insuficiência cardíaca), mas também pelas complicações que provoca, a mais importante o tromboembolismo sistémico, mais concretamente o AVC isquémico (AVCI), principal causa de morte por doença cardiovascular em Portugal⁽¹⁸⁾, mas também causa importante de incapacidade e dependência.

Os doentes com FA apresentam um risco 5 vezes superior de desenvolver um AVC e com maior gravidade comparativamente com indivíduos sem esta patologia, tornando esta arritmia uma das principais causas de AVC. Para além disso, os AVCI associados a FA são geralmente mais graves.

Apesar da extrema importância da FA, muitos doentes portadores desta patologia mantêm-se por diagnosticar e muitos outros embora diagnosticados, estão a ser tratados com antiagregantes ou incluso permanecem sem tratamento.

Por tudo o referido, diagnosticar a FA antes de aparecerem as primeiras complicações torna-se uma prioridade.

No estudo FAMA⁽¹⁹⁾, uma amostra da população portuguesa, apenas o 1,6% dos indivíduos afirmou ter sido diagnosticado de FA. Do total de diagnosticados, uma quarta parte não fazia qualquer terapêutica para esta arritmia e entre os medicados apenas pouco mais dum terço faziam anticoagulantes orais.

Para tomar a decisão de iniciar terapêutica antitrombótica é necessário avaliar o risco de AVC mas também o risco de hemorragia grave, especialmente hemorragia intracraniana, complicação mais temida do tratamento anticoagulante.

Estão descritas várias escalas para a valoração do risco tromboembólico dos doentes com FA; a mais simples é a CHADS₂, escala usada nos ensaios clínicos com os novos anticoagulantes orais. Considera-se o risco de AVC consoante a pontuação:

- Alto risco ≥ 2 pontos: recomendada anticoagulação
- Risco moderado 1 ponto: recomendada AAS ou anticoagulação (preferível anticoagulação)

- Baixo risco 0 pontos: nada ou AAS (preferível nada)

CHADS2	FATORES DE RISCO	PONTOS
C	Insuficiência cardíaca congestiva	1
H	Hipertensão arterial	1
A	Idade \geq 75 anos	1
D	Diabetes mellitus	1
S2	AVC, AIT ou tromboembolismo prévio	2

Legenda: AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório

Mas a escala CHADS2 têm as suas limitações e apenas tem valor preditivo para identificar doentes na categoria de alto risco, pelo que as guias da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam desde 2010^(20,21) o uso da escala CHA2DS2-VASC, escala mais completa e que inclui outros fatores de risco de AVC considerados clinicamente relevantes, pelo que torna-se especialmente útil nos doentes classificados no CHADS2 como de risco moderado baixo.

As últimas *Guidelines* Americanas⁽²²⁾ também recomendam o uso de este score em vez do CHADS2

CHA2DS2-VASc	FATORES DE RISCO	PONTOS
C	Insuficiência cardíaca ou disfunção Ventricular esquerda	1
H	Hipertensão arterial	1
A	Idade \geq 75 anos	2
D	Diabetes mellitus	1
S	AVC, AIT ou tromboembolismo prévio	2
V	Doença Vascular (Enfarte Agudo de Miocárdio, arteroesclerose aórtica ou arteriopatia periférica)	1
A	Idade 65-74 anos	1
Sc	Sexo feminino	1

Legenda: AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório

Recomendações de anticoagulação:

- Anticoagulação: CHA2DS2-VASc \geq 2

- AAS ou anticoagulação (preferível anticoagulação): CHA2DS2-VASc = 1

- Nenhum ou AAS (preferível nenhum): CHA2DS2-VASc = 0. Nenhum fator de risco

Por outro lado e para determinar o risco hemorrágico do doente anticoagulado, foram também validadas várias escalas. Uma delas é a HAS-BLED, escala simples considerada como orientadora, e que valoriza 7 parâmetros ou fatores de risco. Uma pontuação = ou $>$ 3 indica

alto risco de hemorragia. Nestes doentes recomenda-se precaução e revisões regulares bem como esforços no sentido de corrigir fatores de risco reversíveis.

ESCALA HAS-BLED

FATOR DE RISCO	PONTOS
Hipertensão	1
Insuficiência renal	1
Insuficiência hepática	1
Acidente Vascular Cerebral prévio	1
Hemorragia prévia ou predisposição hemorrágica	1
Labilidade do INR	1
Idade > 65 anos	1
Uso de AINEs ou antiplaquetários	1
Abuso de álcool	1

Legenda: AINEs: antiinflamatórios não esteroideios

Até há uns anos, o tratamento disponível da FA estava baseado na anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K ou então, na antiagregação plaquetária.

Num meta-análise de 29 ensaios clínicos com pacientes com FA, o tratamento com varfarina provocou uma redução do risco de AVC do 64% e o Acido Acetil Salicílico (AAS) de aproximadamente um 20% sendo a varfarina claramente mais eficaz (40%) comparada com AAS⁽²³⁾.

A dupla antiagregação com AAS e Clopidogrel aumenta a eficácia na redução do risco de AVC respeito a AAS em monoterapia mas a custa de aumentar também o risco hemorrágico.

Apesar destes resultados que mostram a superioridade da varfarina, os problemas associados ao seu uso e a dificuldade no controlo do INR, conduzem a que muitos doentes com indicação formal para anticoagulação não sejam medicados com varfarina.

Devido a este panorama pouco alentador surgem os novos anticoagulantes orais, dos quais já se encontram aprovados atualmente três para a prevenção do AVC em doentes com FA não valvular⁽²⁴⁾. Estes são:

- . Dabigatrano em dose habitual de 150mg 2id se ClCr \geq 30ml/min.
- . Rivaroxabano em dose de 20mg id com ClCr \geq 50ml/min
- . Apixabano em dose de 5mg 2id

Os principais ensaios realizados e que apoiam a utilização destes anticoagulantes em doentes com FA não valvular são o RE-LY (dabigatran) e o ROCKET AF (Rivaroxabano)⁽²⁵⁾.

Ensaio RE-LY⁽²⁶⁾

Estudo realizado para comparar a eficácia e segurança do dabigatran respeito a varfarina em doentes com fibrilação auricular não valvular. Comparou duas doses de dabigatran (150mg 2id ou 110mg 2id) com uma dose ajustada de varfarina para conseguir um INR de 2-3. Foram incluídos doentes com FA e pelo menos 1 dos fatores de risco de AVC segundo a escala CHADS2.

Foi um estudo prospetivo, multicéntrico, aleatório, duplo cego para os grupos de dabigatran e aberto para o grupo de varfarina e teve uma duração de 2 anos. Neste estudo participaram algo mais de 18000 doentes cuja média de idade foi de 71 anos, sendo o 64% do género masculino.

Os principais critérios de exclusão foram: Aclaramento de Creatinina (ClCr) <30ml/min, valvulopatia significativa, Ictus grave (6 meses antes) ou recente (14 dias), risco elevado de hemorragia, grávidas e doentes com enzimas hepáticas com valor 2 vezes superior ao limite superior da normalidade.

O objetivo da eficácia foi a incidência de ictus ou embolia sistémica.

Resultados:

Dabigatran em dose de 150mg 2id foi superior a varfarina na prevenção do AVC, com muito menor risco de hemorragias cerebrais, risco semelhante de hemorragias major mas com risco aumentado significativo de hemorragias gastrointestinais. Houve descenso na mortalidade vascular.

Dabigatran em dose de 110mg 2id não foi inferior a varfarina na prevenção de ictus, e apresentou um 20% menos de hemorragias major e também menor risco de hemorragia cerebral. Nesta dose o risco de hemorragia gastrointestinal foi sobreponível a varfarina.

Não houve diferenças na mortalidade total

As taxas de abandono foram mais elevadas com dabigatran respeito a varfarina .

No estudo observou-se maior número de doentes com síndrome coronário agudo no grupo do dabigatran mas estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Durante o estudo foram realizadas quase 2000 cardioversões elétricas eletivas. Analisada a taxa de complicações tromboembólicas que foi baixa nos 3 grupos concluiu-se que

dabigatrano em ambas as doses era igualmente eficaz e seguro que varfarina nos doentes que precisam de cardioversão elétrica eletiva.

No que respeita a segurança foi também realizada uma análise das complicações hemorrágicas consoante a idade. Comparado com varfarina os doentes com menos de 75 anos tiveram menos complicações hemorrágicas intra e extracranianas. Pela sua vez, os doentes com mais de 75 anos tiveram também menos hemorragias intracranianas embora mais hemorragias extracranianas, principalmente de origem gastrointestinal.

A exposição prévia a antagonista da vitamina k não influenciou nos benefícios de ambas as doses de dabigatrano comparadas com a varfarina.

No que diz respeito aos efeitos adversos mais relevantes, para além da hemorragia gastrointestinal referir a dispepsia que aconteceu no 11% dos casos no estudo RE-LY, com ambas as doses de dabigatrano.

Dado o dabigatrano ser um medicamento de eliminação renal e sabendo que com a idade existe uma alteração da função renal é recomendada precaução e vigilância na insuficiência renal e exclusão dos doentes que apresentam $ClCr < 30$ ml/min.

Foi objetivado que os doentes mais idosos (> 80 anos), com insuficiência renal moderada ou grave ou que apresentavam baixo peso (< 60 kg) e estavam medicados com dabigatrano tiveram maior taxa de sangrado major⁽²⁷⁾.

Baseado nos resultados do ensaio RE-LY, o dabigatrano foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e pela Agencia Europeia do medicamento (EMA) entre outras para a prevenção do AVC e embolias sistémicas.

Em Portugal está recomendada ajuste de dose para 110mg 2id em doentes com mais de 80 anos e doentes em tratamento com verapamil. A dose deverá ser selecionada individualmente nos seguintes grupos: Idade entre os 75 e 80 anos, compromisso renal moderado, doentes com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico e outros doentes com risco aumentado de hemorragia.

Ensaio ROCKET-AF ⁽²⁸⁾

Este estudo comparou rivaroxabano em doses de 20 mg/24h (15mg se $ClCr$ de 30-49ml/min) com varfarina -ajustada a INR de 2-3- em doentes com FA não valvular.

Estudo multicêntrico, aleatório, duplo cego, foi realizado com pouco mais de 14.000 doentes com FA não valvular e risco moderado-alto de AVC (escala CHADS2 ≥ 2) sendo que um 90% tinha pontuação CHADS2 ≥ 3 e cerca da metade, antecedentes de AVC ou AIT prévios.

A média de idade dos doentes foi de 73 anos e o 60% eram do género masculino.

Os principais critérios de exclusão foram: valvulopatia significativa, risco alto de hemorragia, AVC grave (6 meses antes) ou recente (14 dias), ClCr <30ml/min, doença hepática significativa e gravidez.

Resultados:

Respeito a eficácia, rivaroxabano demonstrou não ser inferior a varfarina na prevenção de AVC ou embolia sistémica nos doentes de alto risco com FA não valvular mas não foi superior. Não houve redução nas taxas de mortalidade ou AVC isquémico mas o risco de AVC hemorrágico e hemorragia intracraniana foi significativamente inferior com rivaroxabano.

No que respeita a segurança, não houve diferenças no risco de sangrado major e não major clinicamente relevante (14,9% com rivaroxabano frente a 14,5% com varfarina). Com rivaroxabano houve um descenso significativo de hemorragias mortais embora um aumento nas hemorragias gastrointestinais e que precisaram transfusão.

A taxa de abandono foi também ligeiramente superior com rivaroxabano que com varfarina.

Quer a FDA quer a EMEA aprovaram o uso de rivaroxabano na prevenção de AVC na FA não valvular.

As conclusões respeito ao Apixabano estão baseadas no Ensaio ARISTOTLE⁽²⁹⁾, realizado com 18.201 doentes com FA não valvular e pelo menos 1 fator de risco no CHADS2. Comparou apixabano em doses 5mg/12h ou 2,5mg/12h com varfarina ajustada a INR de 2-3. Os resultados mostraram que apixabano não foi inferior a varfarina na prevenção de AVC ou embolia sistémica em doente com FA não valvular e com CHADS2 médio de 2,1 e até mostrou ser superior. O risco de sangrado major foi inferior com apixabano, bem como o risco de morte por qualquer causa. A taxa de hemorragias intracranianas também foi inferior no grupo do apixabano. Não houve diferenças significativas respeito as hemorragias gastrointestinais.

Os novos anticoagulantes orais provados até agora nos ensaios clínicos mostraram não inferioridade respeito a varfarina e maior segurança dado limitar sempre o número de hemorragias intracranianas, motivo pelo que nas principais guias de tratamento da FA estão recomendados sobre os antagonistas da vitamina k nos doentes com FA não valvular.

Dado não ser possível concluir qual será o melhor novo anticoagulante oral uma vez que não existem ensaios comparativos diretos entre eles, os parâmetros a considerar na escolha de um ou outro poderão ser as características de cada doente, a tolerabilidade do fármaco e o custo. Neste sentido, estão publicados alguns dados acerca da relação custo-benefício do dabigatrano e rivaroxabano, parecendo serem rentáveis^(30,31).

B) TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Os trombos venosos estão compostos por fibrina e células sanguíneas, principalmente plaquetas, que se depositam na superfície dos vasos podendo ocasionar a obstrução ou ruptura dos mesmos ou a sua deslocação para outro local provocando o tromboembolismo. Sendo assim, a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) são consideradas atualmente expressões da mesma doença, o tromboembolismo venoso (TEV).

Apesar dos avanços na prevenção, o TEV continua a ser um importante problema de saúde pública, quer pela sua elevada incidência, quer pelas consequências em termos que provoca. Mas também constitui uma causa de morte frequentemente evitável.

O TEP agudo é a apresentação clínica mais grave do TEV. Clinicamente pode passar despercebido sendo em alguns casos a primeira apresentação da doença a morte súbita. Dado que as manifestações são variáveis e por vezes pouco específicas, principalmente nos doentes idosos, é essencial haver um alto grau de suspeita clínica para estabelecer atempadamente o seu diagnóstico e tratamento. Deste modo, muitos dos óbitos decorrentes do TEP agudo poderiam ser evitados.

A incidência de tromboembolismo venoso apresenta números variáveis mas se calcula uma incidência anual de cerca de 100 a 200 casos x 100.000 pessoas. No Reino Unido em 2005 estimou-se que 25000 pessoas morrem no hospital por sofrer TEV, incluindo doentes internados para receber atenção médica ou cirúrgica. Apesar das medidas profiláticas do TEV em doentes internados estar amplamente divulgadas, um estudo realizado no Reino Unido sugeriu que 71% dos doentes considerados de risco moderado/alto de desenvolver TVP não recebeu qualquer profilaxia para o TEV⁽³²⁾. Noutro estudo epidemiológico, foram estimadas cerca de 317000 mortes por TEV em 6 países da União Europeia (população total de 454.4 milhões) em 2004. De todos os casos apenas em 7% dos doentes que morreram cedo tinha sido diagnosticada a TEP antes de morrer; 34% apresentaram TEP fatal súbita e 59% de doentes não foram diagnosticados em vida⁽³³⁾.

Em estudos publicados nos Estados Unidos⁽³⁴⁾, calcula-se uma incidência de TEV de 1 por 1000, com uma prevalência de cerca de 200.000 novos casos por ano. Deles o 30% morre nos primeiros 30 dias, muitos por morte súbita atribuída a TEP. O 30% dos que sobrevivem sofre um novo episódio de TEV.

Os fatores que favorecem a formação de trombos, descritos inicialmente por Virchow compreendem a estase sanguínea, as alterações na parede vascular e um estado de hipercoagulabilidade. Dito isto, é evidente que a idade constitui um fator de risco importante para a formação de trombos sendo o TEV predominantemente uma doença do idoso. Como já foi referido, com o envelhecimento acontecem lesões degenerativas vasculares, aumenta a estase sanguínea e se altera o sistema hemostático por haver maior tendência para a formação de fibrina e diminuição da sua destruição.

A incidência de TEV aumenta exponencialmente com a idade, quer nas mulheres quer nos homens, estimando-se que acima dos 40 anos de idade o risco duplica por cada década de vida. Cerca do 60% dos eventos tromboembólicos venosos acontecem em doentes com mais de 70 anos. Por outro lado a idade também aumenta o risco de acontecer eventos tromboembólicos recorrentes.

Mas para além da idade existem outras circunstâncias, quer médicas quer cirúrgicas que podem também favorecer a formação de trombos no sistema venoso. Ditas circunstâncias ou fatores de risco são aditivos pelo que quantos mais fatores estiverem presentes num mesmo doente, mais probabilidade apresenta de sofrer tromboembolismo.

Algumas das condições de risco de TEV mais relevantes nos idosos são: imobilização prolongada, doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, neoplasias, doenças mieloproliferativas, doença inflamatória intestinal ativa, síndrome nefrótica, infeções agudas, vasculites, diabetes e estados de trombofilia.

Por outro lado, a cirurgia é um dos fatores de risco de complicação tromboembólica melhor determinados, sendo consideradas a cirurgia ortopédica (principalmente de anca e joelho) e os politraumatizados de alto risco, bem como as cirurgias major. Concretamente, nas cirurgias ortopédicas referidas, que atingem principalmente os idosos, é imprescindível realizar medidas de prevenção.

Até há uns anos, o tratamento do TEV consistia na administração de anticoagulante parenteral (heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular) durante pelo menos 5 dias sobreposta com antagonista da vitamina K que seria continuado pelo menos durante 3 meses sendo ponderado posteriormente, consoante a causa e o doente, a necessidade de continuação de tratamento por mais tempo ou mesmo indefinido. A necessidade de terapêutica parenteral e posterior monitorização frequente do doente anticoagulado foram motivo para a procura de outros anticoagulantes orais.

Nos últimos anos desenvolveram-se estudos^(35,36) com 4 novos anticoagulantes orais (Dabigatran, Rivaroxabano, Apixabano e Edoxabano) que mostraram ser tão seguros e efetivos para o tratamento do TEV como as terapêuticas convencionais pelo que nas últimas *guidelines* europeias para o tratamento agudo do TEV já está contemplado o seu uso com o mesmo grau de recomendação que os antagonistas da vitamina K exceto na insuficiência renal grave^(37,38). Pode-se iniciar anticoagulação oral diretamente com rivaroxabano e apixabano e recomendam tratamento inicial com anticoagulação parenteral durante aproximadamente 5-10 dias antes do início com dabigatran e edoxabano. Não está referida preferência por nenhum dos NACO dado não haver estudos comparativos entre eles. As doses recomendadas são:

- Rivaroxabano: 15mg 2id durante 3 semanas seguido de 20mgid

- Dabigatran: 150mg 2id ou 110mg 2id para maiores de 80 anos ou doentes em tratamento com verapamil.

- Apixabano 10mg 2id durante 1 semana seguido de 5mg 2id

- Edoxabano - ainda sujeito a revisão de uso na União Europeia

Os ensaios clínicos que validam estas recomendações são os seguintes:

RIVAROXABANO

-->TEV AGUDO

Ensaio EINSTEIN DVT

Estudo realizado com mais de 3400 doentes para avaliar a eficácia e segurança de rivaroxabano em doentes com TVP aguda sem EP.

Foi um estudo aberto e randomizado que comparou rivaroxabano com terapêutica com enoxaparina seguida de Antagonista da vitamina K.

A dose usada de rivaroxabano foi de 15mg 2id durante 21 dias seguido de 20mgid. A maioria dos doentes foi tratada durante 6 a 12 meses

De referir que neste estudo, o 12-13% dos doentes tinham mais de 75 anos.

Foram excluídos doentes com ClCr <30ml/min, com doença hepática significativa ou HTA grave. Também foram excluídos doentes em uso de inibidores e indutores do citocromo P450.

No que respeita a função renal, referir também que de todos os doentes do estudo, apenas 7-8% apresentavam valores de ClCr entre 30 e 50 ml/min. Enquanto no estudo ROCKET-AF os doentes com estes valores de ClCr receberam dose reduzida de rivaroxabano- 15mg id- todos os doentes do estudo Einstein-DVT receberam a mesma dose de 20mg id.

A eficácia primária foi avaliada pelo TEV recorrente, incluída TEP fatal e a principal medida de segurança foi hemorragia major ou hemorragia não major clinicamente relevante.

Os resultados mostraram que rivaroxabano foi tão efetivo como a terapia standard na prevenção de TEV com semelhante segurança.

Não houve aumento no risco de eventos vasculares, alterações da função hepática ou suspensão do tratamento comparado com a terapia standard.

EINSTEIN- PE⁽³⁹⁾

Estudo semelhante ao anterior realizado com 4832 doentes com Embolia Pulmonar aguda com ou sem TVP. A maioria dos doentes foi tratada também durante 6 a 12 meses.

A dose de rivaroxabano foi a mesma; 15mg 2id durante 21 dias seguido de 20 mg id.

Cerca de 24-25% dos doentes apresentavam TEP extensa, definida como envolvimento de múltiplos lobos e mais de 25% de vascularidade pulmonar afetada.

Resultados:

Não houve diferenças na eficácia ao fim dos primeiros 21 dias de tratamento. Rivaroxabano mostrou ser tão efetivo e seguro como a terapêutica tradicional na prevenção de TEV recorrente e mostrou uma redução estatisticamente significativa de hemorragias major .

Não houve diferenças entre os dois grupos no que diz respeito aos parâmetros da função hepática, eventos coronários ou abandono prematuro da droga

Um análises comum dos 2 ensaios verificou a não inferioridade de rivaroxabano comparada com antagonista da vitamina k. Este análises mostrou também redução estatisticamente significativa de hemorragia major nos doentes tratados com rivaroxabano.

-->TRATAMENTO PROLONGADO DE TEV

Ensaio EINSTEIN EXT

Estudo duplo cego no qual doentes com TVP e/ou TEP que tinham sido tratados pelo menos 6 meses com antagonistas da vitamina K ou com rivaroxabano, continuaram tratamento com rivaroxabano 20mgid ou com placebo.

A medida de eficácia foi a mesma que nos ensaios anteriores mas a de segurança foi apenas a hemorragia major.

Rivaroxabano diminuiu a frequência de TEV recorrente num 82%, com aumento não significativo de hemorragia major.

Não houve grandes diferenças no que respeita ao abandono de terapêutica, eventos vasculares ou alterações da função hepática.

DABIGATRANO

-->TEV AGUDO

Ensaio RECOVER⁽⁴⁰⁾

Estudo randomizado, duplo cego, realizado com 2539 doentes e que comparou dabigatrano com Heparina seguida de varfarina em doentes com TVP e/ou TEP aguda sintomática.

Do total de doentes, apenas 21% apresentavam TEP aguda e 9,6% de doentes TEP com TVP

A dose usada de dabigatrano foi de 150mg 2id e o estudo teve uma duração de 6 meses.

Todos os doentes foram tratados inicialmente com enoxaparina durante uma média de 10 dias antes de iniciar dabigatrano.

Foram excluídos doentes com instabilidade hemodinâmica ou que precisavam trombólise, doentes com doença cardiovascular instável recente, com função hepática alterada e doentes com ClCr <30ml/min.

A eficácia foi definida em termos de TEV recorrente ou TEP mortal nos 6 meses.

A principal medida de segurança foi a hemorragia major, embora também foram avaliados outros eventos hemorrágicos, síndrome coronário agudo, outros efeitos adversos e resultados da função hepática.

Resultados:

Dabigatrano foi tão efetivo e seguro como a terapia tradicional na redução na prevenção de recorrências de TEV. Houve no entanto maior tendência a hemorragia gastrointestinal com dabigatrano.

Verificou-se também maior número de doentes que suspenderam o fármaco por efeitos adversos sendo o mais comum a dispepsia.

Não houve grandes diferenças na frequência de eventos coronários agudos nem nas provas de função hepática.

O estudo RECOVER II no qual participaram 2589 doentes, foi de desenho semelhante ao RECOVER I. Como no estudo original, não houve diferenças entre dabigatrano e varfarina em termos de eficácia e segurança.

Um análises englobando os dois ensaios não mostrou diferenças em termos de eficácia nem de segurança. Mas dabigatrano foi associado com menos hemorragias major ou não major clinicamente relevantes.

--> TRATAMENTO PROLONGADO DE TEV

Dois estudos duplo cego compararam dabigatrano em dose de 150mg 2id com varfarina (estudo RE-MEDY- com 2866 doentes) ou placebo (estudo RESONATE com 1353 doentes) em doentes que completaram pelo menos 3 meses de tratamento para TEV com anticoagulante standard ou com dabigatrano.

A eficácia primária foi medida pela aparição de TEV recorrente sendo que no estudo RESONATE foi incluída também a morte inexplicável. A medida de segurança foi a hemorragia major.

Os resultados mostraram que Dabigatrano foi tão efetivo como varfarina e superior ao placebo (redução do risco de 92%). Houve tendência a menos hemorragias major com dabigatrano

respeito a varfarina. Comparado com placebo houve mais eventos hemorrágicos clinicamente relevantes com dabigatrano sem diferenças em hemorragias major.

Os estudos realizados com dabigatrano e rivaroxabano no tratamento do TEV são pouco extrapoláveis à população geriátrica uma vez que quer nos estudos RECOVER quer nos EINSTEIN a idade média dos doentes foi de 55 anos. No sentido de avaliar os resultados nas populações consideradas mais frágeis que participaram nestes estudos como os doentes mais idosos mas também doentes com insuficiência renal e com baixo peso foram analisados resultados para estes subgrupos específicos.

A análise dos estudos Einstein não revelou alterações no que respeita a eficácia neste grupo de doentes que incluía os maiores de 75 anos, doentes com ClCr de 30 a 49ml/min e doentes com peso igual ou inferior a 50 kg. Como esperado, a frequência de TEV recorrente foi maior no grupo comparado com os não considerados frágeis, mas não houve diferenças significativas entre os grupos tratados. Sim houve diferença estatisticamente significativa respeito a segurança (hemorragia major) a favor de rivaroxabano comparado com antagonista da vitamina k.

Dos estudos Recover foi obtido um subgrupo que incluía também doentes com mais de 75 anos, doentes com ClCr <80ml/min e doentes com menos de 50 kg. Dabigatrano mostrou eficácia semelhante comparado com varfarina. O risco de hemorragia esteve influenciado pela idade, sendo que no grupo que recebeu dabigatrano, os doentes com mais de 85 anos tiveram maior risco de eventos hemorrágicos que os mais jovens, comparado com os que receberam varfarina.

APIXABANO

O estudo **AMPLIFY** realizado com mais de 5000 doentes com TVP e/ou TEP comparou apixabano com enoxaparina seguida de varfarina. A dose de apixabano foi de 10mg 2id durante 7 dias seguido de 5mg 2id por 6 meses.

Apixabano mostrou ser tão efetivo como terapêutica standard com diminuição significativa de hemorragias major.

1.4 CONSULTA DE NOVOS ANTITROMBÓTICOS

Com o surgir dos novos anticoagulantes orais, foi criada em 2011 no Centro Hospitalar Cova da Beira a Consulta de Novos Antitrombóticos; uma das primeiras consultas com estas características a funcionar em Portugal.

Nesta consulta são acompanhados a maioria dos doentes residentes na Cova da Beira em tratamento com novos anticoagulantes orais, nomeadamente Dabigatrano (Pradaxa), Rivaroxabano (Xarelto) e desde há alguns meses também Apixabano (Eliquis), comercializado em agosto de 2014 em Portugal.

A consulta de novos antitrombóticos que decorre todos os dias da semana conta na atualidade com mais de 800 doentes.

Na consulta, que está integrada no Serviço de Imunohemoterapia trabalham três médicos, um deles o Diretor do Serviço e principal responsável pela consulta, Dr. Jorge Martinez e oito enfermeiras.

Os doentes são avaliados por regra geral cada 2 ou 4 meses, dependendo do doente e o próprio anticoagulante em uso. A regularidade das consultas tem como objetivo principal reforçar e garantir a adesão terapêutica.

Na primeira consulta é registada a patologia para a qual é usada anticoagulação, bem como as comorbilidades do doente e terapêutica em curso. É realizada analítica da função renal e hepática. Reforça-se também a importância do cumprimento terapêutico.

Nas consultas subsequentes é registada toda a informação que exista de novo, incluídos medicamentos novos em curso, patologias de novo, internamentos, cumprimento terapêutico, sintomas adversos e/ou eventos hemorrágicos. Após realização de creatinina capilar é calculado o aclaramento de creatinina de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault. Consoante resultado agenda-se a próxima consulta.

Para aqueles doentes que não podem recorrer à consulta por motivos de incapacidade ou dependência existe o apoio de enfermagem a domicílio. Nesses doentes a enfermeira realiza a creatinina capilar e comunica o valor via telefónica ao médico de serviço que após cálculo da *clearance* agenda a próxima visita.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral:

Estudar o uso de anticoagulantes orais em idosos internados em um Serviço de Medicina

Objetivos específicos:

Em idosos fazendo uso de anticoagulantes orais em um Serviço de Medicina:

- a) Conhecer o número de doentes com mais de 65 anos internados no Serviço de Medicina que foram medicados com anticoagulantes orais e determinar a taxa total de prescrição de anticoagulantes orais.
- b) Identificar quais os anticoagulantes orais mais prescritos e determinar a taxa de prescrição inicial dos Antagonistas da vitamina K e novos anticoagulantes orais.
- c) Estudar a distribuição por sexo e idade dos idosos que fizeram uso de novos anticoagulantes orais e dos que iniciaram antagonistas da vitamina K durante internamento.
- d) Identificar as patologias que motivaram a terapêutica com os novos anticoagulantes e o início de antagonistas da vitamina K.
- e) Identificar as principais complicações do uso dos Novos anticoagulantes orais.
- f) Determinar a mortalidade diretamente relacionada com o uso de Novos anticoagulantes orais e com antagonista da vitamina K.
- g) Identificar as causas de suspensão dos Novos anticoagulantes orais.
- h) Determinar a taxa de adesão à Consulta de Novos antitrombóticos e Consulta de Coagulação.
- i) Em doentes que iniciaram antagonistas da vitamina k identificar as principais complicações de uso.
- j) Identificar as causas de suspensão de antagonista da vitamina k nos doentes que iniciaram dito tratamento e os motivos.

3. MATERIAL E MÉTODO

Tipo de estudo : estudo epidemiológico descritivo observacional.

Período de estudo: 01 de Janeiro de 2013 a 31 de Março de 2015

População alvo: Idosos que fazem uso de anticoagulantes orais

Tipo de amostragem: não probabilística

Amostragem:

Todos os idosos internados nos Serviços de Medicina Interna I e II do Hospital Pêro da Covilhã que começaram antagonistas da vitamina K e os idosos que já faziam e/ ou iniciaram novos anticoagulantes orais no período de 2 anos (2013 -2014).

Critérios de inclusão:

Idosos que já faziam uso de novos anticoagulantes orais e os idosos que iniciaram terapêutica pela 1ª vez com novos anticoagulantes orais e Antagonistas da Vitamina K.

Variáveis analisados:

Sexo, idade, anticoagulantes utilizados, patologias associadas ao uso de anticoagulantes orais, complicações do uso de novos anticoagulantes orais, mortalidade, adesão a consulta.

Fonte dos dados:

. Gabinete de Estudos de Planeamento e Formação (GEPI): forneceu os dados gerais (número, género e idade de doentes com mais de 65 anos internados nos serviços de Medicina Interna I e II no período de 1 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2014).

. Farmácia do Hospital Pêro da Covilhã. Dados: forneceu o número de processo clínico, nome do doente, data de prescrição, nome do medicamento e dose utilizada.

. Serviço de Informática do Hospital Pêro da Covilhã. Forneceu o número de processo dos doentes com mais de 65 anos que iniciaram pela primeira vez, durante o período de estudo, terapêutica com Varfarina.

. Notas de admissão no serviço de urgência e internamento de medicina.

. Relatórios de alta e as notas dos óbitos.

. Diários clínicos da Consulta de Novos Antitrombóticos e da Consulta de Coagulação.

4. RESULTADOS

4.1. DADOS GERAIS

Durante os anos de 2013 e 2014 estiveram internados no Serviço de Medicina Interna I e II do Hospital Pêro da Covilhã 3008 doentes com mais de 65 anos. Destes, 427 (14,19%) fizeram uso de Anticoagulantes Oraís (ACO), correspondendo a uma taxa de prescrição total de 142/10000 doentes. A taxa de prescrição de antagonistas da vitamina K foi 122,7/10000 doentes e de 19,3/10000 doentes para os Novos anticoagulantes orais (NACO).

Dos 427 doentes (figura 1), 369 (86,42%) fizeram uso de antagonistas da vitamina K e 58 (13,58%) usaram os NACO.

A varfarina foi prescrita em 366 (99,18%) dos doentes que faziam uso de antagonistas da vitamina K. O dabigatrano foi prescrito em 37 doentes (63,79%) e o rivaroxabano em 21 (36,21%) dos doentes que fizeram uso dos NACO.

A prescrição inicial de ACO foi realizada em 64 doentes (14,99%), correspondendo a uma taxa de prescrição de 24,2/10000 doentes. Os antagonistas da vitamina K foram prescritos em 47 (73,44%) e os NACO foram prescritos em 17 (26,56%) doentes. A taxa de prescrição inicial dos antagonistas da vitamina K foi de 17,8/10000 doentes e de 6,4/10000 doentes para os NACO.

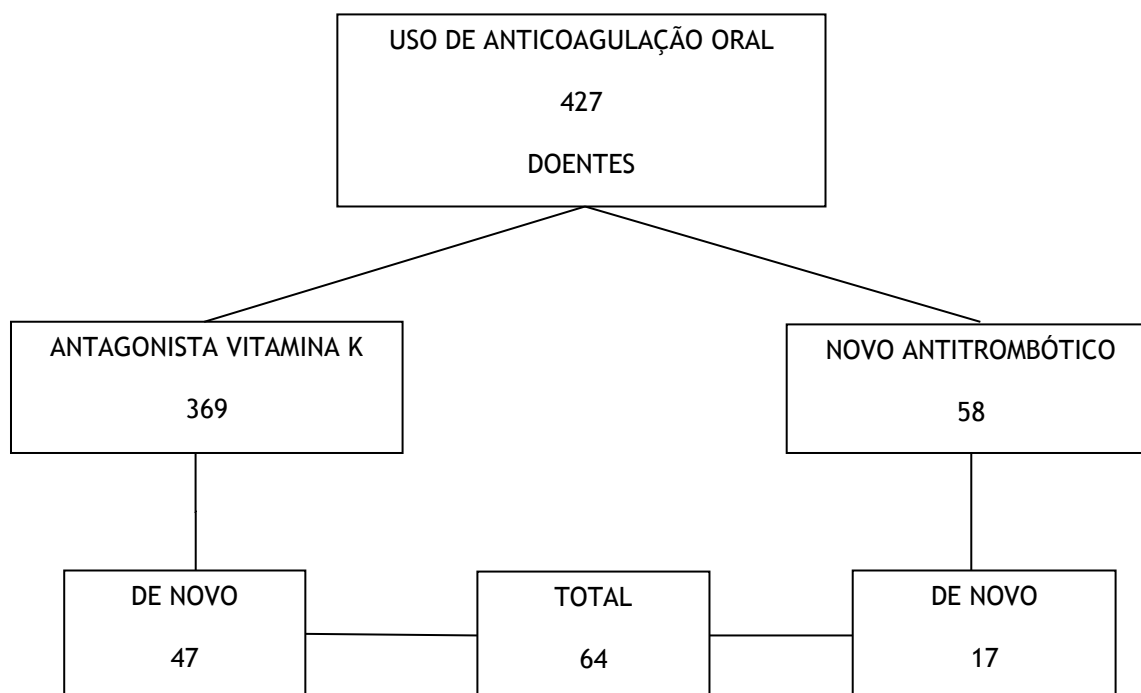


Figura 1. Distribuição dos 427 doentes em uso de anticoagulação oral nos Serviços de Medicina Interna do Hospital Pêro da Covilhã, no período de janeiro 2013 a dezembro 2014

Todos os doentes, que foram medicados pela primeira vez com antagonistas da vitamina K receberam a varfarina. Para os 17 doentes que iniciaram pela primeira vez os NACO, o dabigatrano foi prescrito em 5 (29,41%) e o rivaroxabano em 12 (70,59%) doentes.

Dos 41 doentes que estavam medicados previamente com NACO, 32 (78,05%) faziam dabigatrano e 9 (21,95%) rivaroxabano.

4.2. DOENTES MEDICADOS COM NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Dos 58 doentes que fizeram uso dos NACO, 33 (56,89%) eram do género feminino e 25 (42,37%) do género masculino. A média de idade e desvio padrão respetivamente foi de 81,40+-6,94 anos. Nos homens foi de 80,6 anos e nas mulheres de 81,64 anos. A maioria dos doentes pertencia a faixa etária dos 75-84 anos (Gráfico 1). O doente com mais idade tinha 98 anos. A idade mínima foi de 67 anos. Ressalta-se que 7 (12,07%) doentes tinham 90 ou mais anos.

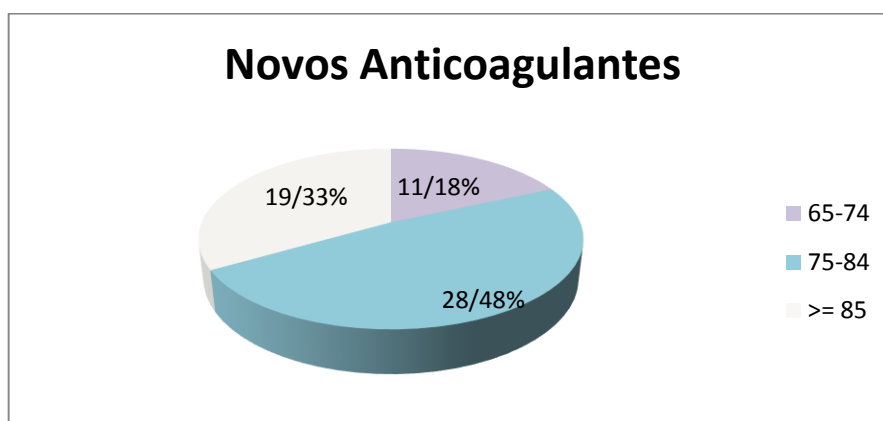


Gráfico 1. Distribuição por faixa etária dos 58 doentes que fizeram uso de novos anticoagulantes orais internados em serviços de medicina do Hospital Pero da Covilhã em 2013 a 2014.

A/ Patologias

A fibrilhação auricular foi a patologia responsável por 90% (52 doentes) das prescrições dos NACO (gráfico 2).

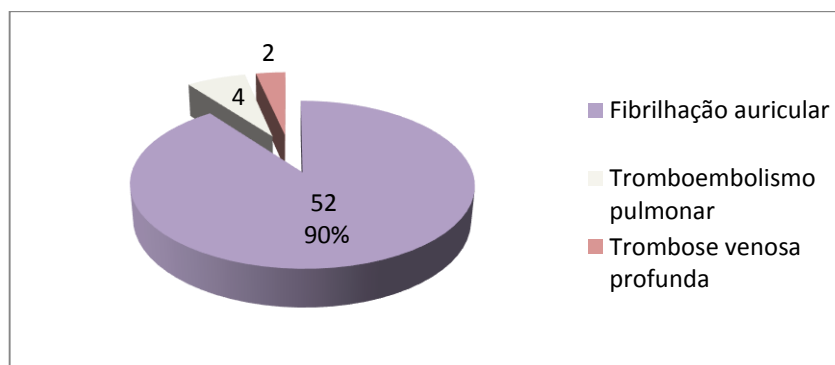


Gráfico 2. Patologias apresentadas por 58 doentes que fizeram uso de novos anticoagulantes orais internados nos serviços de medicina do Hospital Pero da Covilhã em 2013 a 2014.

Dos 17 doentes que iniciaram NACO, 12 doentes (70,59%) apresentavam fibrilação auricular, 4 (23,53%) tromboembolismo pulmonar e apenas 1 doente (5,88%) apresentava trombose venosa profunda. O rivaroxabano foi prescrito em 12 (70,59%) dos doentes e o dabigatrano em 5 (29,41%).

Dos 41 doentes admitidos nos serviços de medicina que já faziam uso dos NACO, a fibrilação auricular estava presente em 40 doentes (97,56%) e a trombose venosa profunda foi referida em apenas 1 doente. Cerca de 32 (78,05%) doentes faziam uso de dabigatrano e 9 (21,95%) de rivaroxabano.

B/ Complicações

Em relação as complicações observadas nos doentes que já faziam uso dos NACO, foi observado que 2 (4,89%) doentes (em uso de dabigatrano) foram admitidos por hemorragia digestiva baixa, provável complicação do uso dos NACO. Apenas uma doente, durante o internamento por pneumonia, apresentou retorragias e melenas tendo sido necessária transfusão de Concentrado eritrocitário e proteínas coagulantes. Estava medicada com dabigatrano passando posteriormente para rivaroxabano. Os restantes doentes não apresentaram clínica de hemorragia nem anemia de novo ou agravamento de anemia crónica.

Foi observado que 3 (7,32%) doentes dos que já faziam uso de NACO foram admitidos por Acidente Vascular Isquémico Transitório (2 doentes) e Acidente Vascular Cerebral Isquémico (1 doente).

C/ Mortalidade Hospitalar

Um total de seis doentes (2 do género feminino e 4 do género masculino) faleceram durante o primeiro internamento; 2 doentes tinham iniciado NACO pela primeira vez (1 dabigatrano e 1 rivaroxabano) e 4 doentes já faziam previamente (1 rivaroxabano e 3 dabigatrano), sendo a taxa de mortalidade neste grupo de 10,34%. A média de idade e desvio padrão dos doentes falecidos foi de 80,66+- 9,11 anos. Não se constatou qualquer episódio hemorrágico na totalidade dos doentes ou anemia de novo/agravamento de anemia crónica.

D/ Seguimento Pós-alta

Dos 52 doentes em tratamento com NACO que tiveram alta, 3 doentes não fizeram parte do seguimento por passarem a ser seguidos em outras Consultas de Coagulação.

Dos 49 doentes restantes foi feito seguimento em consulta de novos antitrombóticos durante um período de 27 meses (até 31 de março de 2015). Neste período, 5 doentes não compareceram as consultas de seguimento. Um doente teve alta da consulta no final do período de seguimento, por mudança de domicílio.

A taxa de adesão à consulta foi de 89,8%.

Dependendo do doente e do anticoagulante usado, as consultas decorreram no mínimo cada 2 meses e no máximo cada 4 meses.

No período de seguimento faleceram 12 doentes, sendo a taxa de mortalidade neste grupo de 27,91%. Foi possível identificar a causa de morte em 11 doentes. Destes, 4 estavam medicados com rivaroxabano e 7 com dabigatrano. Seis doentes eram do género feminino e 5 do género masculino. A média de idade e desvio padrão foi de 85,92±6,81 anos. O mais idoso era do género feminino e tinha 92 anos.

A Hemorragia digestiva foi a causa de morte em 2 doentes. A taxa de mortalidade por esta causa foi de 4,65% e a proporção de óbitos por Hemorragia digestiva foi de 18,2%.

Não foram registados outros eventos hemorrágicos para além dos dois doentes que vieram a falecer.

A taxa total de eventos hemorrágicos nos doentes medicados com NACO foi de 8,62/100.

E/ Suspensão de terapêutica

No período de estudo, do total de doentes medicados com novos anticoagulantes orais, houve suspensão de terapêutica em 2 doentes.

- Doente do género feminino, de 94 anos, em tratamento com rivaroxabano por TVP iniciou terapêutica com varfarina por apresentar Insuficiência Renal.

- Doente do género masculino, de 81 anos. Substituído dabigatrano por rivaroxabano por agravamento de doença renal crónica (ClCr-29ml/min). Posteriormente e por maior agravamento da doença renal (ClCr <15ml/min) foi substituído rivaroxabano por AAS.

4.3 DOENTES QUE INICIARAM ANTAGONISTA DA VITAMINA K

O número de doentes que iniciaram terapêutica com antagonista da vitamina K-varfarina- foi de 47 dos quais 23 (48,94%) eram do género masculino e 24 (51,06%) doentes do género feminino. A média de idade e desvio padrão respetivamente foi de 81,40± 7,64 anos, sendo

de 79,86 anos para o género masculino e de 82,87 anos para o feminino. Quatro dos doentes tinham 90 ou mais anos. O doente mais idoso era mulher e tinha 94 anos; o mais jovem era homem e tinha 66 anos. Por faixa etária o grupo mais numeroso foi o dos 85 ou mais anos (45%) (gráfico 3).

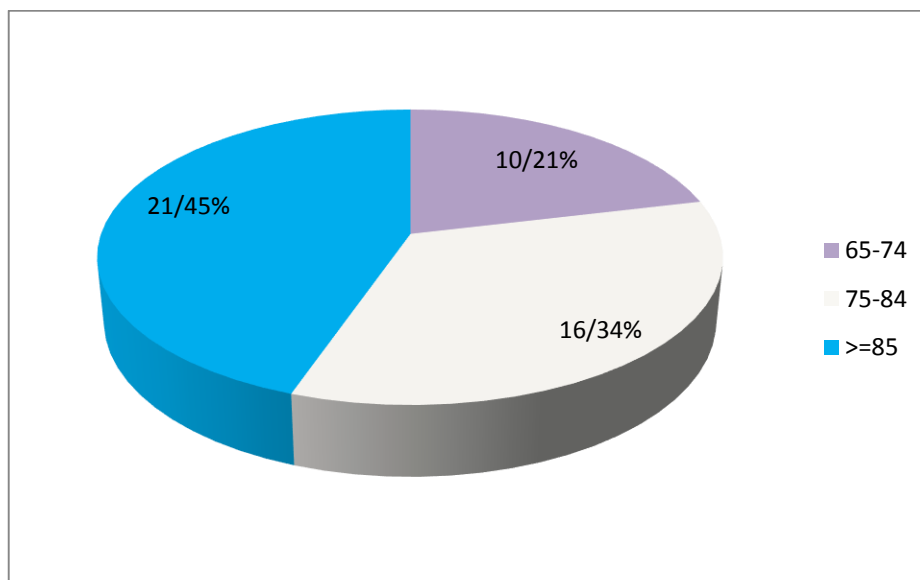


Gráfico 3: Distribuição por faixa etária dos 47 doentes que fizeram uso de antagonista da vitamina k internados nos serviços de medicina do Hospital Pero da Covilhã em 2013 a 2014.

A/ Patologias

As principais patologias que motivaram o início de Varfarina foram a Fibrilação auricular em 25 (53,19%) doentes, o Tromboembolismo pulmonar em 20 (42,55%) doentes, e a Trombose venosa profunda em 2 (4,26%) doentes.

B/ Mortalidade

Dos 47 doentes em tratamento com varfarina, 13 faleceram durante o período de estudo (5 do género masculino e 8 do feminino). A média de idade e desvio padrão dos doentes falecidos foi de 80,92+-8,06 anos, sendo de 80 anos nos homens e 81,5 anos nas mulheres.

Três doentes (2 mulheres e 1 homem) faleceram durante o primeiro internamento, sendo a taxa de mortalidade neste grupo de 6,38/100. A média de idade e desvio padrão respetivamente destes doentes foi de 75,66 +- 11,93 anos.

Numa das doentes que foi internada por AVC isquémico houve transformação hemorrágica. Nos outros 2 doentes falecidos não se constatou clínica hemorrágica.

C/ Seguimento pós-alta

No período de seguimento até 31 de março de 2015, dos 44 doentes que tiveram alta, 2 (4,54%) não compareceram as consultas de coagulação (um homem de 88 anos e uma mulher de 82 anos). Dois doentes tiveram alta da consulta por motivo de mudança de residência.

A taxa de adesão à consulta foi de 95,45/100 doentes.

Dos 40 doentes que continuaram em consulta de coagulação, 24 (60%) foram internados no período de seguimento. Destes, 10 doentes faleceram nesse internamento (6 mulheres e 4 homens). A média de idade dos falecidos foi de 82,5 anos. A taxa de mortalidade neste grupo foi de 25/100 doentes.

A hemorragia digestiva foi a causa de morte numa doente (mulher de 75 anos). Apresentava também embolia do membro inferior e estava anticoagulada por TVP. Nos restantes doentes falecidos não houve clínica hemorrágica ou anemia de novo/ agravamento de anemia crónica. A taxa total de mortalidade por hemorragia digestiva foi de 4,25/100.

Nos 14 doentes que tiveram alta também não se verificou clínica hemorrágica.

D/ Suspensão de terapêutica

Em quatro (13,33%) dos doentes medicados com varfarina o tratamento foi substituído por Novos anticoagulantes orais sendo que 3 doentes iniciaram Rivaroxabano e 1 doente Apixabano. Os motivos para suspensão de terapêutica com varfarina foram vários: a pedido do doente, quedas frequentes, tratamento com antibacilares e INR sub-terapêutico.

E/ Outras complicações

Por apresentar valores de INR elevados, houve necessidade de terapêutica com vitamina K em 10 doentes (33,33%). Destes, apenas 1 doente apresentou clínica hemorrágica (hematoma do membro inferior e hematúria).

Do total de doentes ao início do estudo, 26 doentes mantêm terapêutica com varfarina e seguimento na Consulta de Coagulação.

4.4 DOENTES QUE INICIARAM ANTICOAGULAÇÃO ORAL EM INTERNAMENTO

Na figura 2 apresentam-se os dados referentes aos doentes que iniciaram pela primeira vez novos anticoagulantes orais (17 doentes) e antagonista da vitamina K (47 doentes).

No grupo dos NACO, 7 doentes (41,18%) eram do género masculino e 10 (58,82%) do género feminino enquanto que no grupo da varfarina havia 23 homens (48,94%) e 24 (51,06%) mulheres.

A média de idade dos doentes que iniciaram NACO foi de 82,82 anos (83,85 anos nos homens e 82,1 anos nas mulheres) sendo no grupo dos doentes que iniciaram varfarina de 81,40 anos (79,86 anos nos homens e 82,87 anos nas mulheres).

A/ Patologias

Em ambos os grupos, a fibrilação auricular foi o principal motivo para início de anticoagulação (70,59% de doentes com NACO e 53,19% de doentes com varfarina), seguido do tromboembolismo pulmonar (23,53% de doentes em uso de NACO e 42,55% de doentes em uso de varfarina) e da trombose venosa profunda (5,88% doentes em uso de NACO e 4,26% no grupo da varfarina).

B/ Mortalidade

No que respeita a mortalidade, durante o período de estudo faleceram 3 doentes (17,64%) em tratamento com NACO e 13 doentes (27,65%) medicados com varfarina, sendo que a média de idade dos falecidos foi de 91,33 anos no grupo dos NACO e de 80,92 anos no grupo da varfarina. A taxa de mortalidade total foi de 27,65/100 doentes medicados com varfarina e de 17,64/100 doentes em uso de NACO.

No grupo dos doentes tratados com varfarina registaram-se eventos hemorrágicos em 3 doentes, sendo que 2 deles faleceram. A taxa total de mortalidade por hemorragia neste grupo foi de 4,25/100. Dos doentes que iniciaram NACO registou-se clínica hemorrágica em 1 doente que acabou por falecer. A taxa de mortalidade por hemorragia neste grupo foi de 5,88/100. A taxa de incidência de eventos hemorrágicos foi de 5,88/100 no grupo dos NACO sendo de 6,38/100 no grupo da varfarina.

C/ Adesão à consulta

Dos 17 doentes em uso de NACO, 3 não compareceram à consulta de novos antitrombóticos sendo a taxa de adesão à consulta de 82,35/100 doentes. No grupo de doentes tratados com varfarina, 2 doentes abandonaram a consulta. A taxa de adesão neste grupo foi de 95,45/100 doentes. Num doente que fazia NACO foi suspensa terapêutica. No grupo de doentes medicados com varfarina, foi suspensa terapêutica em 4 doentes.

	NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS	ANTAGONISTA VITAMINA K
Número Total	17 doentes	47 doentes
Género: Masculino	7 (41,18%)	23 (48,94%)
Feminino	10 (58,82%)	24 (51,06%)
Média De Idade Total	82,82 anos	81,40 anos
Homens	83,85 anos	79,86 anos
Mulheres	82,1 anos	82,87 anos
Patologias: FA	12 (70,59%)	25 (53,19%)
TEP	4 (23,53%)	20 (42,55%)
TVP	1 (5,88%)	2 (4,26%)
Eventos Hemorrágicos	1 doente	3 doentes
Falecidos Total	3 doentes (17,64%)	13 doentes (27,65%)
Média De Idade-Falecidos	91,33 anos	80,92 anos
Falecidos Por Hemorragia	1 doente	2 doentes
Taxa Mortalidade Total	17,64/100	27,65/100
Taxa Mortalidade Hemorragia	5,88/100	4,25/100
Taxa Incidência De Eventos Hemorrágicos	5,88/100	6,38/100
Suspensão De Terapêutica	1	4

Figura 2: Dados comparativos do grupo de doentes que iniciaram Anticoagulação Oral
 Legenda: FA-Fibrilação auricular; TEP: Tromboembolismo pulmonar; TVP: Trombose venosa profunda

5. DISCUSSÃO

O estudo realizado não esteve isento de limitações. A primeira delas e por tratar-se dum estudo retrospectivo vêm da impossibilidade de obter aquelas informações ou dados que não ficaram registados e que eventualmente poderiam ser importantes na interpretação dos resultados. Exemplo disto seria o registo nos processos clínicos da adesão terapêutica. Os novos anticoagulantes tem mostrado ser tão eficazes como a varfarina quer na prevenção de AVC em doentes com FA quer no tratamento do TEV mas, como qualquer fármaco, a sua eficácia depende de que sejam tomados da maneira correta e na dose certa. Por tratar-se de fármacos de vida média curta, o esquecimento dum toma torna-se mais relevante que com os antagonistas da vitamina K, uma vez que o doente ficará durante esse período de tempo desde a última falha na toma do fármaco desprotegido e suscetível de sofrer um evento tromboembólico. Neste estudo três doentes em tratamento com NACO foram internados, 2 por AIT e um por AVC. A interpretação deste dado em termos de eficácia não é apropriada porque não foi possível determinar se houve cumprimento do fármaco diário e de forma correta.

Outra limitação foi o período de estudo. Por um lado foi um período curto, considerando que estamos a falar de medicamentos novos e por tanto cujo efeito a longo prazo ainda permanece uma incógnita. Por outro lado, o período de estudo foi diferente para cada doente sendo maior para aqueles que foram internados em 2013 respeito aos admitidos no ano seguinte e também superior para aqueles que já faziam previamente NACO comparados com os que iniciaram durante o internamento. Nos doentes admitidos a finais de 2014 e que iniciaram ACO pela primeira vez, o tempo de estudo foi insuficiente para poder determinar o seu efeito a longo prazo. Poderão ser melhor interpretados, embora não o suficiente, os resultados obtidos de aqueles doentes que formaram parte do estudo durante mais tempo. A juventude dos nacos impede conhecer se em tratamentos prolongados mantém a mesma eficácia sem alterar a segurança pelo que é necessário mais tempo que permita validar os resultados obtidos a curto prazo.

Por último, outra das limitações deste estudo refere-se ao reduzido tamanho da amostra de doentes em terapêutica com novos anticoagulantes. E para além de reduzida, uma proporção destes doentes e por diferentes motivos como mudança de residência, falta de adesão à consulta ou seguimento em outras, "perderam-se" durante o período de seguimento, pelo que desconhecemos os resultados referentes a eles. Na realidade apenas existem estudos com estes fármacos que estejam baseados na experiência clínica, nomeadamente com doentes internados e com grupos como os idosos que estiveram pouco representadas nos ensaios clínicos. Neste aspeto e apesar das limitações, este estudo não deixa de aportar dados acerca da população idosa e a sua "resposta" a este tipo de medicamentos. Seria importante dar

continuidade a este estudo o que poderá ajudar e contribuir para um melhor conhecimento dos efeitos destes fármacos principalmente a longo prazo.

Referente aos dados obtidos neste estudo, pouco mais do 14% dos idosos internados fizeram anticoagulantes orais. A FA, principal fator de risco de acidente vascular isquêmico, é uma patologia que está associada à idade, estimando-se um aumento da frequência de até 15% aos 80 anos. Os dados exatos se desconhecem por manter-se com frequência sem diagnosticar e dentre a população que a apresenta, muitos continuam sem estar anticoagulados. No FAMA, estudo de uma amostra representativa da população portuguesa, apenas um terço dos doentes com FA faziam anticoagulante oral. Perante este panorama, não será descabido pensar que poderá ter havido mais doentes internados com critérios para anticoagulação mas que não foram medicados com anticoagulantes. Os motivos poderiam ser por apresentar FA paroxística que não foi identificada durante o internamento; ou se era conhecida por ter-se optado, após ponderar risco e benefício de anticoagulação oral, por outra terapêutica antitrombótica, concretamente antiagregantes plaquetários. Dado não ser objetivo deste estudo, não foram analisados os diagnósticos de todos os idosos internados o que poderia ter identificado as patologias com indicação para ACO podendo então determinar se o número total dos doentes anticoagulados se correspondia com todos os que tinham indicação para dita terapêutica.

Apesar das terapêuticas anticoagulantes alternativas existentes na atualidade, os antagonistas da vitamina K foram os anticoagulantes orais mais prescritos. Isto poderá ser reflexo de encontrar-nos ainda num período de transição onde na altura de escolher a terapêutica prima a experiência clínica e o "a vontade" com os fármacos mais conhecidos.

No momento de decidir anticoagulação num doente, e mais quando se trata dum idoso, a decisão deve estar baseada no risco trombótico e no risco hemorrágico que o doente apresenta. Mas a idade é um fator de risco para ambas as situações embora não o único ou o mais importante. Neste estudo, a maioria dos doentes anticoagulados pertencia as faixas etárias mais elevadas o que demonstra que a idade *per se* não é contra-indicação para uso de ACO mas sim a "mochila" que com frequência carregam os mais idosos.

Neste estudo houve mais prevalência de mulheres anticoaguladas. Sendo a FA a patologia que com mais frequência motivou o uso de ACO, dito resultado difere do relatado nos estudos, incluído o FAMA, onde a FA esteve mais associada ao género masculino.

No que respeita as complicações do uso de anticoagulantes, a hemorragia tem sido sempre e com diferença a mais temida. Nos principais ensaios clínicos realizados, o risco de eventos hemorrágicos considerados major em doentes tratados com NACO foi semelhante ou então inferior a varfarina e mostraram ser superiores em termos de risco de hemorragias cerebrais inclusive nos doentes com mais de 75 anos. No entanto, quer com dabigatrano quer com rivaroxabano, constatou-se um aumento no risco de hemorragias gastrointestinais, sobretudo

nos idosos. A presença de anticoagulante ativo no intestino poderá exacerbar hemorragias de lesões superficiais que são habituais nos idosos. No caso do dabigatrano observou-se que o risco de hemorragia aumentava nos doentes com mais de 80 anos e aqueles com insuficiência renal moderada/grave. Neste estudo e apesar da amostra ser pequena, evidenciaram-se as mesmas complicações observadas nos ensaios tendo havido eventos hemorrágicos, dois deles fatais, em doentes medicados com dabigatrano e que cumpriam estas duas particularidades.

Respeito a mortalidade por qualquer causa, a taxa total foi superior nos doentes com novos anticoagulantes, a diferença do relatado nos principais ensaios clínicos. Mas estes resultados não poder ser extrapolados dadas as diferentes características dos doentes implicados, principalmente no que concerne a idade. A média de idade dos doentes que participaram nos ensaios com doentes com TEV foi de 55 anos. São necessários mais estudos semelhantes a este e com doentes com as mesmas particularidades, em termos de idade mas também de comorbilidades, para poder comparar os resultados obtidos.

No tratamento com antagonistas da vitamina K, é fundamental manter o INR no intervalo terapêutico o que não é fácil nem habitual na prática clínica. Valores abaixo deste rango diminuem a eficácia e valores elevados aumentam o risco hemorrágico motivo pelo qual é tão necessária a monitorização apertada destes doentes o que comporta uma grande desvantagem destes anticoagulantes. Apesar de não ter sido objetivada clínica hemorrágica, 33% dos doentes deste estudo precisaram de terapêutica com vitamina K por apresentar valores de INR elevados.

Uma das grandes limitações da terapêutica com NACO, principalmente do dabigatrano por ser de eliminação predominantemente renal, é a presença de insuficiência renal. Este foi o motivo de suspensão de tratamento com NACO nos doentes deste estudo. Esta patologia poderá ter sido, entre outras, a causa da preferência pelo rivaroxabano nos doentes que iniciaram NACO pela primeira vez. Com a idade existe um deterioro da função renal e quer a idade quer a insuficiência renal, são ambos fatores de risco de hemorragia. Nos ensaios clínicos realizados com NACO os doentes com insuficiência renal grave foram excluídos pelo que para este grupo de doentes continua a não haver outra alternativa segura de tratamento anticoagulante para além dos antagonistas da vitamina K.

Antes de iniciar qualquer anticoagulante, para além de ponderar o risco hemorrágico e trombótico do doente, devem ser também colocadas na balança as repercussões que dito tratamento terá na vida diária do doente. Esta questão quando se trata da população geriátrica, torna-se um aspeto crucial porque o fármaco escolhido poderá condicionar de forma importante a sua qualidade de vida. Conseguir manter valores de INR dentro do rango terapêutico comporta manter diariamente uma série de cuidados com a alimentação o que converte os antagonistas da vitamina K em fármacos extremamente incómodos. Neste aspeto é pertinente contextualizar a situação dos idosos residentes na Cova da Beira que estão medicados com Antagonistas da vitamina K. Muitos deles não tem possibilidade (por motivos

económicos ou por falta de transporte público) para recorrer com frequência à consulta hospitalar. Por outro lado muitos se dedicam a agricultura sendo os produtos que cultivam a base da sua alimentação. Estes dois motivos justificam, entre outros, eventuais alterações frequentes no valor do INR com a conseqüente necessidade de mais consultas. Para estes doentes, os novos anticoagulantes orais podem constituir uma alternativa muito válida e de preferência mesmo apesar do maior custo.

Como já foi referido, o cumprimento terapêutico, independentemente do anticoagulante usado é extremamente importante. Nos ensaios clínicos RE-LY e ROCKET efetuados para avaliação da eficácia e segurança dos NACO em doentes com FA, observou-se que a taxa de abandono terapêutico foi ligeiramente superior nos doentes medicados com NACO respeito aos que faziam varfarina. Neste estudo verificou-se menor adesão à consulta nos doentes em uso de novos anticoagulantes, principalmente no grupo que iniciou pela primeira vez. O fato de não precisar de controlos regulares poderá criar no doente em uso de NACO uma falsa sensação de segurança. Por outro lado, os NACO que precisam de 2 doses diárias poderão ser os que menos aderência tenham comparados com os de toma única diária. Mas o impacto da falta duma dose de NACO pode ter mais relevância que com os antagonistas da vitamina K. Neste sentido, a educação do doente, reforçando a importância da aderência e correto cumprimento terapêutico, torna-se essencial. Mas esta educação deve começar desde a primeira toma do fármaco, independentemente do local de prescrição. Se for iniciado durante o internamento, o doente deve receber o máximo de informação logo no primeiro dia para poder perceber a relevância do cumprimento terapêutico. A existência de consultas específicas para estes doentes, já existentes e em auge em Portugal, revelam-se cruciais para reforçar essa importância e garantir a adequada aderência terapêutica e seguimento dos doentes.

Sem dúvida que os novos anticoagulantes orais representam um grande avance na área da coagulação e principalmente na população geriátrica, grupo que com mais frequência precisa deste tipo de medicamentos pelo maior risco de sofrer eventos tromboembólicos, mas por outro lado, grupo que também com maior frequência sofre os efeitos adversos concretamente as hemorragias. Os novos anticoagulantes abriram uma porta até há uns anos fechada para muitos dos doentes idosos. Mas ainda é cedo e estamos no início do caminho. É necessário mais tempo e mais experiência com estes fármacos na prática clínica para poder determinar a sua eficácia e segurança principalmente a longo prazo. Importante e crucial é a educação dos doentes para evitar a falta de adesão terapêutica. A investigação de novos anticoagulantes continua, sempre a procura de aquele que se aproxime mais do fármaco ideal e permita o tratamento de doentes até agora excluídos dos ensaios clínicos. Também continuam os estudos a procura do antídoto ideal que possa reverter rapidamente o efeito dos novos anticoagulantes. Encontrar esse antídoto será mais um motivo para acalmar os temores e incertezas na altura de decidir iniciar anticoagulação.

6. CONCLUSÕES

Em relação ao uso de anticoagulantes orais em idosos admitidos em um serviço de medicina:

- . Os antagonistas da vitamina K foram o anticoagulante oral mais prescrito com uma taxa de prescrição de 122,7/10000 doentes. Dentre os antagonistas da vitamina K, a varfarina foi o mais utilizado não apenas nos doentes previamente anticoagulados mas também naqueles que iniciaram pela primeira vez.
- . O dabigatrano foi o anticoagulante oral mais frequentemente encontrado nos idosos que já faziam uso de NACOs e o rivaroxabano foi, dentre os novos anticoagulantes orais, o mais prescrito para iniciar uma terapêutica anticoagulante.
- . Observou-se uma maior frequência de uso de anticoagulantes orais no gênero feminino.
- . A média de idade foi semelhante no grupo total de doentes em uso de NACO e dos medicados com varfarina, observando uma maior frequência no grupo etário dos mais idosos (> 85 anos com varfarina e 75 ou mais anos nos NACO)
- . A Fibrilação auricular foi a patologia mais frequente responsável pelo início de anticoagulação.
- . Nos doentes com FA que iniciaram terapêutica anticoagulante pela primeira vez houve preferência pelo uso de NACO em vez de varfarina.
- . Nos doentes com TEP o anticoagulante mais utilizado foi a Varfarina.
- . Nos doentes medicados com NACO todas as hemorragias registadas foram digestivas baixas e em todos os doentes o anticoagulante em uso foi o dabigatrano.
- . Nos doentes medicados com varfarina, as hemorragias registadas foram em diferentes locais (cerebral, digestiva e urinária).
- . A adesão à consulta foi alta em todos os doentes mas constatou-se ser ligeiramente superior nos doentes em tratamento com varfarina e mais baixa nos doentes que iniciaram NACO pela primeira vez.
- . A suspensão de terapêutica em curso aconteceu em poucos doentes sendo a insuficiência renal a causa que motivou suspensão de NACO e início de varfarina.

BIBLIOGRAFIA

1. Reverter Calatayud JC, et al. Enfermedades de la hemostasia en: Medicina Interna. Farreras -Rozman. XVII Edición. ; 210: 1637-1639.
2. Handin RI. Bleeding and thrombosis. In Harrison's Principles of internal medicine -16th/ editores, Dennis L, Kasper, Braunwald E, Fauci AS et al. 2005: 337-343
3. Campos M. O sistema hemostático. Rev. Port. Cardiol. Vol 29. Supl II. 2010; II: 9-13.
4. Bouxareu C.B., Alonso, J.C. D., Monatoya I.L., Vicente E.P., Pisonero E.R., Fernández F.V. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Guia de buena práctica clínica en geriatria- Coagulación.
5. Franchini M. Hemostasis and aging. Critical reviews in oncology Hematology. 2006, Vol 60, 2: 144-151
6. Mari,D, Mannucci P.M., Coppola R., Bottasso B, Bauer K.A. and Rosenberg R.D. Hypercoagulability centenarians: the paradox of successful aging. Blood. 1995; 85:3144-3149
7. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging. Exp Gerontol 2008; 43:66-73.
8. Lozano F.S., Arcelus J. I., Monreal M. Nuevos anticoagulantes orales. Angiología.Vol 62. Núm 01. Enero-Febrero 2010.
9. Warfarina.com
10. Link K. P. The discovery of dicumarol and its sequels. Circulation,1959; 19: 97-107.
11. Guerra A. C., Lóriga F. C. Viejos y nuevos anticoagulantes: comienzo de una nueva era?. Revista cubana de cardiología y cirugía cardiovascular. Vol 17, Nº3, 2011.
12. Heit J A. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28 (3): 370-372.
13. Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. Swiss Med Wkly.2009; 139; 60-4.
14. Pradaxa. European Medicines Agency. EMA. 2015.
15. Camm Aj, Kirchhof P, Lyp GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010; 31: 2369-429.
16. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin E, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Euro heart J. 2013; 34: 2746-51.
17. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2008, 92 (1):17-40.
18. Portugal , Doenças Cérebro-cardiovasculares em números- 2014. Programa nacional para as doenças cérebro cardio-vasculares. Direção -Geral da Saúde, Lisboa.
19. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. Rev Port Cardiol 2010; 29(03): 331-350.

20. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719-274.
21. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66:54.e 1-e 24-Vol.66 Núm.01.
22. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. Guidelines and the Heart Rhythm Society Developed in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. January, CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline Page 1 of 123.
23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146:857-67. 2012.
24. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:00-00.
25. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev. Esp Cardiol Supl* 2013; 13 (C): 33-41.
26. Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
27. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012 Mar 1; 366 (9): 864-866.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883-91.
29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N.Engl J Med*. 2011; 365: 981-92.
30. Silva Miguel L; Rocha E; Ferreira J. Avaliação económica do dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Rev Port Cardiol*. 2013; 32:557-65.
31. Morais J., Aguiar C., McLeod E., Chatzithofilou I., Fonseca Santos I., Pereira S. Estudo de custo-efectividade de rivaroxabano para prevenção de acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2014; 33:535-44.
32. NICE Guideline. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. 2010. www.nice.org.uk/guidance/CG92.

33. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcellus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Throm Haemost* 2007; 98(4): 756-764.
34. Heit JA. Venous Thromboembolism: Mechanisms, Treatment and Public Awareness. *The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology.* 2008, 28:370-372.
35. Galanis T., Keiffer G., Merli G. The new oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism: a new paradigm shift in antithrombotic therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014 Dec; 76: 76-83.
36. Gómez-Outes A., Suarez-gea M.L., Lecumberri R., Terleira-Fernández A.I., Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10: 627-639.
37. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) .
38. Grupo de trabajo de la SEC (Sociedad Española de Cardiología). Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68(1): 10-16.
39. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-1297.
40. Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D., David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D. for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-2352