

Posicionamento

Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019

Realização: Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Presidente do Departamento de Cardiologia Clínica: João Luiz Fernandes Petriz

Coordenador do Posicionamento: Carlos V. Serrano Jr.

Autores do Posicionamento: Carlos V. Serrano Jr.,^{1,2,3} Alexandre de M. Soeiro,^{1,3} Tatiana C. A. Torres Leal,¹ Lucas C. Godoy,¹ Bruno Biselli,¹ Luiz Akira Hata,¹ Eduardo B. Martins,¹ Isabela C. K. Abud-Manta,^{1,2} Caio A. M. Tavares,¹ Francisco Akira Malta Cardozo,^{1,3} Múcio Tavares de Oliveira Jr.¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Beneficência Portuguesa Mirante,³ São Paulo, SP – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como:

Serrano Jr. CV, Soeiro AM, Leal TCAT, Godoy LC, Biselli B, Hata LA et al. Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):111-134.

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: scb@cardiol.br

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alexandre de Matos Soeiro	Não	Servier, Daiichi Sankyo	Não	Não	Sanofi	Não	Não
Bruno Biselli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Caio de Assis Moura Tavares	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Vicente Serrano Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Bello Martins	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Francisco Akira Malta Cardozo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Isabela C. K. Abud-Manta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lucas Colombo Godoy	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Akira Hata	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Múcio Tavares de Oliveira Júnior	Não	Boehringer Ingelheim, EMS	Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim, Roche Diagnostica, Philips Healthcare, Torrent Pharma	Torrent Pharma	Boehringer Ingelheim, Merck	EMS, Novartis, Torrent Pharma	Não
Tatiana C. A. Torres Leal	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

Sumário

1. Introdução.....	113
2. Terapia Antitrombótica em Pacientes em Uso de Anticoagulantes Oraís Submetidos à Intervenção Coronária Percutânea.....	113
2.1. Introdução.....	113
2.2. Manejo dos Antitrombóticos e Momento da Intervenção Coronária Percutânea.....	115
2.3. Escolha do Tipo de Stent na Intervenção Coronária Percutânea.....	115
2.4. Terapia Antitrombótica em Longo Prazo Após Intervenção Coronária Percutânea.....	115
3. Duração de Dupla Antiagregação Plaquetária Após Intervenção Coronária Percutânea.....	118
3.1. Introdução.....	118
3.2. Escores de Risco.....	120
3.3. Duração de Dupla Antiagregação Plaquetária Após Intervenção Coronária Percutânea em Doença Arterial Coronária Estável.....	120
3.4. Duração da Dupla Antiagregação Após Intervenção Coronária Percutânea em Síndrome Coronária Aguda.....	120
4. Reversão dos Novos Anticoagulantes.....	121
4.1. Introdução.....	121
4.2. Antídotos.....	121
4.3. Idarucizumabe.....	122
4.3.1. Adexanet Alfa.....	122
4.4. Terapias Alternativas.....	122
5. Anticoagulação na Cardioversão de Fibrilação Atrial.....	123
5.1. Introdução.....	123
5.2. Estratégias para Anticoagulação Pericardioversão de Fibrilação Atrial.....	124
6. Anticoagulação e Antiagregação Plaquetária em Pacientes com Forame Oval Patente.....	126
6.1. Introdução.....	126
6.2. Relação entre Forame Oval Patente e Acidente Vascular Encefálico Criptogênico.....	127
6.3. Evidências para Uso de Antiagregantes Plaquetários ou Anticoagulantes em Pacientes com Forame Oval Patente.....	128
7. Terapia Antitrombótica em Pacientes Oncológicos com Trombocitopenia.....	129
7.1. Introdução.....	129
7.2. Terapia Antitrombótica.....	129
Referências.....	130

1. Introdução

Em 2013, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou as “Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia”. Ao longo dos últimos anos, novos estudos foram realizados, fornecendo informações importantes sobre o uso desses medicamentos, tanto de maneira isolada quanto em associações. É hora, portanto, de revermos as nossas diretrizes e atualizá-las com o novo conhecimento produzido.

Realizamos uma extensa revisão da literatura e optamos por enfatizar, nesta atualização, 6 grandes assuntos da prática clínica que sofreram inovações nos últimos anos ou que não tinham sido ainda abordados no documento anterior. Os temas desta atualização são:

1. Terapia antitrombótica em pacientes em uso de anticoagulantes orais submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP);

2. Duração de dupla antiagregação plaquetária após ICP;
3. Reversão dos novos anticoagulantes;
4. Anticoagulação na pericardioversão de fibrilação atrial (FA);
5. Anticoagulação e antiagregação plaquetária em pacientes com forame oval patente;
6. Terapia antitrombótica em pacientes oncológicos com trombocitopenia.

As tabelas de classes de recomendação e níveis de evidência desta atualização foram realizadas conforme a padronização a seguir.

Esperamos que este documento seja de proveito para todos aqueles que, no seu dia a dia, enfrentam os dilemas e as dúvidas sobre qual a melhor forma de se prescrever as várias opções e posologias de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários disponíveis.

Classes (graus) de recomendação

Classe I	Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro, e útil/eficaz
Classe IIa	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento. Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria dos estudos/especialistas aprova
Classe IIb	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento. Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor
Classe III	Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial

Níveis de evidência

Nível A	Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados
Nível B	Dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais)
Nível C	Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

Tabela 1 – Critérios de CHA₂DS₂ VASc

	Descrição	Pontos
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A ₂	Idade (≥ 75 anos)	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	AIT ou AVE prévio	2
V	Doença vascular (IAM prévio, DAP ou placa aórtica)	1
A	Idade (65-74 anos)	1
Sc	Sexo (se feminino)	1

AIT: ataque isquêmico transitório; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2 – Critério de HAS-BLED

	Fator de risco	Pontos
H	Hipertensão arterial (PAS > 160 mmHg)	1
A	Disfunção renal = CICr ≤ 50 mL/min ou creatinina ≥ 2,26 mg/dL ou hemodiálise ou transplante renal	1
	Disfunção hepática = [bilirrubina ≥ 2x LSN + (AST ou ALT ou FALC ≥ 3 LSN)] ou cirrose hepática	1
S	AVE prévio	1
B	Sangramento prévio ou predisposição a sangramentos	1
L	RNI lábil ou < 60% do tempo na faixa terapêutica	1
E	Idade > 65 anos	1
D	Fármacos (AINE/AINH, antiplaquetários)	1
	Abuso de álcool (> 20 U por semana)	1

AINE/AINH: anti-inflamatório não esteroide hormonal; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; AVE: acidente vascular encefálico; CICr: clearance de creatinina; FALC: fosfatase alcalina; LSN: limite superior da normalidade; PAS: pressão arterial sistólica; RNI: relação normalizada internacional; U: unidades.

2. Terapia Antitrombótica em Pacientes em Uso de Anticoagulantes Oraís Submetidos à Intervenção Coronária Percutânea

2.1. Introdução

Aproximadamente 6 a 8% dos pacientes submetidos à ICP têm indicação concomitante de utilização de anticoagulantes orais em longo prazo, devido a vários motivos como FA, valvas mecânicas ou tromboembolismo.¹⁻⁴ Dessa forma, definir a melhor maneira de tratar esses pacientes torna-se fundamental, principalmente quanto à associação de medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes.

Em todos os pacientes em uso de anticoagulantes orais que serão submetidos à ICP, é necessário que se proceda à avaliação da necessidade de manutenção da anticoagulação e ao cálculo do risco de sangramento.

Quando o motivo da anticoagulação for FA, o escore CHA₂DS₂-VASC deve ser utilizado e somente indicada sua manutenção quando ≥ 1 em homens ou ≥ 2 em mulheres (Tabela 1). Já em pacientes com eventos tromboembólicos ou próteses valvares mecânicas, a anticoagulação deve ser mantida independentemente de qualquer avaliação.⁵⁻⁷

O risco de sangramento deve ser acessado através do escore HAS-BLED (Tabela 2). Quando ≥ 3, o paciente é classificado como de alto risco de

Posicionamento

sangramento. Isso não deve contraindicar qualquer forma de tratamento, no entanto, deixa claro que o indivíduo deve ser acompanhado com consultas mais frequentes e que é necessário tentar modificar os fatores de risco presentes dentro de escore para que seu risco seja reduzido.⁶⁻⁸

2.2. Manejo dos Antitrombóticos e Momento da Intervenção Coronária Percutânea

A interrupção da anticoagulação oral (ACO) periprocedimento pode aumentar tanto a taxa de sangramento quanto a de eventos tromboembólicos.

Apesar de não haver evidências consistentes, a introdução de anticoagulantes parenterais em pacientes em uso de varfarina deve ser considerada apenas quando RNI (relação normatizada internacional) estiver menor que 2,5. A ICP pode ser realizada em uso do anticoagulante, no entanto, deve ser postergada, se possível, até que o paciente apresente RNI < 1,5, a menos que haja situações de emergência e levando-se em consideração o alto risco isquêmico do mesmo (*GRACE* escore > 140, *TIMI* escore ≥ 5, angina recorrente, angina refratária, instabilidade hemodinâmica ou presença de arritmias ventriculares).^{7,8}

Já em pacientes em uso de novos anticoagulantes orais (NOACs) também não existem evidências se a anticoagulação parenteral ou a ICP podem ser realizadas precocemente ou não. Novamente, quando o risco isquêmico for muito elevado, a ICP deve ser realizada precocemente ainda sob efeito da medicação. No entanto, quando o risco isquêmico permitir, o procedimento deve ser postergado. Para aqueles com *clearance* de creatinina > 50 mL/min, o efeito pleno do NOAC pode ser considerado revertido após 24 horas da administração da última dose, ao passo que, naqueles com *clearance* de creatinina entre 30 e 50 mL/min, o prazo seria de 48 horas. Dessa forma, após esse período, o paciente teoricamente pode ser submetido à ICP sob menor risco de sangramento. Já a anticoagulação parenteral pode ser realizada caso a ICP seja precoce independentemente do horário da última dose administrada do NOAC.^{7,8}

Em todos os pacientes com ACO, a prioridade de acesso vascular deve ser sempre radial, sendo realizado acesso femoral somente em caráter de exceção.

A utilização de dupla antiagregação plaquetária pré-ICP nesse grupo de pacientes deve ser evitada de rotina. O uso de clopidogrel deve ser realizado apenas após a definição da anatomia coronária e a indicação de angioplastia coronária com *stent*. Já o uso de prasugrel ou ticagrelor está contraindicado nessa situação por não haver evidências suficientes que confirmam segurança nesse contexto. O ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser

usado sempre em dose mínima, preferencialmente abaixo de 100 mg ao dia.^{7,8}

O uso de inibidores de bombas de prótons como profilaxia de úlcera de estresse nesse grupo de pacientes deve ser considerado como primeira escolha devido ao risco elevado de sangramento gastrointestinal.^{7,8}

2.3. Escolha do Tipo de *Stent* na Intervenção Coronária Percutânea

A escolha do tipo de *stent* (*stents* farmacológicos de última geração ou *stents* convencionais) em pacientes que necessitam de anticoagulação plena ainda gera discussão.

Resultados do estudo DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy*) (ver tópico 2.2) mostraram que o benefício do uso da dupla antiagregação plaquetária prolongado independe do tipo de *stent* utilizado e que o risco de eventos coronarianos em pacientes que suspenderam a terapia devido à necessidade de cirurgia não-cardíaca foi o mesmo com *stent* farmacológico ou convencional.⁹⁻¹¹

Além disso, dois estudos randomizados demonstraram superioridade dos *stents* farmacológicos de segunda geração sobre os *stents* convencionais em pacientes com alto risco de sangramento, que não podem tolerar o uso de dupla terapia antiplaquetária por tempo prolongado.^{12,13}

Dessa forma, a escolha do *stent* deve ser individual e baseada na anatomia coronária e no risco de sangramento. No entanto, não há motivos que contraindiquem o uso de *stents* farmacológicos nesse grupo de pacientes.

2.4. Terapia Antitrombótica em Longo Prazo Após Intervenção Coronária Percutânea

As primeiras evidências sobre o assunto começaram a ser publicadas apenas nos últimos cinco anos, o que torna o assunto ainda controverso e duvidoso.

Em 2012, dados do registro *DANISH* em pacientes com FA e infarto agudo do miocárdio mostraram que em 90 dias o risco de sangramento aumentou significativamente com o uso da tripla terapia comparado com anticoagulação associada à apenas um antiplaquetário (*hazard ratio*, HR = 1,47, IC 95% 1,04 a 2,08) sem diferenças nas taxas de eventos isquêmicos (HR = 1,15, IC 95% 0,95 a 1,40). Dessa forma, a análise desse estudo observacional sugeria a não realização de tripla terapia de rotina.^{14,15}

O estudo *WOEST* (*What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary STenting*) foi o primeiro estudo prospectivo e randomizado com 573 pacientes publicado sobre o assunto. Todos os pacientes tinham indicação de ACO

(69% por FA) e ICP. Os pacientes foram divididos em dois grupos: varfarina e clopidogrel e; varfarina, clopidogrel e AAS 80mg/dia. Esse esquema de tratamento foi mantido por 30 dias quando o *stent* era convencional e 12 meses quando era farmacológico. O desfecho primário foi qualquer sangramento por escore TIMI. Ao final de um ano, observou-se redução significativa de sangramentos no grupo de dupla terapia (19,5% versus 44,9%; HR = 0,36, IC 95% 0,26 a 0,50, $p < 0,001$). Não houve diferença nas taxas de sangramentos maiores, assim como de infarto agudo do miocárdio, trombose de *stent* ou acidente vascular encefálico (AVE). No entanto, observou-se menor mortalidade no grupo de dupla terapia (2,5% versus 6,4%, $p = 0,027$).¹⁶

Em 2015, o estudo *ISAR-TRIPLE (Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation)*, multicêntrico e randomizado, com 614 pacientes, realizado na Alemanha e Dinamarca, avaliou se reduzir a duração da terapia clopidogrel de 6 meses para 6 semanas após a implante de *stent* farmacológico seria associado com um resultado clínico líquido superior em pacientes recebendo aspirina concomitante e varfarina. Foram incluídos pacientes em uso de anticoagulantes orais há, no mínimo, 12 meses por FA e que receberam *stent* farmacológico por angina estável ou síndrome coronária aguda (SCA). Os desfechos primários foram: morte, infarto agudo do miocárdio, trombose de *stent*, AVE e sangramento maior em 9 meses. Não se observaram diferenças em relação aos desfechos primários entre os dois grupos (9,8 % versus 8,8%; HR = 1,14, IC 95% 0,68 a 1,91; $p = 0,63$). No entanto, a incidência de sangramento menores foi maior no grupo que usou clopidogrel por 6 meses (10,9% versus 7,3%, $p = 0,03$).¹⁷

Em relação aos NOACs, o estudo *PIONEER AF-PCI* avaliou de forma prospectiva e randomizada qual a melhor estratégia de tratamento farmacológico utilizando rivaroxabana em pacientes submetidos à ICP com necessidade de ACO devido a FA. Foram incluídos 2124 pacientes e divididos em 3 grupos: rivaroxabana 15 mg + inibidor P2Y12 por 12 meses; rivaroxabana 2,5 mg 2 × ao dia + AAS + inibidor P2Y12 por 1, 6 e 12 meses e; varfarina + AAS + inibidor P2Y12 por 1, 6 e 12 meses. Cerca de 93% dos pacientes usaram clopidogrel como antiagregante de escolha e 65% implantaram *stents* farmacológicos. Aproximadamente 50% dos casos eram SCA. O desfecho primário avaliado foi sangramento clinicamente relevante pelo critério TIMI. Foram observadas taxas de sangramento de 16,8% × 18,0% × 26,7% respectivamente entre os grupos ($p < 0,001$). As taxas de mortalidade, AVE e eventos cardiovasculares não apresentaram diferenças significativas. Os autores concluíram que em pacientes

com FA e necessidade de angioplastia com *stent*, as estratégias de dupla terapia ou tripla terapia com dose reduzida de rivaroxabana foram mais seguras e reduziram taxas de sangramento comparativamente à tripla terapia convencional.¹⁸

Seguindo a mesma linha, em 2017, o estudo *REDUAL-PCI (The Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting)* prospectivo, multicêntrico e randomizado incluindo 2.725 pacientes com FA submetidos à ICP, divididos entre tripla terapia (varfarina + clopidogrel/ticagrelor + AAS) versus dabigatrana + clopidogrel/ticagrelor. O desfecho primário foi sangramento maior ou clinicamente relevante. Além disso, foi testada não inferioridade na dupla terapia em relação a eventos tromboembólicos, morte e revascularização. A taxa de sangramento foi de 15,4% no grupo que usou 110mg de dabigatrana × 26,9% no grupo tripla terapia ($p < 0,001$ para não inferioridade). Entre pacientes que usaram 150 mg de dabigatrana, a taxa de sangramento foi de 20,2% × 25,7% no grupo tripla terapia ($p < 0,001$ para não inferioridade). A taxa de eventos combinados foi de 13,7% × 13,4% entre os grupos dupla e tripla terapia ($p = 0,005$ para não inferioridade). Observou-se, principalmente, redução de necessidade de revascularização. Dessa forma, o uso da dupla terapia com dabigatrana mostrou ser não inferior à tripla terapia. Assim como no estudo *PIONEER AF-PCI*, o estudo *REDUAL-PCI* não teve poder para mostrar diferenças em eventos coronários ou morte, sendo somente possível a avaliação de segurança.¹⁹

Sendo assim, o uso de tripla terapia deve ser considerado somente em pacientes com baixo risco hemorrágico por menor tempo possível (preferencialmente 1 mês, podendo ser estendido até 6 meses), permanecendo após esse período o uso do anticoagulante associado a um antiplaquetário apenas. No entanto, quando houver alto risco isquêmico (Tabela 3) e também alto risco hemorrágico, recomenda-se que se use tripla terapia por, no máximo, 1 mês ou inicie-se diretamente dupla terapia com anticoagulante e clopidogrel (Tabela 4 e Figura 1).

Já nos pacientes com alto risco de sangramento e baixo risco isquêmico, seguindo os resultados dos principais estudos publicados, a recomendação atual é que se comece diretamente dupla terapia com anticoagulante e clopidogrel desde o início (Tabela 4 e Figura 1).

Preferencialmente, recomenda-se que se usem NOACs em vez da varfarina, devido à sua previsibilidade de efeito. Além disso, o NOAC deve ser escolhido de acordo com o conhecimento médico já estabelecido nesse contexto e nas doses previamente estudadas

Posicionamento

Tabela 3 – Definição de alto risco isquêmico em longo prazo

História prévia de trombose de <i>stent</i> sob terapia antiplaquetária adequada
Angioplastia de artéria “derradeira”
Doença coronária multiarterial, principalmente em diabéticos
Insuficiência renal crônica (CICr < 60 mL/min)
Pelo menos 3 <i>stents</i> e/ou 3 lesões tratadas
ICP em bifurcações, com pelo menos 2 <i>stents</i> colocados
Comprimento total da área coberta de <i>stent</i> > 60 mm
Tratamento de oclusão coronária crônica

CICr: clearance de creatinina.

Tabela 4 – Recomendações sobre o manejo de pacientes com necessidade de anticoagulação oral submetidos à intervenção coronária percutânea

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
A avaliação da necessidade de manutenção da anticoagulação e o cálculo do risco de sangramento devem ser realizados em todos os pacientes através dos escores de CHA ₂ DS ₂ -VASc e HAS-BLED, respectivamente	IIa	C
Durante a ICP, a prioridade de acesso vascular deve ser sempre radial, sendo realizado acesso femoral somente em caráter de exceção	IIa	C
O uso de tripla terapia deve ser considerado pelo menor tempo possível, devido ao alto risco hemorrágico associado	IIa	C
A utilização de NOACs deve ser preferida em relação à varfarina, devido sua previsibilidade de efeito	IIa	C
Quando optado pelo uso da varfarina, deve-se tentar manter o RNI próximo a 2,0	IIa	C
O uso de clopidogrel deve ser realizado apenas após a definição da anatomia coronária e a indicação de angioplastia coronária com <i>stent</i> , evitando-se sua administração de rotina pré-ICP	IIa	C
O uso de prasugrel ou ticagrelor está contraindicado nessa situação	III	C
O AAS deve ser usado sempre em dose mínima, preferencialmente ≤ 100 mg ao dia	IIa	C
O uso de inibidores de bombas de prótons como profilaxia de úlcera de estresse nesse grupo de pacientes deve ser considerado como primeira escolha devido ao risco elevado de sangramento gastrointestinal	IIa	C
O uso de tripla terapia deve ser considerado em pacientes com baixo risco hemorrágico por menor tempo possível (preferencialmente um mês, podendo ser estendido até 6 meses), permanecendo após esse período o uso do anticoagulante associado a um antiplaquetário apenas	IIa	B
Quando houver alto risco isquêmico e também alto risco hemorrágico, recomenda-se que se use tripla terapia por, no máximo, um mês ou inicie-se diretamente dupla terapia com anticoagulante e clopidogrel	IIa	B
Nos pacientes com alto risco de sangramento e baixo risco isquêmico, deve-se introduzir diretamente dupla terapia com anticoagulante e clopidogrel desde o início	IIa	A
Quando se optar por uso de NOACs, a associação de dupla terapia entre clopidogrel 75 mg/dia e rivaroxabana 15 mg/dia ou dabigatrana 110 mg 2x ao dia devem ser a primeira escolha	IIb	B
A descontinuação do tratamento antiplaquetário deve ser considerada após 12 meses	IIa	B

AAS: ácido acetilsalicílico; ICP: intervenção coronária percutânea; NOAC: novo anticoagulante oral; RNI: relação normalizada internacional.

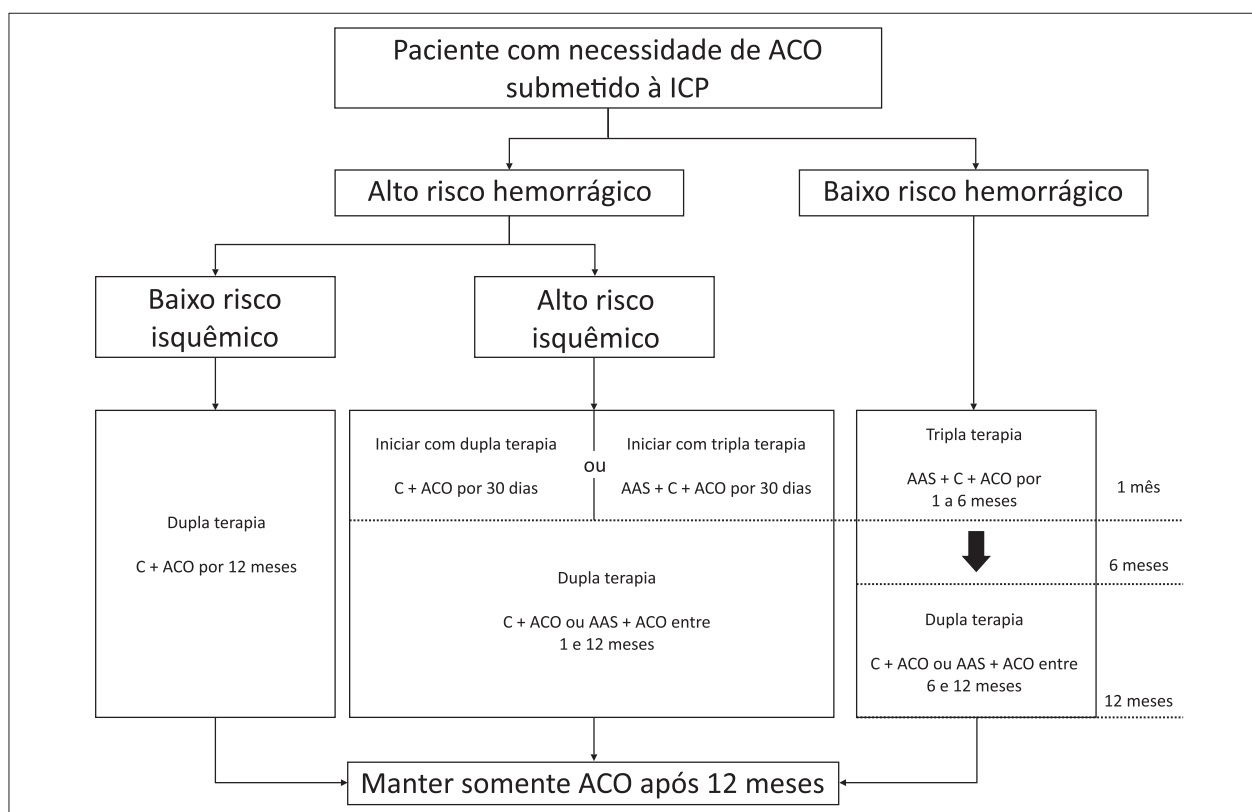


Figura 1 – Esquema representativo das indicações da associação de terapias antitrombóticas de acordo com o risco isquêmico e hemorrágico. ACO: anticoagulante oral; ICP: intervenção coronária percutânea; C: clopidogrel.

em trabalhos científicos. Quando se opta pelo uso de varfarina, o RNI deve ser mantido próximo a 2,0.

Após 12 meses do último evento coronário, recomenda-se que o uso de antiplaquetários seja suspenso. As evidências para essa conduta são escassas, no entanto, baseiam-se em estudo que mostraram que o após um ano a anticoagulação é superior ao uso de AAS e sua combinação não traz benefício adicional, além de aumentar a taxa de sangramentos.²⁰ Terapia associada entre clopidogrel e ACO pode ser prolongada além de um ano em pacientes com alto risco isquêmico e com próteses mecânicas valvares.

3. Duração de Dupla Antiagregação Plaquetária Após Intervenção Coronária Percutânea

3.1. Introdução

O uso da associação dos inibidores P2Y12 à monoterapia com AAS é conhecida como grande aliada no manejo dos pacientes com doença arterial coronária (DAC), tanto aguda quanto estável, e reduz o risco de fenômenos aterotrombóticos assim como as taxas de

trombose do *stent* após ICP²¹⁻²³ Entretanto, essa redução do risco isquêmico tem uma associação indiscutível com maiores taxas de sangramento.²²⁻²⁵

O estado da arte está em pesar o risco e benefício da dupla terapia, assim como a duração do tratamento através de ponderações em relação às características clínicas, características anatômicas das lesões abordadas e do tipo de *stent* utilizado.

O risco de trombose de *stent* em pacientes que foram submetidos à ICP com *stents* convencionais (metálicos) é muito mais frequente nos primeiros dias e semanas após o procedimento. Dessa forma, a dupla antiagregação plaquetária é recomendada por um mês.²⁶ Com o advento dos *stents* farmacológicos, os *stents* convencionais foram reservados, idealmente, para os pacientes com risco muito alto de sangramento e que necessitam de um período mais curto (ao menos um mês) de dupla antiagregação. Entretanto, no Brasil, o *stent* convencional metálico ainda é utilizado principalmente em serviços públicos.

As trombozes em *stents* farmacológicos de primeira geração intensificaram a visão sobre a duração da

Posicionamento

terapia no passado.²⁷ Apesar de um risco relativo ainda considerável, a trombose tardia ou muito tardia em *stents* farmacológicos de segunda, terceira e quarta geração reduziu-se consideravelmente com a modernização das drogas eluídas e do material utilizado. Dessa forma, permitiu-se que a duração da dupla terapia seja a mínima possível, visto que o risco de sangramento não justifica o benefício absoluto pequeno na redução nas trombozes muito tardias. O uso de *stents* farmacológicos de primeira geração já é infrequente no Brasil. Assim, as recomendações dessa diretriz excluem a discussão da duração do tratamento após o implante percutâneo desse tipo de *stent*.

O uso de *stents* absorvíveis em alguns centros já é uma realidade. Não há estudos específicos com esse tipo de *stent* para determinar o tempo ideal da dupla agregação plaquetária, apesar de existir uma recomendação para o tratamento durar em torno de 12 meses de tratamento. Algumas metanálises sugerem uma taxa maior de trombose nesse tipo de *stent* em comparação aos *stents* farmacológicos nos primeiros 30 dias após implante. Indica-se, portanto, o uso de inibidores P2Y12 mais potentes nesse perfil de pacientes. Há ainda um aumento do risco de trombose muito tardia e dessa forma, o tratamento mais longo (maior que 12 meses) pode ser considerado em pacientes com baixo risco de sangramento. Entretanto, ainda faltam estudos específicos para reforçar essa recomendação.²⁸⁻³¹

3.2. Escores de Risco

Existem vários fatores de risco conhecidos relacionados a maiores taxas de eventos isquêmicos e episódios de sangramentos. Alguns desses fatores também estão relacionados a ambas situações, o que faz com que a decisão médica seja ainda mais complexa.

Atualmente dispomos de escores de risco implementados internacionalmente que auxiliam na ponderação sobre estender o tratamento, levando-se em consideração o risco de sangramento frente ao benefício da redução do risco aterotrombótico.^{32,33} A partir de estudos, foram elaborados 2 escores: DAPT escore e PRECISE-DAPT escore.

O DAPT escore (Tabela 5) foi desenvolvido a partir da análise de 11.648 pacientes incluídos no DAPT trial (*Dual Antiplatelet Therapy Study*) e validado em 8.136 pacientes que participaram do PROTECT trial (*Patient related outcomes with Endeavor vs Cypher Stenting*). Foram identificados 9 fatores: idade, insuficiência cardíaca (IC) ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida, implante de *stent* em enxerto de veia safena, infarto agudo do miocárdio (IAM) na apresentação inicial, IAM ou ICP prévia, *stent* eluído

Tabela 5 – Fatores utilizados para o cálculo do escore DAPT. Escore ≥ 2 está associado a risco-benefício favorável enquanto escore < 2 está associado a um risco-benefício desfavorável

Variáveis	Pontos
Idade ≥ 75 anos	-2
Idade entre 65 e < 75 anos	-1
Idade < 65 anos	0
Tabagismo atual	1
Diabetes melito	1
IAM na apresentação inicial	1
ICP ou IAM prévio	1
Diâmetro do <i>stent</i> < 3 mm	1
<i>Stent</i> eluído com paclitaxel	1
IC ou FEVE reduzida	2
ICP em enxerto de veia safena	2

IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ICP: intervenção coronária percutânea; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

com paclitaxel, diabetes, diâmetro do *stent* < 3 mm, tabagismo atual, resultando em uma somatória de pontos que variam de -2 a +10. Pacientes com escore DAPT alto (≥ 2) têm maiores benefícios com o uso prolongado da dupla terapia antiagregante, avaliados no estudo em questão em um período médio de 30 meses, visto redução de IAM, trombose de *stent* e eventos cardio e cerebrovasculares, frente a um pequeno aumento do risco de sangramento (NNT = 34 versus NNH = 272). Por outro lado, pacientes com DAPT escore baixo (< 2) apresentaram aumento do risco de eventos relacionados a sangramentos sem reduzir a taxa de eventos cardio e cerebrovasculares (NNH 64).³²

O PRECISE-DAPT (*Predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequentes dual antiplatelet therapy*) incluiu 14.963 pacientes submetidos à ICP eletiva, urgente ou emergencial randomizados em diferentes tempo de duração da dupla terapia antiagregante – longa duração (12 a 24 meses) e curta duração (3 a 6 meses) – em relação a um risco de sangramento baseados em 5 fatores: idade, *clearance* de creatinina, hemoglobina, contagem de leucócitos ou sangramento espontâneo prévio (calculadora disponível em www.precisedaptscore.com). Nos pacientes com escore PRECISE-DAPT alto (≥ 25), a terapia prolongada foi associada a elevadas taxas de sangramento, frente a nenhum benefício isquêmico, diferentemente dos pacientes com escore PRECISE-DAPT baixo que apresentaram eventos isquêmicos adversos combinados baixos sem aumento significativo do risco de sangramento.³³

Faltam evidências científicas testadas em estudos randomizados para avaliarem o real valor desses escores em melhorar os desfechos em longo prazo dos pacientes em uso de dupla terapia antiagregante submetidos à ICP. No entanto, sua utilização pode ser considerada para individualizar a decisão, ponderando-se os riscos e benefícios de se prolongar a dupla antiagregação plaquetária.

3.3. Duração de Dupla Antiagregação Plaquetária Após Intervenção Coronária Percutânea em Doença Arterial Coronária Estável

A dupla antiagregação em pacientes estáveis não é indicada de rotina para pacientes em tratamento clínico. Sua indicação só é efetivamente necessária após ICP, sendo preferencial a combinação AAS e clopidogrel.

Não há evidência com estudos randomizados do uso de prasugrel e ticagrelor como opção ao clopidogrel nesse perfil de pacientes. Entretanto, são opções que podem ser consideradas em pacientes com alto risco aterotrombótico em que há evidência da não efetividade do clopidogrel baseado em desfechos clínicos prévios ou quando submetido a implante de *stent* absorvível.

Dos estudos que avaliaram a duração da dupla antiagregação plaquetária (AAS e clopidogrel) em pacientes estáveis, 3 são mais recentes e compararam 6 meses contra 12 a 24 meses do tratamento. O *ISAR-SAFE (Safety and efficacy of 6 months of dual antiplatelet therapy after drug eluting stenting)*,³⁴ o maior deles, randomizou 4.005 pacientes e confirmou que não há

benefício e redução de eventos isquêmicos com o uso da dupla antiagregação por 12 meses em comparação a 6 meses. Achados semelhantes também foram encontrados no *ITALIC (Is there a life for DES after discontinuation of clopidogrel?)*³⁵ e *SECURITY (Second generation drug-eluting stent implantation followed by six-versus twelve-month dual antiplatelet therapy)*.³⁶

Outras metanálises^{37,38} mostraram que a duração de 12 meses da terapia não acrescentou benefícios em relação à redução de eventos isquêmicos quando comparada à duração mais curta (< 6 meses, incluindo avaliação de estudos que analisaram 3 meses da terapia), sendo uma opção para pacientes com risco maior de sangramento.

Tanto o *DAPT trial* assim como outras metanálises³⁷⁻³⁹ demonstraram que, além de redução de eventos isquêmicos, trombose de *stent*, taxas de infarto e aumento das taxas de sangramento, a terapia muito prolongada com mais de 12 meses mostrou uma relação possível, porém fraca, com aumento da mortalidade geral.

Assim sendo, a recomendação dessa diretriz baseia-se na duração média de 6 meses para dupla antiagregação após ICP em pacientes estáveis, sendo possível considerar um período de 3 meses para os pacientes com alto risco de sangramento. O uso muito prolongado (> 12 meses) não é indicado de rotina e pode ser considerado de acordo com perfil clínico e anatômico dos pacientes (Tabela 6).

Tabela 6 – Recomendações sobre duração de dupla antiagregação plaquetária após intervenção coronária percutânea em doença arterial coronária estável

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Em pacientes com DAC estável submetidos à ICP e necessidade de dupla antiagregação plaquetária, o clopidogrel (75 mg) associado a uma dose de AAS (75 a 200 mg) é a associação preferencial	I	A
O uso de <i>stent</i> farmacológico é sempre preferencial ao <i>stent</i> convencional, independente da duração da dupla antiagregação plaquetária	I	A
Em paciente com DAC estável, submetidos à ICP com <i>stent</i> farmacológico, a dupla antiagregação plaquetária deve ser mantida por um período mínimo de 6 meses, independentemente do tipo de <i>stent</i>	I	A
Em paciente com DAC estável submetidos à ICP com <i>stent</i> convencional, a dupla antiagregação plaquetária pode ser mantida por um período mínimo de 1 mês frente a um risco alto de sangramento	I	A
Em paciente com DAC estável submetidos à ICP com <i>stent</i> farmacológico que apresentam alto risco de sangramento, a suspensão da dupla antiagregação plaquetária pode ser considerada	IIa	B
Em pacientes com DAC estável submetidos à ICP com <i>stent</i> farmacológico, que toleraram o tempo habitual da dupla antiagregação plaquetária sem apresentar sangramentos, que apresentem baixo risco de sangramentos e alto risco aterotrombótico (DAPT score \geq 2 e PRECISE-DAPT < 25), é possível manter a terapia antiagregante por > 6 meses e \leq 30 meses	IIb	A

AAS: ácido acetilsalicílico; DAC: doença arterial coronária; ICP: intervenção coronária percutânea.

Posicionamento

3.4. Duração da Dupla Antiagregação Após Intervenção Coronária Percutânea em Síndrome Coronária Aguda

O ticagrelor e prasugrel são inibidores P2Y12 preferenciais para os pacientes submetidos à ICP após SCA.

Em pacientes que apresentaram uma SCA, o risco isquêmico permanece mais elevado até aproximadamente um ano após o evento, mesmo após tratadas as lesões culpadas e não culpadas.^{22,20,40,41} Os grandes estudos que afirmaram os benefícios do ticagrelor e prasugrel frente ao clopidogrel contemplaram a redução de eventos com a duração do tratamento por uma média de 12 meses.

Uma metanálise de 3 estudos que comparavam 3, 6 e 12 meses da dupla terapia, incluindo 11.473 pacientes, dos quais 4.758 eram portadores de SCA, demonstrou que a duração da dupla antiagregação por ≤ 6 meses foi associado a um aumento do risco de infarto, mas sem significância estatística. Levando em consideração o número menor de pacientes agudos comparativamente aos estudos que demonstraram os reais benefícios da dupla antiagregação intensificada com ticagrelor e prasugrel (*TRITON* e *PLATO*), a descontinuação da terapia antiplaquetária dupla pode ser considerada em pacientes com risco aumentado de sangramento a partir de 6 meses.⁴²

O estudo *PEGASUS* avaliou pacientes que sofreram infarto 1 a 3 anos antes da randomização. Foram estudados a dose habitual de ticagrelor (90 mg a cada 12 horas), uma dose menor (ticagrelor 60 mg a cada 12 horas) e placebo, sendo que todos receberam AAS e foram acompanhados por um período médio de 33 meses. Houve redução significativa das taxas de infarto, morte de causa cardiovascular e AVE à custa de aumento de eventos relacionados a sangramento. Entretanto, a dose de 60mg demonstrou menores taxas de sangramento comparativamente à dose de 90mg de ticagrelor.⁴³

Dessa forma, a recomendação dessa diretriz orienta a realização da dupla antiagregação plaquetária por um mínimo de 12 meses em pacientes submetidos à ICP após SCA, podendo ser modificada para um tempo mínimo de 6 meses em caso de risco aumentado de sangramento. Da mesma forma que a doença coronária estável, o uso muito prolongado (>12 meses) não é indicado de rotina e pode ser considerado de acordo com perfil clínico e anatômico dos pacientes. Quando se opta por esse tratamento mais prolongado, a dose de ticagrelor 60mg a cada 12 horas por ser considerada em associação com AAS (Tabela 7).

4. Reversão dos Novos Anticoagulantes

4.1. Introdução

Apesar de os NOACs serem não inferiores aos antagonistas de vitamina K na prevenção de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) em pacientes com fibrilação atrial e tratamento de trombose venosa profunda, os primeiros estão relacionados com menor risco de sangramentos maiores, particularmente acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEh).⁴⁴

Além disso, apesar da atual indisponibilidade de antídotos para todos os NOACs, sangramentos maiores causados por esses fármacos não parecem levar a piores desfechos clínicos comparados com sangramentos em pacientes usuários de antagonistas de vitamina K que podem ter o efeito anticoagulante revertido rapidamente.⁴⁵

Com o aumento do uso na prática clínica de NOACs, o controle de eventos hemorrágicos e a necessidade de reversão do efeito anticoagulante para procedimentos de urgência em pacientes utilizando essas medicações tornou-se comum em unidades de emergência.

Tabela 7 – Recomendações sobre duração de dupla antiagregação plaquetária após intervenção coronária percutânea em síndrome coronária aguda

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Em pacientes com SCA submetidos à ICP, independentemente do tipo do <i>stent</i> , a dupla antiagregação deve ser mantida por um período mínimo de 12 meses	I	A
Em pacientes com SCA submetidos à ICP com risco aumentado de sangramento, pode-se considerar manter o tempo de dupla antiagregação plaquetária por um período mínimo de 6 meses	IIa	B
Em pacientes com SCA submetidos à ICP com <i>stent</i> farmacológico, que toleraram o tempo habitual da dupla antiagregação plaquetária sem apresentar sangramentos, que apresentem baixo risco de sangramentos e alto risco aterotrombótico (DAPT score ≥ 2 e PRECISE-DAPT < 25), é possível manter a terapia antiagregante por > 12 meses e ≤ 30 meses	IIb	A

ICP: intervenção coronária percutânea; SCA: síndrome coronária aguda.

Além de medidas gerais (Tabela 8), a utilização de antídotos, terapias alternativas (p. ex., complexo protrombínico, fator VIIa, ácido tranexâmico) e acionamento de equipes especializadas (p. ex., hematologistas, endoscopistas, neurologista, neurocirurgiões, cirurgiões gerais, vasculares etc.) devem fazer parte de protocolos institucionais de reversão de anticoagulação em casos de sangramentos maiores ou procedimentos cirúrgicos de urgência em pacientes utilizando NOACs.⁴⁶

4.2. Antídotos

Três antídotos estão em diversas fases de desenvolvimento (Tabela 10). Até o momento, apenas o anticorpo monoclonal idarucizumabe, antídoto da dabigatana, é aprovado para uso comercial. O adexanet alfa, antídoto dos inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana), ainda não foi aprovado para uso comercial no Brasil. Por fim, o ciraparantag, ainda em estudos iniciais, é potencialmente capaz de neutralizar os efeitos tanto dos inibidores diretos da trombina, quanto dos inibidores do fator Xa (Tabelas 9 e 10).

As potenciais indicações para uso de antídotos dos NOACs incluem:

- Sangramento ameaçador a vida (p. ex., AVEh) ou sangramentos incontroláveis;
- Sangramentos persistentes apesar de medidas hemostáticas;
- Risco de sangramentos recorrentes por overdose de NOACs ou expectativa de retardo no metabolismo (p. ex., insuficiência renal);
- Sangramento em locais não compressíveis ou órgãos vitais (p. ex., retroperitônio, sangramento pericárdico, intraocular ou intramuscular com síndrome compartimental);
- Necessidade de intervenção ou cirurgia de emergência em pacientes de alto risco para sangramento que não possam esperar o tempo de metabolização do NOAC.

Tabela 8 – Medidas gerais no controle de sangramentos maiores em pacientes utilizando NOACs

Compressão mecânica quando possível
Determinação da última dose de NOAC
Coleta de exames (função renal, hepática, hemograma, coagulograma completo e fator anti-Xa)
Expansão volêmica e concentrado de hemácias quando necessário
Carvão ativado se ingestão de NOAC < 2 horas

NOAC: novo anticoagulante oral.

O uso de antídotos não parece ser necessário em pacientes que tenham tomado a última dose de NOAC há mais de 24 horas e apresentem *clearance* de creatinina > 60 mL/min. Em casos de cirurgias ou procedimentos eletivos ou que possam esperar o tempo de clareamento do NOACs, sangramentos controlados ou overdose de anticoagulante sem sangramento, o uso dos antídotos não deve ser indicado.⁴⁷

4.3. Idarucizumabe

O idarucizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal que neutraliza o efeito anticoagulante da dabigatrana por ligação direta. Tanto a dabigatrana quanto o idarucizumabe e a dabigatrana-idarucizumabe apresentam eliminação renal.

O estudo prospectivo de fase 3 *REVERSE-AD (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran)* mostrou que o uso intravenoso de 5 g de idarucizumabe (2 doses consecutivas de 2,5 g com intervalo de 15 minutos) reverteu o efeito anticoagulante da dabigatrana com a normalização do tempo de trombina em mais de 98% dos pacientes, levando a uma hemostasia precoce em pacientes com sangramentos maiores e baixa taxa de eventos hemorrágicos em pacientes submetidos a cirurgias de urgência.⁴⁸

4.3.1. Adexanet Alfa

Adexanet alfa é uma proteína recombinante do fator Xa que se liga aos inibidores diretos e indiretos do fator Xa, removendo-os da circulação.

Estudo de fase 2 em idosos saudáveis demonstrou que a droga administrada por via intravenosa em *bolus* com posterior infusão contínua de 2 horas reverteu mais de 90% a atividade do fator anti-Xa da rivaroxabana e da apixabana.⁴⁹ O estudo de fase 3 em andamento *ANNEXA-4 (The Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulant Activity-4)* avaliará a eficácia e segurança do adexanet no controle de hemostasia de pacientes utilizando rivaroxabana, apixabana e edoxabana com sangramentos maiores. Uma análise interina do estudo com 67 pacientes mostrou uma redução da atividade de fator anti-Xa de 89% e 93% naqueles utilizando rivaroxabana e apixabana com 70% de hemostasia clínica.⁵⁰

4.4. Terapias Alternativas

O uso de plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complexo protrombínico (CCP), fator VII recombinante ativado e ácido tranexâmico é sugerido como terapias alternativas em pacientes usuários de NOACs com eventos hemorrágicos ameaçadores à vida ou que necessitam de procedimentos de urgência na ausência de antídoto específico (Tabela 9).⁴⁶

Posicionamento

Tabela 9 – Reversão de efeito anticoagulante dos NOACs⁸

NOAC	Antídoto específico	Opções terapêuticas alternativas
Dabigatrana	Idarucizumabe 5 g IV (dividido em 2 doses de 2,5 g)	<ul style="list-style-type: none"> • CCP 50 UI/kg IV • Fator VIIa 90 mcg/kg IV a cada 2 horas • Ácido tranexâmico 15 a 30 mg/kg IV • Hemodiálise
Rivaroxabana	Anti fator XA (p. ex., adexanet alfa – não aprovado)	<ul style="list-style-type: none"> • CCP 50 UI/kg IV • Fator VIIa 90 mcg/kg IV a cada 2 horas • Ácido tranexâmico 15 a 30 mg/kg IV
Apixabana	Anti fator XA (p. ex., adexanet alfa – não aprovado)	<ul style="list-style-type: none"> • CCP 50 UI/kg IV • Fator VIIa 90 mcg/kg IV a cada 2 horas • Ácido tranexâmico 15 a 30 mg/kg IV
Edoxabana	Anti fator XA (p. ex., adexanet alfa – não aprovado)	<ul style="list-style-type: none"> • CCP 50 UI/kg IV • Fator VIIa 90 mcg/kg IV a cada 2 horas • Ácido tranexâmico 15 a 30mg/kg IV

CCP: concentrado de complexo protrombínico; Fator VIIa: fator VII recombinante ativado; IV: via intravenosa; NOAC: novo anticoagulante oral.

Estudos em modelo animal, in vitro e série de casos demonstraram melhora de parâmetros laboratoriais de coagulação em pacientes que utilizaram rivaroxabana.⁵¹⁻⁵³ Por outro lado, novas evidências sugerem uma superioridade de fator VII recombinante ativado e concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (FEIBA) em relação ao CCP também em pacientes utilizando rivaroxabana.^{54,55} Em indivíduos saudáveis utilizando dabigatrana, um estudo randomizado e placebo-controlado falhou em mostrar benefícios do uso de CCP na melhora de parâmetros laboratoriais de coagulação.⁵⁶ Além disso, séries de casos mostram resultados controversos com a utilização de PFC, CCP, fator VII recombinante ativado e fibrinogênio.⁵⁷

A ausência de evidência de reversão clínica dos efeitos anticoagulantes dos NOACs com a utilização desses agentes hemostáticos alternativos, bem como dados conflitantes em relação a efeitos e dosagens ótimas, tornam controverso o uso rotineiro dessas medicações.

Por fim, a hemodiálise pode remover cerca de 49 a 57% da dabigatrana circulante em até 4 horas, visto que apenas 35% da droga é ligada a proteínas plasmáticas. Pacientes com insuficiência renal e overdose de dabigatrana podem se beneficiar da hemodiálise no contexto de eventos hemorrágicos maiores ou necessidade de procedimentos de urgência (Tabela 10). Rivaroxabana e apixabana, por serem altamente ligados a proteínas plasmáticas, não são removidos por hemodiálise.⁴⁶

5. Anticoagulação na Cardioversão de Fibrilação Atrial

5.1. Introdução

A FA é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade, sendo que nos maiores de 80 anos a prevalência chega a 8% da população.⁵⁸ Além disso, alguns estudos americanos mostram que essa prevalência vem aumentando cerca de 0,3% ao ano, com crescimento absoluto entre 1997 e 2007 de 4,5%.⁵⁸ O motivo para esse aumento, além do envelhecimento populacional, está relacionado à melhoria no tratamento de doenças cardíacas crônicas, que aumenta o número de indivíduos suscetíveis, assim como à melhoria das ferramentas diagnósticas, com maior documentação dessa arritmia.⁵⁹

A FA está associada a aumento do risco de AVE, além de insuficiência cardíaca e mortalidade total.⁶⁰⁻⁶⁴ Pelo menos 20% dos casos de AVE têm a FA como causa e, nesses casos, o AVE geralmente é mais grave e incapacitante que um AVE de origem isquêmica.⁶⁵⁻⁶⁷ Alguns estudos ainda mostram risco aumentado de distúrbios cognitivos nessa população, secundários a eventos embólicos assintomáticos.⁶⁸

A terapêutica antitrombótica tem papel fundamental na prevenção de eventos embólicos na presença de fatores de risco, sendo esse um dos principais pilares do tratamento, independentemente da estratégia adotada (controle de ritmo ou de frequência cardíaca).^{69,70} O risco

Tabela 10 – Recomendações sobre o uso de antídotos de NOACs

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
O uso de idarucizumabe em pacientes em uso de dabigatrana está indicado na dose de 5 g intravenosos quando houver necessidade de intervenção ou cirurgia de emergência em pacientes que não possam esperar o tempo de metabolização do anticoagulante ou em sangramentos ameaçadores a vida ou sangramentos incontroláveis	Ila	B
Em casos de cirurgias ou procedimentos eletivos ou que possam esperar o tempo de clareamento do NOACs, sangramentos controlados ou overdose de anticoagulante sem sangramento, o uso dos antídotos não deve ser indicado	III	C

NOAC: novo anticoagulante oral.

poder ser calculado pelo escore de CHA₂DS₂-VASC⁷¹ (vide Tabela 11), com indicação de anticoagulação cronicamente se houver pontuação maior ou igual a dois nesse escore, desde que não haja contraindicação e o risco de sangramento seja aceitável.

A varfarina é altamente eficaz na prevenção de fenômenos tromboembólicos na FA, com redução de 64% do risco nos pacientes adequadamente tratados.⁷²⁻⁷⁴ Porém, pelo menos metade dos pacientes não são adequadamente tratados, por motivos que variam desde a dificuldade de controle frequente de RNI até alto risco de sangramento.^{72,73} Além disso, pacientes em uso de varfarina nem sempre se encontram na faixa terapêutica adequada (em geral RNI entre 2 e 3), por ocorrência de interação medicamentosa (principalmente antibióticos e anti-inflamatórios), interação com alimentos, uso irregular da medicação, intercorrências clínicas agudas, entre outros.

Com a disponibilidade dos novos anticoagulantes nos últimos anos, houve melhoria em relação ao controle da anticoagulação, já que eles não requerem monitoração da RNI, têm pouca interação com medicamentos e alimentos e elevada eficácia e segurança, possibilitando aumentar a aderência ao tratamento e o número de pacientes tratados.⁷⁵ Os anticoagulantes já investigados são dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana. A dabigatrana é um inibidor direto da trombina e os outros três são bloqueadores do fator Xa e estão em uso na prática clínica para os pacientes com FA não valvar.

5.2. Estratégias para Anticoagulação Pericardioversão de Fibrilação Atrial

Quando há reversão da FA para ritmo sinusal, de forma espontânea ou intencional (cardioversão química ou elétrica), o risco de tromboembolismo em curto prazo aumenta ainda mais, sendo que a maioria dos eventos ocorre nos primeiros 10 dias após a reversão de ritmo.⁷⁶⁻⁸¹ O grupo com maior risco é o de pacientes com FA de duração maior que 48 horas (1 a 5% no primeiro mês, na ausência de anticoagulação).^{82,83}

A embolização é consequente ao deslocamento de trombo do átrio esquerdo após o retorno da contração síncrona, porém, também pode haver formação de trombo após a cardioversão, sendo esse o motivo de indicar-se a anticoagulação por pelo menos 4 semanas após a cardioversão mesmo para os pacientes de baixo risco.⁸⁴⁻⁸⁶

O risco de tromboembolismo pode ser reduzido para 0 a 0,9% com o uso de anticoagulação por pelo menos três semanas antes da cardioversão e por um mês após o procedimento.⁸⁵⁻⁸⁹ Ainda, outra opção, com menor tempo de anticoagulação, é a avaliação da presença de trombos atriais através da ecocardiografia transesofágica (ECOTE) e, na ausência de trombos, proceder à cardioversão, iniciando anticoagulação plena no momento do procedimento e mantendo por pelo menos 4 semanas.

A varfarina é o anticoagulante mais estudado neste cenário,⁹⁰⁻⁹⁹ porém há evidência suficiente para o uso dos novos anticoagulantes orais para a realização do procedimento e, inclusive, são preferíveis em alguns casos, como quando o paciente já faz uso de um anticoagulante novo, para encurtar o período de anticoagulação pré-cardioversão (com a varfarina, o tempo médio para ajuste e RNI adequado por pelo menos 3 semanas é de 6-8 semanas), ou quando há dificuldade para o controle da RNI.

No cenário pericardioversão, a rivaroxabana foi comparada a antagonistas da vitamina K no estudo X-VerT, que randomizou 1.504 pacientes com FA de duração maior que 48 horas ou desconhecida para receber um dos dois anticoagulantes. Não houve diferença significativa no desfecho primário, composto de ataque isquêmico transitório, AVE, embolia periférica, IAM e morte cardiovascular (0,51% × 1,02%; risco relativo: 0,5; intervalo de confiança de 95%: 0,15 a 1,73) ou no desfecho de segurança, sangramento maior (0,6% × 0,8%; risco relativo: 0,76; intervalo de confiança de 95%: 0,21 a 2,67). O tempo para se realizar cardioversão foi inferior no grupo rivaroxabana.⁷⁹ Além disso, análise *post hoc* do

Posicionamento

estudo ROCKET-AF também não mostrou diferença de eventos nos pacientes submetidos a cardioversão em uso de rivaroxabana ou varfarina (HR 1,38; 95% IC 0,61 a 3,11).¹⁰⁰

Em relação à dabigatrana, inibidor direto da trombina, em uma análise *post-hoc* do estudo *RE-LY*, observou-se que 1.983 cardioversões foram realizadas em 1.270 pacientes (dentre o total de mais de 18 mil pacientes randomizados no estudo original). A ocorrência de AVE ou embolia sistêmica em até 30 dias após a cardioversão foi similar entre os grupos que estavam recebendo anticoagulação pericardioversão com varfarina ou dabigatrana 110 mg 2×/dia ou dabigatrana 150 mg 2×/dia (respectivamente, 0,6%, 0,8% e 0,3%; $p > 0,05$). Da mesma maneira, não houve diferença nas taxas de sangramento entre os grupos (respectivamente, 0,6%; 1,7% e 0,6%; $p > 0,05$). Os resultados não foram alterados pela realização prévia de ECOTE.⁷⁷ Ainda, um estudo observacional dinamarquês evidenciou que ao comparar 456 pacientes com FA não valvar em uso de dabigatrana com 774 pacientes em uso de varfarina, houve redução na mediana do tempo para se realizar a primeira cardioversão (4,0 semanas, com intervalo interquartil [IIQ] de 2,9 a 6,5, e 6,9 semanas, com IIQ de 3,9 a 12,1, para dabigatrana e varfarina, respectivamente). Não foram observadas diferenças de eficácia ou segurança com ambos os fármacos.¹⁰¹

Em relação à apixabana, análise *post-hoc* do estudo *ARISTOTLE* comparou pacientes submetidos à cardioversão em uso de apixabana ou varfarina. Setecentas e quarenta e três cardioversões ocorreram em 540 pacientes, sendo 265 pacientes do grupo apixabana e 275 no grupo varfarina. A média etária em ambos os grupos foi similar (67 anos), a fração de ejeção média em ambos os grupos também foi parecida (ao redor de 52%) e o escore de CHADS2 médio no grupo apixabana foi de 1,8 ($\pm 1,0$) e no grupo varfarina foi de 1,9 ($\pm 1,1$; $p = 0,17$). Não foram evidenciados (zero) AVEs ou eventos embólicos em 30 dias em nenhum dos grupos e apenas 1 episódio de sangramento maior ocorreu em cada grupo.⁷⁸ Esses dados foram posteriormente confirmados no *EMANATE trial*, apresentado no Congresso Europeu de Cardiologia de 2017 (aguarda publicação). Neste estudo, 1.500 pacientes foram randomizados para receber apixabana ou heparina/varfarina (tratamento convencional) até 48h antes da cardioversão. A idade média de ambos os grupos foi ao redor de 64 anos e o escore de CHA₂DS₂-VASC médio foi de 2,4 nos dois tratamentos. Não foram observados eventos isquêmicos no grupo apixabana, enquanto 6 eventos ocorreram no grupo tratamento convencional ($p = 0,016$). Por fim, a edoxabana foi avaliada no período pericardioversão em 2.199 pacientes no estudo prospectivo randomizado

ENSURE-AF, em comparação à enxaparina e varfarina com suspensão da enoxaparina se RNI > 2 . Não houve diferença no desfecho primário composto por AVE, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou mortalidade cardiovascular (*odds ratio* 0,46, intervalo de confiança de 95% 0,12 a 1,4) ou no desfecho de segurança de sangramento (*odds ratio* 1,48, intervalo de confiança de 95% = 0,64 - 3,55) em um período total de 28 dias de tratamento, seguidos por mais 30 dias de seguimento.⁸⁰

Em situações específicas, como quando o paciente é muito sintomático ou naqueles com alto risco de sangramento, podemos realizar a cardioversão mais precocemente, sem a anticoagulação por 3 semanas, desde que não haja trombo nos átrios ou apêndice atrial na avaliação por ECOTE. A partir daí, mantém-se a anticoagulação por pelo menos 4 semanas.^{71,102} Se o ECOTE evidenciar a presença de trombos, mantém-se anticoagulação por 3 semanas e, caso a cardioversão seja programada, deve-se repetir o ECOTE antes do procedimento. Se houver dúvida em relação à adesão medicamentosa, também está indicado o ECOTE para exclusão de trombo.^{78,103}

Essa estratégia foi primeiramente avaliada de maneira randomizada no estudo *ACUTE*, que comparou realização de ECOTE *versus* estratégia convencional (anticoagulação por 3 semanas antes da cardioversão). Pacientes randomizados para o ECOTE recebiam heparina se estivessem hospitalizados, ou varfarina por 5 dias antes do ECOTE se não hospitalizados e, na ausência de trombo, realizava-se a cardioversão. Caso houvesse trombo (12% dos pacientes), a cardioversão era adiada por 3 semanas, mantendo-se anticoagulação nesse período. Não houve diferença entre os grupos do ECOTE e o convencional na incidência de AVE isquêmico (0,6% \times 0,3%, respectivamente, RR 1,95, IC 95% 0,36 a 10,60) ou de eventos embólicos no geral (0,8% \times 0,5%, respectivamente, RR 1,62, IC 95% 0,39 a 6,76) no período de 8 semanas após a cardioversão. A maioria dos eventos no grupo do ECOTE foi em pacientes que tiveram recorrência da FA ou que ficaram fora da faixa terapêutica no momento do evento. Já nos pacientes que estavam em uso de varfarina, os eventos ocorreram mesmo em ritmo sinusal e na faixa terapêutica. Também é interessante notar que menos sangramentos foram observados no grupo guiado por ECOTE (2,9% *versus* 5,5%; $p = 0,03$). Nesse grupo, também foi menor o intervalo de tempo para se realizar a cardioversão ($3,0 \pm 5,6$ dias *versus* $30,6 \pm 10,6$ dias; $p < 0,001$) e foi maior a taxa de sucesso de reversão da FA comparado à estratégia convencional (71% \times 65,2%; $p = 0,03$), embora não houvesse diferença no percentual de pacientes que permaneceu em ritmo sinusal em 8 semanas.¹⁰⁴

Caso a FA tenha duração menor de 48 horas, facilmente determinada pelo inquérito dos sintomas, e o paciente não seja de alto risco para o tromboembolismo (doença valvar, disfunção ventricular, próteses, história prévia de tromboembolismo), o risco de tromboembolismo é muito baixo e pode-se realizar a cardioversão^{105,106} sem anticoagulação plena prévia. A manutenção de anticoagulação por 4 semanas após o procedimento é controversa e não há estudos comparando diferentes heparinas ou heparina aos novos anticoagulantes na FA com duração menor que 48 horas.

Já no caso de FA com duração menor de 48 horas em pacientes de risco moderado a alto de eventos tromboembólicos ($CHA_2DS_2-VASC > 1$) recomenda-se a realização de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular antes da cardioversão e sua manutenção em longo prazo.⁸⁶

Nos casos de fibrilação atrial com instabilidade hemodinâmica, deve-se sempre realizar cardioversão

de urgência, com realização de *bolus* de heparina pré-procedimento.⁸⁶

Em relação às heparinas, a heparina não fracionada tem perdido espaço para as heparinas de baixo peso molecular. As indicações para uso das heparinas são: (1) após cardioversão elétrica ou química em pacientes internados, (2) uso combinado com anticoagulação oral enquanto o ajuste de RNI é realizado; (3) quando se interrompe o uso provisoriamente de anticoagulante varfarínico para a realização de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com risco de hemorragia (estratégia comumente conhecida como “ponte de heparina”). Embora haja 3 tipos de heparinas de baixo peso molecular (dalteparina, enoxaparina e nadroparina), na prática clínica a enoxaparina tem sido mais utilizada.¹⁰⁷

O algoritmo da Figura 2 resume as recomendações em relação à anticoagulação pericardioversão da FA.

Tabela 11 – Recomendações sobre anticoagulação cardioversão de fibrilação atrial

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Cardioversão elétrica é recomendada para pacientes com instabilidade hemodinâmica para restabelecer o débito cardíaco	I	B
Anticoagulação com heparina ou com um novo anticoagulante oral deve ser iniciado assim que possível antes de toda cardioversão para FA ou <i>flutter</i>	Ila	B
Em pacientes estáveis, com FA persistente, que vão se submeter à cardioversão elétrica ou química, recomenda-se a ACO por pelo menos 3 semanas antes e 4 semanas após cardioversão na faixa terapêutica (RNI entre 2 a 3). Após 4 semanas, a manutenção da ACO deve ser de acordo com score de risco de CHA_2DS_2-VASC	I	B
ECOTE é recomendado para excluir trombos como alternativa à anticoagulação periprocedimento quando a cardioversão precoce é programada	I	B
Se for identificado trombo, anticoagulação deve ser mantida por 3 semanas	I	C
Recomenda-se repetir o ECOTE após 3 semanas de anticoagulação para garantir que houve resolução do trombo antes da cardioversão	Ila	C
No período pericardioversão, pode-se optar por ACO durante o período descrito acima, com antagonistas da vitamina K ou com os novos anticoagulantes	Ila	B
O uso de ACO está indicado para os pacientes com <i>flutter</i> atrial nas mesmas considerações que na FA	I	C
A dose preferencial de rivaroxabana deve ser de 20 mg/dia, desde que tenham baixo risco de sangramento	I	B
A dose preferencial de dabigatrana deve ser de 150 mg 2x/dia, desde que tenham baixo risco de sangramento	I	B
A dose preferencial de apixabana deve ser de 5 mg 2x/dia, desde que tenham baixo risco de sangramento	I	B
Para paciente submetidos à cardioversão elétrica guiada por ECOTE e sem trombos, recomenda-se a HNF EV (<i>bolus</i> seguido de infusão contínua) antes da cardioversão e deve-se mantê-la até que a ACO plena seja atingida	I	B
Para pacientes com FA que necessitam de cardioversão elétrica de emergência, recomenda-se a HNF EV (<i>bolus</i> seguido de infusão contínua)	I	C
Para paciente submetidos à cardioversão elétrica guiada por ECOTE e sem trombos, recomenda-se a HBPM antes da cardioversão e deve-se mantê-la até que a anticoagulação oral plena seja atingida	I	B
Para pacientes com FA que necessitam de cardioversão elétrica de emergência, recomenda-se dose plena de HBPM	I	C

ACO: anticoagulação oral; ECOTE: ecocardiograma transesofágico; EV: via endovenosa; FA: fibrilação atrial; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; RNI: relação normatizada internacional.

Posicionamento

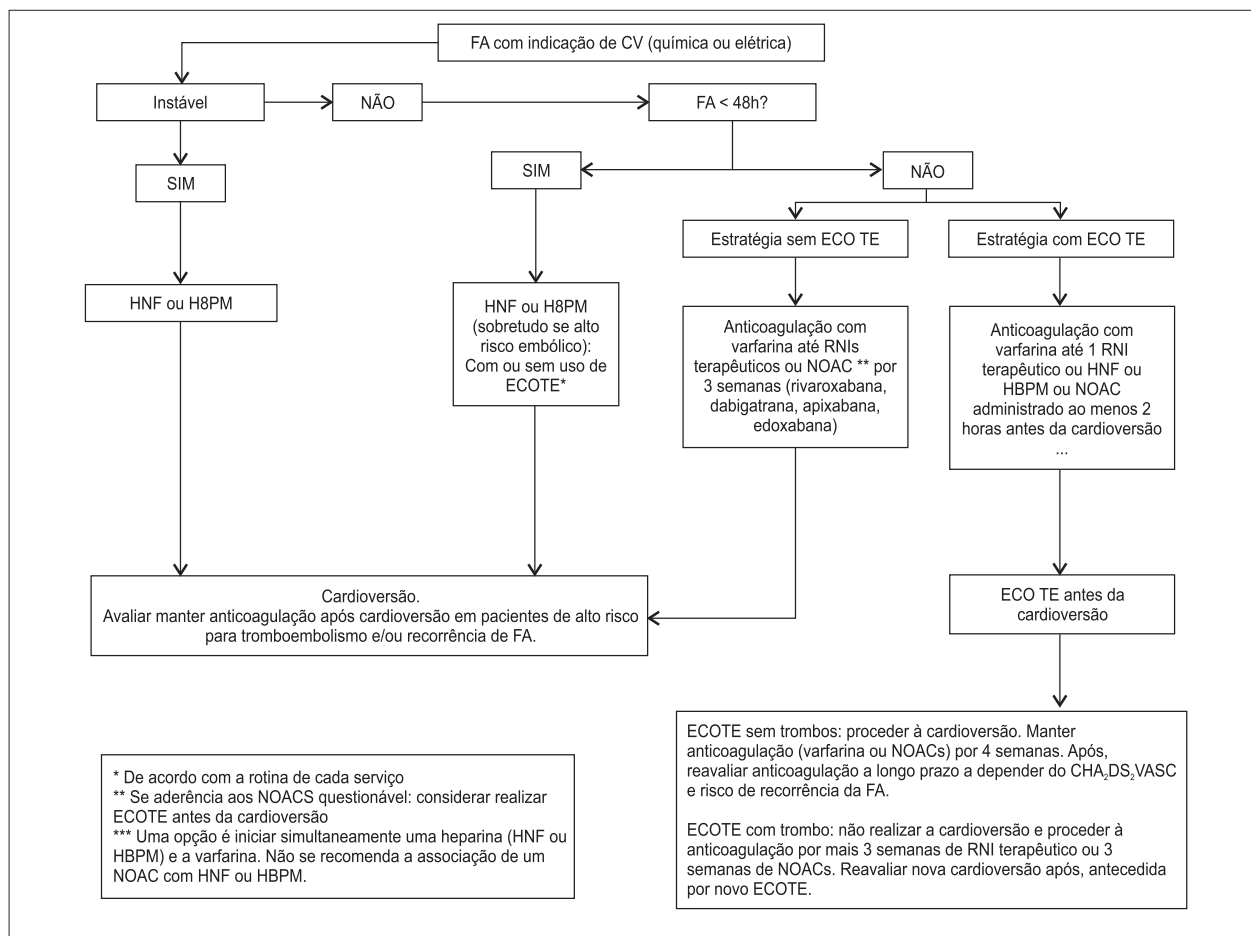


Figura 2 – Recomendações em relação à anticoagulação pericardioversão da fibrilação atrial.

FA: fibrilação atrial; ECOTE: ecocardiograma transesofágico; HNF: heparina não fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; NOAC: novo anticoagulante oral; RNI: relação normalizada internacional.

6. Anticoagulação e Antiagregação Plaquetária em Pacientes com Forame Oval Patente

6.1. Introdução

O forame oval patente (FOP) é a cardiopatia congênita mais comum de origem fetal¹⁰⁸⁻¹¹⁰ e está presente em aproximadamente 15 a 35% da população adulta (15 a 25% em estudos que utilizaram o ecocardiograma^{111,112} como método diagnóstico e 15 a 35% em autópsias).¹¹³⁻¹¹⁵ Existem diversos relatos da relação entre o FOP e diversas patologias, com força de associação distintas: síndrome de ortodéoxia-platipnéia,¹¹⁶ síndrome de descompressão,^{117,118} embolização sistêmica e coronária,^{119,120} síndrome de apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS),¹²¹ migrânea com aura¹²²⁻¹²⁵ e AVE.¹²⁶

6.2. Relação entre Forame Oval Patente e Acidente Vascular Encefálico Criptogênico

A relação causal entre o FOP e AVE criptogênico – através de uma embolização paradoxal pelo *shunt* direita-esquerda, é duvidosa e muito debatida entre autores.^{112,127} Dados de metanálise¹²⁸ estabeleceram possível relação causal entre FOP e AVE criptogênico em pacientes < 55 anos. Outro estudo¹²⁹ avaliou a presença de FOP no ecocardiograma transesofágico em pacientes com AVE e identificou uma maior incidência de FOP em pacientes com AVE criptogênico quando comparados a pacientes com AVE de causa conhecida, tanto nos pacientes < 55 anos como naqueles > 55 anos. Um estudo brasileiro¹³⁰ retrospectivo também identificou a presença de FOP como fator de risco para AVE criptogênico, com razão de chances de 3,3 em pacientes com FOP comparados a pacientes sem FOP. Já em estudos populacionais prospectivos, a presença de FOP não se relacionou com aumento do risco de AVE, tanto em pacientes que já tinham tido

Tabela 12 – Escore RoPE (Escore de Risco de Embolia Paradoxal). Quanto maior o escore RoPE, maior a causalidade entre o forame oval patente e acidente vascular encefálico

Característica	Pontos
Sem AP de HAS	1
Sem AP de Diabetes	1
Sem AP de AVE/AIT	1
Não tabagista	1
Infarto cortical em exame de imagem	1
Idade (em anos):	
18 a 29	5
30 a 39	4
40 a 49	3
50 a 59	2
60 a 69	1
≥ 70	0

AIT: acidente isquêmico transitório; AP: antecedente pessoal; AVE: acidente vascular encefálico; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

um AVE¹³¹ (prevenção secundária), como em pacientes assintomáticos (prevenção primária).^{111,132,133}

Conclui-se, assim, que o diagnóstico de FOP em um paciente com AVE criptogênico não estabelece relação causal entre as duas entidades,¹³⁴ sendo que o risco atribuível ao FOP diminui de acordo com a idade e a presença de fatores de risco como HAS, diabetes melitos, tabagismo, antecedente pessoal de acidente isquêmico transitório ou AVE prévio.¹³⁵ Baseando-se em dados de uma metaanálise¹³⁵ de 12 estudos de coorte que acompanharam pacientes com AVE criptogênico desenvolveu-se o escore *RoPE* (Escore de Risco de Embolia Paradoxal), que quantifica o risco do AVE que é atribuível ao FOP (Tabela 12). Nesse estudo, evidenciou-se que pacientes com escores mais elevados (em que se aumenta o risco atribuível ao FOP como fator causal do AVE) eram também os que apresentavam o menor risco de recorrência de AVE durante o seguimento. Concluindo, a relação causal entre FOP e AVE ainda é incerta e, mesmo em pacientes em que se atribui o FOP/embolia paradoxal como mecanismo do AVE, a taxa de recorrência de eventos é muito baixa (1-3% em 2 anos em pacientes com escore *RoPE* 9 ou 10).^{134,135}

Algumas características ecocardiográficas do FOP podem estar relacionadas a um maior risco de embolização paradoxal, como: *shunt* direito-esquerdo importante, *shunt* direito-esquerdo espontâneo, maior mobilidade do flap do FOP, rede de Chiari ou válvula de Eustáquio proeminente e a presença de um aneurisma do septo atrial.^{109,136-141} No entanto, algumas destas características não se mostraram consistentemente relacionadas a uma maior taxa evento embólico em outros estudos.^{111,132,142-145}

6.3. Evidências para Uso de Antiagregantes Plaquetários ou Anticoagulantes em Pacientes com Forame Oval Patente

Pela hipótese de que o evento embólico relacionado ao FOP ocorra ou por embolização paradoxal ou pela embolização de um trombo formado no átrio esquerdo, justifica-se a antiagregação ou anticoagulação nas seguintes situações:

Prevenção primária: nenhum estudo avaliou a prevenção primária de eventos embólicos em pacientes com FOP. Considerando-se que a relação causal entre FOP e embolia sistêmica é ainda incerta, que a taxa de evento embólico em pacientes apenas com FOP é extremamente baixa e que os riscos inerentes às terapias anticoagulantes e antiplaquetárias não são desprezíveis, não se recomenda o uso de antiagregantes plaquetários ou anticoagulação para prevenção primária de eventos embólicos em pacientes com FOP.¹⁴⁶

Prevenção secundária: a melhor estratégia terapêutica após evento embólico na presença de FOP ainda é foco de debates e controvérsias devido à correlação duvidosa existente entre ambos. Em 2002, o subestudo *PICSS* do estudo *WARSS*¹⁴⁴ comparou o uso da varfina ao AAS (dose de 325mg ao dia) em pacientes com AVE e FOP, em um subgrupo de 265 pacientes com AVE criptogênico. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de eventos embólicos recorrentes entre o grupo varfarina e o grupo AAS nesta situação. Um outro estudo¹⁴⁷ randomizou 47 pacientes após AVE criptogênico para AAS (240 mg/dia) ou varfarina (meta de RNI entre 2 e 3), sendo que os autores não observaram diferença entre risco de AVE isquêmico ou AIT entre os grupos. Uma metanálise¹⁴⁸ com dados apenas desses dois estudos randomizados não identificou diferença a favor da varfarina quando comparada ao AAS em prevenção de AVE. Uma outra metanálise recente¹⁴⁹ comparou o uso de antiagregação plaquetária com anticoagulação oral em pacientes com AVE criptogênico, com dados individuais de 2.385 pacientes de 12 estudos observacionais e não observou diferença nas taxas de AVE recorrente entre paciente submetidos à anticoagulação oral ou antiagregação plaquetária. Em 2017, foram publicados os resultados do estudo *CLOSE*, que comparou o fechamento percutâneo do FOP à terapia medicamentosa com antiagregação plaquetária ou anticoagulação, sendo que não foi realizada a análise estatística para comparação entre os grupos de tratamento clínico (o estudo não recrutou o alvo de 900 pacientes e a taxa de eventos foi abaixo da esperada). Porém, ao avaliar os dados em valores absolutos, observou-se uma incidência de 3 casos no grupo anticoagulação e 7 casos no grupo antiagregação, com uma probabilidade de AVE

Posicionamento

Tabela 13 – Recomendações para uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na prevenção primária e secundária de acidente vascular encefálico criptogênico em pacientes com forame oval patente

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Pacientes sem indicação de anticoagulação por outros motivos devem iniciar antiagregação plaquetária para prevenção secundária	I	B
Uso de varfarina como primeira opção após primeiro evento	IIb	B
Após evento recorrente em uso de antiagregante plaquetário, o uso de varfarina com alvo de RNI entre 2 e 3 deve ser considerado	IIa	C
Uso dos inibidores do fator Xa e do inibidor da trombina após primeiro evento como alternativa à varfarina	IIb	C
Uso de antiagregantes plaquetários ou de anticoagulantes como prevenção primária	III	C

RNI: relação normalizada internacional.

estimada em 5 anos de 1,5% e 3% respectivamente.⁴⁵ O fechamento do FOP, percutâneo ou cirúrgico, também deve ser considerado em casos selecionados, porém sua discussão foge do escopo deste documento.

Assim, não existe evidência suficiente para recomendar-se o uso preferencial de anticoagulação oral sobre antiagregação plaquetária, dada a baixa taxa de recorrência de evento embólico em pacientes jovens e com AVE criptogênico. Portanto, o uso de antiagregantes plaquetários parece ser adequado devido ao risco acumulado de complicações hemorrágicas destes pacientes se submetidos à anticoagulação oral e à eficácia já comprovada dos antiagregantes em redução do risco de evento embólico na população geral (Tabela 13). Ressalta-se que os estudos para prevenção secundária em que foi baseada essa diretriz^{144,147,150} não foram desenhados para mostrar superioridade da anticoagulação oral sobre antiagregação plaquetária e, portanto, não têm poder estatístico para evidenciar um possível benefício da anticoagulação oral sobre a antiagregação plaquetária.

7. Terapia Antitrombótica em Pacientes Oncológicos com Trombocitopenia

7.1. Introdução

Doenças cardiovasculares e câncer são as maiores causas de óbitos no Brasil.¹⁵¹ O avanço no tratamento das neoplasias aumentou a sobrevivência dessa população, que passou a ter maior exposição aos fatores de risco tradicionais para desenvolvimento de doença aterosclerótica.

Por outro lado, pacientes oncológicos, por estarem submetidos a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, podem desenvolver aterosclerose de forma mais acelerada, com maior risco de desenvolvimento de SCA.¹⁵²

O próprio tratamento da neoplasia com radioterapia e quimioterapia tem efeitos colaterais coronários deletérios, tais como a ocorrência de vasoespasmos e injúria endotelial.¹⁵³

Por fim, a presença de trombocitopenia eleva tanto o risco de sangramento como o risco de fenômenos isquêmicos. Uma avaliação retrospectiva no Hospital MD Anderson mostrou que 39% dos pacientes com SCA possuíam contagem de plaquetas < 100.000 células/mm³.¹⁵⁴

7.2. Terapia Antitrombótica

Não existem estudos randomizados de terapia antitrombótica em pacientes trombocitopênicos, uma vez que essa população normalmente é excluída dos grandes ensaios clínicos.

Um estudo retrospectivo de 70 pacientes oncológicos com SCA mostrou menor mortalidade em 7 dias nos pacientes plaquetopênicos que receberam AAS.¹⁵⁵

Em uma série de casos avaliando pacientes com contagem de plaquetas > 50.000 células/mm³ submetidos à angioplastia, o uso de antiagregantes e anticoagulantes não aumentou a incidência de sangramentos.¹⁵⁶

Já nos pacientes com contagem de plaquetas entre 30.000 e 50.000 células/mm³, o uso de AAS e clopidogrel foi seguro, porém menores doses de heparina não fracionada (30 UI/kg a 50 UI/kg) foram suficientes para atingir alvo terapêutico nessa população.¹⁵⁶ Em pacientes com contagem de plaquetas inferior a 10.000, o risco benefício deve ser avaliado individualmente, sendo a transfusão de plaquetas e uso de antiagregantes plaquetários uma possibilidade na terapêutica (Tabela 14).¹⁵⁶

Não existem estudos com novos antiplaquetários ou anticoagulantes não vitamina-K dependentes nessa população.

Tabela 14 – Recomendações para uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em pacientes oncológicos com trombocitopenia

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Uso do ácido acetilsalicílico em pacientes com doença coronária	I	A
Uso de clopidogrel e ácido acetilsalicílico em associação em pacientes com síndrome coronária aguda de alto risco ou após angioplastia coronária	I	A
O ácido acetilsalicílico deve ser usado sempre em dose mínima, preferencialmente ≤ 100 mg ao dia	Ila	C
Uso de terapia antiplaquetária e/ou anticoagulante em pacientes com síndrome coronária aguda, mesmo com plaquetopenia	Ila	C
Uso de dose reduzida de enoxaparina e heparina não fracionada em pacientes com contagem de plaquetas < 50.000. Monitorização de alvo terapêutico	Ila	C

Referências

- Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hveplund A, Andersson C, Jorgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374(9706):1967-74.
- Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433-41.
- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127(5):634-40.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al; RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781-9.
- Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J, et al. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI (2) experience. *Thromb Res*. 2014;134(2):294-9.
- Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199-204.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(1):34-78.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA. 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2016;134(10):e123-55. Erratum in: *Circulation*. 2016;134(10):e192-4.
- Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG. Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(11):1113-21. Erratum in: *JAMA*. 2016;316(1):105; *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2185.
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2038-47.
- Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310(14):1462-72. Erratum in: *JAMA*. 2014;311(5):528.
- Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, et al; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):805-15.
- Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, et al; ZEUS Investigators. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention?: A pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(5):426-36.
- Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185-93.
- Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):981-9.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herman JP, et al; WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.
- Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1619-29.
- Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, et al. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with two treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy. *Circulation*. 2017;135(4):323-33.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GY, Ellis SG, Kimura T, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-1524.

Posicionamento

20. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014;129(15):1577-85.
21. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. Erratum in: *N Engl J Med*. 2001;345(20):1506; *N Engl J Med*. 2001;345(23):1716.
23. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665-71.
24. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-8.
25. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20.
26. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103(15):1967-71.
27. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364(9444):1519-21.
28. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al; ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1905-15.
29. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;387(10018):537-44.
30. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388(10059):2479-91.
31. Raber L, Brugaletta S, Yamaji K, O'Sullivan CJ, Otsuki S, Koppa T, et al. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1901-14.
32. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al; DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735-49.
33. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, et al; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-34.
34. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1252-63.
35. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):777-86.
36. Colombo A, Chieffo A, Frasieri A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2086-97.
37. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129(3):304-12.
38. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, et al; ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9954):1577-85.
39. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1116-39.
40. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
41. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31.
42. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Reggiani LB, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1034-43.
43. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800.
44. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
45. Majeed A, Hwang HC, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013;128(21):2325-32.
46. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e604-e633. Erratum in: *Circulation*. 2017;135(10):e647; *Circulation*. 2017;135(24):e1144.
47. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JJ; Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):623-7.
48. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
49. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-24.
50. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-41.

51. Stevenson JW, Minns AB, Smollin C, Albertson TE, Cantrell FL, Tomaszewski C, et al. An observational case series of dabigatran and rivaroxaban exposures reported to a poison control system. *Am J Emerg Med.* 2014;32(9):1077-84.
52. Lehmann T, Hofer KE, Baumann M, Hasler K, Ceschi A, Kupferschmidt H, et al. Massive human rivaroxaban overdose. *Thromb Haemost.* 2014;112(4):834-6.
53. Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, Manno E, Frontera JA. The role of FEIBA in reversing novel oral anticoagulants in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2015;24(3):413-9.
54. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, Buchmüller A. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res.* 2014;133(4):671-81.
55. Schultz NH, Tran HTT, Bjørnsen S, Henriksson CE, Sandset PM, Holme PA. The reversal effect of prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC and recombinant activated factor VII against anticoagulation of Xa inhibitor. *Thromb J.* 2017 Feb 20;15:6.
56. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573-9.
57. Gehrie E, Tormey C. Novel oral anticoagulants: efficacy, laboratory measurement, and approaches to emergent reversal. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(5):687-92.
58. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, AtiéJ, Lorga Filho A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6 supl 1):1-39.
59. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4 Supl.2):1-22.
60. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946-52.
61. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96(7):2455-61.
62. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Zhang Z, Goff DC Jr. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2009;40(4):1204-11. Erratum in: *Stroke.* 2010;41(5):e433.
63. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155(5):469-73.
64. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
65. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Neurology.* 1999;53(6):1319-27.
66. Watson T, Kakar P, Lip GY. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: something to EXAMINE more closely. *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):6-9. Erratum in: *Int J Clin Pract.* 2007;61(3):534.
67. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke.* 2008;39(11):2929-35.
68. Sherman DG. Stroke prevention in atrial fibrillation: pharmacological rate versus rhythm control. *Stroke.* 2007;38(2 Suppl):615-7.
69. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33.
70. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130(23):2071-104. Erratum in: *Circulation.* 2014;130(23):e270-1.
71. Bungard TJ, Ackman ML, Ho G, Tsuyuki RT. Adequacy of anticoagulation in patients with atrial fibrillation coming to a hospital. *Pharmacotherapy.* 2000;20(9):1060-5.
72. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med.* 1999;131(12):927-34.
73. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J.* 1964;1(5392):1209-12.
74. Stewart RA. Clinical trials of direct thrombin and factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(4):294-9.
75. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol.* 1998;82(12):1545-7.
76. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123(2):131-6.
77. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1082-7.
78. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al; X-VeRT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35(47):3346-55.
79. Goette A, Merino JL, Ezekowitz M, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3B trial. *Lancet.* 2016;388(10055):1995-2003.
80. Kinch JW, Davidoff R. Prevention of embolic events after cardioversion of atrial fibrillation. Current and evolving strategies. *Arch Intern Med.* 1995;155(13):1353-60.
81. Gentile F, Elhendy A, Khandheria BK, Seward JB, Lohse CM, Shen WK, et al. Safety of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(9):897-904.
82. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(4):851-5.
83. Khan IA. Atrial stunning: basic and clinical considerations. *Int J Cardiol.* 2003;92(2-3):113-28.
84. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7):1535-40.
85. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
86. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1992;326(19):1264-71.
87. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363(19):1877.
88. Botkin SB, Dhanekula LS, Olshansky B. Outpatient cardioversion of atrial arrhythmias: efficacy, safety, and costs. *Am Heart J.* 2003;145(2):233-8.

Posicionamento

89. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, et al; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1990;323(22):1505-11.
90. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation.* 1991;84(2):527-39.
91. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet.* 1994;343(8899):687-91.
92. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet.* 1989;1(8631):175-9.
93. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(20):1406-12. Erratum in: *N Engl J Med* 1993;328(2):148.
94. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(2):349-55.
95. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1449-57. Erratum in: *Arch Intern Med.* 1994;154(19):2254.
96. 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(12):857-67.
97. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(19):2441-8.
98. Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1269-75.
99. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1998-2006.
100. Pallsigaard JL, Lindhardt TB, Hansen ML, Schjerning AM, Olesen JB, Staerk L, et al. Cardioversion and risk of adverse events with dabigatran versus warfarin: a nationwide cohort study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141377.
101. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA.* 2014;312(6):647-9.
102. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1411-20.
103. Bartel T, Erbel R; Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2001;22(22):2041-4.
104. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):926-33.
105. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med.* 1997;126(8):615-20.
106. Kim M, Trohman R, Eagle K. Low molecular weight heparin in atrial fibrillation management: facts, fiction, future. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7(4):397-400.
107. Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3 Supl.3):1-93.
108. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1768-76.
109. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):950-6.
110. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):613-23.
111. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):440-5.
112. Di Tullio MR. Patent foramen ovale: echocardiographic detection and clinical relevance in stroke. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(2):144-55.
113. Penther P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1994;87(1):15-21.
114. Schroeckenstein RF, Wasenda GJ, Edwards JE. Valvular competent patent foramen ovale in adults. *Minn Med.* 1972;55(1):11-3.
115. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(1):17-20.
116. Rigatelli G, Ronco F. Patent foramen ovale: a comprehensive review for pulmonologists. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(5):442-7.
117. Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, Windecker S, Schwertmann M, Meier B, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart.* 2011;97(23):1932-7.
118. Torti SR, Billinger M, Schwertmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1014-20.
119. Wohrle J, Kochs M, Hombach V, Merkle N. Prevalence of myocardial scar in patients with cryptogenic cerebral ischemic events and patent foramen ovale. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(8):833-9.
120. Neisius U, Northridge DB, Cruden NL, Denvir MA. Myocardial infarction associated with patent foramen ovale and paradoxical embolism: case series. *Int J Cardiol.* 2015 Feb 1;180:34-7.
121. Lau EM, Yee BJ, Grunstein RR, Celermajer DS. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnea: a new association? *Sleep Med Rev.* 2010;14(6):391-5.
122. Sevgi EB, Erdener SE, Demirci M, Topcuoglu MA, Dalkara T. Paradoxical air microembolism induces cerebral bioelectrical abnormalities and occasionally headache in patent foramen ovale patients with migraine. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(6):e001735.
123. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation.* 2008;118(14):1419-24. Erratum in: *Circulation.* 2008;118(18):e682.
124. Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review. *Am J Med.* 2014;127(5):411-20.
125. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation.* 2008;117(11):1397-404. Erratum in: *Circulation.* 2009;120(9):e71-2.
126. Cohnheim JF. *Vorlesungen Uber Allgemeiner Pathologie.* 2nd ed. Berlin: August Hirschwald; 1987.
127. Rundek T. PFO in stroke: a direct association or coincidence? *Eur J Neurol.* 2008;15(9):887-8.

128. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-9.
129. Handke M, Harloff A, Olschewski M. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2262-8.
130. Negrão EM, Brandi IV, Nunes SV, Távaro DC, Nakayama M, Beraldo PS. Patent foramen ovale and ischemic stroke in young people: statistical association or causal relation?. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):514-20.
131. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parisis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(11):3352-9.
132. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(7):797-802.
133. Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M, et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):35-41.
134. Homma S, M Steven, Rudej T, Yee-Ping S, Franke J, Davidson K, et al. Patent foramen ovale. *Nature Reviews Disease Primer*. 2016 Jan;2:15087.
135. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619-25.
136. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med*. 2000;109(6):456-62.
137. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke*. 1994;25(3):582-6.
138. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke*. 2000;31(10):2407-13.
139. Stone DA, Godard J, Corretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price TR. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J*. 1996;131(1):158-61.
140. Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke*. 1994;25(4):782-6.
141. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Braggion G, Giordan M, Chinaglia M, Cardaioli P. Persistent venous valves correlate with increased shunt and multiple preceding cryptogenic embolic events in patients with patent foramen ovale: an intracardiac echocardiographic study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(7):973-6.
142. Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke*. 2008;39(12):3131-6.
143. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1740-6.
144. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-31.
145. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, Whisnant JP, Rocca WA, Christianson TJ, et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(5):602-8.
146. Meschia J, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(12):3754-832.
147. Shariat A, Yaghoubi E, Farazdaghi M, Aghasadeghi K, Borhani Haghghi A. Comparison of medical treatments in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: a randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):94-8.
148. Messé SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter) Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87(8):815-21.
149. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Weimar C, Serena J, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(35):2381-9.
150. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1011-21.
151. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. [Internet]. Acesso em 2017 dez 11. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
152. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ET. Cardiovascular complications of cancer therapy best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2536-51.
153. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, Chokshi S, Isner JM. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res*. 1993;53(13):3028-33.
154. Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, Daher IN, Durand JB. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(3):336-40.
155. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, Botz G, Lakkis N, Hirsch-Ginsburg C, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer*. 2007;109(3):621-7.
156. Iliescu C, Durand J-B, Kroll M. Cardiovascular Interventions in thrombocytopenic cancer Patients. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):259-60.

