

TERAPIAS ANTICOAGULANTES NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

ANTICOAGULANT THERAPIES IN CHRONIC RENAL DISEASE

RESUMO

Os pacientes com doença renal crônica (DRC) têm tendências hemorrágicas e trombóticas e, por isso, a indicação de anticoagulantes é complexa nos indivíduos com fibrilação atrial (FA). A FA é a arritmia mais frequente na DRC, sendo o tromboembolismo e o ictus suas principais complicações. A introdução de novos anticoagulantes orais diretos (DOACs) tem se mostrado superior aos antagonistas da vitamina K, tanto na prevenção de tromboembolismos sistêmicos como no risco de sangramento. Contudo, devem ser prescritos com cautela nesse grupo de pacientes. Para os indivíduos com DRC e *clearance* renal entre 30 e 50 ml/min, as doses da dabigatrana e da rivaroxabana devem ser reduzidas, no caso de pacientes com elevado risco de sangramento, não havendo necessidade de reduzir as doses de apixabana e edoxabana. Em pacientes com *clearance* renal entre 15 e 29 ml/min o uso da dabigatrana é contraindicado, a rivaroxabana e a edoxabana não exigem ajuste terapêutico e a dose de apixabana deve ser ajustada. Nenhum dos DOACs é indicado em pacientes com *clearance* renal < 15 ml/min. Outro problema da terapêutica com os DOACs é o custo do medicamento, muito superior aos dos antagonistas da vitamina K, trazendo algumas implicações clínicas relevantes: suspensão terapêutica por restrições econômicas, que mesmo quando transitória, coloca o paciente em risco de eventos tromboembólicos devido à perda rápida de seus efeitos anticoagulantes e pela possibilidade de hipercoagulabilidade paradoxal. A maior parte da população é tratada em hospitais públicos e recebe os antagonistas de vitamina K. Por isso, enquanto a relação custo-efetividade dos DOACs não for esclarecida, a prevenção e o tratamento de pacientes com DRC e FA com os antagonistas de vitamina K estão consagrados e podem trazer benefícios para esse grupo de pacientes.

Descritores: Insuficiência renal; Fibrilação atrial; Tromboembolia; Acidente vascular cerebral.

ABSTRACT

Patients with chronic renal disease (CRD) have hemorrhagic and thrombotic tendencies, therefore the indication of anticoagulants is complex in individuals with atrial fibrillation (AF). AF is the most frequent arrhythmia in CRD, and thromboembolism and cerebral stroke are its main complications. The introduction of new oral anticoagulants (DOACs) has proven to be superior to vitamin K antagonists in preventing systemic thromboembolisms and bleeding risk. However, they should be prescribed with caution in this group of patients. For individuals with CRD and renal clearance between 30 and 50 ml/min, the doses of dabigatran and rivaroxaban should be reduced, in the case of patients with high risk of bleeding, and it is not necessary to reduce the doses of apixaban and edoxaban. In patients with renal clearance between 15 and 29 ml/min, the use of dabigatran is contraindicated, rivaroxaban and edoxaban do not require therapeutic adjustment, and the dose of apixaban should be adjusted. No DOACs is indicated in patients with renal clearance < 15 ml/min. Another problem with DOACs therapy is the cost of the medication, which is much higher than that of vitamin K antagonists, with some important clinical implications: therapeutic suspension due to economic restrictions, even if temporary, place the patient at risk of thromboembolic events due to the rapid loss of anticoagulant effects and the possibility of paradoxical hypercoagulability. Most of the population is treated in public hospitals, and receives vitamin K antagonists. Therefore, while the cost-effectiveness ratio of DOACs has not been clarified, prevention and treatment of patients with CRD and AF with vitamin K antagonists is conserved, and can bring benefits for this group of patients.

Descriptors: Renal insufficiency; Atrial fibrillation; Thromboembolism; Stroke.

Dikran Armaganijan¹
Luciana Vidal Armaganijan¹
Rodolfo Staico¹

1. Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, São
Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Rua Treze de Maio 1954 s/94, Bela
Vista, São Paulo, SP, Brasil. 01327-002.
daidpc@hotmail.com

Recebido em 20/07/2017,
Aceito em 23/08/2017

INTRODUÇÃO

Na prática clínica, os pacientes com doença renal crônica (DRC) são de difícil solução terapêutica. As terapias anticoagulantes devem incluir medicamentos que tragam benefícios, baixos riscos e utilizem posologias adequadas, principalmente para fármacos com estreita janela terapêutica e depuração predominantemente renal. Algumas fontes de informação são limitadas e sugerem “utilizar com precaução na insuficiência renal”. Ademais, os portadores de DRC são um grupo de pacientes com peculiaridades clínicas e soluções terapêuticas próprias; tendências hemorrágicas secundárias a alterações da hemostasia, disfunção plaquetária e alterações da interação plaqueta-endotélio. As tendências trombóticas na DRC advêm do dano endotelial, aumento dos fatores de coagulação e diminuição de proteínas fibrinolíticas.¹ A elevada incidência de fibrilação atrial (FA) e de ictus são as principais complicações, necessitando de tratamentos preventivos e terapêuticos adequados, inclusive com a utilização de novos anticoagulantes que diferem em sua farmacocinética renal.

CONCEITOS E ESTÁGIOS DA ENFERMIDADE RENAL CRÔNICA

Atualmente a DRC é conceituada como uma doença com perda da função renal (FR), expressa por um filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, com dano renal caracterizado por albuminúria, hematuria, alterações histológicas ou alterações nos exames de imagem, persistente por um período superior a três meses. Os consensos sobre a DRC e o guia KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*^{2,3} sugerem que sua classificação deve ser baseada em dados clínicos e graus de comprometimento do FG. O FG e as alterações renais dos diferentes estágios da ERC estão expostos na Tabela 1.

DRC: insuficiência renal crônica

Os níveis de creatinina sérica não devem ser utilizados como único parâmetro para se avaliar a função renal. A estimativa do FG, por meio de equações, é o melhor índice disponível na prática clínica para se avaliar a função renal. O *clearance* da creatinina na urina de 24 horas não aumenta a sensibilidade no diagnóstico, salvo em determinadas circunstâncias.^{1,3,4}

A maioria das sociedades científicas recomendam equações derivadas do estudo MDRD - *Modification of Diet*

in Renal Disease. A equação MDRD-4 inclui informações do laboratório Osakidetza e tem a vantagem de utilizar a idade, o sexo e a creatinina sérica, não havendo necessidade em conhecer outros parâmetros do paciente. Essa fórmula fornece dados relativos à superfície padrão (ml/min/1,73 m^2) e infra estima os resultados em pacientes com FG elevado. Portanto, só tem validade para pacientes com $\text{FG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Novas fórmulas foram desenvolvidas com o intuito de melhorar a precisão da determinação do FG. Em 2009, o CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* publicou fórmulas que passaram a ser recomendadas pela KDIGO 2012, por serem mais confiáveis do que as da MDR, melhorando o valor preditivo do FG, especialmente em indivíduos com FG entre 60 e $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Futuramente, deverão ser introduzidas equações com maior valor preditivo na determinação do FG.

A prescrição de fármacos nefrotóxicos necessita de ajustes posológicos em idosos e em portadores de DRC. Em pacientes com diabetes, insuficiência cardíaca, estenose da artéria renal, desidratação e hipovolemia, a função renal deve ser avaliada antes e durante o tratamento. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados nos pacientes em uso de diuréticos, IECA, ARA II, inibidores diretos de renina e anti-inflamatórios não hormonais. Na prática clínica, o ajuste das doses é necessário sempre que o FG for inferior a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA DRC

A FA é frequente em pacientes com DRC e sua prevalência é 10 a 20 vezes maior quando comparada com a da população geral.⁵ Aproximadamente 1/3 dos pacientes com FA tem DRC e 15% dos pacientes com DRC têm FA.⁶

No Holter, a prevalência de FA é de 27% em pacientes submetidos à hemodiálise. Nos pacientes com DRC, não submetidos aos tratamentos dialíticos, os resultados do Holter foram divergentes. Como os portadores de DRC têm maior risco de doença cardíaca, calcificação vascular e valvular, hipertrofia ventricular esquerda, alterações hidroeletrólíticas e maior incidência de FA, as complicações tromboembólicas são mais frequentes e ocasionam sequelas que reduzem a capacidade física dos pacientes e aumentam sua mortalidade, em curto e médio prazo. A incidência do ictus varia entre 13% e 27% dos pacientes submetidos à diálise peritoneal e geralmente no primeiro mês dos pacientes submetidos à hemodiálise. Segundo Murray e colaboradores,⁷ durante o primeiro mês de hemodiálise a prevalência de ictus e tromboembolismo foi sete vezes maior quando comparada com os demais períodos do tratamento.

As causas desse aumento não estão devidamente esclarecidas, provavelmente advindo da redução de perfusão e do fluxo cerebral, do uso de estimulantes da eritropoiese e do aumento da viscosidade sanguínea. Além disso, esse grupo de pacientes, frequentemente é portador de hipertensão arterial. Os dados da USRDS⁸ mostraram que a prevalência de ictus foi de 2,6% em pacientes sem DRC, 9,6% em pacientes com DRC e não submetidos à hemodiálise e 15,1% em pacientes com DRC e submetidos à hemodiálise. Além desses dados, a USRDS reportou que 80% dos pacientes com antecedentes de ictus isquêmico e FA tinham elevados índices dos escores CHAD₂ e HAS-BLED e elevada incidência de ictus hemorrágico.

Tabela 1. Estágios da doença renal crônica de acordo com o Filtrado Glomerular estimado.

Estágios	FG (ml/min/1,73 m^2)	Alterações renais
1	>90	Dano renal com FG normal
2	60-89	Dano renal com leve descenso do FG
3A	45-59	DRC Descenso leve-moderado do FG Descenso moderado-grave do FG Descenso grave do FG Pré diálise ou diálise
3B	30-44	
4	15-29	
5	<15 ou diálise	

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

A introdução de novos anticoagulantes orais (DOACs), com ampla margem terapêutica, administrados em dose fixa, sem necessidade de controles laboratoriais específicos devido à meia vida curta e com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas com grau variável de eliminação renal propiciaram o uso desses medicamentos em pacientes com DRC. A Tabela 2 mostra alguns aspectos Farmacológicos dos Anticoagulantes orais. Por isso há necessidade de ajuste de dose, dependendo da TFG. Contudo não há evidências de seu uso, especialmente em estágios avançados da DRC. Ademais, a ausência de antídotos para reversão do efeito dos novos anticoagulantes tem limitado seu uso em pacientes com DRC. O idarucizumab foi o primeiro antídoto específico para pacientes em uso de dabigatran e foi aprovado para os casos de sangramento em pacientes cirúrgicos. O andexanet alfa é um antídoto para os inibidores de FXa e sua indicação ainda não foi aprovada. Além desses, o ciraparantag é um antídoto universal para os DOACs e está em fase de aprovação.

Dentre os DOACs disponíveis para a profilaxia e tratamento antitrombótico, um inibidor direto da trombina (dabigatran) e três inibidores diretos do fator X ativado (rivaroxaban, apixaban e edoxaban) foram aprovados para o tratamento anticoagulante de diversas situações clínicas. Em quatro grandes estudos clínicos foram comparados os efeitos desses anticoagulantes (DOACs) com a varfarina.

No estudo RE-LY os efeitos anticoagulantes do dabigatran, na dose de 110mg, duas vezes ao dia, foi superior aos da varfarina na prevenção do ictus, embolia sistêmica e com menor risco hemorrágico. Na dose de 150mg, duas vezes ao dia, o dabigatran foi superior à varfarina na prevenção do ictus, embolia sistêmica e hemorragias maiores. Contudo, esse fármaco aumentou o risco de hemorragias digestivas e de infartos do miocárdio. Os aumentos de infarto do miocárdio ocorreram com as duas posologias do dabigatran.⁹ No estudo ROCKET AF a rivaroxabana na dose de 20mg, uma vez ao dia, não foi inferior à varfarina na prevenção do ictus e embolia sistêmica. Além disso, não aumentou a incidência de hemorragias maiores e reduziu a recorrência de hemorragias intracranianas e fatais.¹⁰ No estudo ARISTOTLE o apixaban na dose de 5mg, duas vezes ao dia, foi superior à varfarina na prevenção do ictus, embolia sistêmica e sangramentos maiores.¹¹ No estudo ENGAGE AF TIMI 48 o edoxaban na dose de 60mg, uma vez ao dia, não foi inferior a varfarina na prevenção do ictus e embolia sistêmica. Além disso, reduziu a incidência de hemorragia intracraniana e outros tipos de sangramento.¹²

Várias revisões sistemáticas e metanálises avaliaram a eficácia e a segurança dos DOACs. Miller e colaboradores mostraram que os DOACs (dabigatran, rivaroxaban e o apixaban) reduzem o risco de ictus, embolia sistêmica, acidente vascular isquêmico, acidente vascular hemorrágico, todas causas de morte e mortalidade vascular, quando comparados

com a varfarina. Além disso, esses anticoagulantes se associaram ao menor risco de hemorragia intracraniana. Todavia, os dados sobre hemorragias graves e digestivas não foram convincentes.¹³ Ruff e colaboradores mostraram que os DOACs reduziram significativamente a taxa de acidente cerebrovascular e embolia sistêmica, quando comparados com a varfarina. Entretanto, o apixaban constituiu exceção, aumentando o risco de hemorragia digestiva.¹⁴ A metanálise de Morimoto e colaboradores comprovou a superioridade dos DOACs na redução de ictus e do tromboembolismo, quando comparados com a varfarina, exceto o dabigatran 110mg, 2 vezes ao dia e o edoxaban 30mg/dia. Além disso, o dabigatran 110mg e 150mg, duas vezes ao dia, aumentou a incidência de infarto do miocárdio, quando comparado com o apixaban, edoxaban 60mg/dia e rivaroxaban 20mg/dia.¹⁵

TERAPIA ANTICOAGULANTE EM PORTADORES DE DRC

A eficácia dos anticoagulantes em pacientes com DRC e em estágios avançados não está devidamente estabelecida.

A heparina de baixo peso molecular (HBPM), em doses múltiplas, pode acumular-se e aumentar o risco de hemorragias. Por isso, em idosos e indivíduos de baixo peso corpóreo a HBPM deve ser evitada ou prescrita com precaução. Em pacientes com DRC e FG < 30ml/min a posologia deve ser ajustada: enoxaparina 20 mg/dia, enadroparina 25% a 33% da dose habitual. Os níveis sanguíneos do fator anti Xa devem ser monitorados. A tiazaparina, com menor acúmulo que as demais HBPM, tem sido uma alternativa terapêutica em pacientes com DRC grave.¹⁶

Os antagonistas da vitamina K reduzem em 67% o risco de ictus e em 26% o risco da mortalidade de todas as causas. Entretanto, seus efeitos terapêuticos dependem das características genéticas dos pacientes, da ingestão de vitamina K e do perfil farmacocinético e farmacodinâmico do medicamento. Além disso, o sucesso terapêutico está condicionado ao adequado controle laboratorial e os valores do RNI devem permanecer na faixa entre 2 e 3. Os pacientes que permanecem na faixa do RNI entre 2 e 3, durante 70% do tempo de tratamento, têm 1/5 do risco embólico quando comparados a pacientes que permanecem nessa faixa durante 30% do tempo de tratamento. Recentemente, duas revisões Cochrane avaliaram os efeitos desses anticoagulantes orais na prevenção de ictus. Em pacientes sem ictus prévio o acenocumarol (RNI entre 2 e 3) reduziu os episódios de ictus e morte nos portadores de FA não valvular. Em pacientes com antecedentes de ictus os anticoagulantes orais se associaram ao aumento significativo do risco de hemorragias não cranianas graves¹⁷. Em 2014, o guia de prática clínica da AHA – *American Heart Association* recomendou o uso da varfarina em pacientes com FA não

Tabela 2. Aspectos farmacológicos dos anticoagulantes orais.

Fármaco	Metabolismo	Excreção	Meia-vida (horas)	Pico (horas)
Varfarina	Hepático	92% renal	40	72 a 96
Dabigatran	Hepático	80% renal 20% fecal	14 a 17	2
Rivaroxaban	Hepático	66% renal 33% fecal	5 a 9 ou 9 a 13 (idosos)	2 a 4
Apixaban	Hepático	27% renal 63% fecal	10 a 14	3 a 4
Edoxaban	Hepático	50% renal 50% fecal	10 a 14	1 a 2

valvular, ictus ou isquemia cerebral transitória prévia e escore $\text{CHA}_2\text{-DS}_2\text{-VASc} \geq 2$. Nessas, a recomendação de varfarina é evidência A. Todavia, não existem dados relevantes sobre o uso de antagonistas de vitamina K para os portadores de DRC, apesar dos guias canadenses recomendarem sua utilização em pacientes com DRC e FA.

O número de pacientes com DRC estágio 4, FG entre 15 e 29 ml/min, incluídos nos estudos RE-LY e ROCKET-AF, foi pequeno, porém permitiu a extração de algumas conclusões. O FDA aprovou o uso do dabigatran, em doses reduzidas, 75mg, duas vezes ao dia, com base em suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Outras agências de controle de medicamentos aprovaram também doses reduzidas do rivaroxaban 15mg/dia, apixaban 2,5mg, duas vezes ao dia e edoxaban 30mg/dia em pacientes portadores de ERC estágio 4. Nesse grupo de pacientes não há indicações para o uso da varfarina, exceto os guias canadenses que recomendam seu uso.

Para os pacientes com DRC estágio 5, o guia de prática clínica da AHA recomenda a varfarina em portadores de FA não valvular, escores $\text{CHADS}_2\text{-VASc} \geq 2$, *clearance* de creatinina < 15 ml/min ou em programa de hemodiálise (evidência B). Em relação aos novos anticoagulantes orais, não há recomendações para seu uso em pacientes com ERC estágio 5, *clearance* de creatinina < 15 ml/min ou em programa de hemodiálise, por falta de evidências nos estudos clínicos.

A indicação da varfarina em pacientes com ERC estágio 5 permanece controversa. Em pacientes com FA e DRC a varfarina reduz o risco de ictus, tromboembolismo e hemorragia aumentando, contudo, o risco de sangramento. Segundo Olesen e colaboradores¹⁸ o acenocumarol trouxe benefícios para esse grupo de pacientes com contraindicações ao uso de varfarina. O AAS não reduz a incidência de ictus e aumenta o sangramento.

A publicação de três grandes registros confirmou que: nos pacientes em hemodiálise a varfarina aumentou o risco de ictus,¹⁹⁻²¹ sangramento e arteriopatia urêmica calcificante. Também desaconselhou o uso de acenocumarol na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com DRC, FA não valvular e submetidos ao tratamento dialítico. Por falta de evidências, a Sociedade Europeia de Cardiologia concluiu que a DRC pode aumentar o risco de tromboembolismo nos portadores de FA não valvular, não existindo estudos prospectivos que comprovem que tais riscos são inferiores aos riscos de hemorragia e mortalidade.²²

Até o presente momento não existem estudos que tenham comparado diretamente os efeitos dos DOACs em pacientes portadores de DRC. Schneeweiss e colaboradores²³ compararam, de forma indireta, o dabigatran 150mg/dia com o rivaroxaban 20mg/dia e apixaban 5mg/dia, em pacientes com ERC e $\text{CHADS}_2 \geq 3$.²³ Os autores concluíram que a incidência de embolias foi semelhante; entretanto, pacientes tratados com apixaban tiveram menor risco de hemorragias maiores. A metanálise de Fu e colaboradores²⁴ também comparou, de forma indireta, a segurança e a eficácia do dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban. Os autores concluíram que os pacientes tratados com dabigatran, rivaroxaban e edoxaban tiveram maior risco de ictus ou embolia sistêmica, enquanto que aqueles tratados com rivaroxaban tiveram maior risco de ictus hemorrágico. Além disso, os grupos tratados com edoxaban tiveram maior risco de ictus, embolia sistêmica,

isquemia transitória intermitente e incapacitante, quando comparados com pacientes tratados com apixaban ou rivaroxaban. Em relação à segurança, o risco de hemorragias maiores, gastrointestinal ou qualquer tipo de sangramento, foi significativamente maior em pacientes tratados com o rivaroxaban e menor com o apixaban e dabigatran. O edoxaban, na dose de 30 mg/dia, propiciou o menor número de complicações hemorrágicas.

Diante da inexistência de estudos comparativos diretos, a seleção do anticoagulante dependerá da percepção do médico sobre o benefício exposto nos diferentes estudos, da recomendação das agências e, sobretudo, das restrições econômicas e incapacidade de os pacientes adquirirem um determinado produto farmacêutico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elevada prevalência da FA em pacientes com DRC aumenta a incidência de ictus isquêmico nessa população, sendo aproximadamente 10 a 20 vezes maior do que na população geral. Apesar dos antagonistas da vitamina K reduzirem o risco de ictus isquêmico, seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico pode ser alterado em função da ingestão da vitamina K e polimorfismos genéticos. Os DOACs têm ampla margem e pouca variabilidade terapêutica, rápido início de ação, meia vida curta, são utilizados em dose fixa, não necessitam de monitoração devido a suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, apresentando graus variáveis de eliminação renal. Todos os DOACs foram aprovados para a prevenção e tratamento de pacientes com FA não valvular. Em indivíduos com *clearance* renal entre 30 e 50ml/min, as doses do dabigatran e do rivaroxaban devem ser reduzidas, no caso de pacientes com elevado risco de sangramento, não havendo necessidade de reduzir as doses do apixaban e edoxaban. Em pacientes com *clearance* renal entre 15 e 29ml/min o uso do dabigatran está contraindicado, o rivaroxaban e o edoxaban não necessitam de ajuste terapêutico e a dose do apixaban deve ser ajustada. Nenhum dos DOACs está indicado em pacientes com *clearance* renal < 15 mg/min e não existe evidência de uso, especialmente nos estágios mais avançados da DRC.

Além disso, um dos problemas da terapêutica com os DOACs é o custo do medicamento, muito superior aos dos antagonistas da vitamina K. Isso traz algumas implicações clínicas relevantes: sua suspensão terapêutica por restrições econômicas, mesmo quando transitória, coloca o paciente em risco de eventos tromboembólicos devido à perda rápida de seus efeitos anticoagulantes e pela possibilidade de hipercoagulabilidade paradoxal. Do ponto de vista social, grande parte da população é tratada em hospitais públicos e recebe os antagonistas de vitamina K. Por isso, enquanto a relação custo/efetividade dos DOACs não for esclarecida, a prevenção e o tratamento de pacientes com DRC e FA, com os antagonistas de vitamina K estão consagrados e podem trazer benefícios a esse grupo de pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Bell JS, Blacker N, LeBlanc VT, Alderman CP, Phillips A, Rowett D, et al. Prescribing for older people with chronic renal impairment. *Aust Fam Physician*. 2013;42:(1)24-8.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Summary of Recommendation Statements. *Kidney International Supplements* (2013) 2;419-28.
3. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasaola F, et al. Documento de consenso SEN-sem-FYC sobre la enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Nefrología (SEN). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). *Nefrología*. 2008;28(3):273-82.
4. SEN, sem FYC, SEMG, Semergen, y otras sociedades científicas. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. 27 de noviembre 2012.
5. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz WR, Fisher M, Pavens-tädt H, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):705-11.
6. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159(6):1102-7.
7. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(7):1166-73.
8. USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. U.S. Renal Data System. Bethesda, MD; 2006.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Hal-perin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
13. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):453-60.
14. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenada-yalu 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.
15. Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *J Cardiol*. 2015;66(6):466-74.
16. Bonal J, Bonafont X. Ajuste de las dosis de medicamentos en los enfermos con insuficiencia renal. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2007;19(4):19-24.
17. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Ksabekekar N, Mueller BA, Pasko D, Smoyer WE. Drug prescribing in renal failure. 5th ed. Philadelphia: American College of Physicians. Disponível em: <http://kdpnet.louisville.edu/renalbook/adult>.
18. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35.
19. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(10):2223-33.
20. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: Clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77(12):1098-106.
21. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2662-8.
22. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
23. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):480-6.
24. Fu W, Guo H, Guo J, Lin K, Wang H, Zhang Y, et al. Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(12):873-9.