

TERAPIA ANTICOAGULANTE NO IDOSO: FOCO NA FIBRILAÇÃO ATRIAL

ANTICOAGULANT THERAPY IN THE ELDERLY: FOCUS ON ATRIAL FIBRILLATION

RESUMO

O uso da terapia anticoagulante em idosos tem sido muito discutido, principalmente após o surgimento dos anticoagulantes de ação direta (DOACs). Por anos, os antagonistas da vitamina K (representados principalmente pela varfarina) foram a única opção de prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e de embolia sistêmica (ES) em pacientes com fibrilação atrial (FA), bem como prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso (TEV). Os DOACs tornaram-se opção melhor que a varfarina na população idosa por serem tão ou mais eficazes e apresentarem um risco de sangramento igual ou menor e risco mais baixo de hemorragia intracraniana. Além disso, têm menor interação medicamentosa e alimentar e não requerem monitoramento laboratorial contínuo. A população idosa tem sido subtratada devido aos riscos e aos receios dos profissionais quanto ao uso dos anticoagulantes. Seja pelo risco de quedas, de sangramento, polifarmácia ou presença de comprometimento cognitivo, os riscos devem ser muito bem avaliados e adequadamente abordados, uma vez que o benefício da anticoagulação é evidente nos idosos. A idade não é contraindicação para terapia anticoagulante e seu uso diminui a mortalidade e aumenta a sobrevida livre de incapacidade.

Descritores: Idoso; Fibrilação atrial; Anticoagulantes.

ABSTRACT

The use of anticoagulant therapy in the elderly has been much discussed, especially after the development of direct oral anticoagulants (DOACs). For years, the vitamin K antagonists (represented mainly by warfarin) were the only option for stroke and systemic embolism (SE) prevention in patients with atrial fibrillation (AF), as well as for the treatment and prevention of venous thromboembolism (VTE). DOACs have become a better option than warfarin in the elderly population because they are as good as or more effective and present an equal or lesser bleeding risk and a lower risk of intracranial hemorrhage. In addition, they have limited drug and food interactions and do not require continuous laboratory monitoring. The elderly population has been under-treated because of the risks and professionals fears prescribing anticoagulants. Whether due to the risk of falls, bleeding, polypharmacy, or the presence of cognitive impairment, the risks should be well evaluated and appropriately addressed, since the benefit of anticoagulation is evident in the elderly. Age is not a contraindication for anticoagulant therapy, and its use decreases mortality and increases disability-free survival.

Descriptors: Aged; Atrial fibrillation; Anticoagulants.

Cynthia Medice Nishide de Freitas¹
Franciellen Bruschi Almonfrey¹
Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda¹
Roberto Dischinger Miranda¹

1. Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Rua Estela 515, E-181. São Paulo, SP, Brasil.
04011-002.
roberto.miranda@institutolongevita.com.br

Recebido em 30/05/2017,
Aceito em 03/07/2017

INTRODUÇÃO

A maioria dos distúrbios cardiovasculares tem relação com eventos trombóticos, sendo que algumas dessas condições, como a fibrilação atrial (FA), tromboembolismo venoso (TEV) e insuficiência cardíaca (IC), têm prevalência aumentada na população idosa.¹⁻³ O tratamento dessas patologias pode requerer o uso de terapia anticoagulante, o que levanta a preocupação sobre a eficácia e a segurança

dessa medicação, especialmente, nos idosos, que apresentam maior risco de sangramento.

Por mais de 50 anos, a única opção de anticoagulação foram os antagonistas da vitamina K (AVK), representados principalmente pela varfarina. Apesar da eficácia destes na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) embólico pela FA, seu uso em idosos se tornava limitado pelo alto risco de sangramento, necessidade de monitoramento contínuo e

interação medicamentosa e alimentar.⁴⁻⁷ Em pacientes com 75 anos ou mais, a incidência de sangramento relacionado ao uso de AVK aumenta em 5% ao ano.⁸ Como consequência, estudos mostraram que apenas 50 a 60% dos pacientes com critérios de anticoagulação por FA estavam em uso de terapia anticoagulante.⁹

Recentemente foram desenvolvidos novos anticoagulantes orais: o inibidor direto da trombina (dabigatrana) e os inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana). As principais vantagens dos novos anticoagulantes (NOACs) são o efeito terapêutico rápido, não necessitarem de monitoramento laboratorial com ajustes frequentes de dose e terem menor interação alimentar e medicamentosa. Atualmente são também chamados de anticoagulantes de ação direta (DOACs) e demonstraram ser no mínimo tão eficazes quanto a varfarina em reduzir risco de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica (ES) em pacientes com FA não valvar.^{10,11} Resultados similares foram demonstrados na prevenção de TEV e da mortalidade por TEV.⁷ Devido à heterogeneidade entre os estudos com os DOACs, não é possível estabelecer melhor eficácia ou segurança entre eles, visto que até o momento não há ensaios clínicos comparando-os diretamente entre si.^{11,12}

O desafio de otimizar a terapia anticoagulante em todos os pacientes é equilibrar a eficácia e o risco de sangramento, especialmente pelo fato que os mesmos pacientes com alto risco de AVC também apresentam alto risco de sangramento, como é o caso dos longevos. Este artigo tem o objetivo de revisar a terapia anticoagulante em idosos e muito idosos, entender o benefício e risco de seu uso e discutir formas de minimizar o risco de sangramento nessa população.

EFEITO DA IDADE COMO FATOR DE RISCO

A idade é um dos principais fatores de risco para FA e TEV, especialmente nos indivíduos ≥ 75 anos.¹³

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais prevalente e está associada ao aumento de cinco vezes no risco de acidente vascular cerebral (AVC), além de aumento da mortalidade e incapacidade. A idade é um fator de risco importante para o desenvolvimento não somente da FA, mas também para o risco de embolia cerebral e sistêmica.¹⁴ Em um estudo de coorte de pacientes com FA e escore CHADS₂ = 1 (ou seja, o chamado risco intermediário), aqueles com idade > 75 anos como fator de risco único tiveram risco três vezes maior de AVC e mortalidade quando comparados com aqueles que apresentavam apenas hipertensão isolada.¹⁵

Outro estudo de coorte nacional dinamarquês demonstrou que a idade ≥ 75 anos como fator de risco único levou a um maior risco de AVC e tromboembolismo em comparação com outros fatores de risco únicos (diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca, etc.).¹⁶

Em pacientes com FA não valvar e sem fatores de risco CHADS₂, a taxa de AVC por 100 pessoas-ano aumentou progressivamente com a idade, sendo 0,23, 2,05 e 3,99 para aqueles com idades <65, 65 a 74 e ≥ 75 anos, respectivamente.¹⁴

Desta forma, no escore CHA₂DS₂-VASc, usado para estratificação de risco de AVC em indivíduos com FA, paciente com idade maior ou igual a 75 anos ganham uma pontuação de 2 pontos de um total de 9. O mesmo escore contempla a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC), AVC prévio e diabetes mellitus (DM), comorbidades prevalentes entre os idosos e que, quando associadas à idade, elevam o risco de AVC pela FA.¹⁷

Em relação ao risco de tromboembolismo, um estudo demonstrou aumento exponencial da incidência com o avanço da idade, passando de uma incidência de 30 para cada 100.000 indivíduos aos 40 anos, para 90 aos 60 anos e 260 aos 80 anos.¹ Outro estudo relatou um aumento do risco de TEV de 18 a 28 vezes em pacientes com 70 anos em relação aos de 20-29 anos.¹⁸

Semelhantemente, o *Framingham Heart Study* demonstrou uma prevalência de 1% da insuficiência cardíaca em indivíduos com 50 anos e um aumento progressivo com a idade, chegando a 10% aos 80 anos.²

BENEFÍCIOS DA ANTICOAGULAÇÃO COM DOACs EM IDOSOS

Os resultados dos ensaios clínicos randomizados demonstraram que os DOACs são mais eficazes do que a varfarina na finalidade de anticoagulação em pacientes idosos (idade > 75 anos), seja por FA não valvar ou TEV.¹⁹⁻²²

Estes mesmos ensaios clínicos que compararam a eficácia e a segurança dos DOACs em relação aos AVKs contemplam a população idosa e foram realizados em indivíduos com FA Não valvar e TEV. Nestes estudos, cerca de 40% dos participantes apresentavam 75 anos ou mais, e a média de idade ficou em torno de 70 anos. A Tabela 1 demonstra a idade média da população em cada estudo em portadores de FA e evidencia a porcentagem dos maiores de 75 anos.²³

Posteriormente aos estudos clínicos randomizados, foram realizadas meta-análises para avaliar os riscos-benefícios dos DOACs em relação aos AVKs.

Uma meta-análise publicada em 2014 que comparava rivaroxabana, dabigatrana e apixabana com a varfarina em idosos, com 75 anos ou mais, demonstrou que os DOACs apresentaram uma eficácia igual ou superior na prevenção de AVC e embolia sistêmica em idosos com FA não valvar.²⁴ Outra meta-análise, incluindo a edoxabana, corroborou com a eficácia dos DOACs em relação aos AVKs tanto em pacientes com FA não valvar quanto em TEV agudo e tratamento estendido de TEV.¹²

Tabela 1. Idade média e porcentagem de participantes ≥ 75 anos nos estudos de FA.

	RE-LY ¹⁶ Dabigatrana			ROCKET-AF ¹⁷ Rivaroxabana		ARISTOTLE ¹⁸ Apixabana		ENGAGE AF-TIMI 48 ¹⁹ Edoxabana		
	D150mg n= 6076	D110mg n=6015	V n= 6022	R n= 7131	V n= 7133	A n=9120	V n=9081	E60mg n=7035	E30mg n=7034	V n=7036
Idade (anos)	71.5 \pm 8.8	71.4 \pm 8.6	71.6 \pm 8.6	73 (65-78)	73 (65-78)	70 (63-76)	70 (63-76)	72 (64-78)	72 (64-78)	72 (64-78)
≥ 75 anos	40%	38%	39%	43%	43%	31%	31%	41%	40%	40%

A: apixabana; D: dabigatrana; E: edoxabana; n: número de participantes; DOACs: anticoagulantes de ação direta; R: rivaroxabana; V: varfarina.

Recentemente foi publicada uma nova meta-análise, incluindo os quatro novos anticoagulantes, com um total de 30.655 participantes, com idade maior ou igual a 75 anos, referentes a oito estudos (dois estudos com apixabana, um com dabigatran, dois com edoxabana e três com rivaroxabana). A análise revelou redução dos eventos embólicos e AVC em idosos com FA não valvar, além de demonstrar que os DOACs reduziram, significativamente, o número de episódios recorrentes de TEV e de morte relacionada a TEV nestes idosos com idade ≥ 75 anos que apresentavam quadro de tromboembolismo venoso.¹⁹

Estes estudos não foram validados na FA valvar, pois excluíram pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, com estenose mitral secundária a doença cardíaca reumática e aqueles com doenças valvulares descompensadas que precisariam de substituição valvar em um curto período de tempo. Assim, os DOACs não devem ser prescritos para estes pacientes.

Alguns pacientes com lesões valvulares (sem insuficiência cardíaca), como o prolapso da valva mitral, regurgitação mitral moderada não reumática, reparo valvar mitral (exceto nos primeiros três a seis meses pós-operatórios) ou condições valvulares aórticas moderadas ou menores foram incluídos nos ensaios clínicos.

Considerando todas as evidências e o favorável risco-benefício da anticoagulação no idoso, a Sociedade Cardiovascular Canadense (CCS) apresentou um novo algoritmo de terapia anticoagulante em FA, chamado de “CHADS65”. Neste, a CCS recomenda o início da terapia anticoagulante para todos os indivíduos com FA e idade ≥ 65 anos, preferencialmente com um DOAC. (Figura 1)²⁵ Assim, os DOACs demonstraram benefícios na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA não valvar e no tratamento de TEV em idosos e, desta forma, destacam-se como opção terapêutica nessa faixa etária, sendo preferidos em relação a varfarina.

PONDERAÇÕES NA ANTICOAGULAÇÃO EM IDOSOS

Por que o idoso é subtratado?

A terapia anticoagulante é subutilizada no idoso, mesmo com evidências convincentes dos benefícios da mesma. Estimando-se que apenas cerca de 30 a 50% dos idosos sem contra-indicação à anticoagulação estão em tratamento.²⁶

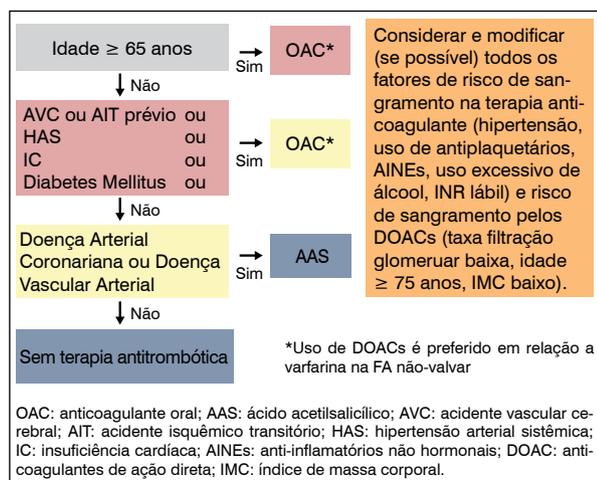


Figura 1. Algoritmo CCS para Terapia Anticoagulante na FA.²⁹

Devido as alterações fisiológicas do envelhecimento, como diminuição da filtração glomerular renal e mudanças na composição corporal (diminuição da massa magra, aumento da massa gorda), além do uso de polifarmácia e a presença de múltiplas comorbidades, há uma maior preocupação do uso dos anticoagulantes na população idosa.^{27, 28}

No estudo PINNACLE, realizado com 429.417 indivíduos com FA e idade média 71.3 ± 12.9 anos, menos de 50% de todos os pacientes com alto risco de AVC pelo escore CHADS₂ estavam em uso de terapia anticoagulante.²⁹

O estudo GLORIA demonstrou que apesar dos DOACs terem sido adotados na prática clínica e sendo mais frequentemente prescritos que os AVKs, uma grande proporção permanece subtratada.³⁰

Além de não serem tratados, o uso de dose abaixo da preconizada (subdose) também é muito frequente em idosos e, diferentemente do que muitos profissionais acreditam, a subdose não protege adequadamente do risco de embolia e nem de sangramento. Isso foi confirmado, por exemplo, numa coorte populacional com 55.000 indivíduos que analisou o tratamento em dose abaixo da recomendada.³⁰ As recomendações e o cuidado na utilização dos anticoagulantes orais diretos são apresentados na Tabela 2. As doses preconizadas estão descritas na Tabela 2.

Assim, a decisão de iniciar a anticoagulação a um idoso pode ser complexa. Além dos riscos de sangramento e embolia, existem outras questões que têm impacto nessa decisão, que destacamos a seguir.

RISCO DE QUEDA

Idosos e indivíduos com maior número de comorbidades têm maior prevalência de múltiplas quedas no seu histórico. O risco de queda, com potencial para desenvolvimento de hematoma subdural, é muitas vezes considerado como contra-indicação para uso de terapia anticoagulante em idosos, no entanto, este risco é superestimado pelos médicos.³¹ Um estudo demonstrou que o histórico de quedas não foi preditor independente de sangramento em pacientes em uso de varfarina.³²

O risco de hematoma subdural decorrente de queda é tão pequeno que os pacientes com FA e risco intermediário de AVC (5% ao ano na ausência de anticoagulação) teriam que cair aproximadamente 300 vezes ao ano para que o risco fosse maior que o benefício.³³ Dessa forma, se um indivíduo apresentar alto risco de quedas ou for um caidor não se deve contra-indicar a anticoagulação. Por outro lado, é fundamental sua prevenção com abordagem multiprofissional, visto que as quedas são causadas, em geral, por múltiplos fatores.

RISCO DE SANGRAMENTO

- Fatores que aumentam risco de sangramento;
- Preditores de hemorragia intracraniana: idade avançada, hipertensão arterial, história prévia de doença cerebrovascular e aumento da intensidade de anticoagulação;³⁶
- Sexo feminino;
- Uso concomitante de medicamentos que aumentam o risco de sangramento (aspirina, clopidogrel, anti-inflamatórios) ou afetam o metabolismo do anticoagulante;
- Comorbidades que aumentam risco de sangramento (diverticulose intestinal, neoplasia, trombocitopenia);
- Comorbidades que aumentam o risco de quedas e traumas (neuropatia periférica, Parkinson).

AVKX DOAC E O RISCO DE SANGRAMENTO

Durante os últimos cinco anos, grandes ensaios clínicos randomizados estabeleceram que os DOACs têm eficácia semelhante ou maior em relação a a varfarina além de um perfil de segurança superior, sendo então recomendados como fármaco de primeira escolha.^{11,37,38} No entanto, eles também apresentam risco de sangramento e devemos nos atentar sobre como minimizá-los.

A dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia apresentou maior risco de hemorragia grave em relação aos AVKs na população idosa, apesar de não significativo estatisticamente. Entretanto, a dose de 110 mg duas vezes ao dia demonstrou-se não-inferior ao AVK em prevenção de AVC e ES e com menor risco de sangramento intracraniano, apesar do aumento do risco de sangramento gastrointestinal.^{32,39}

Considerando que a insuficiência renal é comum em pacientes mais velhos e a excreção da dabigatrana é cerca de 80% renal, é importante que a função renal seja monitorada com frequência. Ela é contra-indicada em indivíduos com clearance de creatinina (CrCl) <30 mL/min. Para os idosos com idade ≥ 80 anos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) sugere a não administração da dose de 150 mg, e indica o uso de 110 mg duas vezes ao dia, sendo esta a recomendação no Brasil. Nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration* (FDA), não indica essa limitação do uso para idosos.⁴⁰

A rivaroxabana, apixabana e edoxabana não apresentam interação da idade sobre o risco de sangramento. Desta forma, nos estudos de comparação com a varfarina o risco de sangramento maior na população com 75 anos ou mais não diferiu daqueles obtidos na população global. Por outro lado, avaliando especificamente a complicação mais temida, a hemorragia intracraniana, todos os DOACs apresentaram menor risco que a varfarina.⁴¹⁻⁴³

A rivaroxabana e edoxabana não têm necessidade de ajuste para idade, mas deve-se ajustar a dose para função renal, usando-se dose reduzida naqueles com CrCl entre 15 – 49 mL/min. A dose apixabana deve ser reduzida se houver a presença de dois dos seguintes critérios: idade maior ou igual a 80 anos, creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL ou peso ≤ 60 Kg. (vide Tabela 3)

Comprometimento Cognitivo

A presença de FA é um fator de risco para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo e de síndrome demencial, tanto em pacientes com AVC, como naqueles sem eventos isquêmicos cerebrais.^{44,46} Um estudo publicado em 2017, associou o tempo de exposição a FA com declínio cognitivo, atrofia do hipocampo e demência, concluiu que quanto mais precoce o início de FA, maior a chance de comprometimento cognitivo, independente da presença de AVC. Este estudo apontou que a presença de infartos silenciosos e tromboembolismo, juntamente com a hipoperfusão cerebral global devido a insuficiência cardíaca, poderia ser o responsável pela alteração cognitiva.⁴⁷

O tratamento da FA com anticoagulantes, seja os AVKs ou os DOACs, demonstrou redução no risco do desenvolvimento de comprometimento cognitivo. Em uma análise de qualidade da terapia anticoagulante com a varfarina em pacientes com FA sem demência, representada pela porcentagem de

tempo no intervalo terapêutico (TTR), mostrou menor o risco de desenvolvimento de síndrome demencial quanto melhor o TTR. Estes dados suportam a possibilidade de lesão cerebral crônica como um mecanismo subjacente à associação de FA e demência, bem como a importância do controle adequado do RNI durante o uso dos AVKs.⁴⁸

Outro estudo, que incluiu 5.254 pacientes com FA demonstrou que, além de diminuir risco de AVC e AIT, aqueles em uso de DOACs apresentaram diminuição de 51% do risco de demência em comparação com os indivíduos em uso de varfarina.⁴⁹

O impacto direto do comprometimento cognitivo no sucesso da anticoagulação é controverso. Há descrição da relação entre o controle inadequado do RNI com MEEM menores de 23 pontos, assim como já foi sugerido que a cognição não impacta na estabilidade ou no tempo necessário para o efeito dos AVKs.^{50,51} Devido à dúvida, os DOACs passaram a ser uma alternativa para alguns casos.

Para os idosos com comprometimento cognitivo, a principal observação a ser considerada é a garantia de que o cuidador ou familiar esteja bem informado e comprometido a assumir ou fiscalizar a adesão ao tratamento. Informações quanto ao armazenamento adequado da droga, vias de administração e posologia são exemplos de cuidados que o médico deve atentar também aos DOACs.⁵² Devido ao conhecimento difundido de que os AVKs exigem cuidados complexos, pode existir a ilusão de que os DOACs são imunes à falha terapêutica, o que é absolutamente equivocado.⁵³

Fragilidade

A fragilidade é uma síndrome geriátrica que afeta aproximadamente 10% dos indivíduos acima de 65 anos, ultrapassando 30% daqueles com 85 anos ou mais.⁵⁴ Apesar disso, a idade não é uma condição determinante da fragilidade. Existem várias escalas para definir fragilidade, sendo uma das mais utilizadas a de Fried, cujo diagnóstico baseia-se na presença de dois mais dos seguintes critérios: perda de mais de 5% de peso em um ano, diminuição da força de preensão palmar, baixa velocidade de marcha, baixo gasto calórico semanal e sensação pessoal de exaustão.⁵⁵

Idosos frágeis apresentam maior probabilidade de comorbidades, hospitalizações, declínio cognitivo e mortalidade.⁵⁶

Nos grandes ensaios clínicos não foram analisados e publicados dados referentes a fragilidade. Dessa maneira, a escolha do melhor tratamento deve ser individualizada, ponderando se o paciente deve ou ser anticoagulado e, se sim, se com a anticoagulação clássica ou com os DOACs.^{57,58}

Polifarmácia / Interação medicamentosa

A polifarmácia pode interferir na efetividade do tratamento devido ao aumento do risco de eventos adversos, toxicidade e interações medicamentosas. Quanto maior a idade, maior a possibilidade de polifarmácia, sendo que mais de 15% dos idosos já apresentaram algum tipo de interação medicamentosa com repercussão clínica.⁵⁹

Indivíduos em uso regular de cinco ou mais medicações, assim como em uso de qualquer droga que apresente interação medicamentosa com os anticoagulantes, devem ser tratados com cautela especial.^{10,60}

Sabe-se da dificuldade em garantir um bom resultado na anticoagulação com os AVKs em vigência de polifarmácia, por outro lado os DOACs possuem poucas interações farmacológicas. Essencialmente, eles interagem com algumas drogas que atuam no citocromo P450 e na P-glicoproteína, como os antifúngicos azólicos e os antirretrovirais. Para a população geriátrica, destacam-se drogas como carbamazepina, fenitoína, amiodarona, quinidina e verapamil.^{10,60} A Tabela 2 apresenta orientações quanto a administração dos DOACs e suas principais interações.

Conhecer as particularidades das medicações, assim como os seus riscos e benefícios, é de extrema importância para o sucesso do tratamento. Além disso, a polifarmácia dificulta a adesão, e pode ser mais um fator para subtratamento dos idosos.

Anticoagulação em cuidados paliativos

As condutas médicas para o paciente em fase final de vida devem, sobretudo, ponderar conceitos médicos e éticos. Faltam estudos sobre a anticoagulação neste subgrupo de idosos. Devido a particularidades destas coortes, saber o momento em que uma droga deixa de ser benéfica não é simples e não pode ser estabelecido por um fluxograma.

Ainda assim, algumas informações podem ser úteis para auxiliar nesta decisão.

A estratificação prognóstica do idoso frágil pode ser realizada pelo Índice Prognóstico Multidimensional (MPI).⁶² Este instrumento é validado e aplicado para estimar o risco de mortalidade em um mês e em até um ano, utilizando dados observados na avaliação clínica como funcionalidade, cognição, estado nutricional, comorbidades, número de medicamentos e suporte social.⁶⁰

Acredita-se que o uso de anticoagulantes não altera o tempo de vida ou hospitalização dos pacientes com expectativa de vida inferior a seis meses.⁶⁰ Um estudo demonstrou que condutas tomadas na fase final de vida, como anticoagulação e antibioticoterapia não alteraram a causa do óbito e não prolongaram o tempo de vida. Apesar disso, os anticoagulantes são úteis para controle de sintomas e seu uso também pode ser indicado no contexto do cuidado paliativo.⁶³

COMO MINIMIZAR O RISCO DE SANGRAMENTO POR ACO EM IDOSOS

Apesar dos resultados promissores com antídotos para a reversão de hemorragias decorrentes dos DOACs, deve-se investir fortemente para a prevenção do sangramento.

Tabela 2. Recomendações para a administração dos NOACs.^{60,61}

	Apresentação	Via de administração	Alimentação	Orientações	Associações farmacológicas
Dabigatrana	Cápsula 75mg 110mg 150mg	Oral	Administração com ou sem alimento	Ingerir cápsula íntegra	Não associar: Antimicóticos azólicos, ritonavir, ciclosporinas, tracolimus, dronedarona, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, erva de São João Associar com cautela: Amiodarona*, quinidina*, verapamil**
Rivaroxabana	Comprimido Revestido 10mg 15mg 20mg	Oral Sonda gástrica	Até 10mg: Administração com ou sem alimento 15 a 20mg: Alimentar-se imediatamente após administração	Pode ser amassado: Misturar com água (50ml), suco (50ml) ou papa de maçã (70ml). Sonda não deve ultrapassar porção distal do estômago.	Não associar: Antimicóticos azólicos, ritonavir, dronedarona Associar com cautela: Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, erva de São João
Apixabana	Comprimido revestido 2,5mg 5mg	Oral Sonda gástrica	Se íntegro: Administração com ou sem alimento Se amassado: Sem alimento	Pode ser amassado: Misturar com Solução Glicosada 5% (60ml) e administrar imediatamente Sonda não deve ultrapassar porção distal do estômago.	Não associar: Antimicóticos azólicos, ritonavir Associar com cautela: Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, erva de São João
Edoxabana	Comprimido revestido 15mg 30mg 60mg	Oral	N/A	N/A	N/A

*Para prevenção de TEV: Reduzir a dose da dabigatrana para 75mg 2 x dia ** Para prevenção de TEV: Reduzir a dose da dabigatrana para 75mg e para prevenção de AVC: Reduzir a dose para 110mg 2 x dia. N/A: Não se aplica (Não descrito na literatura).

Em idosos com FA o risco de sangramento ao iniciar um anticoagulante pode ser estimado por meio de escalas simples, como HEMORR₂HAGES e HASBLED e podem auxiliar na decisão do risco-benefício. Essa decisão deve ser realizada individualmente, com o paciente e seus familiares, considerando características basais e comorbidades médicas. Naqueles em que o risco supera o benefício, a anticoagulação deve ser contra-indicada.^{55,64}

O controle pressórico adequado durante a terapia anti-coagulante diminui o risco de sangramento intracraniano. Estudos observacionais demonstram forte associação entre pressão arterial e complicações hemorrágicas da terapia antitrombótica⁶⁵ e mais recentemente uma análise do estudo PROGRESS evidenciou que a redução mais intensa da pressão arterial fornece proteção contra sangramento intracraniano, mas não contra sangramentos extracranianos.⁶⁶

A dose de cada DOAC deve ser ajustada conforme a função renal, ou de acordo com idade, peso corporal e função renal. (Tabela 3)⁶⁷

Como já descrito a prevenção de quedas é de extrema importância.

A função renal deve sempre ser verificada antes do início da terapia anticoagulante e monitorada periodicamente. Sugere-se monitoramento anual para indivíduos com Cl Cr \geq 60 ml/min, a cada seis meses nos com Cl Cr entre 30-60 ml/min, idosos acima de 75 anos ou idosos frágeis em uso de dabigatrana, e a cada três meses para Cl Cr \leq 30ml/min.⁶⁸

CONCLUSÃO

A prevalência de FA aumenta progressivamente com a idade, assim como o risco de eventos tromboembólicos. Apesar do aumento de risco de complicações hemorrágicas com a idade, a terapia anticoagulante mostrou benefícios claros que se tornam ainda maiores com a idade. Estes benefícios estão demonstrados tanto com a anticoagulação clássica com a varfarina como com os novos anticoagulantes de ação direta. Destacamos ainda que o tromboembolismo cerebral comumente deixa sequelas graves, ao contrário da maioria das complicações hemorrágicas, que apesar de assustarem muito, em geral, não deixam sequelas.

A polifarmácia, presença de comorbidades, comprometimento cognitivo, risco de quedas e risco de sangramento, dentre outros fazem com que o idoso seja subtratado. Deve-se investir em medidas para diminuir o risco da terapia anticoagulante, orientando detalhadamente medidas de prevenção de quedas, rever prescrição de medicamentos desnecessários e controlar fatores para minimizar o risco de sangramento.

A idade por si só nunca deve ser considerada contraindicação da terapia anticoagulante. A decisão de qual o melhor anticoagulante deve ser individualizada, mas considerando-se todos os fatores os DOACs tem sido preferidos como primeira escolha em idosos.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

Tabela 3. Recomendações de doses dos DOAC para prevenção de AVC/embolia sistêmica na FA não valvar.⁶⁸

	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Dose habitual na FA não valvar	150mg 2x/dia 110mg 2x/dia (\geq 80 anos)	20mg/dia	5mg 2x/dia	ClCr >50 e \leq 95 ml/min: 60mg/dia
Dose conforme ajuste renal	ClCr 30-49ml/min: 150mg 2x/dia é possível, mas a dose de 110mg 2x/dia deve ser considerada Obs: ClCr 15-30 ml/min: dose de 75mg 2x/dia apenas nos EUA	ClCr 15-50ml/min: 15mg/dia	Ajuste de dose para: 2,5mg 2x/dia caso pelo menos 2 dos critérios: • Idade \geq 80 anos • Peso \leq 60Kg • CrS \geq 1,5mg/dl	ClCr 15-50ml/min: 30mg/dia Obs: Nos EUA quando ClCr $>$ 95 ml/min: Não utilizar, pelo maior risco de AVCi em comparação com a varfarina

AVCi: acidente vascular isquêmico; CrS: creatinina sérica; ClCr: Clearance de Creatinina; DOAC: Anticoagulantes de ação direta; FA: Fibrilação Atrial.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. CF, FA e MS foram os principais contribuintes na elaboração do manuscrito. CA e RM realizaram a pesquisa bibliográfica, a revisão do manuscrito e contribuíram para o conceito intelectual. RM foi responsável pela revisão final.

REFERÊNCIAS

- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med. 1991;151(5):933-8.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. Am Heart J. 1991; 121(3 Pt 1):951-7.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110(9):1042-6.
- Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. Stroke. 2006;37(4):1075-80.

5. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with non valvular atrial fibrillation: the anticoagulation na drisk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med.* 1999;131(12):927-34.
6. Gattellari M, Worthington J, Zwar N, Middleton S. Barriers to the use of anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: a representative survey of Australian Family physicians. *Stroke.* 2008;39(1): 227-30.
7. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999;14(4):303-12.
8. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. ISCOAT Study Group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):418-22.
9. Nieuwlaar R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27(24):3018-26.
10. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(9):1617-33.
11. 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.
12. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2015;132(3):194-204.
13. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as na independente risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22(8):983-8.
14. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2012;141(1):147-53.
15. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS₂ score=1. *Thromb Haemost.* 2010;103(4):833-40.
16. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardt J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124.
17. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):827-37.
18. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2260-5.
19. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14356.
20. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510
21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
22. Hokusai-VTE Investigators; Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
23. Karamichalakis N, Georgopoulos S, Vlachos K, Liatakis I, Efremidis M, Sideris A, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(8):718-23.
24. 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.
25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
26. 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.
27. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
28. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(5):857-64.
29. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2016;32(10):1170-85.
30. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLO-RIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):777-85.
31. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(2):183-99.
32. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):319-26.
33. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol.* 2016;1(1):55-62.
34. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonista oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017;356:j510.
35. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing.* 2011;40(6):675-83.
36. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med.* 2012;125(8):773-8.
37. Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J.* 2011;161(2):241-6.
38. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(8):1231-6.
39. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2305-7. Ou 2014;64(21):e1-76.
40. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(7):501-8.
41. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behloul H, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):152-60.
42. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):838-47.

43. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46.
44. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864-72.
45. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5).pii: e003432.
46. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76:914-922.
47. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Atrial Fibrillation Patients Treated With Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared With Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7). pii: e003932.
48. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):338-46.
49. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M¹, Bobak M², Elbaz A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *European Heart Journal*. 2017:1-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehx208. [Epub ahead of print].
50. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2206-13.
51. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;118(2):210-4.
52. van Deelen BA, van denBemt PM, Egberts TC, van 't Hoff A, Maas HA. Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging* 2005;22:(4)353-60.
53. Khreizat HS, Whittaker P, Curtis KD, Turlo G, Garwood CL.. The effect of cognitive impairment in the elderly on the initial and long-term stability of warfarin therapy. *Drugs Aging* 2012;29(4):307-17.
54. Stöllberger C, Finsterer J. Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging*. 2013;30(12):949-58.
55. Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, Aronow WS, Owan T, Ryan JJ. Minimizing the Risk of Bleeding with DOACs in the Elderly. *Drugs Aging*. 2016;33(7):491-500.
56. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, OudeVoshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-92.
57. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3): M146-M156.
58. Ho P, Brooy BL, Hayes L, Lim WK. Direct oral anticoagulants in frail older adults: a geriatric perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(4):389-94.
59. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(8): 809-17.
60. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(5):358-64.
61. Peterson JJ, Hoehns JD. Administration of Direct Oral Anticoagulants Through Enteral Feeding Tubes. *Journal of Pharmacy Technology*. 2016; 32(5):196-200.
62. Pilotto A, Gallina P, Fontana A, Sancarlo D, Bazzano S, Copetti M, et al. Development and validation of a Multidimensional Prognostic Index for mortality based on a standardized Multidimensional Assessment Schedule (MPI-SVaMA) in community-dwelling older subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(4):287-92.
63. Pautex S, Vayne-Bossert P, Jamme S, Herrmann F, Vilarino R, Weber C, et al. Anatomopathological causes of death in patients with advanced cancer: association with the use of anticoagulation and antibiotics at the end of life. *J Palliat Med*. 2013;16(6):669-74.
64. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860-5.
65. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401.
66. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2012;43(6):1675-7.
67. Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1340-60.
68. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.