

Destaques do VII International Symposium of Thrombosis and Anticoagulation (ISTA)

Highlights of VII International Symposium of Thrombosis and Anticoagulation (ISTA)

Pedro G. M. de Barros e Silva¹, Eric D. Peterson², Christian T. Ruff³, Samuel Z. Goldhaber³, Mark A. Crowther⁴, Antonio C. Carvalho⁵, Otavio Berwanger⁶, Angelo Amato de Paola⁵, Alexandre Abzaid⁷, Edson Romano⁶, Jose Francisco Kerr Saraiva⁸, Roberto R. Giraldez⁹, Gisele Sampaio¹⁰, João Guerra¹⁰, Antônio Carlos Bacelar¹⁰, Eduardo Pesaro¹⁰, Leopoldo Piegas⁷, Luciana Armaganijan⁷, Ricardo Pavanello^{6,7}, Kenneth W. Mahaffey¹¹, Roberto Kalil⁹, Amanda de Souza^{6,7}, Antonio C. Lopes⁵, David A. Garcia¹², Renato D. Lopes^{1,2,5}

Recebido do Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica (BCRI), Duke Clinical Research Institute (DCRI) e Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração (IPHC).

RESUMO

O VII Simpósio Internacional de Trombose e Anticoagulação (ISTA) foi realizado em São Paulo, SP, Brasil, nos dias 24 e 25 de outubro de 2014, tendo como principais propósitos a discussão e o compartilhamento de conhecimentos sobre os avanços recentes na abordagem diagnóstica e terapêutica de pacientes com distúrbios tromboticos, nas suas diversas formas de apresentação clínica. O programa científico deste simpósio foi cuidadosamente desenvolvido por líderes de três importantes institutos de pesquisa clínica: o Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica (BCRI), o *Duke Clinical Research Institute* (DCRI), e Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração. Composto por dois dias de apresentações acadêmicas e discussão aberta, o simpósio teve como principal objetivo educar, motivar e inspirar os clínicos, cardiologistas, hematologistas, e outros médicos através de apresentações e discussões de aspectos práticos de condutas que envolvem síndromes relacionadas à trombose e suas respectivas terapias antitrombóticas. Estas atividades possibilitaram uma

interação direta entre a plateia e o corpo de palestrantes, composto por médicos de grande experiência clínica e pelos médicos pesquisadores que desenvolveram os principais estudos publicados que guiam nossas condutas em situações relacionadas ao tema “trombose e anticoagulação”. Este artigo resume os anais deste simpósio.

Descritores: Trombose; Anticoagulantes; Inibidores da agregação de plaquetas; Terapia trombolítica; Hemorragia; Doenças cardiovasculares

ABSTRACT

The VII International Symposium on Thrombosis and Anticoagulation (ISTA) was held in São Paulo, Brazil, on 24 and 25 October 2014, with the main objectives to discuss and share knowledge on recent advances in the diagnosis and management of patients with thrombotic disorders. The scientific program of this symposium was carefully developed by leaders of three major clinical research institutes: the Brazilian Institute of Clinical Research (BCRI), the Duke Clinical Research Institute from Duke University, and the Research Institute from Hospital do Coração. Comprising two days of academic presentations and open discussion, the symposium aimed to educate, motivate and inspire clinicians, cardiologists, hematologists, and other doctors through presentations and discussions of practical aspects in themes related to thrombosis and anticoagulation. These activities were presented by physicians of great clinical experience and who participated in the main publications that guide our approach on situations related to the theme “thrombosis and anticoagulation.”. This article summarizes the proceedings of this symposium.

Keywords: Thrombosis; Anticoagulants; Platelet aggregation inhibitors; Thrombolytic therapy; Hemorrhage; Cardiovascular diseases

INTRODUÇÃO

O VII Simpósio Internacional de Trombose e Anticoagulação (ISTA) ofereceu aos seus participantes a rara oportunidade para

1. Brazilian Clinical Research Institute, São Paulo, SP, Brasil.
2. Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, EUA.
3. Harvard Medical School, Boston, MA, EUA.
4. McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
5. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.
6. Hospital do Coração, São Paulo, SP, Brasil.
7. Hospital Dante Pazzanese, São Paulo, SP, Brasil.
8. Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
9. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
10. Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.
11. Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, EUA.
12. University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM, EUA.

Data de submissão: 18/05/2015 – Data de aceite: 19/05/2015

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Renato D. Lopes
Box 3850, 2400 Pratt Street, Room 0311
Terrace Level, Durham – NC 27705
Phone: 919-668-8241 – Fax: 919-668-7056 – E-mail: renato.lopes@duke.edu

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

estabelecer uma rede de discussão e oportunidades de trabalho com clínicos e pesquisadores de todo o mundo, durante um evento em que os resultados de pesquisas clínicas mais relevantes e atuais eram apresentados e discutidos pelos próprios autores destes trabalhos. Além disso, os aspectos práticos destas evidências científicas foram abordados por médicos atuantes com larga experiência clínica vindo de diversos países. Um total de 23 temas foram cuidadosamente selecionados e envolveram as principais questões nos temas trombose e anticoagulação, nas suas mais diversas formas de manifestação, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso. Dessa forma, trata-se de um programa científico que atende aos interesses da prática médica em várias especialidades. Este evento foi apoiado pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica, pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, pelo Fórum Anticoagulação dos Estados Unidos e pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT). Os presidentes da reunião foram o Dr. Renato D. Lopes, da Duke University School of Medicine e do Duke Clinical Research Institute, e o Dr. David Garcia, da Universidade do Novo México.

O presente artigo tem como objetivo fazer um resumo dos anais do VII ISTA ao apresentar de maneira objetiva os aspectos mais relevantes das principais síndromes trombóticas que foram discutidas neste simpósio.

UM PANORAMA DE TROMBOSE E ANTICOAGULAÇÃO EM 2014

O conhecimento adquirido sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas diferentes manifestações clínicas de fenômenos trombóticos tem aumentado sobremaneira nas últimas décadas o que possibilitou o desenvolvimento de uma gama enorme de terapias potencialmente úteis para o tratamento de tais situações clínicas. Diversos antiplaquetários, anticoagulantes, fibrinolíticos e dispositivos foram inseridos na prática clínica para uso isolado ou de maneira concomitante. Apesar da terapia cada vez mais agressiva ter proporcionado importantes reduções em eventos isquêmicos, por outro lado, aumentou o risco de sangramento nestes pacientes, especialmente naqueles com maior potencial hemorrágico. Análises em diferentes estudos têm demonstrado de maneira consistente que pacientes que apresentam sangramento maior (clínicamente importante) evoluem com maior de morte (Figura 1)⁽¹⁾. A figura 2 ilustra de maneira didática qual seria o alvo do médico ao usar terapias antitrombóticas, embora encontrar esse alvo na prática clínica dependa não apenas do conhecimento e análise crítica das evidências científicas, mas também de um correto julgamento clínico de acordo com as características do paciente. Este julgamento depende da experiência médica conciliada ao uso de diversas ferramentas validadas que são úteis para indicar o prognóstico da doença de base e ponderar sobre o risco x benefício de um determinado tratamento de acordo com o perfil do paciente. Um exemplo importante destas ferramentas pode ser visto na fibrilação atrial com os escores clínicos CHADS2 e CHA2DS2VASC (Tabela 1) para avaliação do risco de acidente vascular encefálico (AVE). Veremos a seguir o panorama em 2014 da terapia antitrombótica de acordo com as principais síndromes clínicas:

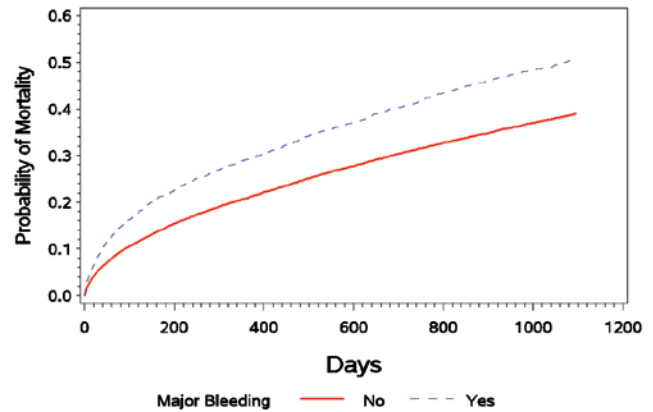


Figura 1. Curvas de mortalidade em 3 anos de acordo com a ocorrência de sangramento maior (linha pontilhada) em 32.895 pacientes com síndrome coronária aguda.⁽¹⁾

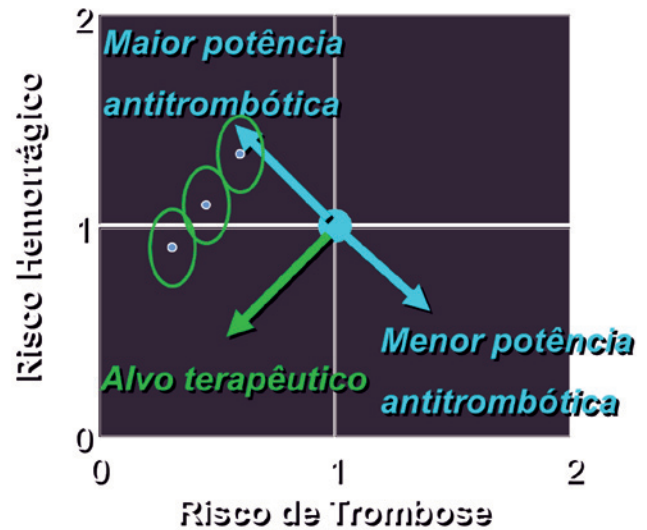


Figura 2. Medicação antitrombótica ideal seria aquela que reduz eventos isquêmicos de maneira importante com menor risco hemorrágico possível.

Tabela 1. Risco anual (%) de acidente vascular encefálico (AVE) de acordo com pontuação no escore CHA2DS2-VASC⁽³²⁾

Pontuação	Risco anual de AVE
0	0.78
1	2.01
2	3.71
3	5.92
4	9.27
5	15.26
6	19.78
7	21.50
8	22.38
9	23.64

SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA (SCA)

SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASST)

Escolher a melhor combinação terapêutica para cada tipo de paciente é algo muito complexo frente às novas opções aprovadas nos últimos anos. Em 2014, há aprovação no Brasil de 3 opções de anticoagulantes (Heparina não Fracionada, Heparina de Baixo Peso Molecular e Fondaparinux), 4 antiplaquetários orais (Ácido acetilsalicílico, Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor), 2 antiplaquetários venosos (Abciximab e Tirofiban) e 3 possibilidades de estratégias de abordagem (invasiva precoce, seletivamente invasiva e estritamente conservadora). Considerando que em muitos casos não se utiliza antiplaquetário venoso, o conjunto dessas abordagens terapêuticas possibilita na prática clínica atual brasileira um total de 108 combinações diferentes. Estas possibilidades de combinações diferentes tendem a ser cada vez maiores tendo em vista que novas opções terapêuticas continuam em desenvolvimento. O benefício ao paciente varia de acordo com a opção da combinação escolhida e as evidências científicas são o melhor guia na avaliação da eficácia e segurança destes vários esquemas terapêuticos utilizados nos pacientes com SCASST. De maneira resumida, seguem as principais conclusões das evidências acerca destas terapias na SCASST:

Antiplaquetários orais na SCASST

Ácido acetilsalicílico (AAS) ainda é o pilar no tratamento dos pacientes com SCA e deve ser feito rotineiramente nestes pacientes (exceto se contra-indicação).

O uso de um segundo agente antiplaquetário deve ser feito de rotina nos pacientes com SCA e há 3 opções principais para serem associadas ao AAS (todos inibidores do receptor P2Y12): Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor. Enquanto o clopidogrel mostrou redução de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) em relação ao placebo no estudo CURE⁽²⁾ de 2001, os outros foram superiores ao clopidogrel na avaliação dos mesmos desfechos nos estudos TRITON⁽³⁾ (Prasugrel) e PLATO⁽⁴⁾ (Ticagrelor). A tabela 1 nos mostra os principais aspectos de cada um destes estudos. Um novo antiplaquetário oral com ação no receptor de trombina chamado vorapaxar, foi testado recentemente em 2 estudos (TRACER⁽⁵⁾ e TRA2P TIMI 50⁽⁶⁾) e apesar de ter demonstrado benefício na redução de eventos isquêmicos, aumentou de maneira relevante o risco de sangramento, o que gerou um balanço risco x benefício desfavorável para sua utilização no momento.

Antiplaquetários venosos na SCASST

Quanto aos antiplaquetários venosos, embora os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa tenham demonstrado previamente benefício em pacientes de maior risco, o desenvolvimento de potentes antiplaquetários orais como prasugrel e ticagrelor, limitaram o uso dessas medicações venosas para casos selecionados, habitualmente após avaliação angiográfica. Recentemente foi testado um novo antiplaquetário venoso chamado cangrelor, o qual também apresenta ação no receptor P2Y12, porém atua de

início imediato e com meia-vida de poucos minutos (cessa efeito em 60 minutos após interrupção). O estudo CHAMPION PHOENIX⁽⁷⁾ comparou o uso desta medicação com dose de ataque de clopidogrel peri-angioplastia e demonstrou redução de eventos isquêmicos, especialmente trombose de stent ao utilizar o cangrelor (medicação ainda não aprovada no Brasil).

Anticoagulantes na SCASST

Dentre as opções de anticoagulante atualmente disponíveis a enoxaparina foi o primeiro a demonstrar superioridade em relação à heparina não-fracionada (HNF) em estudos feitos antes de estratégias de tratamento contemporâneas (TIMI IIB⁽⁸⁾, ESSENCE⁽⁹⁾). O estudo SYNERGY⁽¹⁰⁾ comparou HNF e Enoxaparina em pacientes submetidos a estratificação invasiva com uso frequente de dupla antiagregação plaquetária compatível com estratégias atuais de tratamento. O resultado deste estudo na análise por intenção de tratar demonstrou ausência de superioridade da enoxaparina em termos de eventos isquêmicos porém houve aumento de sangramento. Avaliação pormenorizada destes casos de sangramento evidenciou que tais eventos estavam relacionados principalmente aos pacientes que fizeram “cross-over” da HNF com enoxaparina. Análise por protocolo (pacientes que de fato usaram apenas enoxaparina) o resultado tinha sido favorável à enoxaparina. Dessa forma, a enoxaparina continuou como anticoagulante mais utilizado tomando-se o cuidado de não combinar o uso das heparinas. Além da enoxaparina, um pentassacarídeo sintético chamado fondaparinux foi aprovado para uso na SCA sem supra tendo como base o estudo OASIS 5⁽¹¹⁾ o qual demonstrou que esta medicação teve eficácia semelhante à enoxaparina em termos de eventos isquêmicos, porém com menos sangramento maior e esteve associada à menor mortalidade em 30 dias. Um ponto de preocupação com fondaparinux foi a taxa de trombose de cateter de 1,5% nos pacientes que não receberam HNF, porém tal taxa reduziu para valores próximos ao da enoxaparina quando se associou HNF no momento do procedimento.

Estratificação na SCASST

Diversos estudos⁽¹²⁾ têm demonstrado que a melhor estratégia de estratificação depende do risco de complicações do paciente. Casos de SCA sem supra de alto risco devem ser submetidos a estratégia invasiva precoce, preferencialmente nas primeiras 24 horas.

Em resumo, o tratamento atual para SCA sem supra se baseia no uso de AAS + 1 inibidor de P2Y12 (preferência por prasugrel ou ticagrelor) + 1 anticoagulante (preferência por fondaparinux se alto risco de sangramento) e estratificação invasiva precoce nos casos de maior risco. Entretanto diversas outras combinações são possíveis e devem ser consideradas de acordo com as características clínicas e sócio-econômicas do paciente.

SCA com elevação do segmento ST (SCACST)

Boa parte das evidências já citadas aplica-se também na SCACST, pois muitos estudos incluíram tanto casos de SCA

com Supra como sem Supra de ST, sendo indicado em ambos os casos o uso de anticoagulante associado a dupla antiagregação plaquetária. O clopidogrel fez estudos específicos em SCASST (CURE⁽²⁾) e SCACST (Clarity⁽¹³⁾ e COMMIT⁽¹⁴⁾) que demonstraram redução de eventos isquêmicos sem aumentar risco de sangramento maior.

Um diferencial fundamental no tratamento da SCACST é a necessidade de recanalização coronária imediata se sintomas <12 horas. Este ponto é primordial no prognóstico da SCACST e deve ser feito o mais rápido possível. Há duas opções de terapia de recanalização e a depender da forma que for utilizada, a escolha dos medicamentos antitrombóticos também será modificada:

- Angioplastia primária: Terapia de reperfusão preferencial quando puder ser feita em até 90 minutos do primeiro contato se realizada no mesmo serviço ou até 120 minutos do primeiro contato se necessitar transferência. A terapia antitrombótica nos casos de SCACST tratados com angioplastia primária é muito semelhante aos casos de SCA sem supra, mas uma diferença importante seria quanto ao fondaparinux que não demonstrou benefício na angioplastia primária. Dessa forma, na ausência de contra-indicações, as melhores evidências nestes casos são para uso de AAS + Inibidor de P2Y12 (preferencialmente prasugrel ou ticagrelor) + Heparina (HNF ou Enoxaparina).
- Fibrinolítico: Quando não for possível realizar angioplastia primária no tempo apropriado, estará indicado o uso de fibrinolítico que deve ser feito em até 30 minutos do início do atendimento. Ao optar por um fibrinolítico a única opção de terapia antiplaquetária seria AAS + Clopidogrel uma vez que os novos antiplaquetários prasugrel e ticagrelor não foram testados nestes pacientes. Quanto ao anticoagulante, tanto enoxaparina como fondaparinux demonstraram superioridade em relação à HNF, respectivamente nos estudos EXTRACT TIMI 25⁽¹⁵⁾ e OASIS 6⁽¹⁶⁾. Importante lembrar que diferente da SCA sem supra, nos casos com supra tratados com fibrinolítico, é recomendado uma dose de ataque endovenosa além da subcutânea. A terapia anticoagulante atualmente é indicada tanto ao usar fibrinolítico fibrino-específico (tenecteplase e alteplase) como não-fibrino específico (estreptoquinase). Dentre as opções atuais de fibrinolítico, o uso da tenecteplase possibilitou uma rápida administração em bolus que pode ser feita em ambiente pré-hospitalar, além de ter demonstrado bons resultados quando seguida de estratificação invasiva rotineira nas primeiras horas, na chamada estratégia fármaco-invasiva. O estudo TRANSFER-AMI⁽¹⁷⁾ comparou a estratégia fármaco-invasiva com a conduta padrão de mandar os casos com critérios de reperfusão para cateterismo após 24 horas; foi demonstrado que o risco de complicações hemorrágicas foi similar e houve redução de eventos isquêmicos com a estratégia fármaco-invasiva. Em 2013, o estudo STREAM⁽¹⁸⁾ comparou a melhor terapia com fibrinolítico (estratégia fármaco-invasiva) versus a estratégia padrão-ouro (angioplastia primária <90 minutos) nos pacientes até 3 horas de sintomas e mostrou semelhante taxa de morte, choque, insuficiência cardíaca e reinfarto até

30 dias, porém com hemorragia intracraniana (HIC) discretamente maior no grupo fibrinolítico (isso ocorreu quando se utilizou dose plena de tenecteplase em pacientes >75 anos; após correção da dose, não houve diferença em HIC).

Perspectivas

Anticoagulação oral em pacientes com SCA: há indicação?

Existe uma importante necessidade clínica não atendida atualmente que é o risco residual de eventos cardiovasculares após SCA apesar da terapia contemporânea (em torno de 5% ao ano) e há um forte racional fisiopatológico para terapia anticoagulante a longo prazo após SCA. Os anticoagulantes orais, especificamente antagonistas da vitamina K (AVK) têm sido avaliados como um tratamento pós-infarto do miocárdio (IM) desde meados do século XX⁽¹⁹⁾. Meta-análise recente⁽²⁰⁾ que incluiu mais de 25.000 pacientes mostrou redução relativa de 27% na razão de chances (OR) para morte CV, IM ou AVC com AVK (INR alvo 2,0-3,0) e aspirina (AAS), em comparação com o AAS isolado. Esta redução de eventos isquêmicos foi a custa de um aumento de mais de 2 vezes em sangramentos maiores e aumento de 3 vezes nas chances de HIC. Cinco anticoagulantes orais foram avaliados em populações pós-SCA: Apixaban, dabigatran, darexaban, rivaroxaban, e ximelagatran (Estudos principais citados na tabela 2). Revisão sistemática recente de 7 ensaios clínicos controlados e randomizados, incluindo cerca de 31.000 pacientes em meta-análise⁽²¹⁾ mostrou que o uso de um anticoagulante combinado com AAS em comparação com AAS sozinho reduziu o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em 30% (0,70; 0,59- 0,84), mas aumentou sangramento clinicamente significativo em quase duas vezes (1,79; 1,54-2,09). Ao comparar a terapia anticoagulante associada à terapia antiplaquetária dupla (clopidogrel e AAS) com a terapia antiplaquetária dupla sem anticoagulante, o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral foi reduzido em 13% (0,87; 0,80-0,95), mas resultou em um aumento > 2 vezes em hemorragia (2,34; 2,06-2,66). No momento, há aprovação do departamento regulatório europeu para uso de rivaroxaban 2,5mg se IAM (troponina positiva) em paciente sem história de AIT/AVE com base em análise de subgrupo do estudo ATLAS-ACS⁽²²⁾ (Tabela 3).

Ainda não foi encontrado o equilíbrio certo entre risco e benefício com terapia anticoagulante pós-SCA. Encontrar o ponto de maior benefício líquido será um desafio, dada a complexidade dessa população de pacientes, e alterações na dosagem, duração, ou combinações alternativas devem ser consideradas para encontrar o benefício dos NOACs neste cenário.

FIBRILAÇÃO ATRIAL (FA)

Há espaço para o ácido acetilsalicílico (AAS)?

Até cerca de 8 anos atrás, tínhamos apenas duas opções de terapia antitrombótica na fibrilação atrial: AAS e Antagonistas da vitamina K.

Em relação ao AAS, apesar de meta-análise⁽²³⁾ de estudos heterogêneos ter demonstrado benefício discreto do uso de an-

Tabela 2. Características dos 3 estudos principais para dupla antiagregação plaquetária na SCA

	Clopidogrel (Estudo CURE 2001)	Prasugrel (Estudo TRITON 2007)	Ticagrelor (Estudo CURE 2009)
Pacientes incluídos	SCASST com evidência de isquemia no ECG ou marcadores elevados	SCACST e SCASST tratados com ICP que tenham desvio de ST ≥ 1 mm e/ou marcador de necrose positivo.	SCACST e SCASST que tenham alteração do segmento ST indicativa de isquemia e/ou marcador de necrose positivo.
Resultado do desfecho principal (morte CV, IAM ou AVE) e do desfecho de segurança	Clopidogrel superior a placebo em relação a desfechos combinados porém com aumento de sangramento maior	Prasugrel foi superior ao clopidogrel em relação a desfechos combinados porém causou excesso de sangramentos maiores	Ticagrelor foi superior ao clopidogrel no mesmo desfecho primário e apesar do desfecho de segurança ter sido semelhante entre os grupos, houve aumento de sangramentos não relacionados à CRM.
NNT	48	45	53
NNH	100	167	143 (Não CRM)

* NNT: número necessário para tratar; NNH: número necessário para causar dano; SCASST: síndrome coronária sem supra de ST; SCACST: síndrome coronária com supra de ST.

Tabela 3. Estudos com novos anticoagulantes orais em SCA (Em destaque o único estudo com resultados positivos e que foi aceito pela agência reguladora europeia)

Droga	Estudo clínico	Mecanismo de ação
Ximelagatran	ESTEEM	Anti- IIa
Apixaban	APPRAISE 1 & 2	Anti- Xa
Rivaroxaban	ATLAS-ACS 1 & 2	Anti-Xa
Dabigatran	REDEEM	Anti-IIa
Darexaban	RUBY-1	Anti-Xa

tiplaquetário em relação ao placebo na FA, este benefício com o AAS só foi evidenciado em 1 estudo (SPAF). Outro aspecto importante, é que muitas vezes consideramos o uso de AAS ao invés de anticoagulante oral em idosos, mas análise por idade demonstra que o discreto benefício para prevenção de eventos isquêmicos do AAS em pacientes mais jovens se torna nulo em idosos enquanto o risco de sangramentos importantes aumenta de maneira significativa⁽²⁴⁾. Desse modo, apesar de aceitável em algumas situações muito específicas, o uso de AAS na FA apresenta benefício incerto e risco hemorrágico real, especialmente nos mais idosos.

Apesar do uso de AAS nos pacientes com FA ter um perfil não favorável para a maioria dos pacientes, nos casos com contra-indicação aos antagonistas da vitamina K, o uso de um antiplaquetário seria a única opção até alguns anos atrás. Tendo como racional esta situação, foi feito o estudo AVERROES⁽²⁵⁾ que testou um novo anticoagulante oral chamado apixaban comparando ao AAS nos casos com contra-indicação aos antagonistas da vitamina K. Este estudo foi interrompido precocemente, pois houve claro benefício do anticoagulante na redução de AVC e evento embólico sistêmico com taxa de sangramento maior semelhante. Os resultados deste estudo corroboraram com a observação de que o benefício do AAS para prevenção de eventos isquêmicos é muitas vezes superestimado na prática clínica enquanto o risco de sangramento habitualmente é subestimado.

Estas evidências tiveram impacto nas mais recentes diretrizes que deixam AAS como opção apenas em pacientes de baixo risco embólico, e mesmo nestes casos o AAS seria sempre uma segunda opção (não preferencial).

Qual a evidência dos novos anticoagulantes orais (NOACs) ?

Há dois grupos principais de NOACs usados para prevenção de AVC na FA: Os anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) e a classe com ação anti-IIa (dabigatran).

Todos estes novos anticoagulantes foram testados em comparação aos antagonistas da vitamina K (AVK) como a varfarina, a qual é uma medicação muito efetiva que proporciona redução de 64% na taxa de eventos embólicos.⁽²³⁾ Superar esta redução de eventos do AVK seria algo muito difícil para demonstrar em um estudo, entretanto, tendo em vista a dificuldade no controle do RNI (Razão Normalizada Internacional) tanto pelo incômodo de mensurações frequentes quanto pelos riscos ao permanecer fora da faixa terapêutica, seria bastante atrativo ter um anticoagulante oral estável mesmo que a comprovação de eficácia seja de que a medicação é tão boa quanto a varfarina. O surgimento destas novas opções traria um ganho não apenas em comodidade aos pacientes individualmente mas também poderia representar um ganho importante em termos de saúde pública ao se considerar que cerca de metade dos pacientes com indicação de anticoagulação oral, não recebem esta terapia na prática clínica (muitas vezes por dificuldade na administração de um AVK). Tendo em vista estes aspectos, foram calculadas amostras de pacientes para demonstração de que os novos anticoagulantes seriam pelo menos não-inferiores aos AVK e uma vez confirmado a não-inferioridade, seria então testada superioridade (Tabela 4 apresenta um resumo dos principais estudos)⁽²⁶⁾.

Apesar da evidência acerca dos NOACs ser algo ainda recente, a robustez destes dados é incontestável, pois enquanto 6 estudos totalizando cerca de 2900 pacientes ditam a indicação de AVKs, desde 2009, já existem 4 estudos para NOACs totalizando quase 72.000 pacientes⁽²⁶⁾ (isso sem contar estudos

Tabela 4. Resumo dos principais estudos de NOACS em FA

	RELY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Número de pacientes	18.113	14.266	18.201	21.150
Medicação comparada ao AVK	Dabigatran 110mg 2xdia Dabigatran 150mg 2xdia	Rivaroxaban 20mg 1 x ao dia	Apixaban 5mg 2 x ao dia	Edoxaban 30/15mg 1 x ao dia Edoxaban 60/30mg 1 x ao dia
Delineamento	Não-inferioridade Aberto com adjudicação cega	Não-inferioridade Duplo-cego	Não-inferioridade Duplo-cego	Não-inferioridade Duplo-cego
Perfil dos pacientes	FA + CHADS2 ≥1	FA + CHADS2 ≥2	FA + CHADS2 ≥1	FA + CHADS2 ≥2
Função renal limite	CrCl <30ml/min	CrCl <30ml/min	CrCl <25ml/min	CrCl <30ml/min
Desfecho primário*	Dabigatran 110mg foi não-inferior Dabigatran 150mg foi superior	Rivaroxaban foi não-inferior	Apixaban foi superior	Edoxaban foi não-inferior nas duas doses
Desfecho de segurança	Dabigatran 110mg menor risco hemorrágico Dabigatran 150mg foi não-inferior	Rivaroxaban foi não-inferior	Apixaban apresentou menor risco hemorrágico	Edoxaban apresentou menor risco hemorrágico

* desfecho primário em todos os estudos: AVE (isquêmico ou hemorrágico) ou embolia sistêmica; ** desfecho de segurança em todos os estudos: primário: sangramento maior; secundário: sangramento maior + CRNM.

similares como o AVERROES⁽²⁵⁾ previamente citado). Dessa forma, o número de pacientes incluídos e a consistência dos resultados trazem realmente segurança acerca das avaliações feitas nos estudos com NOACs. Uma das conclusões que podem ser feitas com confiança é de que todos os NOACs são tão bons ou melhores que os AVKs e apresentam menor risco de hemorragia intracraniana (HIC)⁽²⁶⁾. Apesar de não haver comparação direta entre estes NOACs, alguns atributos podem ser úteis na escolha do mais apropriado para cada paciente de acordo com o risco hemorrágico, função renal, posologia, etc.

Pacientes com FA e RNI estável: devemos trocar para NOAC?

A diretriz americana de FA de 2014⁽²⁷⁾ orienta como indicação classe I nível de evidência C o uso de Novos anticoagulantes orais (NOAC) em paciente que não consiga manter RNI estável o que representa mais de 70% dos casos em uso de AVK segundo análise do registro GARFIELD-AF⁽²⁸⁾ com mais de 12.000 pacientes apresentada no congresso europeu de cardiologia em 2014. Esta mesma análise mostrou que a taxa de AVC/embolia sistêmica, sangramento maior e morte foi 2 a 3 vezes maior naqueles com tempo na faixa terapêutica (TTR) <70% em relação aos que tinha TTR > 70%. Dessa forma, estabilidade de fato do RNI é incomum, e ausência desta estabilidade se associa com piores desfechos clínicos.

Não há um estudo específico para avaliar trocar ou manter AVK se TTR >70%, mas nos 4 estudos principais dos NOACs em pacientes com FA (ARISTOTLE, ENGAGE-AF, RE-LY, ROCKET-AF)⁽²⁶⁾ cerca de 57% dos 71.000 pacientes estavam em uso prévio de antagonista da vitamina K. Os resultados gerais (eficácia e segurança) destes estudos que foram descritos no parágrafo acima foram consistentes nos pacientes com e sem uso prévio de AVK. Especificamente em relação à redução de HIC, uma análise do estudo RE-LY mostrou que não houve interação

entre o benefício do dabigatran em 4 grupos com diferentes percentuais de tempo na faixa terapêutica (TTR), ou seja, mesmo naqueles que mantêm RNI dentro da faixa terapêutica por mais de 72,6% do tempo, houve benefício do dabigatran na redução de HIC.

Caso seja optado por modificar a terapia, é importante ter atenção na fase de transição das medicações, pois a frequência de eventos hemorrágicos é um pouco maior e apesar do protocolo de rivaroxaban e edoxaban terem feito transição com RNI <2,5-3, provavelmente um RNI próximo de 2 seria mais seguro.

Manejo de sangramento em pacientes em uso de terapia antitrombótica: Onde nós estamos?

O uso de novos anticoagulantes nos trouxe uma dúvida quanto ao manejo de eventuais complicações hemorrágicas, tendo em vista a ausência de evidência científica de alta qualidade em relação a antídotos para estas medicações. Entretanto, devemos começar este questionamento, pelo dimensionamento do problema “sangramento com novos anticoagulantes”. Os principais estudos que compararam NOACS com varfarina nos mostram que de uma maneira geral, a taxa de sangramento importante provavelmente é menor nos pacientes que usam NOACS (certamente naqueles que usam apixaban e doses baixas de dabigatran), sendo demonstrada tal redução de maneira consistente em relação ao risco de HIC.

Apesar de ser menor, a possibilidade de sangramento existe, e quando ocorre, qual seria o risco de evolução fatal neste grupo em uso de NOACS? Estes mesmos estudos nos sugerem fortemente que após um sangramento maior, a mortalidade em 30 dias é menor naqueles que usaram NOACS. Além disso, a maioria destes sangramentos maiores ocorrem no trato gastrointestinal e sítio cirúrgico (poucos casos intracranianos) e geralmente ocorrem no cenário de disfunção renal não-suspeitada e casos de alto risco de sangramento.

Apesar dos sangramentos com NOACS serem menos comuns e menos graves, uma vez que ocorra o sangramento, algumas perguntas devem ser feitas para buscar o melhor manejo destes casos e avaliar indicação de antídoto:

1. Há drogas em quantidades significativa? Decisão baseada na história clínica (hora da última tomada e quantidade de comprimidos), além de exames complementares quando aplicáveis como HEMOCLOT® (dabigatran), além de Tempo de Trombina e TTPa (podem alterar na ação do dabigatran), e RNI e anti-Xa para avaliar ação do apixaban e rivaroxaban.
2. Se houver drogas em quantidades significativa, avaliar se o sangramento justifica o uso de um antídoto (sangramentos menores facilmente controláveis via de regra se resolvem com cuidados locais e interrupção da medicação).
3. Se houver drogas em quantidades significativa e o sangramento não for facilmente controlável, aí sim, questionar como devo reverter. Isso varia com o tipo de droga e aspectos do paciente. De uma maneira geral, recomenda-se que seja uma decisão compartilhada (hematologia, cirurgia, etc) em que deve-se considerar o uso de DDAVP, anti-fibrinolíticos e complexo protrombinico. O fator recombinante VII ativado pareceu inefetivo em modelos testados. Em sangramentos ameaçadores a vida em uso de dabigatran, considerar hemodiálise.

Agentes específicos estão em desenvolvimento, como Andexanet alfa (reverte efeito do rivaroxaban em modelos animais), Idarucizumab (reverteu efeito de dabigatran em voluntários saudáveis) e o PER 977. Na ausência de antídotos específicos, os quais deverão ter custo muito alto, o paciente deve ser manejado seguindo os princípios gerais de manejo de sangramento, independente da droga em uso.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)

Trombólise no tromboembolismo pulmonar (TEP)

A classificação de risco tem sido utilizada como guia para a escolha do tratamento apropriado, sendo indicado o uso de terapia fibrinolítica nos casos de TEP maciço (instabilidade hemodinâmica). A diretriz da sociedade europeia de cardiologia⁽²⁹⁾ sugere o uso do score PESI e separa o risco intermediário em alto (se troponina positiva e disfunção de ventrículo direito) e em intermediário baixo (ou troponina positiva ou disfunção). Esta diretriz recomenda considerar fibrinolítico nos casos de risco intermediário-alto baseada nos resultados de estudos recentes que mostraram que há melhor evolução clínica com o uso do trombolítico neste grupo nos pacientes trombolisados embora haja maior risco de hemorragia grave, inclusive intracraniana. Dessa forma, devemos individualizar a indicação desta terapia haja vista que muitos pacientes têm alto risco de sangramento (pacientes oncológicos, idosos, etc)

Novos anticoagulantes orais (NOACS) no tratamento de TEV

Diversos estudos avaliaram a eficácia e segurança dos NOACS na profilaxia e tratamento de TEV (Tabela 5). Os estudos que avaliaram os 4 NOACS no tratamento de TEV foram incluídos

Tabela 5. Estudos avaliaram a eficácia e segurança dos NOACS na profilaxia e tratamento de TEV

Droga	Prevenção de TEV após cirurgia ortopédica	Tratamento de TEV
Dabigatran	RE-MOBILIZE	RECOVER
	RE-MODEL	RECOVER 2
	RE-NOVATE	RESONATE
Rivaroxaban	RECORD 1	EINSTEIN DVT
	RECORD 2	EINSTEIN PE
	RECORD 3	EINSTEIN
	RECORD 4	EXTENSION
Apixaban	ADVANCE 1	AMPLIFY
	ADVANCE 2	AMPLIFY
	ADVANCE 3	EXTENSION

em meta-análise recente⁽³⁰⁾ que mostrou que estes medicamentos, de uma maneira geral, são “não-inferiores” ao tratamento habitual com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e antagonista da vitamina K (AVK). Entretanto, estudos com NOACS incluíram poucos pacientes com câncer (<10%) e até o momento HBPM prolongada foi melhor ao ser comparada com AVK e não há comparação direta representativa entre NOACS e HBPM prolongada neste grupo de pacientes.

O esquema de uso dos NOACS variou nos diferentes estudos tendo sido feito tratamento parenteral inicial com HBPM quando utilizado Edoxaban e Dabigatran, enquanto apixaban e rivaroxaban poderiam ser iniciados desde o início do tratamento.

INVESTIGAÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)

A investigação etiológica nos pacientes que sofreram um AVE é um desafio pois na grande maioria dos casos a etiologia do evento se baseia em inferências. No geral, cerca de 30 a 40% dos eventos são considerados criptogênicos, os quais representam >50% dos casos de AVE abaixo dos 45 anos de idade. É recomendável pesquisar trombofilia nestes casos de AVE criptogênico em pacientes jovens, embora alguns achados nesta investigação podem ser pouco úteis na conduta subsequente como em pacientes heterozigotos para o fator V de Leiden (justificativa limitada para AVE por trombofilia).

Seguimento com monitor de ritmo cardíaco de longa duração tem demonstrado que cerca de 30% dos casos apresentam episódios de fibrilação atrial incidental. O estudo ASSERT⁽³¹⁾ mostrou que casos de FA incidental com duração >6 minutos estiveram associados a maior risco de AVE. Análise deste estudo mostrou que muitos casos de AVE não tiveram FA próxima do evento vascular encefálico o que gera dúvida se de fato a arritmia atuou como fator causal ou apenas esteve associada a um perfil de risco mais elevado.

ACKNOWLEDGMENTS

The Seventh International Symposium of Thrombosis and Anticoagulation (ISTA) was sponsored by unrestricted grants

from Bristol-Myers Squibb, Pfizer, SANOFI and UNIFENAS, and received special support from Sociedade Brasileira de Clínica Médica, Anticoagulation Forum, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT). The symposium was organized by the Brazilian Clinical Research Institute and Hospital do Coracao Research Institute, and the chairmen of the meeting thank Otávio Berwanger and Amanda de Souza for all of their assistance in organizing the event.

REFERÊNCIAS

- Lopes RD, Subherwal S, Holmes DN, Thomas L, Wang TY, Rao SV, et al. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2044-53.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) 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(23):1716. *N Engl J Med* 2001;345(20):1506. Comment in: *ACP J Club*. 2002; 136(2):45. *N Engl J Med*. 2002;346(3):206-8. *N Engl J Med*. 2006;355(4):419; author reply 420-1. *Natl Med J India*. 2002; 15(2):84.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. Comment in: *N Engl J Med*. 2008;358(12):1298; author reply 1299-301. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2078-81. *Kardiol Pol*. 2008;66(2):222-5; discussion 225-6. *Curr Cardiol Rep*. 2008;10(4):301-2. *Postgrad Med*. 2010;122(1):198-200. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2008;20(2):223-4.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 ;361(11):1045-57. Comment in: *Am J Ther*. 2015;22(1):85-6. *Ann Intern Med*. 2009;151(12):JC6-4. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2385-6; author reply 2387-8. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(2):325-9. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2385; author reply 2387-8. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(4):283-5. *Rev Cardiovasc Med*. 2010;11(2):117-20. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1108-11.
- Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW; TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366(1):20-33. Comment in: *Nat Rev Cardiol*. 2011;29;9(1):2.
- Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13. Comment in: *Kardiol Pol*. 2012;70(10):1076. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):311
- Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimský P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Généreux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1303-13. Comment in: *Ann Intern Med*. 2013;158(12):JC5. *N Engl J Med*. 2013 ;368(14):1356-7. *N Engl J Med*. 2013;369(4):393. *N Engl J Med*. 2013;369(4):393-4.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpey AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI-IIB) Trial. *Circulation*. 1999;100(15):1593-601. Comment in: *Circulation*. 1999;100(15):1586-9.
- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Iouer V, Fromell GJ, Demers C, Turpie AG, Califf RM, Fox KA, Langer A. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):693-8.
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292(1):45-54. Comment in: *JAMA*. 2004;292(1):101-3. *JAMA*. 2004;292(16):1952; author reply 1952-3.
- Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76. Comment in: *Rev Cardiovasc Med*. 2006;7(3):166-7. *ACP J Club*. 2006;145(2):30-1. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2830-1; author reply 2831-2. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(9):474-5. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2829; author reply 2830. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1524-7.
- Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;32:32-40. Comment in: *Eur Heart J*. 2011 ;32(1):13-5.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89. Comment in: *N Engl J Med*. 2005;352(25):2647-8; author reply 2647-8. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1248-50.

14. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21. Comment in: *Lancet*. 2005;366(9497):1587-9. *Evid Based Med*. 2006;11(3):82-3. *Lancet*. 2006;368(9536):642; author reply 642-3. *ACP J Club*. 2006;144(3):58-9.
15. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, López-Sendón JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; ExTRACT-TIMI
- 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1477-88. Comment in: *N Engl J Med*. 2006;354(26):2830-1; author reply 2831-2. *ACP J Club*. 2006;145(2):30-1. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2830; author reply 2831-2. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1524-7.
16. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519-30. Comment in: *JAMA*. 2006;296(17):2087; author reply 2088-9. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(9):478-9. *Rev Cardiovasc Med*. 2006;7(3):166-7. *JAMA*. 2006;296(17):2087-8; author reply 2088-9. *JAMA*. 2006;295(13):1579-80. *ACP J Club*. 2006;145(2):29.
17. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG; TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705-18. Comment in: *Ann Intern Med*. 2009;151(10):JC5-4. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2779-81. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1507; author reply 1509-10.
18. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87. Comment in: *N Engl J Med*. 2013;369(3):279; discussion page 281. *Med Intensiva*. 2013;37(7):499. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213(8):409-11. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1446-7. *N Engl J Med*. 2013;369(3):280-1; discussion page 281.
19. AN ASSESSMENT of long-term anticoagulant administration after cardiac infarction. *Br Med J*. 1959;1(5125):803-10.
20. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25, 307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27(5):519-26.
21. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34(22):1670-80. Comment in: *Ann Intern Med*. 2013;159(2):JC7. *Eur Heart J*. 2013;34(22):1618-20.
22. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19. Comment in: *Internist (Berl)*. 2013;54(1):118-20. *Kardiol Pol*. 2012;70(4):433-6. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(1):1. *N Engl J Med*. 2012;366(1):85-7.
23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
24. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40(4):1410-6. Comment in: *Praxis (Bern 1994)*. 2010;99(7):449-50. *Evid Based Med*. 2009;14(5):140. *Ann Intern Med*. 2009;151(2):JC1-4.
25. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. Comment in: *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(8):1235-9.
26. 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. Comment in: *Lancet*. 2014;384(9937):24. *Semergen*. 2014;40(5):276-7. *Lancet*. 2014;384(9937):23-4. *Evid Based Med*. 2014;19(5):182. *Lancet*. 2014;383(9921):931-3. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(8):942-3.
27. Rajagopalan B, Curtis AB. Management of atrial fibrillation: What is new in the 2014 ACC/AHA/HRS guideline? *Postgrad Med*. 2015;127(4):396-404.
28. Haas S, Goto S, Fitzmaurice D, Eikelboom J, Ten Cate H, Koretsune Y, et al. International normalized ratio control and 1-year outcomes in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: the GARFIELD-AF Registry. Poster session presented at: European Society of Cardiology Congress 2014 Aug 30- Sept 3. Barcelona, Spain. Abstract P6256. Available from: <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=69&sessId=14109&subSessId=3771>
29. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Authors/Task Force Members. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2015;pii: ehv131.]
30. van Es N, Coppens M, Schulman S. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-75. Comment in: *Blood*. 2014;124(12):1851-2.
31. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9. Comment in: *N Engl J Med*. 2012;366(2):178-80. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(3):126. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1351; author reply 1352-3. *J Neurol*. 2013;260(2):692-4. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(5):585-8. *Praxis (Bern 1994)*. 2012;101(13):877-8.
32. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124. Comment in: *BMJ*. 2011;342:d530. *Ann Intern Med*. 2011;154(10):JC5-13. *BMJ*. 2011;342:d1153.