



Se é Bayer, é bom

Fibrilação Atrial: Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal

Roberto Esporcatte, FACC, FESC

Prof Associado de Cardiologia – FCM UERJ

Coordenador – Unidade Córdio-Intensiva - H. Pró-Cardíaco

Presidente – GEMCA/DCC/SBC

2019

Declaração de Potencial Conflito de Interesse

De acordo com a Resolução 1595 / 2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 ANVISA, declaro:

Recebimento de honorários de consultoria/palestras

Bayer

Roberto Esporcatte

Diabetes *Mellitus* e Risco Cardiovascular

Diabetes *Mellitus* no Brasil e no Mundo

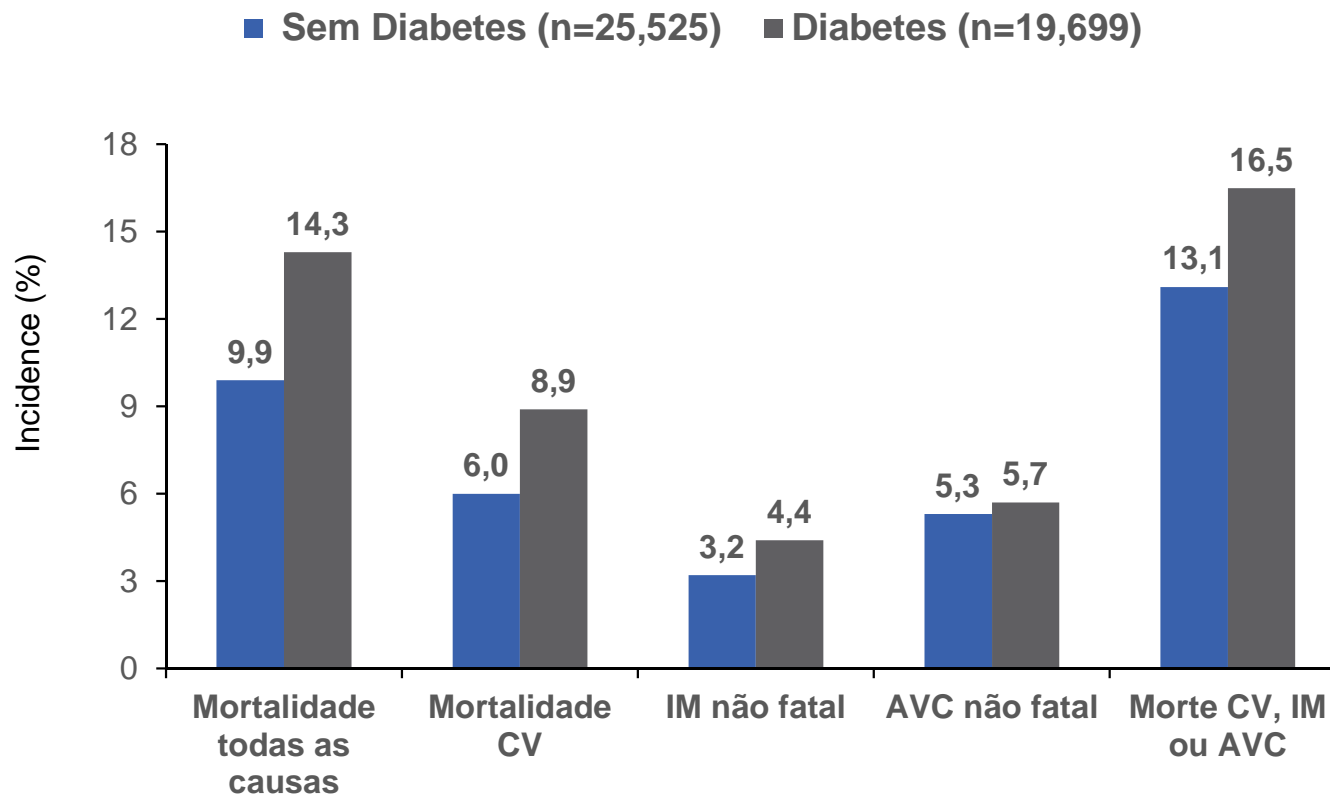
- ◆ O número de brasileiros com DM aumentou 61,8% de 2006 para 2016, tendo passado a atingir 8,9% da população (prevalência de 9,9% nas mulheres e de 7,8% nos homens)¹
- ◆ Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF) de 2017:²



1. Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) do Ministério da Saúde. <http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2017/11/numero-de-brasileiros-com-diabetes-cresceu-61-8-em-10-anos>. Acessado em out/2018. 2. International Association of Diabetes, <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>. Acessado em out/2008

Diabetes Aumenta Significativamente o Risco de Eventos Cardiovasculares

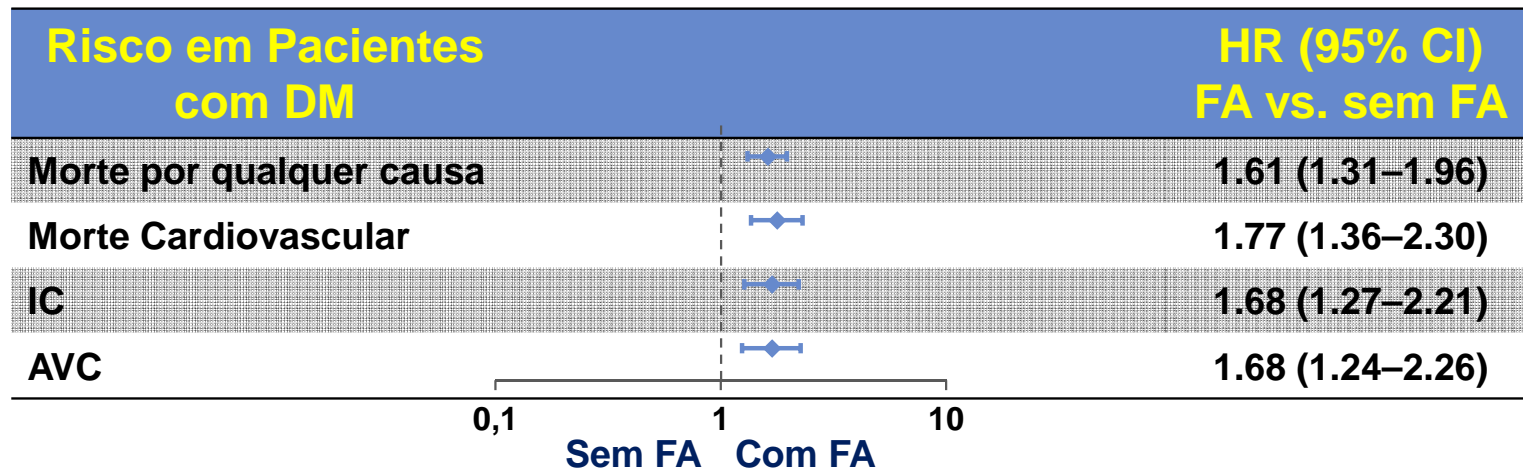
Resultados CV de 4 anos em pacientes com ou sem diabetes no registro REACH¹



1. Cavender MA et al. *Circulation* 2015;132:923–931.

Diabetes *Mellitus* e FA

- ◆ Diabetes *mellitus* (DM) é uma das doenças concomitantes mais comuns em pacientes com FA¹
 - Estudos baseados na população sugerem que o DM é um fator de risco independente para FA¹
- ◆ Pacientes com DM e FA têm riscos significativamente maiores de eventos CV e mortalidade por todas as causas em comparação com pacientes com DM sem FA²

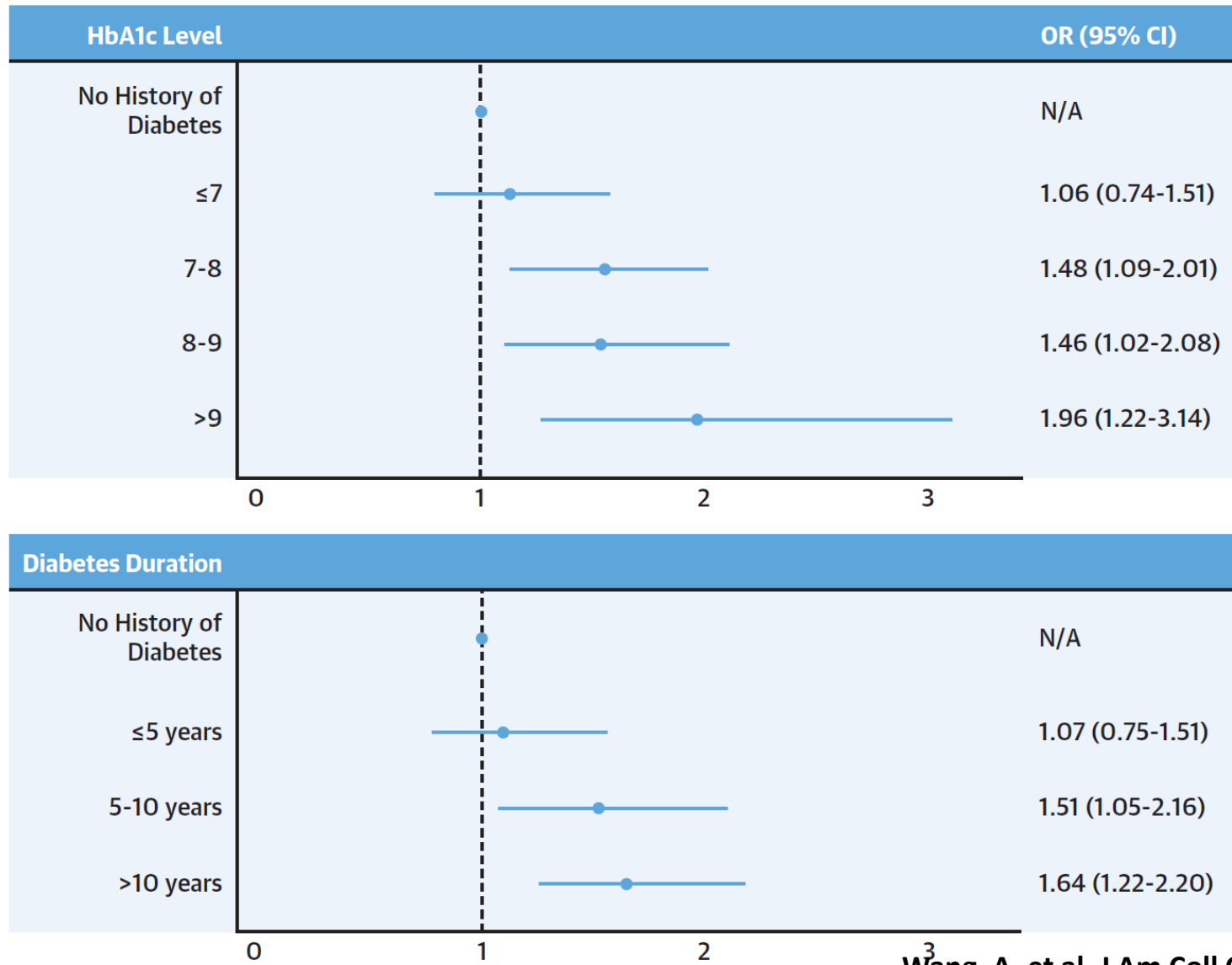


1. Benjamin EJ et al. JAMA 1994;271(11):840-844; 2. Du X et al. Eur Heart J. 2009;30(9):1128-1135

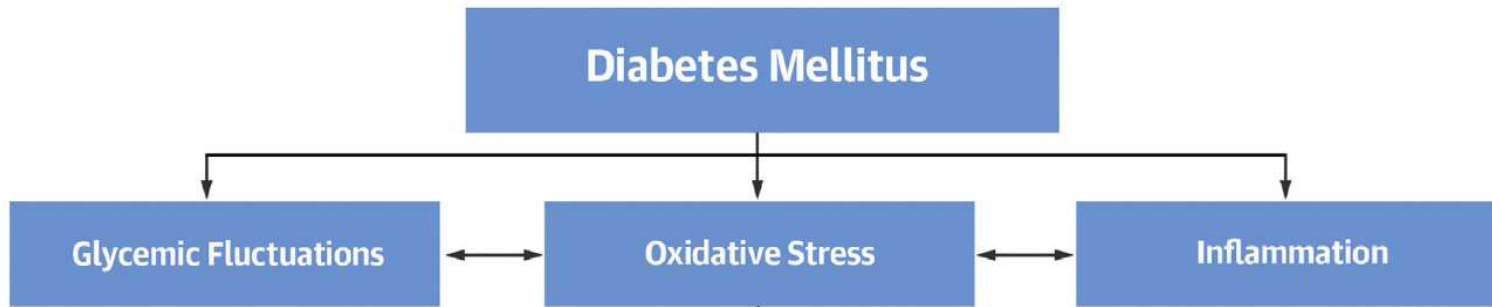
Fibrilação atrial e Diabetes

- **Diabetes mellitus é um fator de risco independente para FA.**
- **A fisiopatologia (complexa): remodelamento estruturais, elétricos, eletromecânicos e autonômicos.**
- **As terapias hipoglicemiantes podem afetar desenvolvimento de FA.**
- **Mais pesquisas são necessárias para determinar as estratégias ótimas de prevenção de AVC e controle de ritmo a longo prazo para FA pacientes com diabetes.**

FIGURE 1 Effect of Glycemic Control and Duration of Diabetes on Risk of AF



CENTRAL ILLUSTRATION Pathophysiology of Diabetes and Atrial Fibrillation



Stru

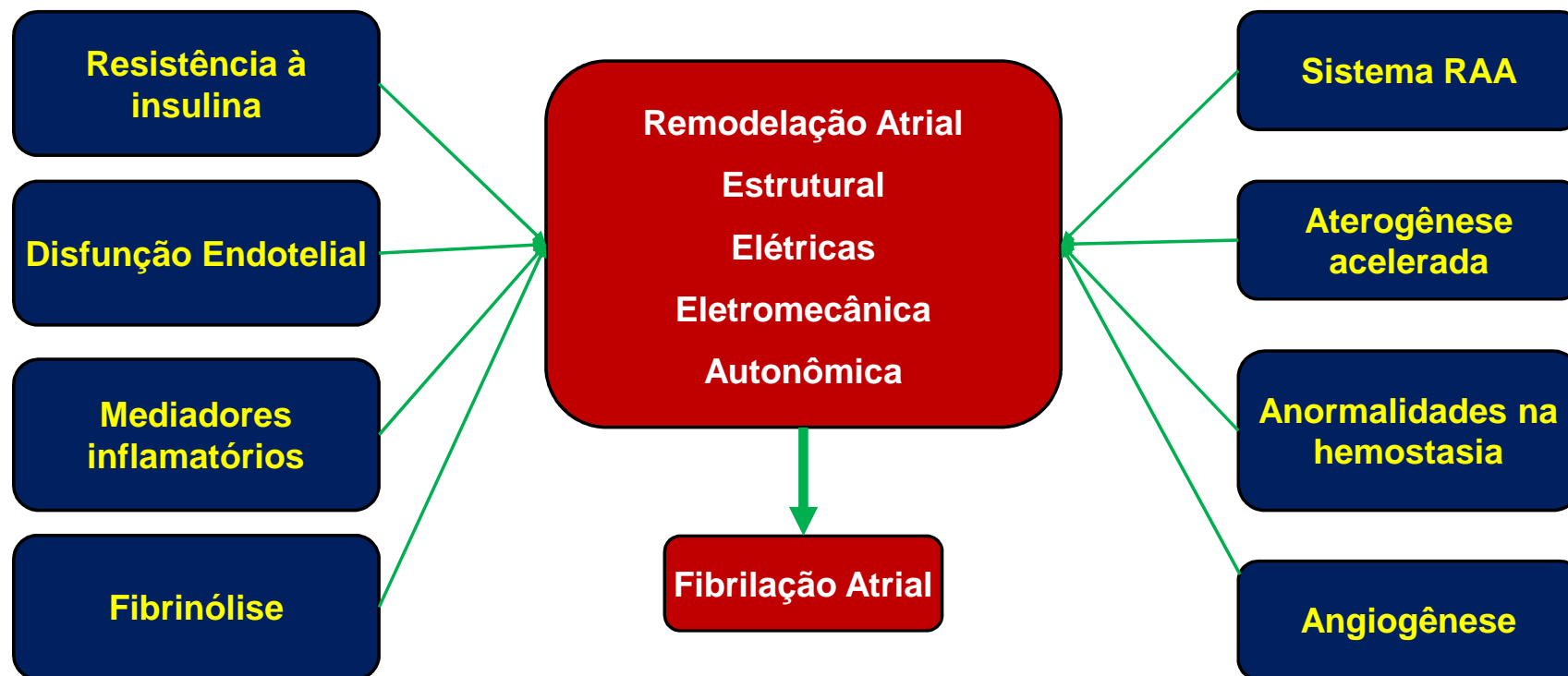
- ↑ Tran beta gro
- ↑ Atri
- Diast

eling

etic
ctivity

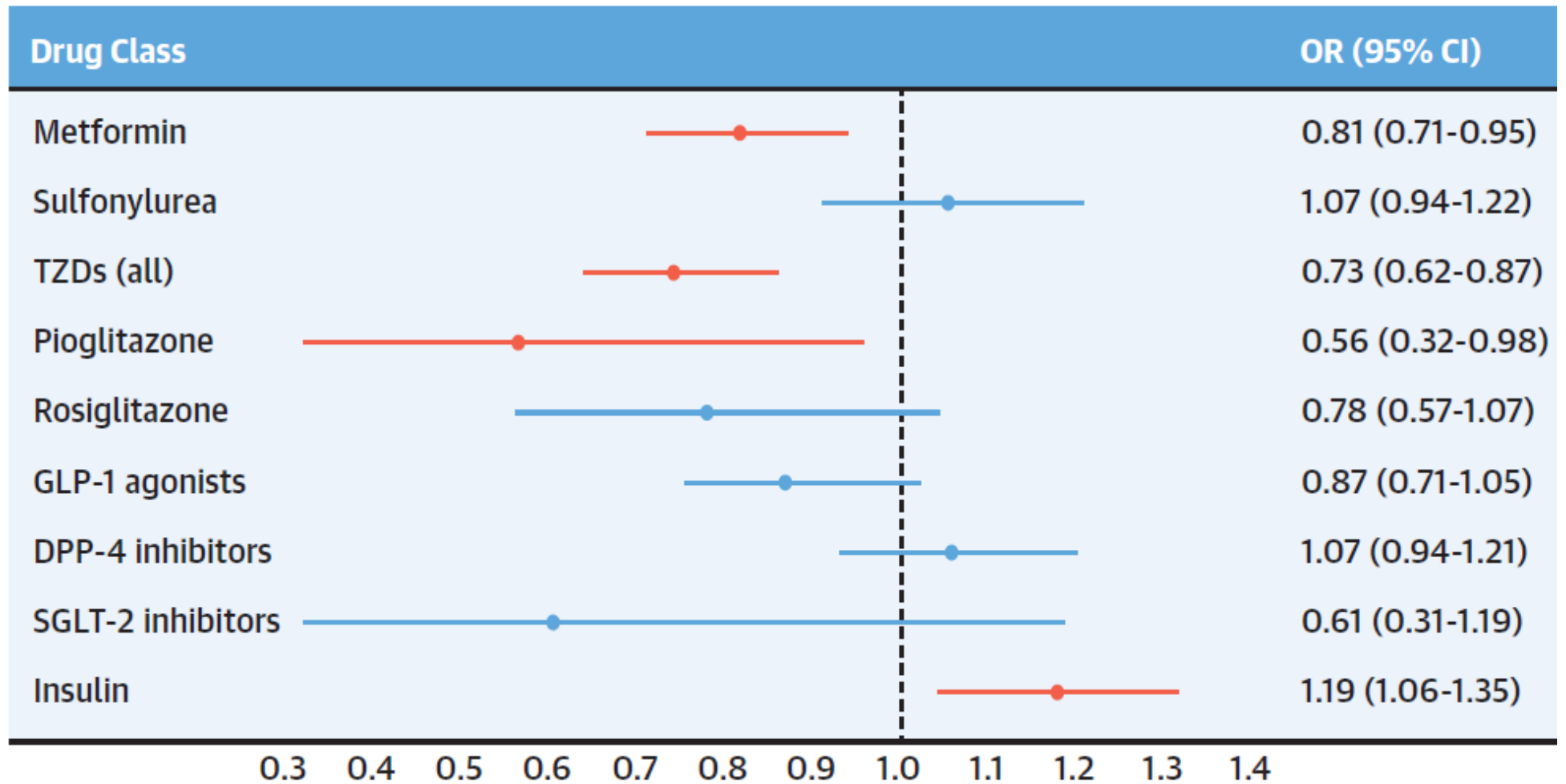
Diabetes e FA: Possíveis Mecanismos Fisiopatológicos Envolvidos^{1,2}

- ◆ Com base na meta-análise de 11 estudos observacionais com 1,6 milhões de pacientes, o diabetes foi associado a um **aumento de 40% no risco de FA¹**



1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e322. 2. Marijana Tadic, Cesare Cuspidi. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Archives of Cardiovascular Disease* (2015) 108, 269—276.

FIGURE 2 Comparison of the Effect of Glucose-Lowering Therapies on Incident AF

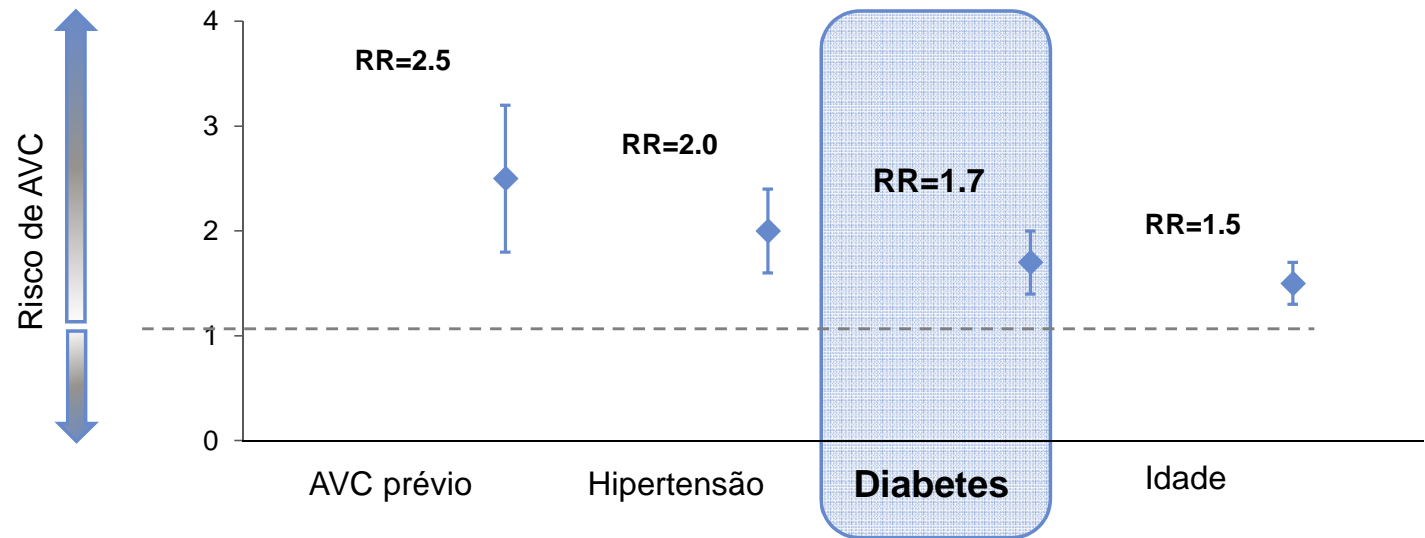
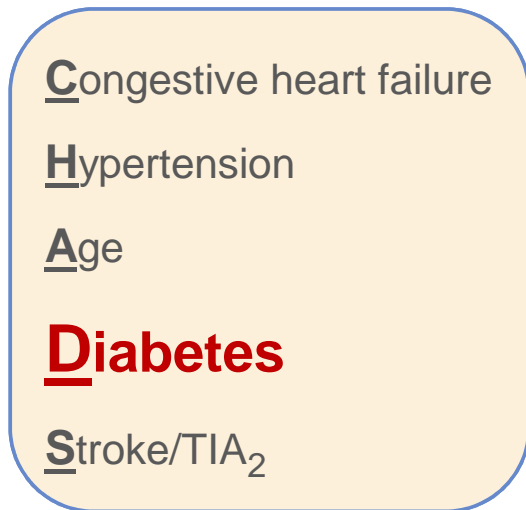


Fibrilação Atrial, Diabetes e Ablação

Study	Patients, n (DM)	Findings
Cohort	263 (31)	No difference in post-ablation recurrence between DM and non-DM patients after mean follow-up of 13.4 months (32.3% vs. 22.4%; $p = 0.240$)
Cohort	8,175 (944)	No difference in subjective post-ablation recurrence between DM and non-DM patients at 1-yr follow-up (46.4% vs. 46.8%; $p = 0.90$)
Meta-analysis	12,924 (N/A)	No difference in post-ablation recurrence between DM and non-DM patients (RR: 1.11; 95% CI: 0.97-1.26)
Cohort	774 (47)	Diabetes independent predictor of overall recurrence at median follow-up of 3.0 yrs (HR: 1.9; 95% CI: 1.3-2.9; $p = 0.002$)
Cohort	228 (65)	Abnormal glucose metabolism associated with increased post-ablation recurrence at mean follow-up of 18.8 months (18.5% vs. 8.0%; HR: 3.247; 95% CI: 1.209-8.720; $p = 0.019$)
Meta-analysis	1,464 (1,464)	Advanced age, higher BMI, higher HbA1c related to higher incidence of recurrence ($p < 0.001$)

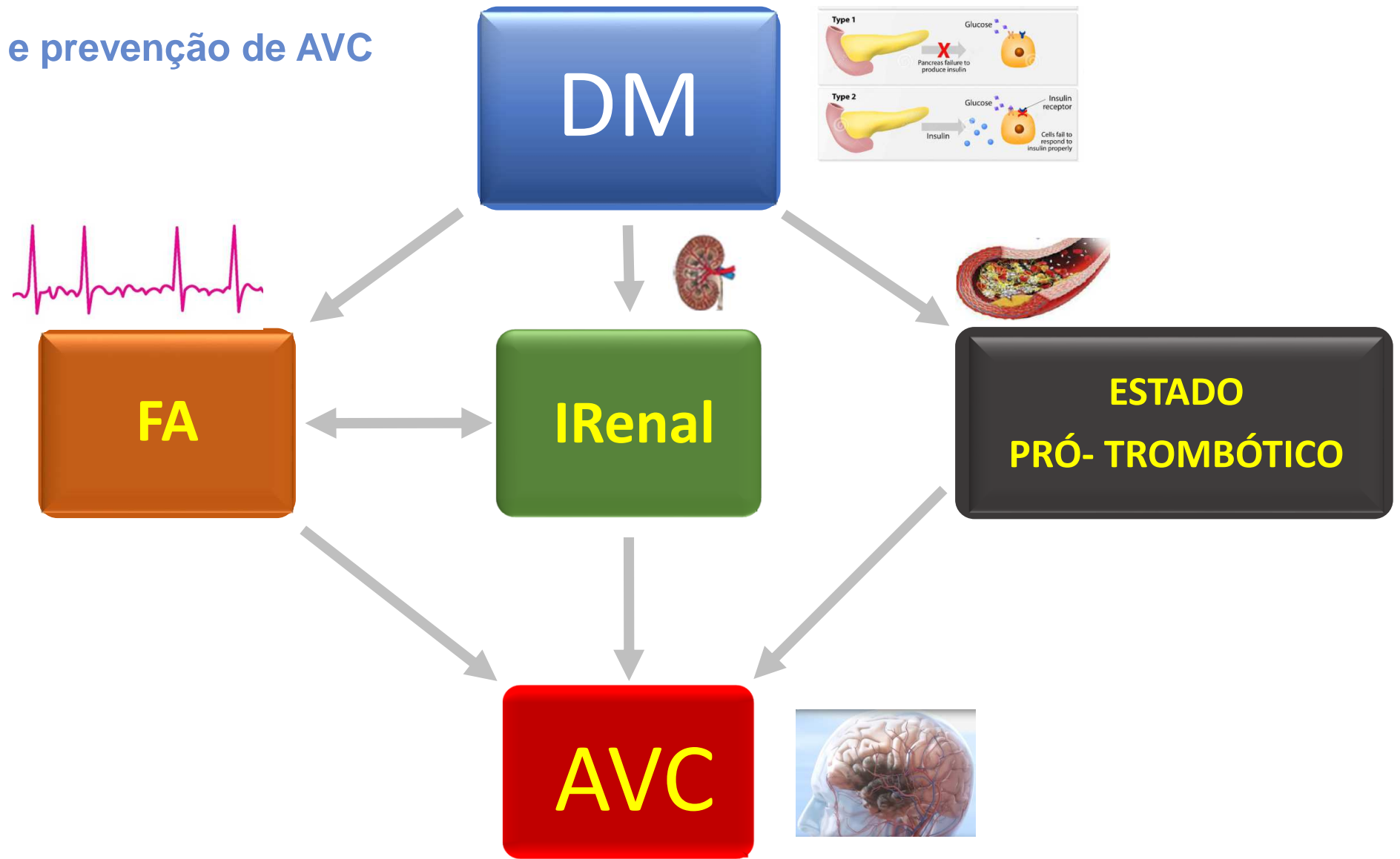
DM é um Importante Fator de RISCO Cardiovascular em Pacientes com FA^{1,2}

- ◆ DM é um fator de risco para AVC, recebendo pontuação +1 na escala CHA₂DS₂-Vasc2



1. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. *Neurology* 2007;69:546–554; 1. Kirchhof, P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.. <http://eurheartj.oxfordjournals.org>;

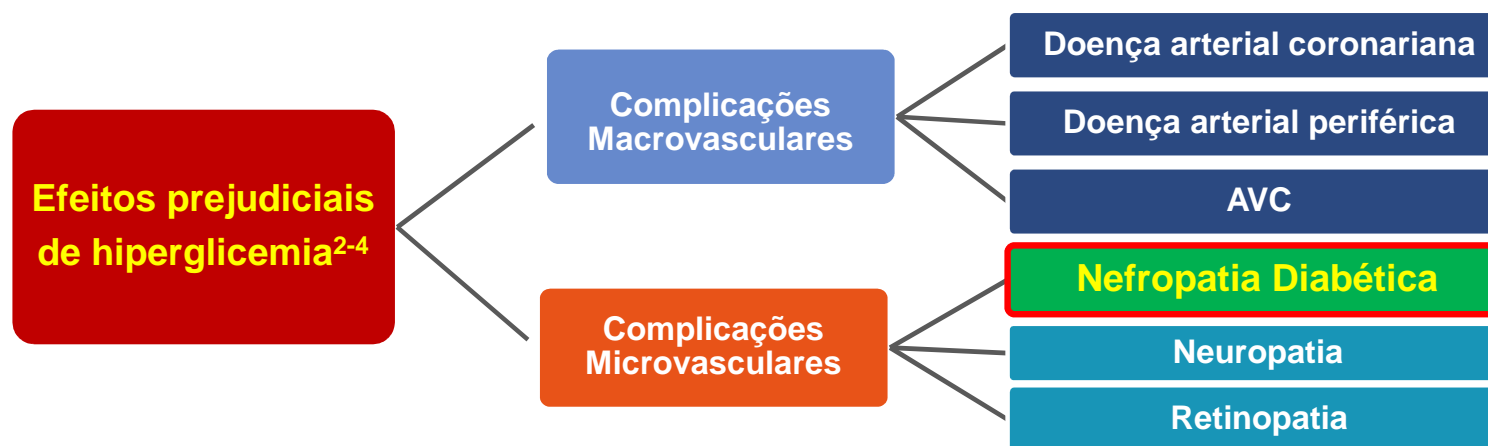
Diabetes e prevenção de AVC



1. . Marijana Tadic, Cesare Cuspidi. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. Archives of Cardiovascular Disease (2015) 108, 269—276. 2. Alicic et al. Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 2032–2045. 3. Vazzana et al. Diabetes mellitus and thrombosis. Thrombosis Research 129 (2012) 371–377

DM: A importância do Controle da Glicemia

A hiperglicemia é uma manifestação característica do DM que afeta negativamente a função vascular, os lipídios e a coagulação¹



A doença renal diabética ocorre em aproximada/ 30% dos pacientes com DM tipo 1 e aproximada/ 40% dos pacientes com DM tipo 2, sendo a principal causa de IRC em todo o mundo⁵

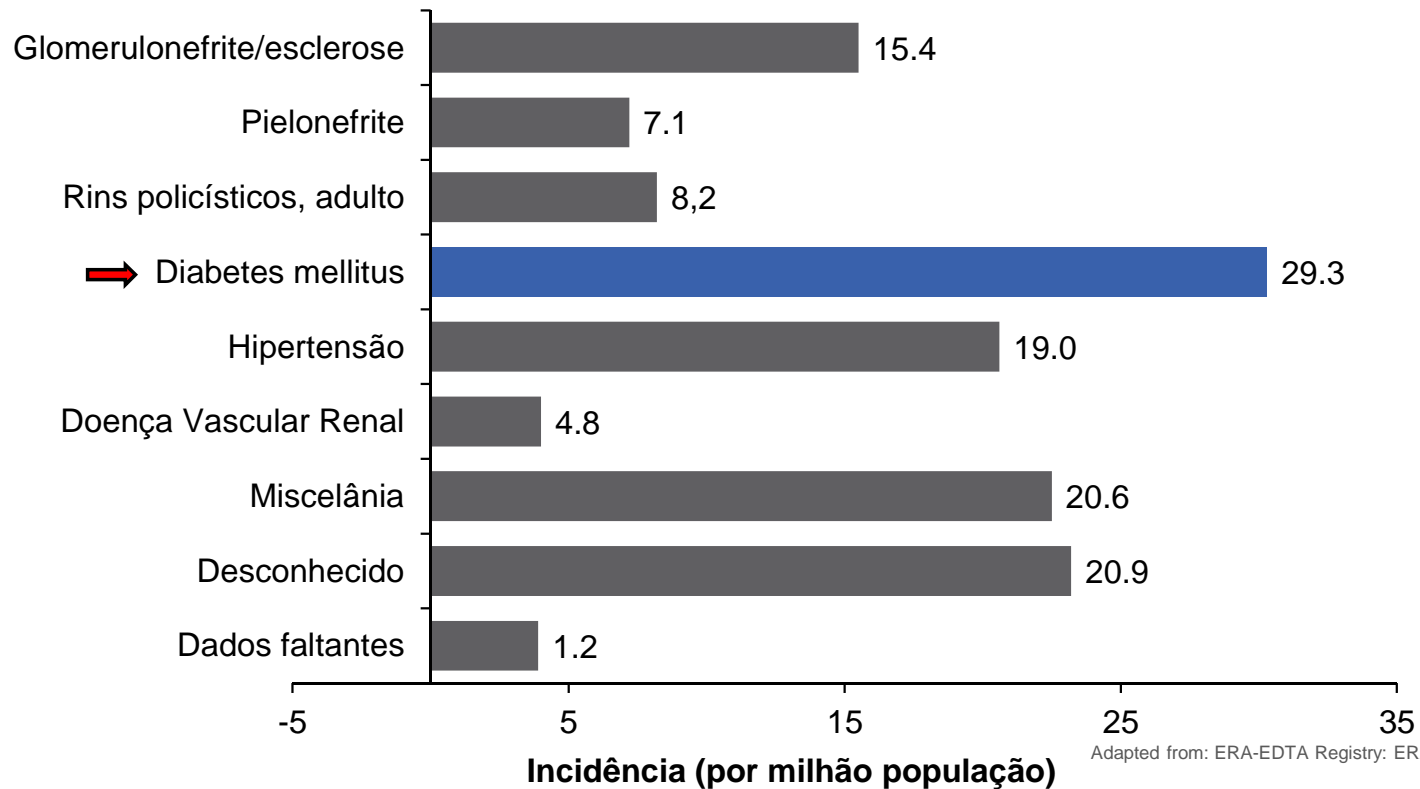
1. Beckman JA et al. *JAMA* 2002; 287:2570–2581; 2. Fowler MJ. *Clin Diabetes* 2008;26:77–82;
3. Brodsky SV et al. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c142–c146; 4. Brodsky SV et al. *Kidney Int* 2011;80:181–189.5. Alicic et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2032–2045

Diabetes é a principal causa de falência renal, segundo dados sobre a indicação de terapia renal substitutiva (TRS) na Europa¹



Diabetes como Causa da Falência Renal

Incidência segundo a etiologia da falência renal (pacientes que iniciaram TRS em 2013)



Adapted from: ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013.

TRS: terapia de substituição renal (hemodiálise, diálise peritoneal, transplante renal).

1. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2015.

Ao Comparar os Estudos de Fase III : Houve Considerável Diferença Clínica Demográfica entre os Estudos

		ROCKET AF ¹ (n=14,264)	ARISTOTLE ² (n=18,201)	ENGAGE AF ³ (n=21,105)	RE-LY ^{4,5} (n=18,113)
Média do escore CHADS₂		3,5	2,1	2,8	2,1
C	ICC	62%	35%	57%	32%
H	Hipertensão	91%	87%	94%	79%
A	Idade ≥75 anos	43%	31%	40%	40%
D	Diabetes mellitus	40%	25%	36%	23%
S₂	AVC anterior ou AIT[#]	55%	19%	28%	20%

Os dados incluem pacientes com embolismo sistêmico

Pacientes com FA estudados no *ROCKET AF* apresentavam maior escore de risco de AVC do que pacientes em outros estudos de fase III

1. Van Diepen S et al. Circ Heart Fail. 2013;6(4):740–47.; 2. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992; 3. Giugliano RP et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-2104; 4. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151; 5. Eikelboom JW et al. Circulation 2011;123(21):2363-2372

Características Demográficas nas Subanálise de Diabetes *Mellitus* dos Estudos de Fase III dos NOACs

	ROCKET AF ¹ (n=5695)	ARISTOTLE ² (n=4547)	RE-LY ³ (n=4221)
Idade (média em anos)	71	69	71
Índice de Massa Corpórea	30	N/A	31
Pacientes com IR moderada (%)	33*	13[†]	N/A
Escore médio de CHADS₂	3.7	2.9	3.0
Escore médio HAS-BLED	N/A	1.9	N/A

Os resultados não se destinam à comparação direta entre os NOACs.

*CrCl 30–60 mL/min; [†]CrCl 30–50 mL/min.

1. Bansilal S et al. *Am Heart J* 2015;170: 675–682.e8; 2. Ezekowitz JA et al. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:86–94;

3. Brambatti M. *Int J Cardiol* 2015;196:127–31.

ROCKET AF: Rivaroxabana na FA em pac. com Diabetes *mellitus*

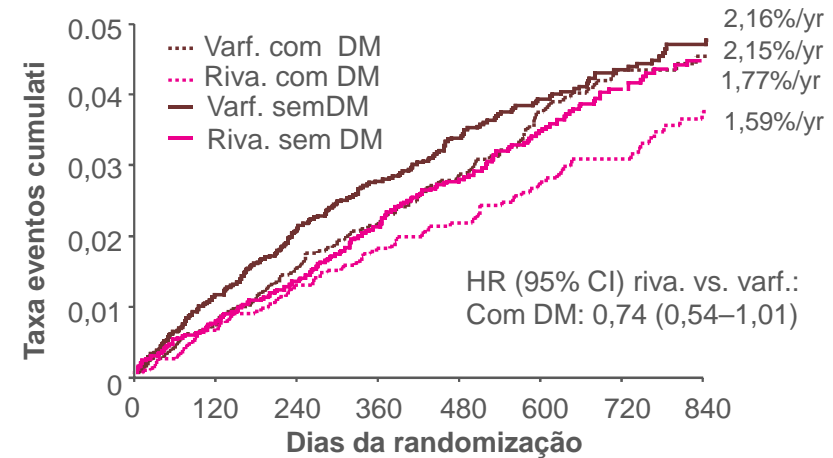
Resultados

- ◆ 5.635 pacientes (39,9%) com DM
- ◆ Desfechos similares de eficácia e segurança nos pacientes com e sem diabetes.

Conclusões

- ◆ Resultados suportam o uso da Rivaroxabana como alternativa eficiente à varfarina para prevenção de AVC em pacientes com e sem diabetes

Desfecho primário Eficácia: AVC/embolia



	Com DM (%/ano)		Sem DM (%/ano)		Valor de P (int.)
	Riva.	Varf.	Riva.	Varf.	
Sangramento Maior/NMCR sangramento	14,9	15,4	15,0	14,0	0,16
Sangramento maior	3,8	3,9	3,5	3,2	0,42

ROCKET AF

Subanálise Diabetes *Mellitus* – Resultados

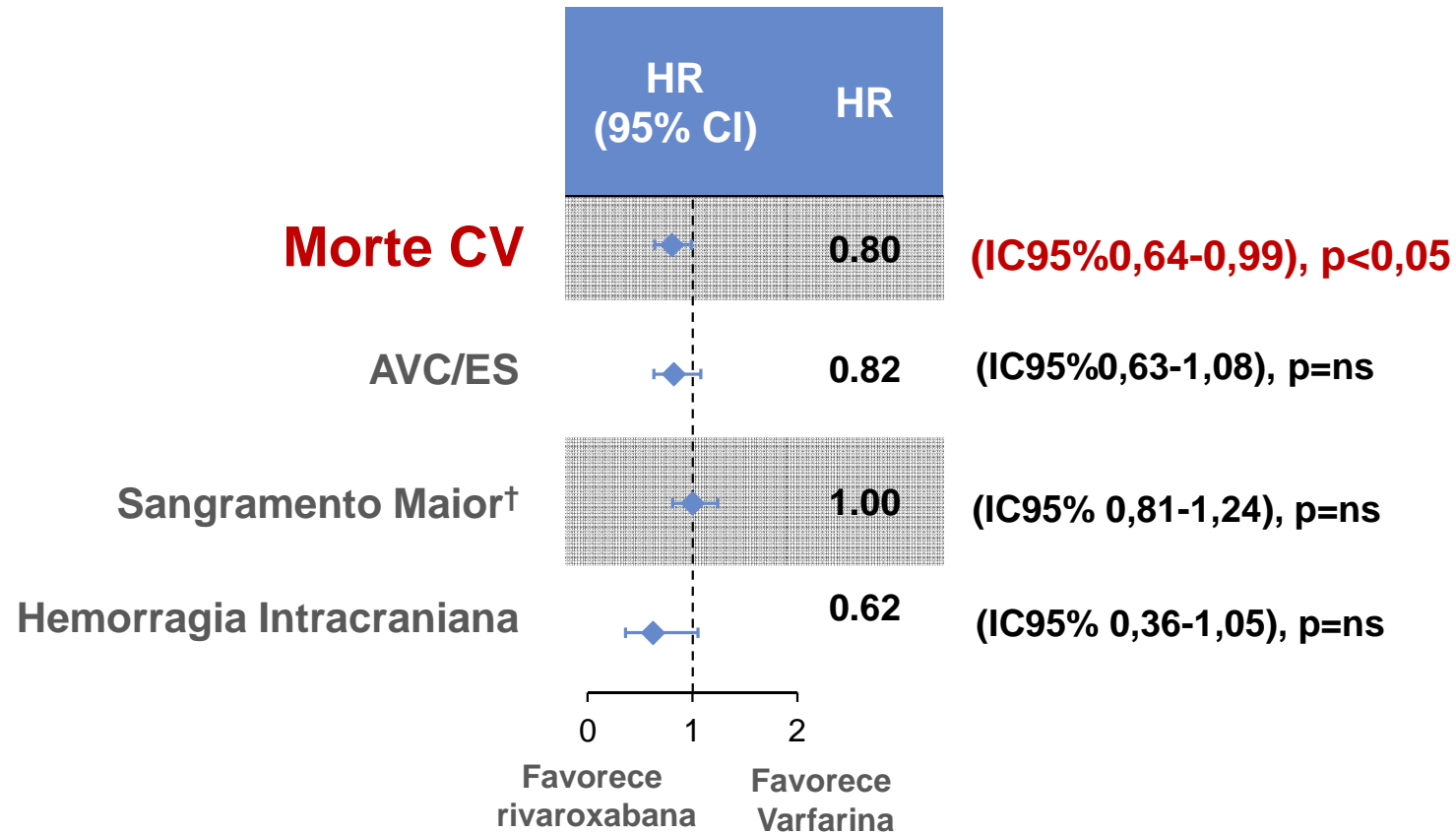
	Com Diabetes <i>Mellitus</i>		Sem Diabetes <i>Mellitus</i>		Valor de p (interação)
	Rivaroxabana %/ano (n)	Varfarina %/ano (n)	Rivaroxabana %/ano (n)	Varfarina %/ano (n)	
Resultados de Eficácia					
AVC/ES	1.74 (95)	2.14 (114)	2.12 (174)	2.32 (192)	0.53
AVCi ou ES	1.48 (81)	1.55 (83)	1.71 (141)	1.80 (150)	0.91
Resultados de Segurança					
Sangramento Maior ou NMCR	14.81 (582)	15.44 (596)	14.99 (893)	13.94 (853)	0.17
Sangramento Maior	3.79 (165)	3.90 (169)	3.47 (230)	3.17 (217)	0.43
AVC Hemorrágico	0.23 (10)	0.46 (20)	0.28 (19)	0.43 (30)	0.61

Os resultados mostram taxas semelhantes de segurança e eficácia para pac. com e sem Diabetes *Mellitus*

ES: embolia sistêmica; Sangramento NMCR: sangramento não maior clinicamente relevante
Bansilal S *et al*, *Am Heart J* 2015;170:675–682.e8

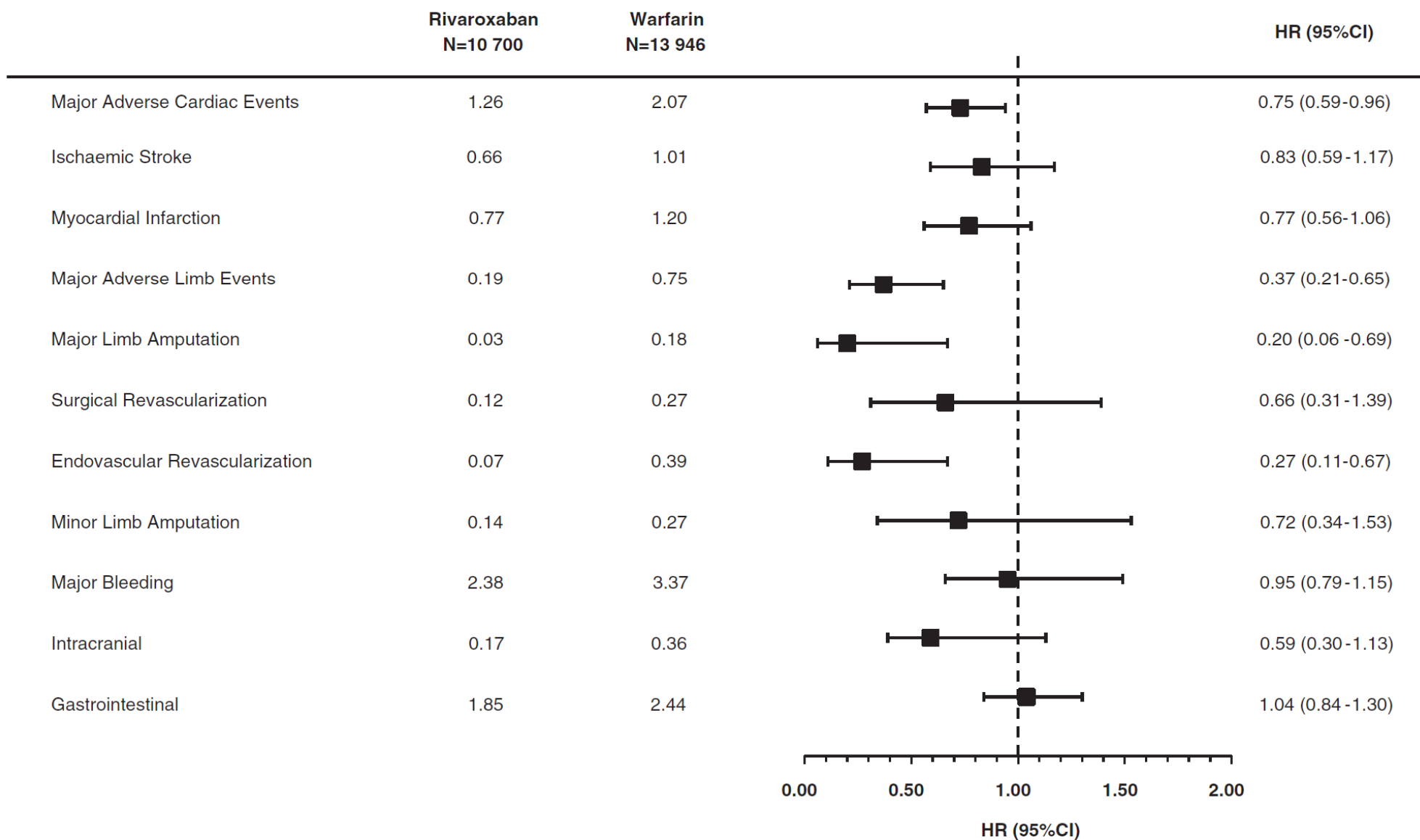
ROCKET AF - Subanálise Diabetes *Mellitus*

Resultados de Eficácia e Segurança

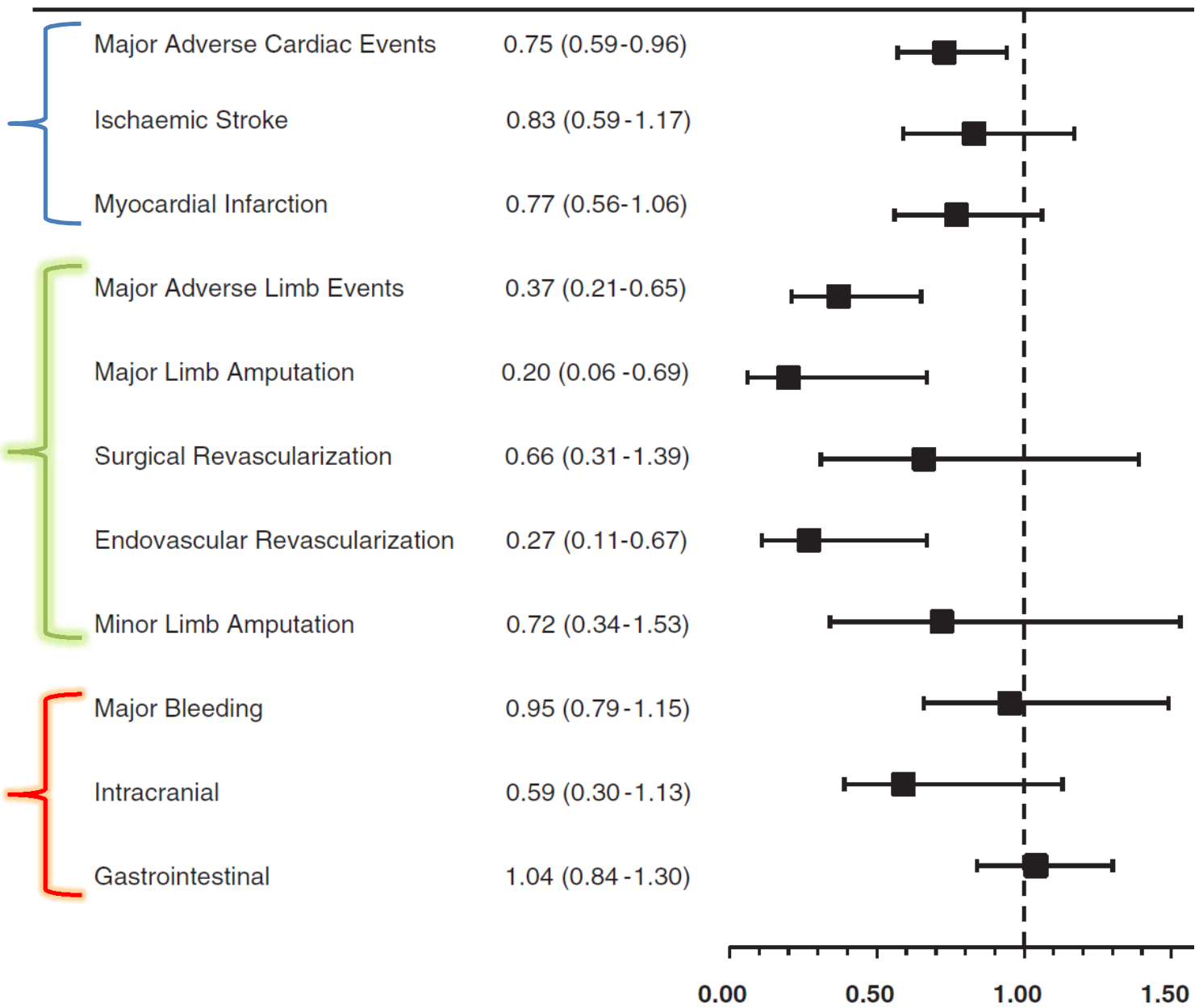


Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes

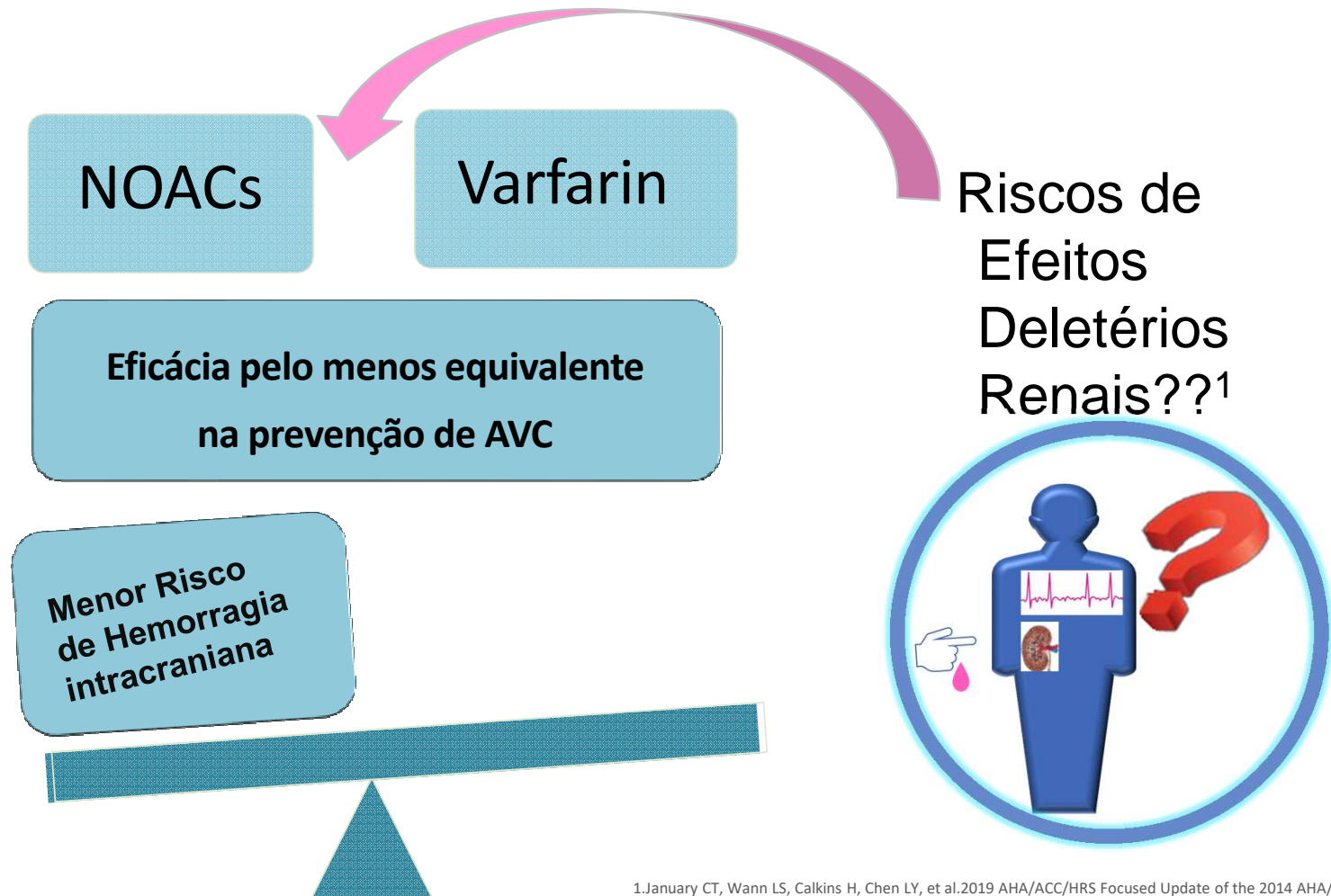
- **MarketScan 2012/17**
- **N = 10.700 Rivaroxabana (24,1% dose reduzida) vs 13.946 varfarina**
- **FA + DM sem tratamento ACO prévio**
- **Escore de propensão**
- **FU: até MACE, MALE, ou hemorragia maior, descontinuação ou troca de droga ou indisponibilidade de dados**



Diabetes Obes Metab. 2019;21:2107–2114.



Escolha do Anticoagulante para o Paciente com DM e FA cuja associação com IR é comum- Considerações



1. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019 Jan. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30686041. 2. Yao X et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–2632.

RIVAROXABANA

FA e Insuficiência Renal

Efeitos da idade sobre o estado da função renal

Redução da massa renal:	↓10% entre 40 e 80 anos
Fluxo sanguíneo renal:	↓ 1 a 2%/ano após os 40 anos
Ritmo de filtração glomerular:	↓ 50% entre 50 e 90 anos
Secreção tubular fármacos:	↓ 7%/década de vida
<i>Clearance</i> renal:	reduzido

Características Farmacológicas dos NOACs

	Xabans*			DTI#
	Rivaroxabana ¹	Apixabana ²	Edoxabana ³	Dabigatрана ⁴
Target		Fator Xa		Trombina
Pró-fármaco	Não	Não	Não	Sim
Clearance Renal	33%	27%	50%	85%
T _{max} (h) ^a	2–4	3–4	1–2	2–6 ^b
Meia-vida (h)	5–13	12	10–14	12–14
Dosagem (para FA)	od ^c	bid ^d	od ^c	bid ^d

* inibidores do Fator Xa; # inibidor direto da protrombina

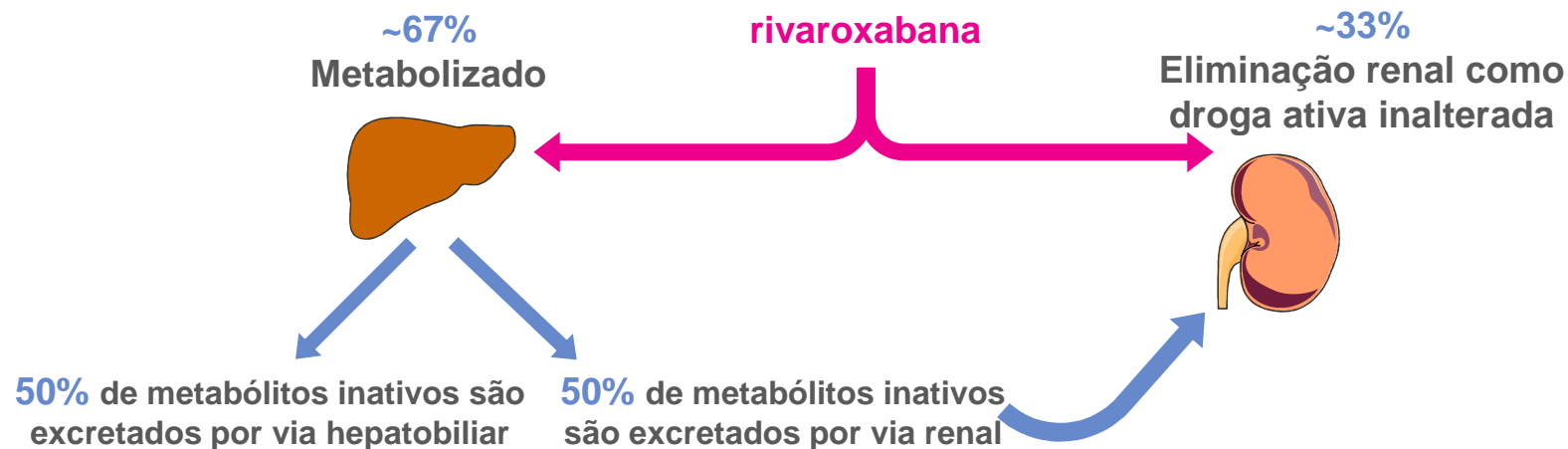
^a tempo para a concentração máxima plasmática; ^bpost-operative; ^c uma vez ao dia; ^dduas vezes ao dia

1. Bula Xarelto®; 2. Bula de Eliquis; 3. Bula de Lixiana®; 4. Bula de Pradaxa®

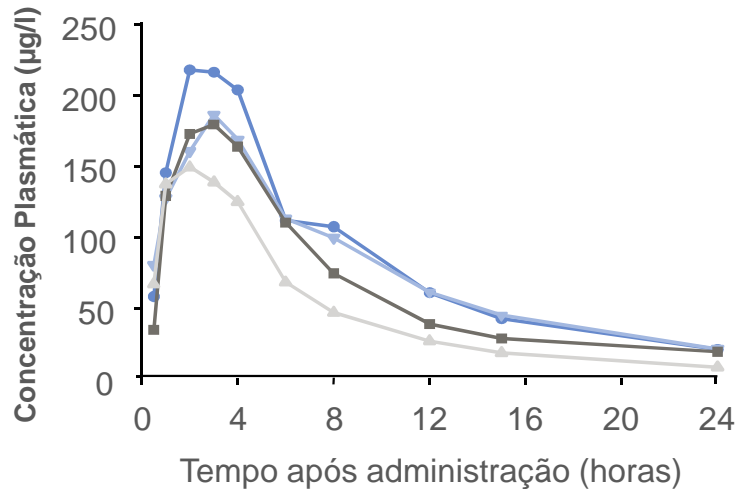
Metabolismo e Eliminação da Rivaroxabana^{1,2}

- ◆ Aproximadamente 1/3 da dose de rivaroxabana administrada sofre excreção renal direta como droga ativa inalterada
- ◆ 2/3 sofre degradação metabólica no fígado
 - 50% é eliminada por via renal
 - 50% é eliminada por via fecal

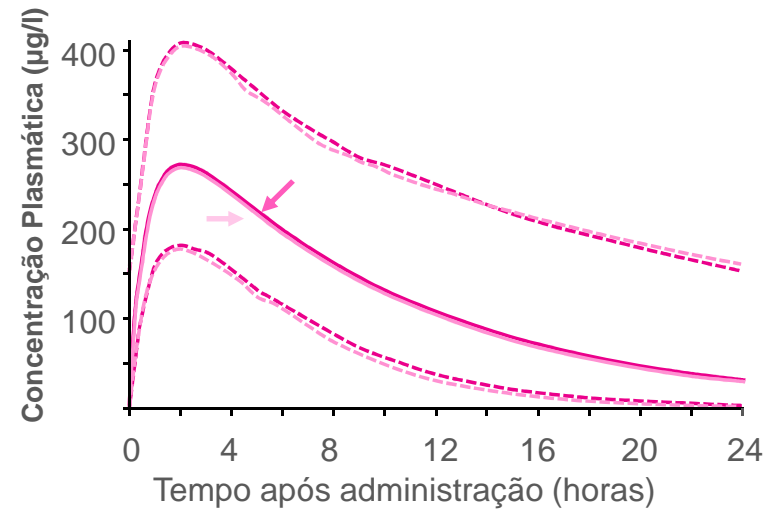
Rotas de eliminação da rivaroxabana e excreção de metabólitos inativos



Farmacologia: Racional para uma Dose Renal Específica de Rivaroxabana em Pacientes com Insuficiência Renal Moderada - CrCl 30-49 ml / min (ROCKET AF)



● CrCl <30 ml/min ■ CrCl 50-79 ml/min
▲ CrCl 30-49 ml/min ▲ CrCl ≥80 ml/min



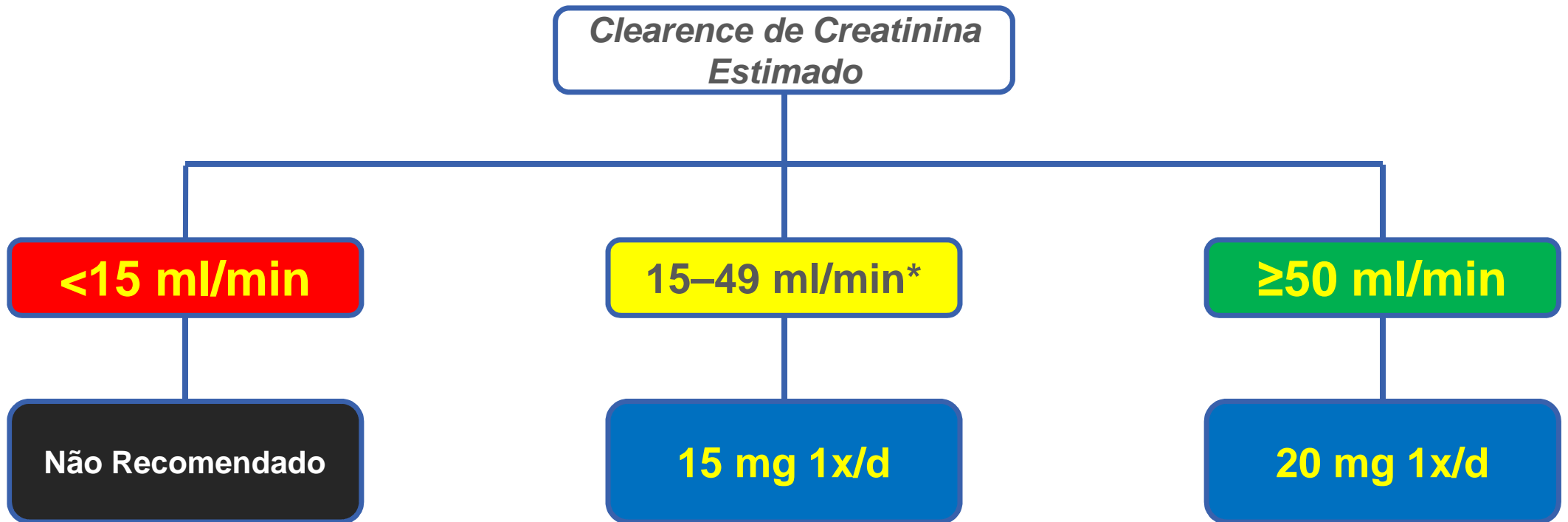
— 20 mg od rivaroxabana (CrCl >50 ml/min);
 5th e 95th percentil (---)
— 15 mg od rivaroxabana (CrCl ≤50 ml/min);
 5th e 95th percentiles (---)

◆ Rivaroxabana (10 mg*) a exposição é aumentada em pacientes com insuficiência renal em comparação com controles saudáveis¹

◆ Simulações em pacientes com FA mostraram exposição semelhante entre 15 mg od (CrCl 30-49 ml / min) e 20 mg od (função renal normal / IR leve)²

*A rivaroxabana foi administrada em dose única oral de 10 mg (dois comprimidos de 5 mg). od= 1 vez ao dia
 1. Kubitz D *et al*, *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703-712; 2. Mueck W *et al*, *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675-686

Rivaroxabana - Posologia para Pacientes com FANV

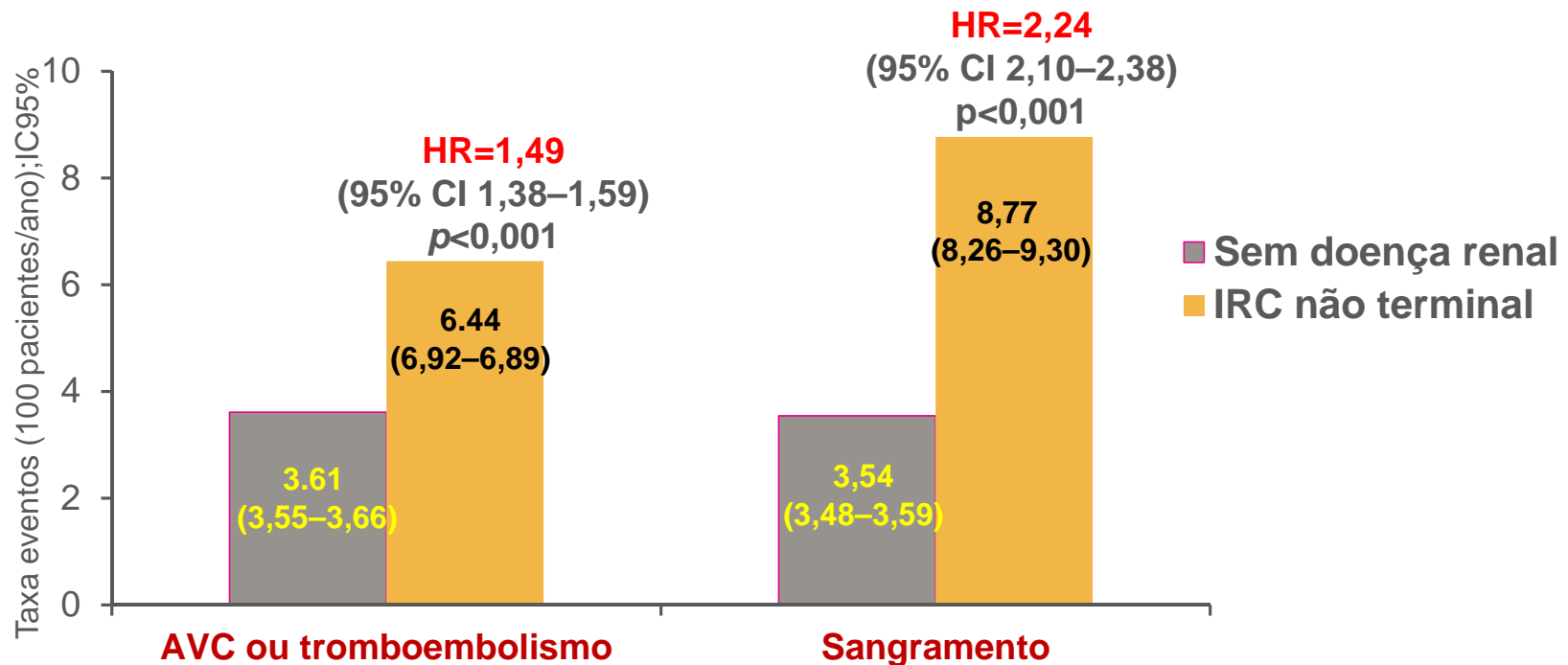


*Uso com cautela em pacientes com CrCl 15–29 mL/min

1. XARELTO® (rivaroxabana) 20 mg. Bula do profissional. VE0317-CCDS8p

Estudo de Coorte Dinamarquês: Risco de Trombose e Hemorragia em Pacientes com FA e IR Crônica¹

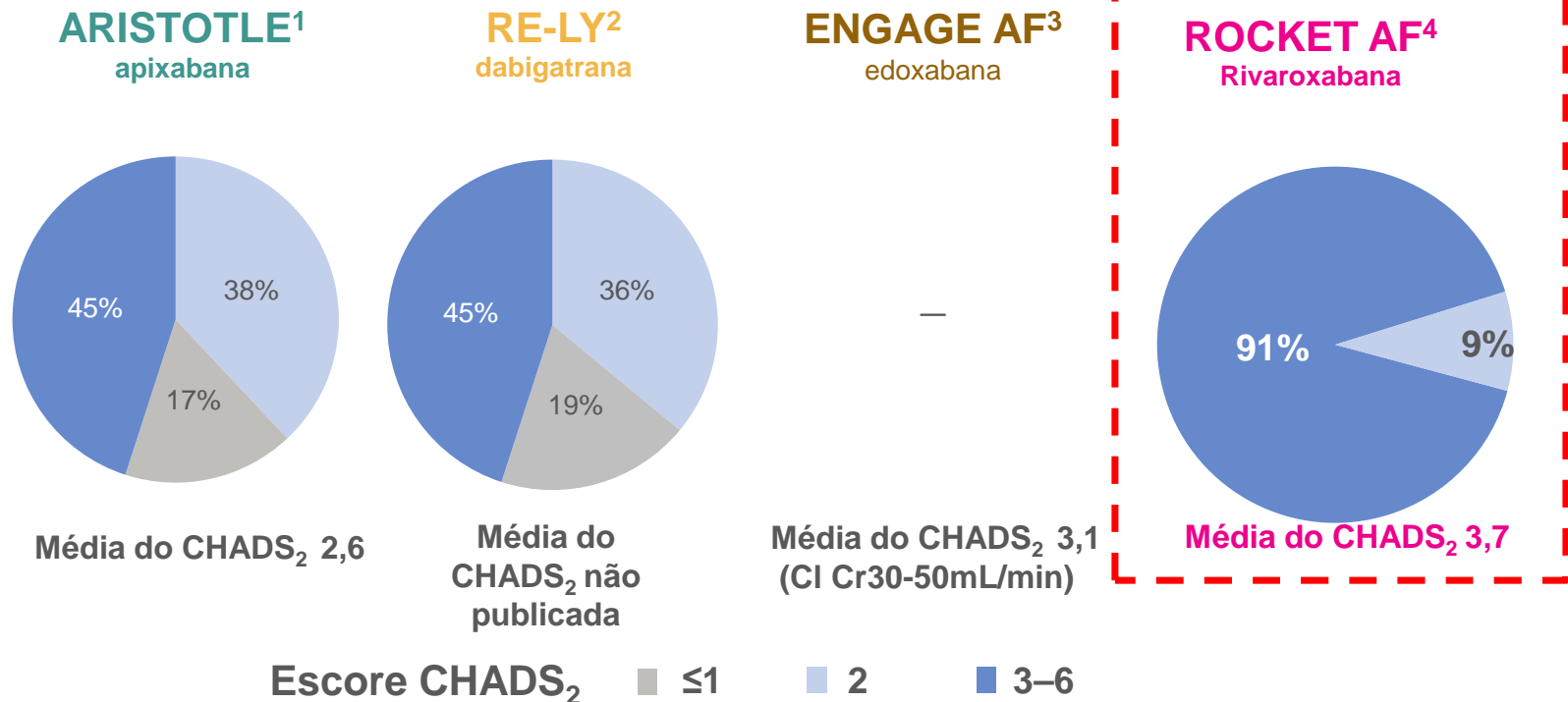
- ◆ Os pacientes com FA e IRC apresentaram uma maior taxa de eventos (AVC ou embolia sistêmica e sangramento) em comparação aos pacientes com FA sem doença renal
28% dos pacientes receberam varfarina



Dos 132.372 pacientes incluídos na análise, 3.587 (2,7%) tinham doença renal crônica não terminal

Escore de CHADS₂ nos Pacientes com Insuficiência Renal dos Estudos de fase III dos NOACS

Avaliação da distribuição dos pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr 30-49 ml/min) no escore de CHADS₂



1. Hohnloser SH et al, *Eur Heart J* 2012;33:2821-2830 ; 2. Hijazi Z et al, *Circulation* 2014;129:961-970; 3.Bohula EA et al, *Circulation*. 2016 Jul 5;134(1):24-36; 4. Fox KAA et al, *Eur Heart J* 2011;32:2387-2394

ROCKET AF: Rivaroxabana em Pacientes com FANV e Insuficiência Renal Moderada¹

Características Demográficas Subanálise dos Pacientes com FANV e IR Moderada (CrCl 30 – 49 mL/min)¹

	Rivaroxabana 15 mg n=1474	Varfarina n=1476
Idade média (anos)	79	79
AVC/ES ou AIT prévio, n (%)	738 (50.1)	725 (49.1)
ICC, n (%)	973 (66.0)	964 (65.3)
Hipertensão, n (%)	1352 (91.7)	1360 (92.1)
Diabetes mellitus, n (%)	468 (31.8)	492 (33.3)
Infarto do Miocárdio prévio, n (%)	276 (18.7)	302 (20.5)

1.Fox KA et al. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-2394

ROCKET AF: Rivaroxabana em Pacientes com FANV e Insuficiência Renal Moderada^{1,2}

Racional

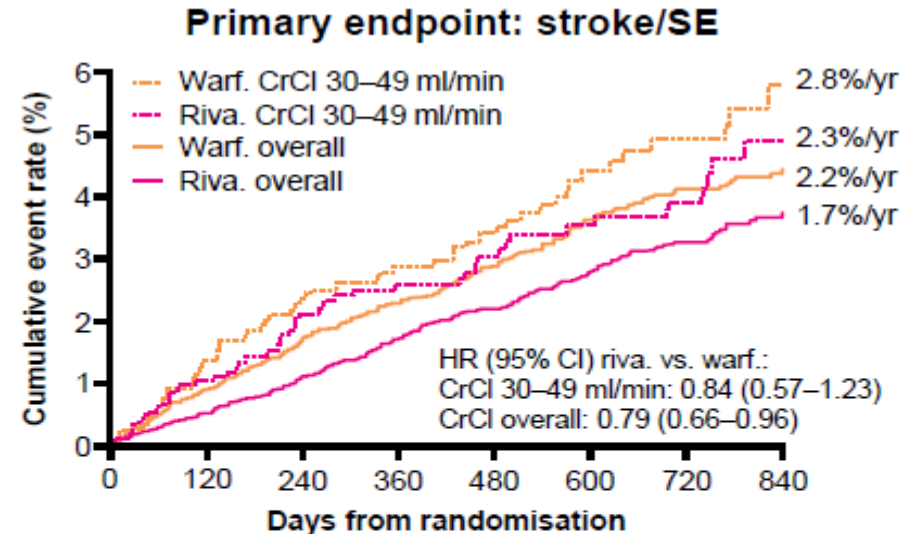
- ◆ Pacientes com FA e função renal diminuída têm risco aumentado de AVC e sangramento.
- ◆ 2.950 pacientes (20,7%) tinham disfunção renal moderada (CICr 30–49 mL/min).

Resultados

- ◆ Resultados de eficácia e segurança com dose reduzida de rivaroxabana (15 mg 1x/dia para pacientes com CICr 30–49 mL/min) comparados com dose ajustada de varfarina tiveram resultados semelhantes aos resultados do estudo.

Conclusão

- ◆ Resultados suportam o uso da rivaroxabana como uma alternativa efetiva à varfarina para prevenção de AVC em pacientes com disfunção renal moderada

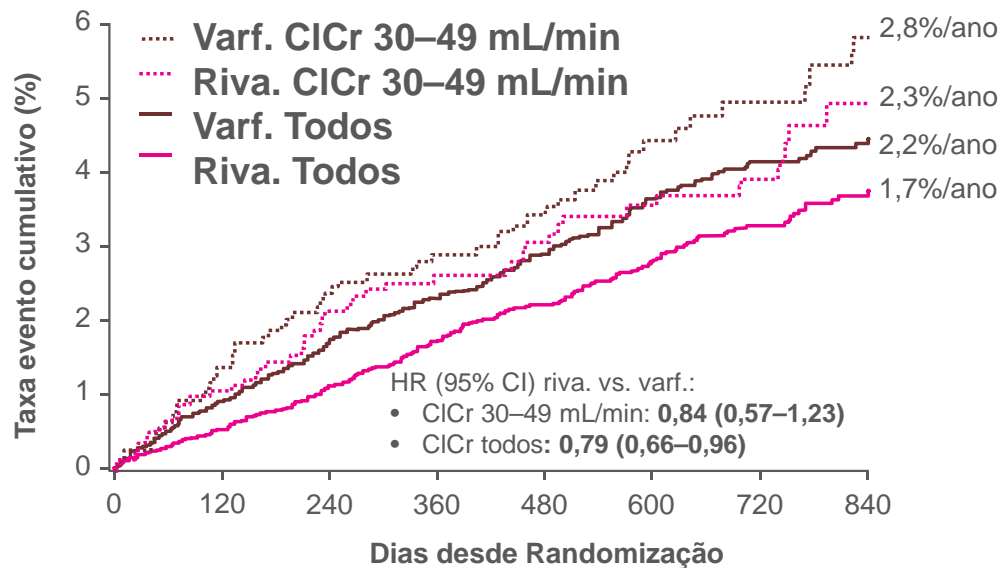


	CrCl 30–49 ml/min (%*)		CrCl ≥50 ml/min (%*)		p-value (int.)
	Riva.	Warf.	Riva.	Warf.	
Major bleeding	4.49	4.70	3.39	3.17	0.48
Critical	0.76	1.39	0.83	1.13	0.39
ICH	0.71	0.88	0.44	0.71	0.51
Fatal	0.28	0.74	0.23	0.43	0.53

AVC=acidente vascular cerebral; ES= embolia sistêmica; HR= hazard ratio ou razão de risco, NMCR= sangramento não maior clinicamente relevante

ROCKET AF: Rivaroxabana em Pacientes com FANV e Insuficiência Renal Moderada^{1,2}

Desfecho primário: AVC/ES

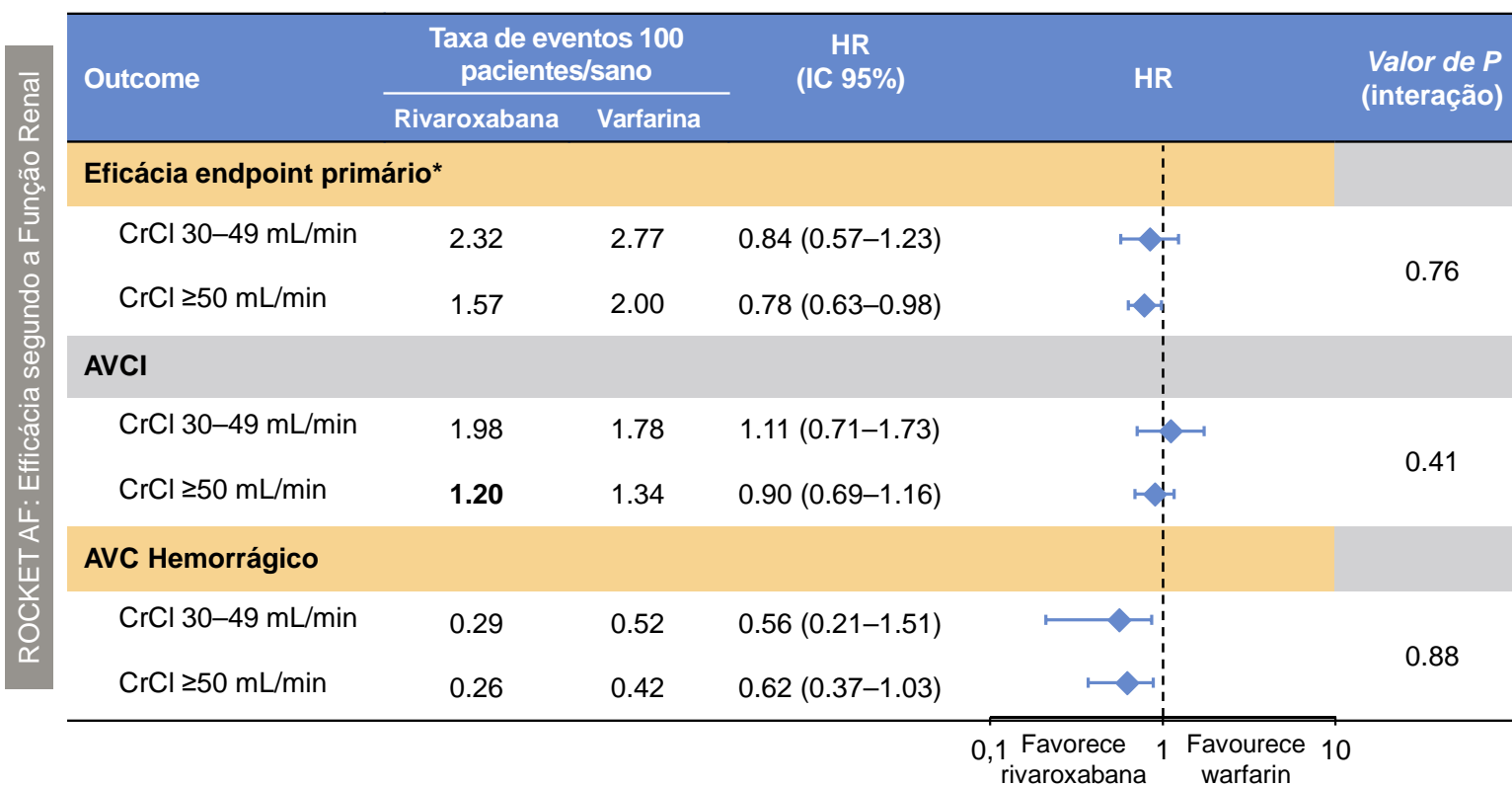


	CICr 30–49 mL/min (%/ano)		CICr ≥50 mL/min (%/ano)		p-value (int.)
	Riva.	Varf.	Riva.	Varf.	
Sangramento Maior/NMCR (população de segurança)	17,82	18,28	14,24	13,67	0,45
Sangramento maior	4,49	4,70	3,39	3,17	0,48
Crítico	0,76	1,39	0,83	1,13	0,39
HIC	0,71	0,88	0,44	0,71	0,51
Fatal	0,28	0,74	0,23	0,43	0,53

AVC=acidente vascular cerebral; ES= embolia sistêmica; HR= hazard ratio ou razão de risco, NMCR= sangramento não maior clinicamente relevante

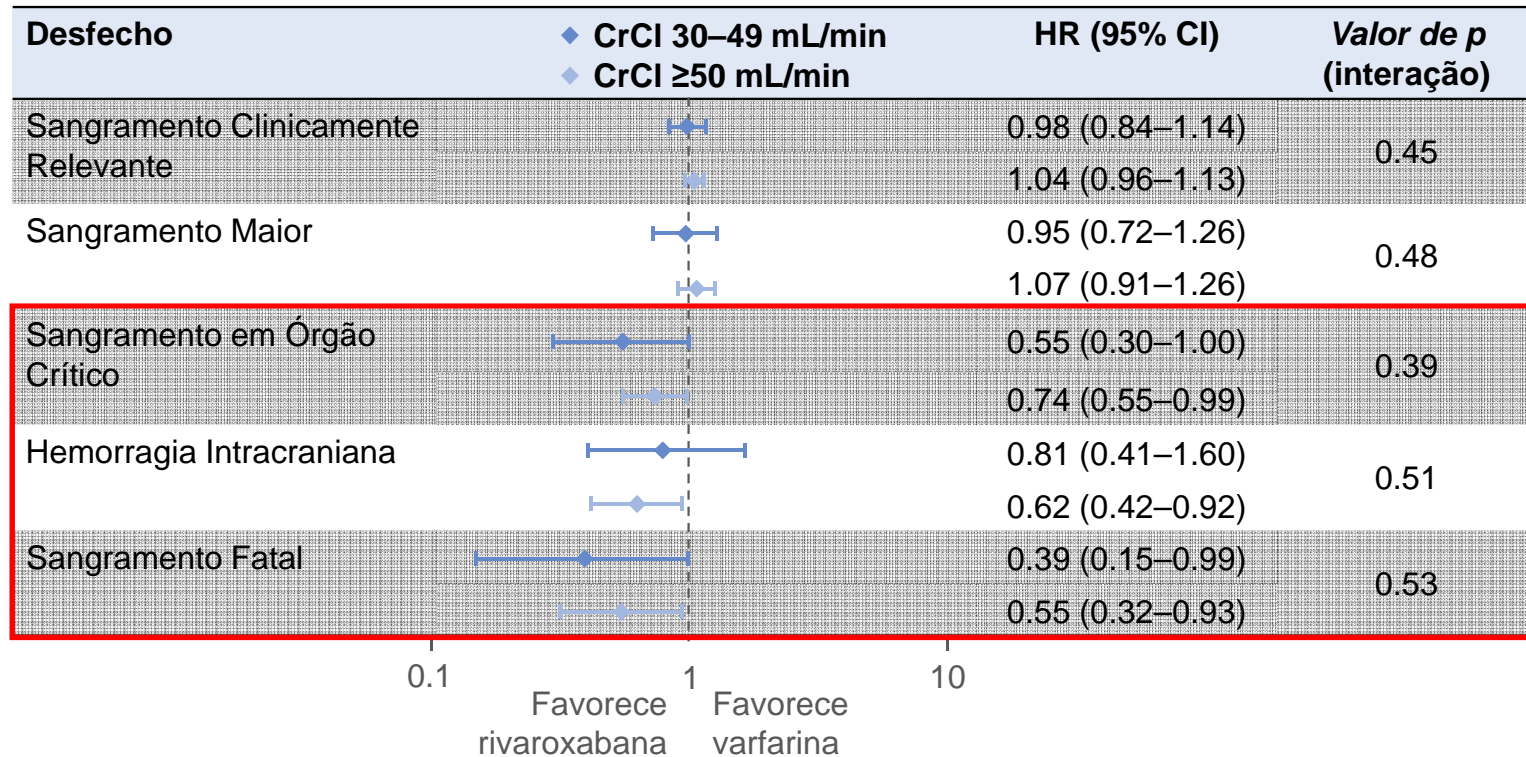
1.Fox KA et al. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-2394; 2.Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891

ROCKET AF: Perfil de **Eficácia** Consistente em Pacientes com Insuficiência Renal Moderada (CrCl 30-49 mL / min)



População por protocolo. Pacientes com CrCl 30-49 mL / min receberam rivaroxabana 15 mg OD, e pacientes com CrCl ≥ 50 mL / min receberam rivaroxabana 20 mg OD. * Acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica.
Fox KA et al. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394.

ROCKET AF: Desfecho de **Segurança** em Pacientes com FANV associada a IR moderada¹



Perfil de segurança consistente de rivaroxabana versus varfarina em pacientes com FANV associada à insuficiência renal moderada

Baseado na população de segurança em tratamento
 1.Fox KA et al. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-2394

ROCKET AF

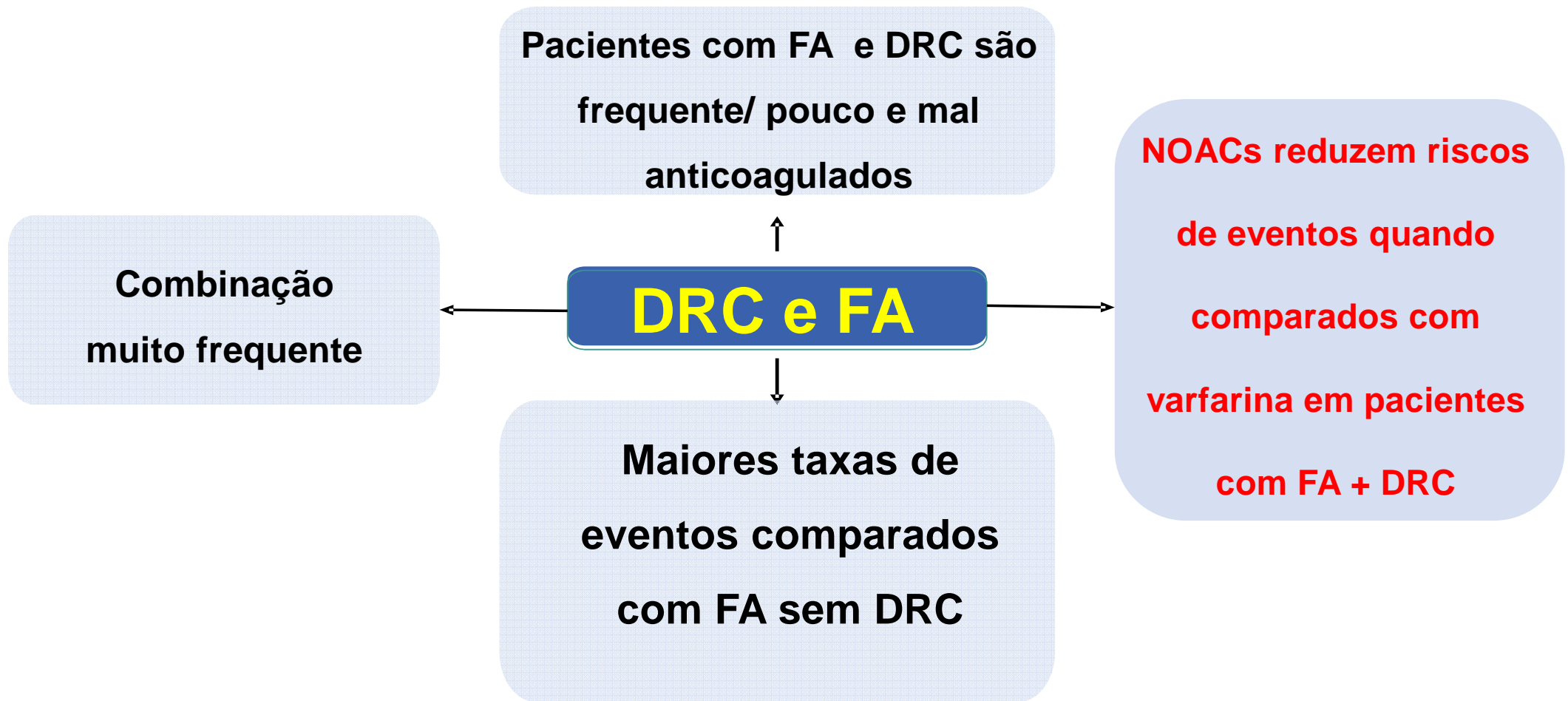
Conclusões - Subanálise em Pacientes com IR

- ◆ Pacientes com FANV e disfunção renal moderada têm taxas maiores de AVC/ES e sangramento comparados aos pacientes com função renal normal¹
- ◆ Rivaroxabana foi estudada prospectivamente em estudo fase III (ROCKET-AF) com uma dose específica (15 mg 1x/dia) nos pacientes com IRC (CrCl 30–49 mL/min)²
- ◆ Os resultados de Eficácia e de segurança da Rivaroxabana 15 mg 1x/dia em pacientes com FANV e disfunção renal moderada foram semelhantes aos resultados da população geral do estudo de fase III²
 - Rivaroxabana foi não-inferior à Varfarina na prevenção de AVC/ES
 - Hemorragia Fatal e de Órgão Crítico foram significativamente menos frequentes com Rivaroxabana
- ◆ Rivaroxabana é aprovada para prevenção de AVC em pacientes com FANV com disfunção renal moderada ou grave (CrCl 15–49 mL/min, sendo recomendado o uso com cautela em pacientes com CrCl<30-15 mL/min)³. Uso não é recomendado em CrCl<15L/min³

*Uso com cautela em pacientes com CrCl<15mL/min

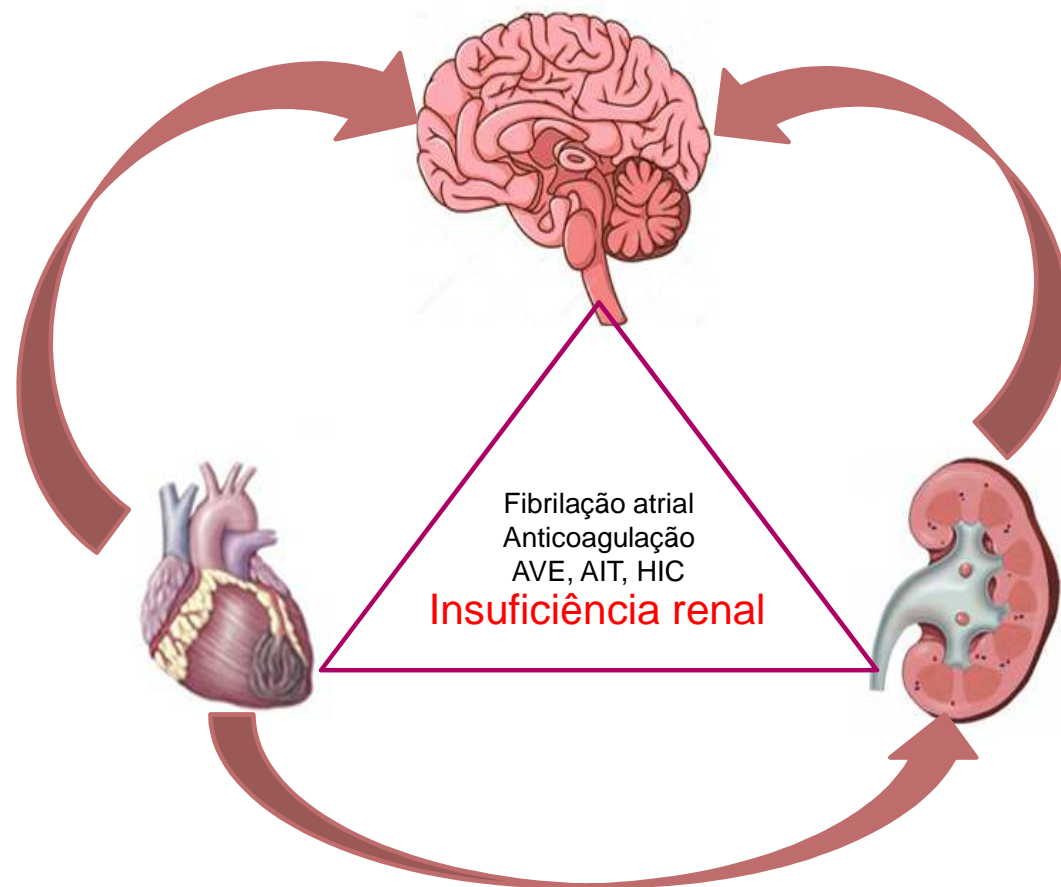
1. Olesen J et al. N Engl J Med. 2012;367(7):625-635; 2. Fox KA et al. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-2394; 3. Bula Xarelto®

What Are the Clinical Crosslinks Between AF and CKD?



Mecanismo da associação entre fibrilação atrial e insuficiência renal

- **Inflamação sistêmica**
- **Fibrose renal**
- **Disfunção ventricular**
 - alterações hemodinâmicas
 - congestão venosa sintêmica
 - ativação do SRAA
- **Micro-infartos renais**
- **Tratamento da FA -diuréticos**
- **Varfarina**



Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation

N = 9.769 FANV

FU = 2 anos

Desfechos:

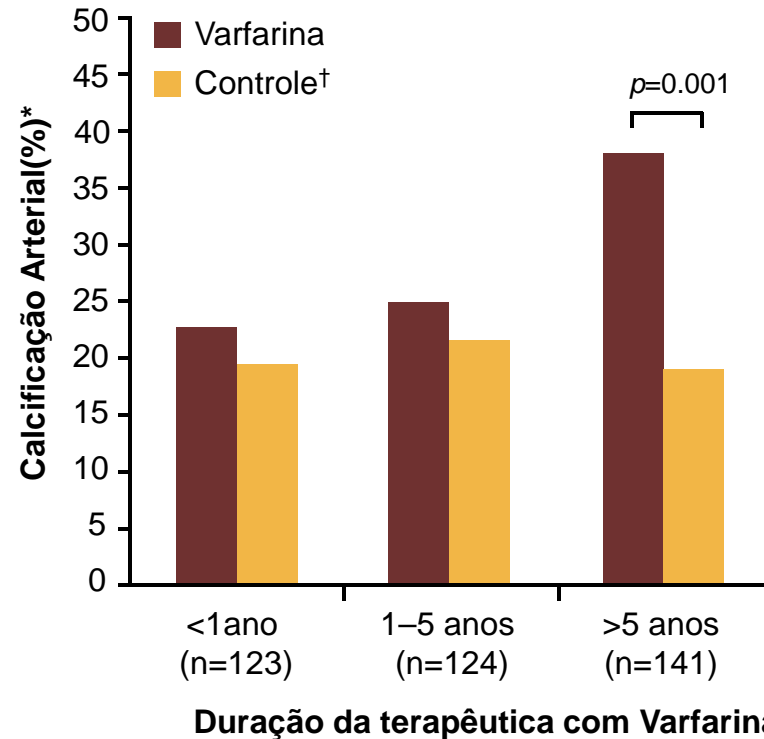
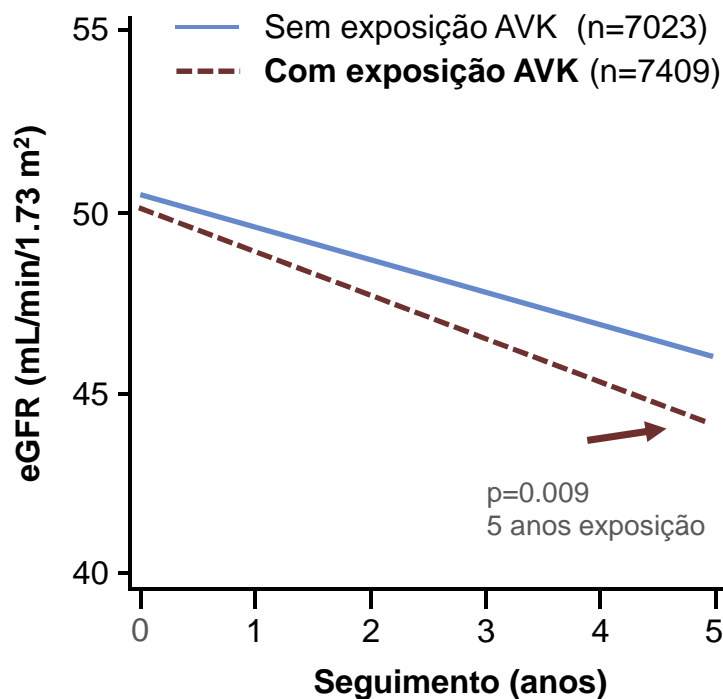
- **Queda TFR⁽¹⁾ >30%: 24,4%**
- **Aumento 2X creatinina sérica: 4,0%**
- **Acute Kidney Injury⁽²⁾: 14,8%**
- **I. Renal⁽³⁾: 1,7%**

1. Cálculo: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

2. AKI: hospitalização ou atendimento com diagnóstico de injúria renal

3. I. Renal: TFR <15 ml/min/1.73 m², Tx renal ou diálise prolongada

Em pacientes com FA, o uso de Antagonista de Vit K pode exacerbar o declínio da função renal, o que pode ser devido ao aumento da calcificação vascular



- ◆ Em pacientes com FA e IRC, a função renal declina mais rapidamente naqueles com exposição ao AVK vs. sem exposição ao AVK¹

• Análise de calcificação em raios X das artérias dos membros inferiores ao nível do joelho e abaixo. † Controle: sujeito sem história de uso de varfarina.
• AVK: antagonista de vitamin k, IRC: insuficiência renal crônica
1. Posch F et al. Presented at ÖGIM 2017, poster 07; 2. Han KH, O'Neill WC. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002665.

A anticoagulação excessiva com AVKs pode acelerar a lesão renal aguda e exarcebar a doença renal crônica



Recomenda-se maior precaução ao acompanhar a anticoagulação com varfarina em doentes com DRC^{1,2}

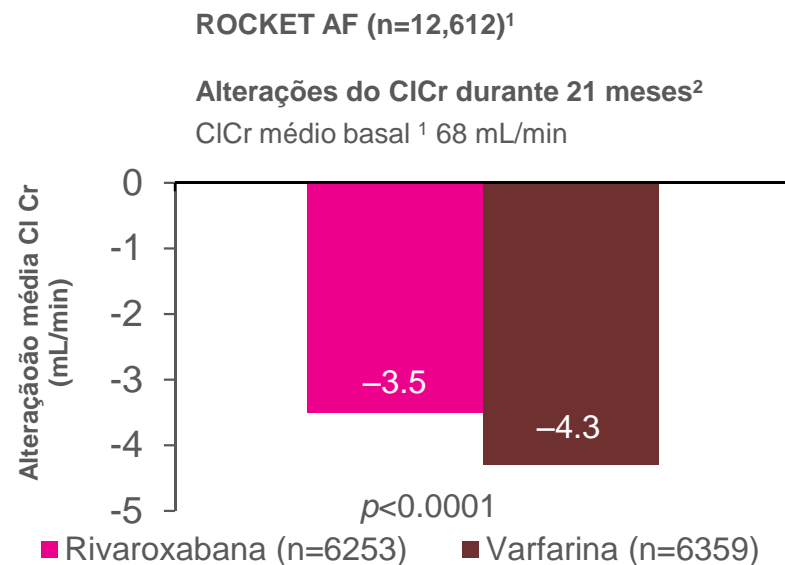
DRC: doença renal crônica

1. Brodsky SV et al. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c142–c146; 2. Brodsky SV et al. *Kidney Int* 2011;80:181–189.

ROCKET-AF: Subanálise da **Evolução da Função Renal**¹

A Rivaroxabana, quando comparada com a Varfarina, resultou em menor queda da função renal I¹

Análise retrospectiva dos pacientes **Rocket AF** com pelo menos uma dosagem de creatinina pós-randomização durante o período em tratamento no estudo

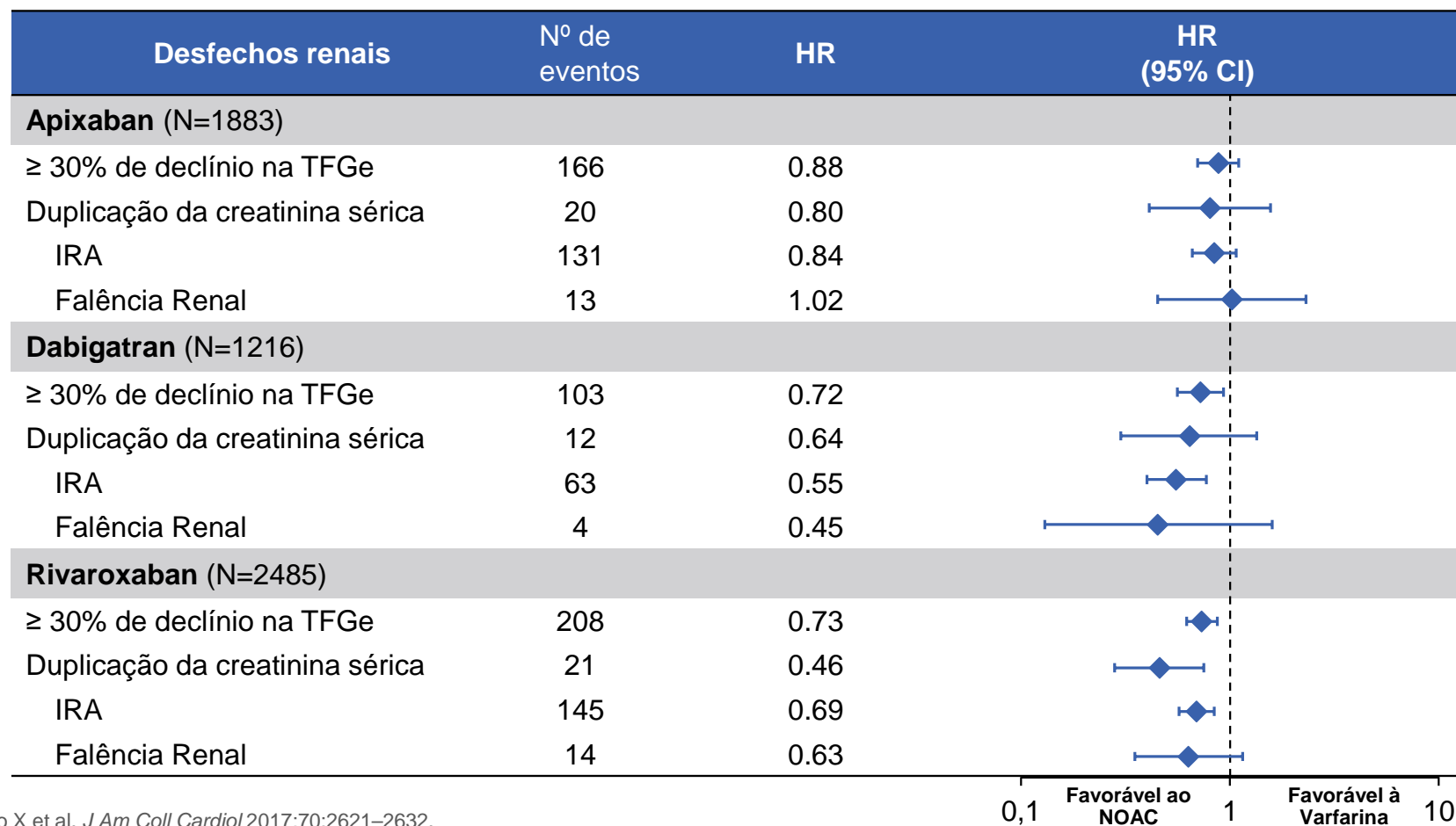


1. Fordyce CB et al. *Circulation* 2016;134:37–47; 2. Fordyce CB et al. *Circulation* 2016;134:e532–533

Resultados de Estudo de Mundo Real¹

Evolução da Função Renal dos Pacientes com FANV em Uso de NOACs Vs. Varfarina

NOACs Resultados de Mundo Real: Evolução Renal



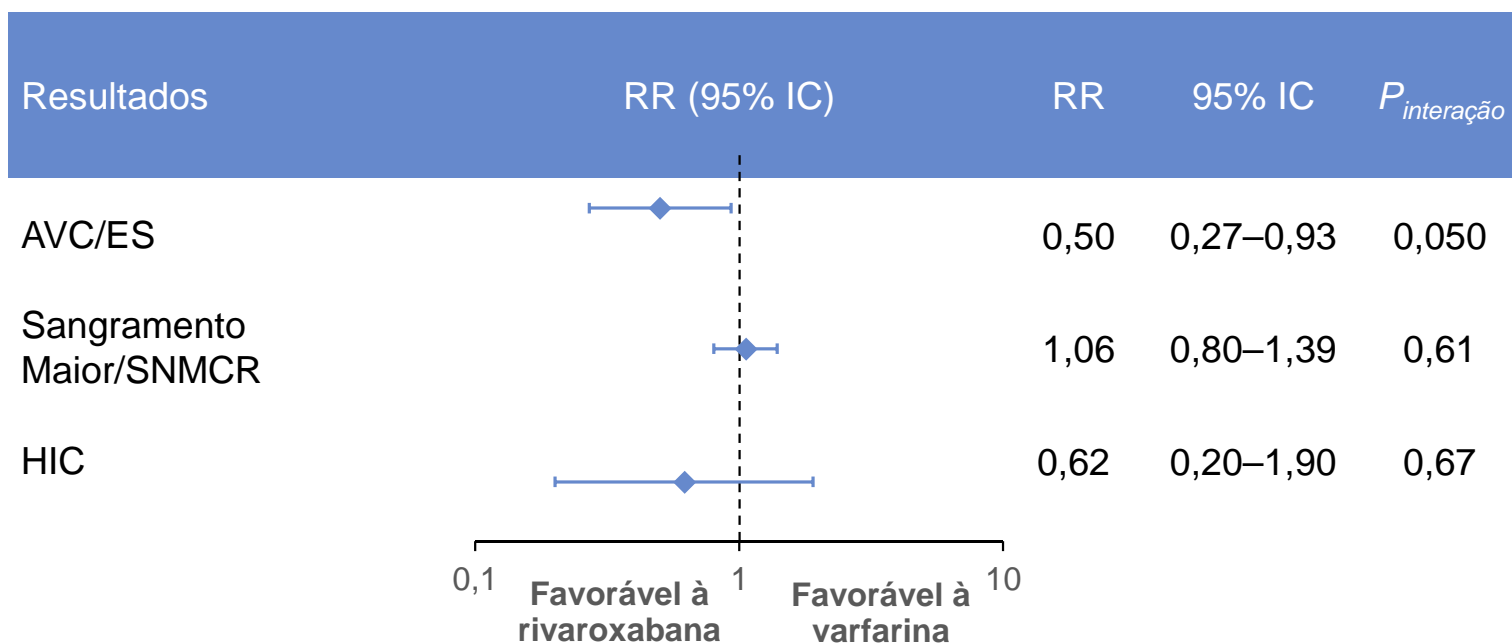
1. Yao X et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–2632.

¹Análise de dados administrativo dos EUA ligado a resultados laboratoriais, os autores identificaram 9.769 pacientes com FANV que começaram a tomar um agente anticoagulante oral entre 1 de outubro de 2010 e 30 de abril de 2016. IRA, insuficiência Renal Aguda; FANV, fibrilação atrial não valvular

ROCKET-AF: Subanálise da Evolução da Função Renal¹

Resultados: Eficácia e Segurança nos pacientes que evoluíram com piora da função renal

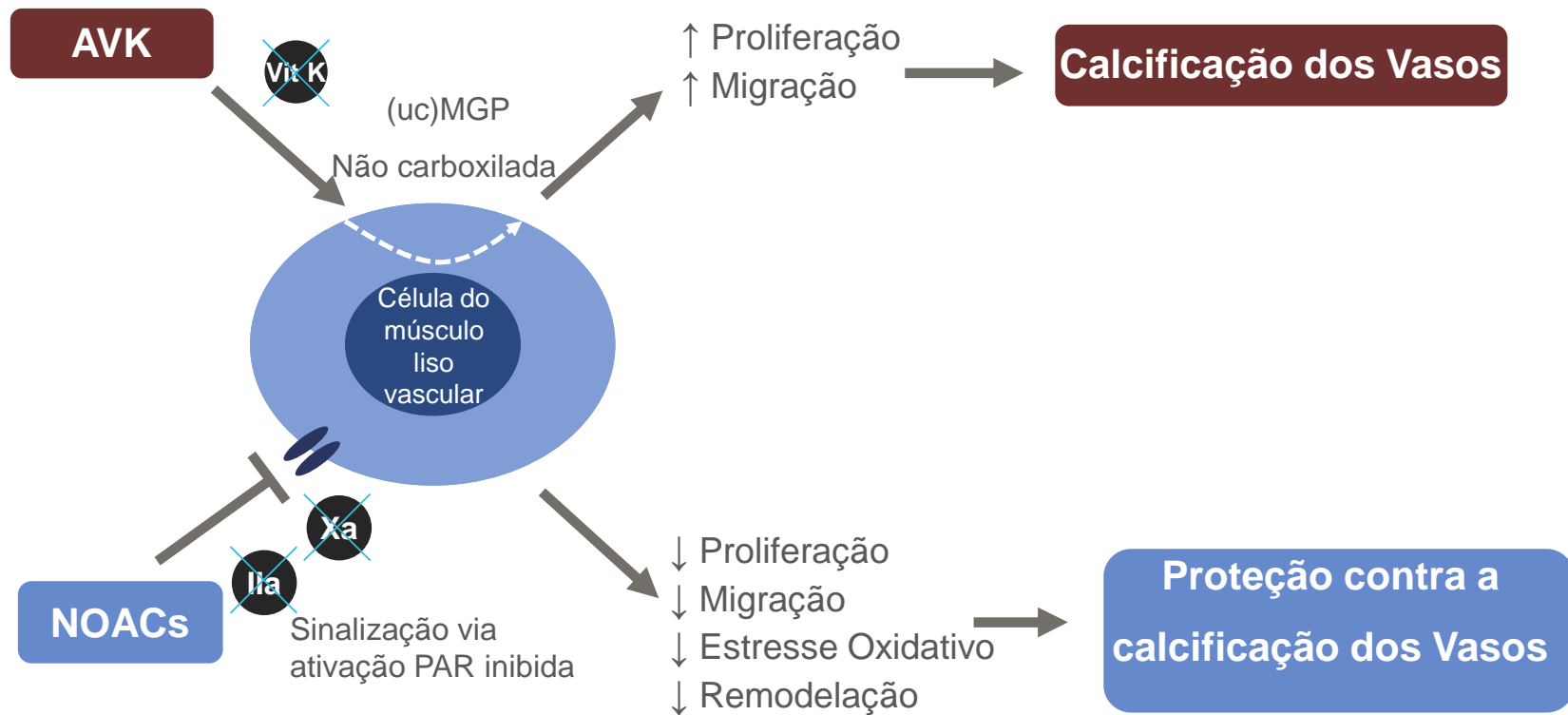
- 3.320 pacientes evoluíram com piora da função renal considerada como redução maior que 20% na depuração
- Rivaroxabana demonstrou redução significativa de AVC/ES com um perfil de segurança consistente nos pacientes com piora da função renal



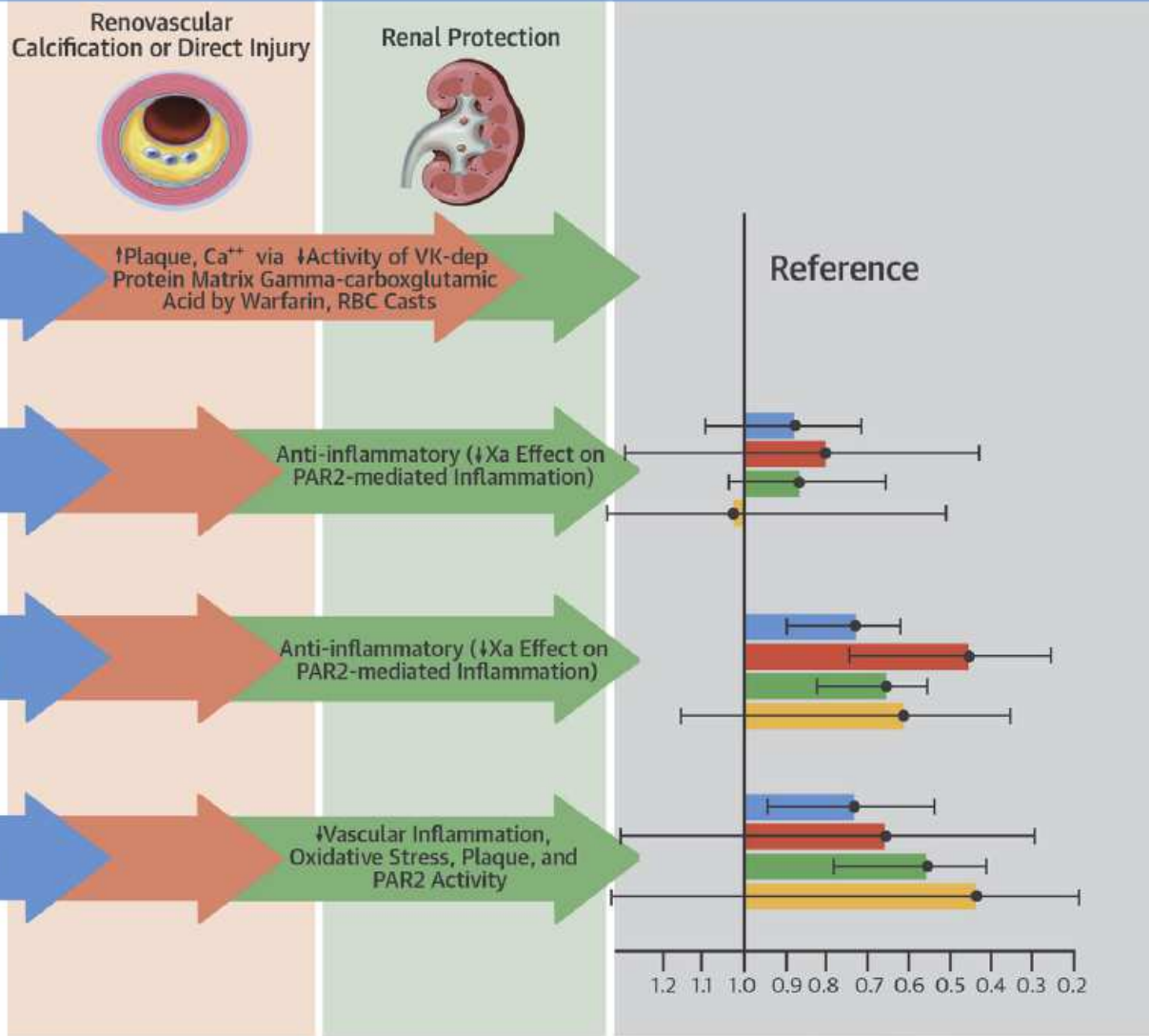
AVC: acidente vascular cerebral; FA: fibrilação atrial; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; HIC: hemorragia intracraniana; SNMCR, sangramento clinicamente relevante não maior; ES, embolia sistêmica

1. Fordyce C *et al*, *Circulation* 2016;134:37-47

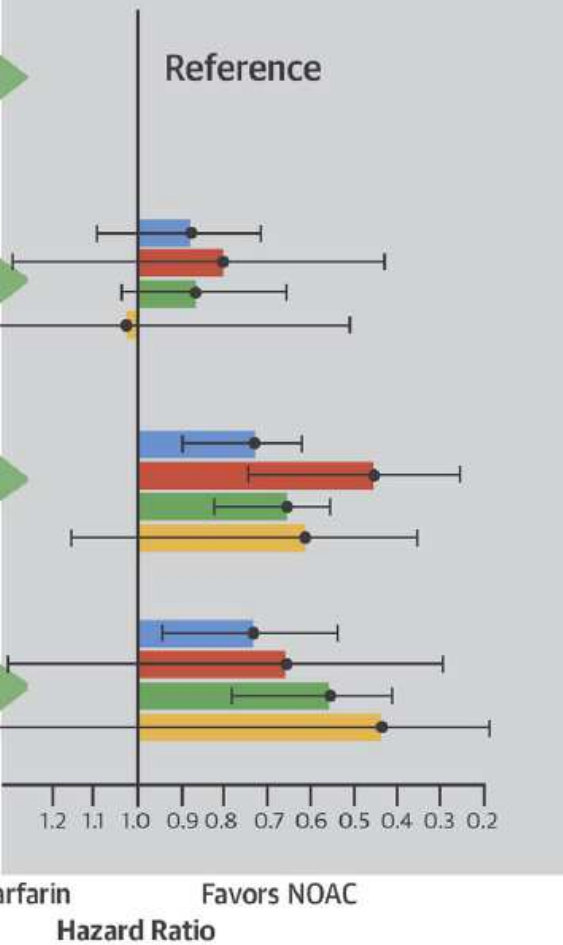
Os AVKs Podem Levar à Calcificação Vascular



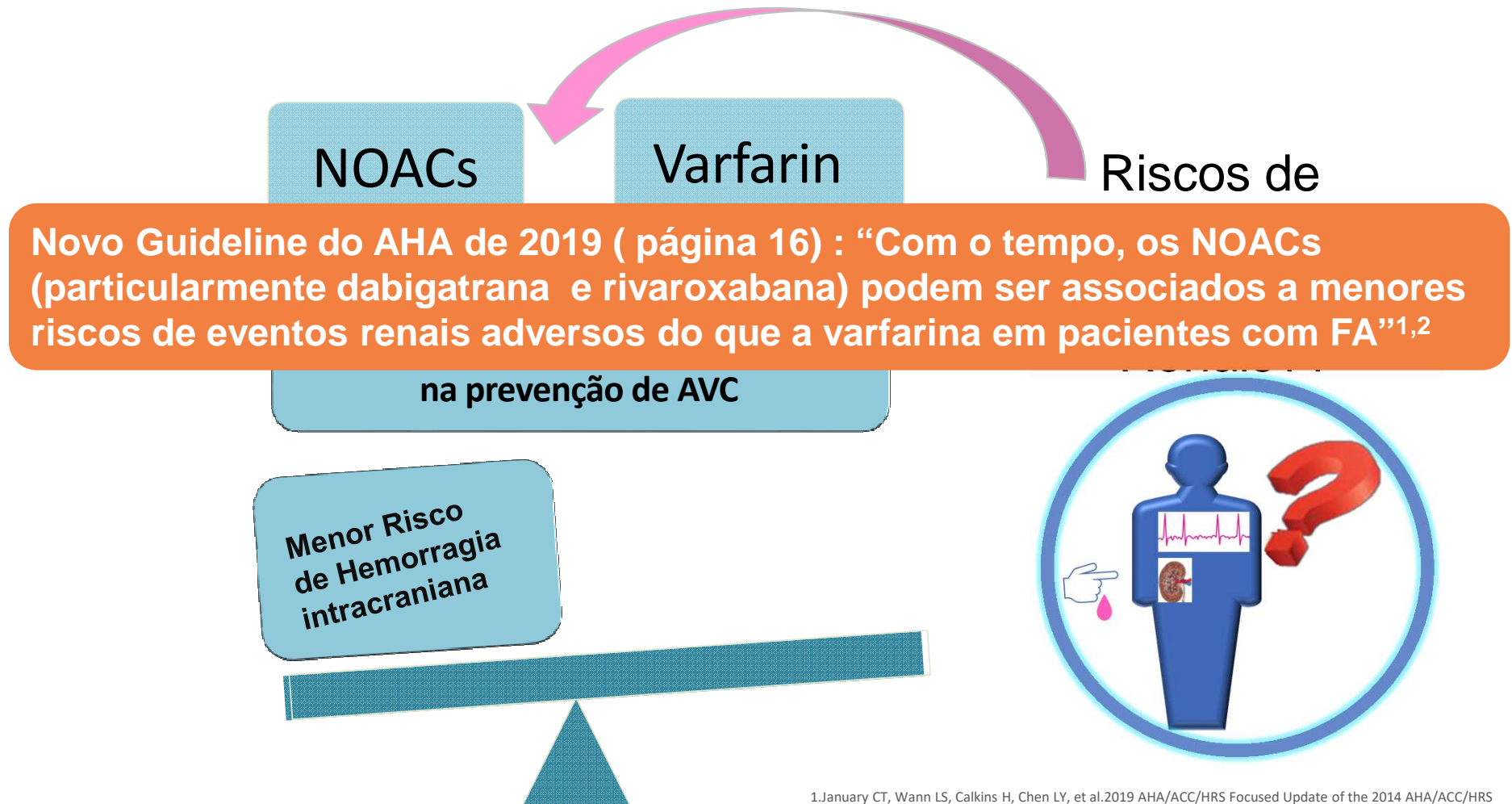
Possible Mechanisms **Renal Outcomes**



- █ 30% Decline in eGFR
- █ Acute Kidney Injury
- █ Doubling of Creatinine
- █ Kidney Failure



Escolha do Anticoagulante para o Paciente com DM e FA cuja associação com IR é comum- Considerações



1. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019 Jan. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30686041. 2. Yao X et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–2632.



Se é Bayer, é bom

Fibrilação Atrial: Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal

Roberto Esporcatte, FACC, FESC

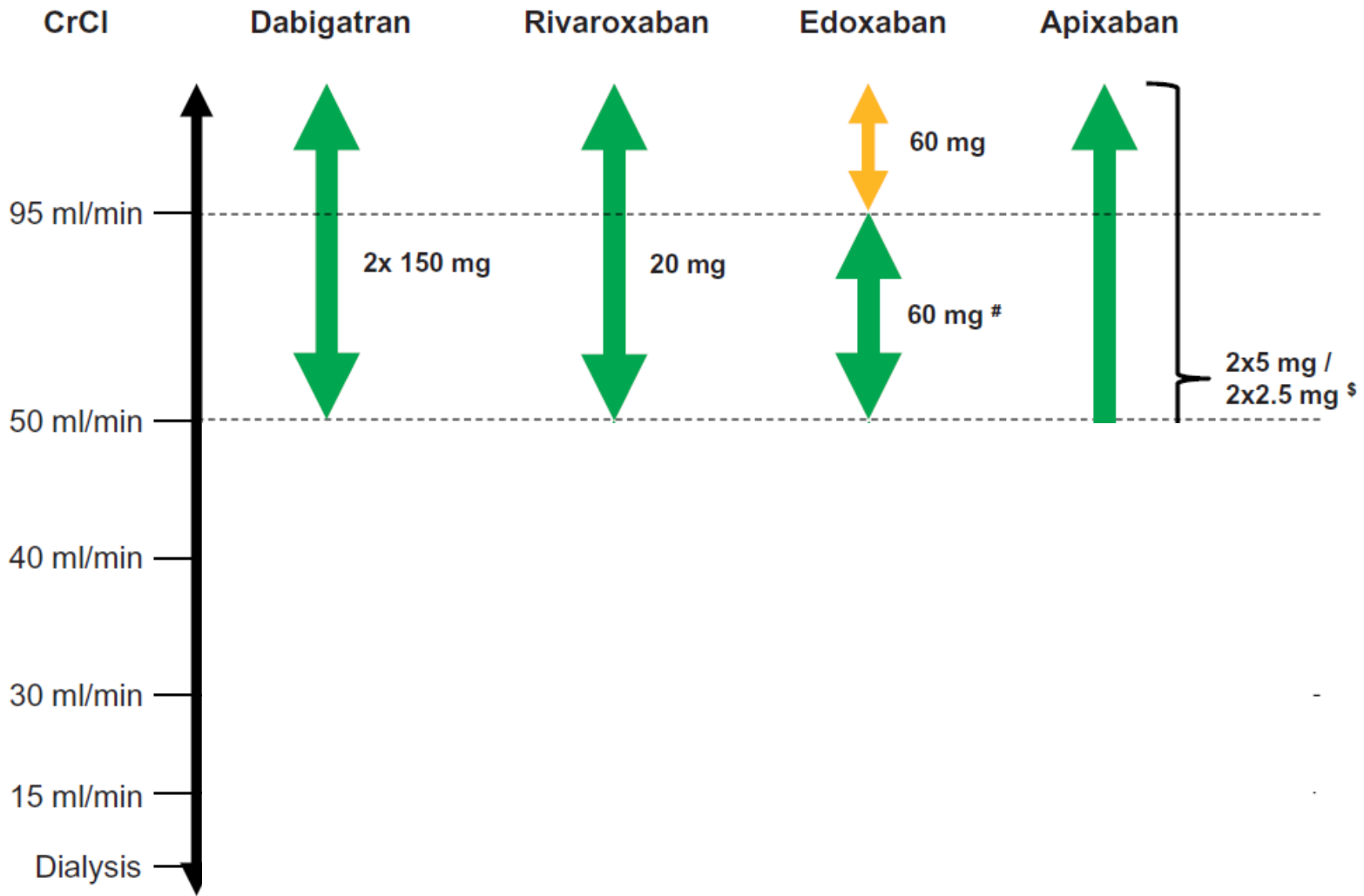
Prof Associado de Cardiologia – FCM UERJ

Coordenador – Unidade Córdio-Intensiva - H. Pró-Cardíaco

Presidente – GEMCA/DCC/SBC

2019

The 2018 European Heart Rhythm Association
Practical Guide on the use of non-vitamin K
antagonist oral anticoagulants in patients
with atrial fibrillation



Freqüência Recomendada para Avaliação da Função Renal

- ◆ Recomenda-se a avaliação da função renal pela creatinina sérica ou pela depuração da creatinina em todos os pacientes com FA para detectar doença renal e para prescrever a dose terapêutica correta¹
- ◆ Todos os pacientes com FA tratados com anticoagulação oral devem ser avaliados pelo menos anualmente para controle da função renal e investigar doença renal crônica.¹

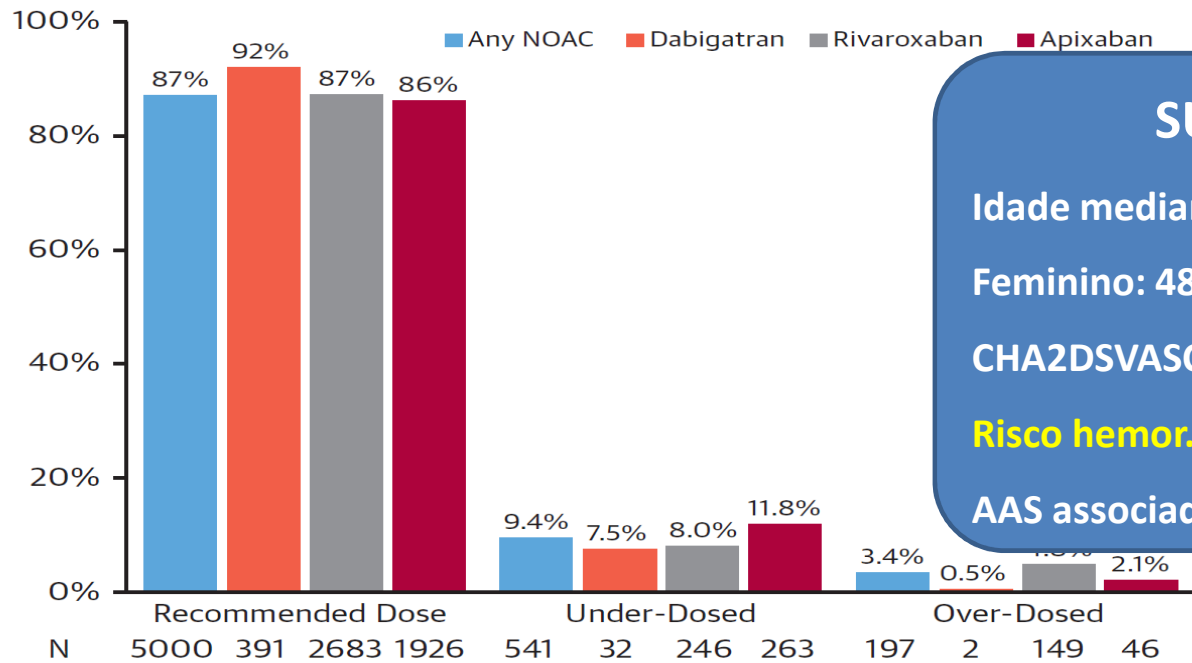
Amostra de sangue:²

- ◆ Monitoramento do nível de anticoagulação não é necessário!
- ◆ Anualmente: Hb, função renal e hepática
- ◆ Se > 75-80 anos (especialmente se dabigatrana ou edoxabana), ou frágil:
 - ◆ Função renal a cada 6 meses
- ◆ **Se $\text{ClCr} \leq 60 \text{ ml/min}$**
 - ◆ Verique novamente o intervalo em meses. Cálculo interval em meses = $\text{ClCr}/10$
- ◆ **Se doença concomitante que pode ter impacto**
 - ◆ para função renal ou hepática- monitorar mais intensamente

Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes

The ORBIT-AF II Registry

FIGURE 1 NOAC Dosing By Drug



SUBdose vs OVERdose vs Adequada:

Idade mediana: 79 / 80 / 70; p<0,0001

Feminino: 48% / 67% / 49%; p<0,0001

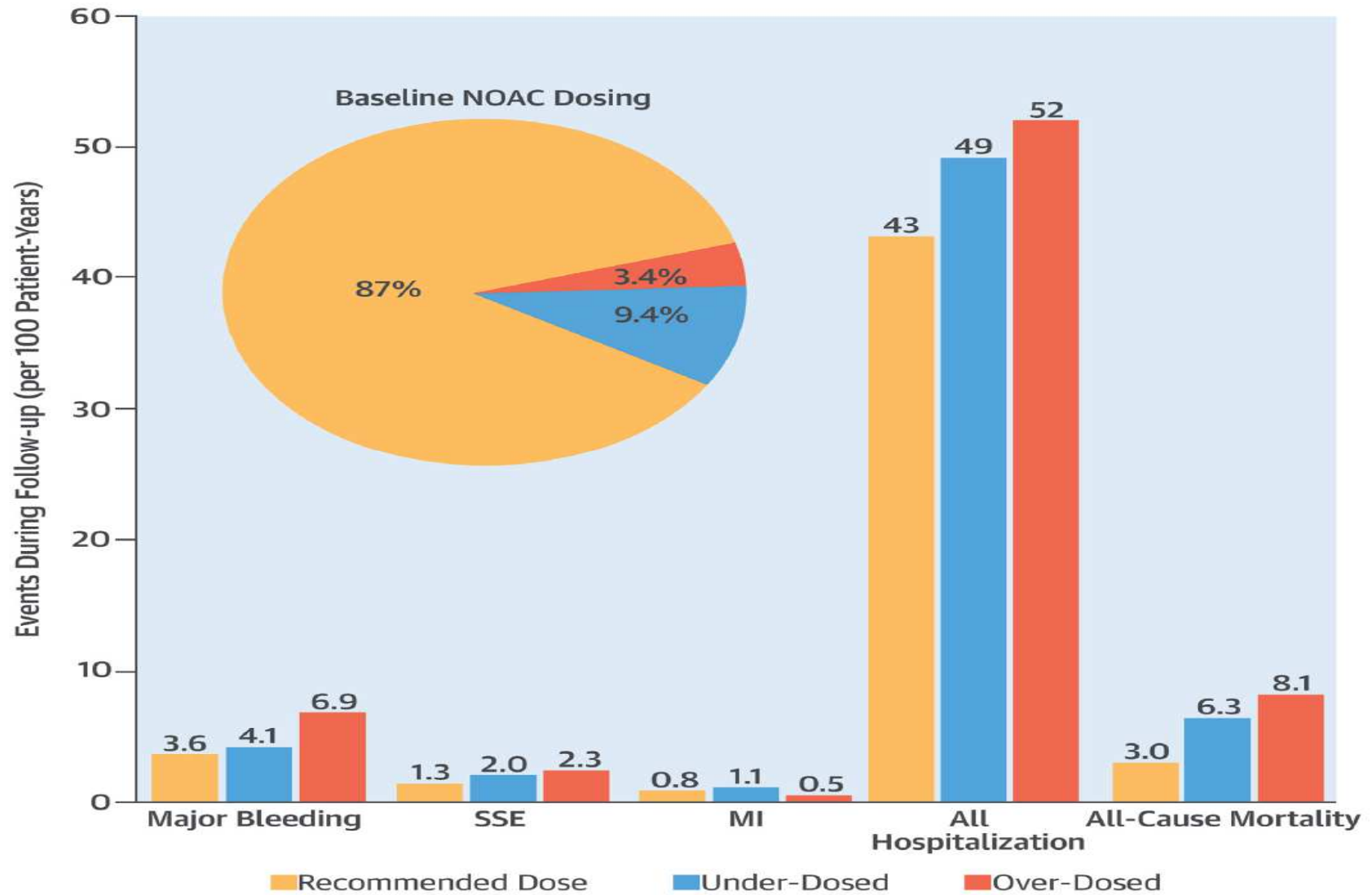
CHA2DSVASC2 ≥2 (96% / 97% / 86%; p<0,0001

Risco hemor. alto: 25% / 31% / 11% ; p<0,0001

AAS associado: 25% / 24% / 26%

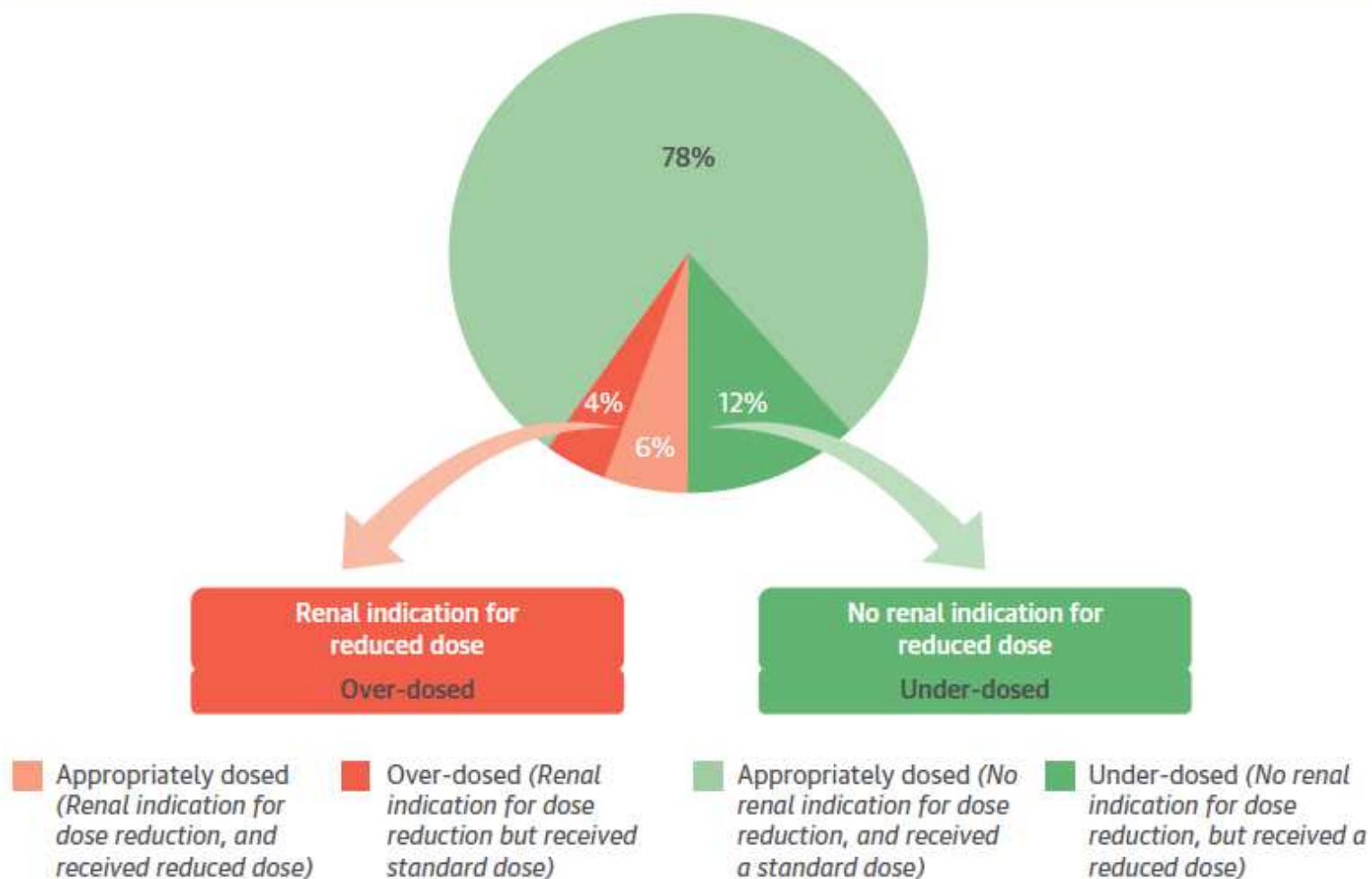
Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes

The ORBIT-AF II Registry

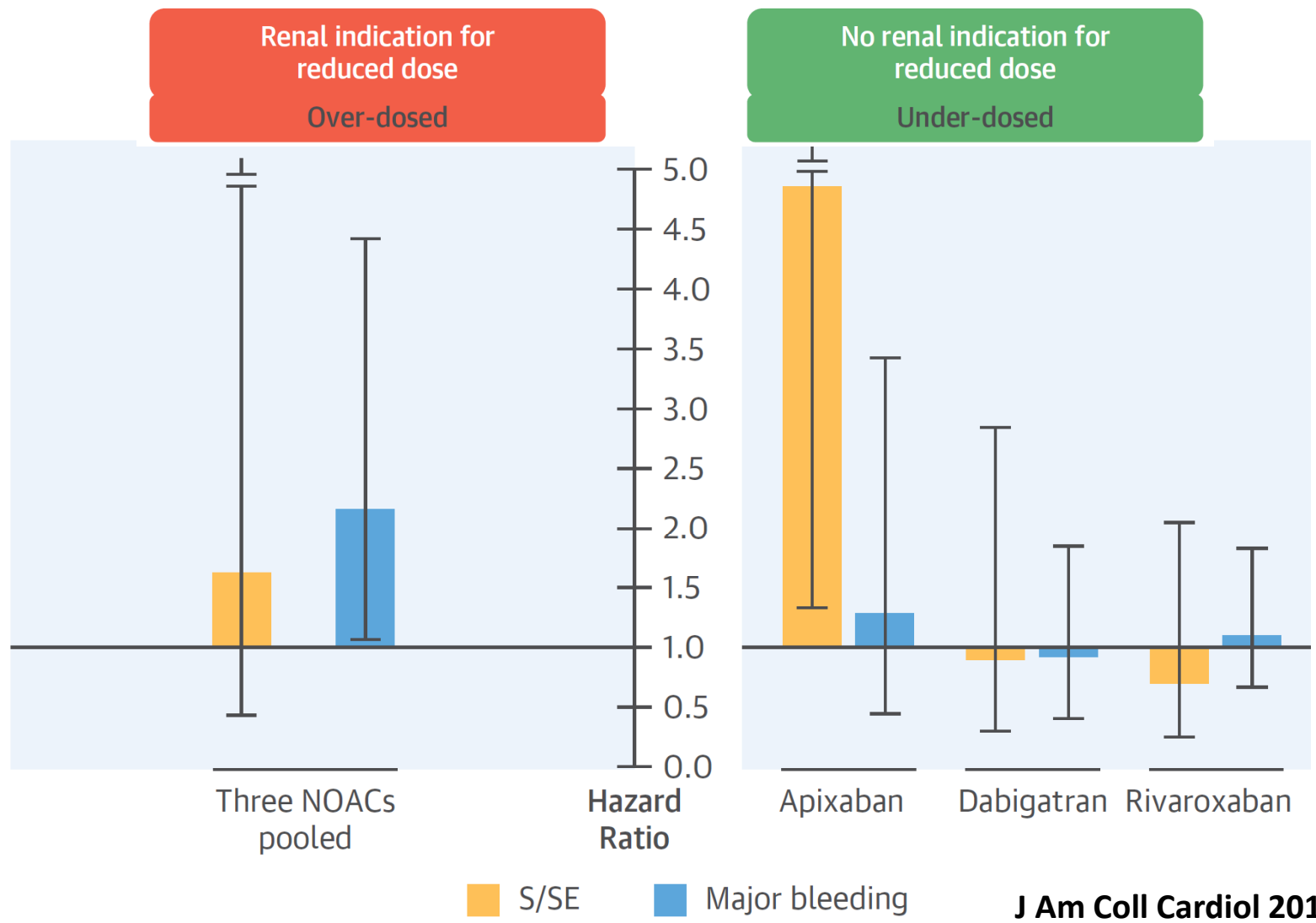


Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction

CENTRAL ILLUSTRATION Prevalence and Impact of Inappropriate NOAC Dosing



Non-Vitamin K Antagonist Oral
Anticoagulant Dosing in Patients With
Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction



Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation

Fatima Khan^{1,2} · Hans Huang² · Yvonne H. Datta^{1,2}

- **University of Minnesota Medical School**
- **N = 142**
- **Idade = 81.21 (\pm 4.73)**
- **Feminino = 74/142 (52.1 %)**
- **Tempo médio de anticoagulação = 2.56 (\pm 1.2) anos**
- **DOAC:**
 - **Rivaroxabana = 76**
 - **Dabigatrana = 52**
 - **Apixabana = 14**

Hemorragia não-maior, n = 12

Hemorragia maior, n = 5

Taxa = 1,37 / 100 pac-ano

Table 3 Details of non-major bleeding episodes

Patient	Age	Sex	Medication dose appropriate (Y/N)	Site of bleeding	Platelet count at the time of bleeding	Concomitant anti-platelet therapy	GFR at initiation of DOAC	GFR at the time of bleed	Anticoagulation (continued/discontinued)
1	82	M	Dabigatran 150 mg bid (Y)	Hematuria	230	N	76	71	Discontinued transiently, currently on rivaroxaban
2	75	F	Dabigatran 150 mg bid (Y)	Hematuria	221	N	78	72	Discontinued
3	91	F	Rivaroxaban 15 mg daily (Y)	Epistaxis	175	N	47	33	Discontinued
4	89	M	Rivaroxaban 15 mg daily (N)	Recurrent epistaxis	Not checked	N	>90	Not checked	Continued
5	91	M	Dabigatran 150 mg bid (N)	Hematochezia	161	N	55	47	Continued
6	86	F	Dabigatran 75 mg bid (Y)	Vaginal bleeding	147	N	46	47	Switched to coumadin
7	89	F	Apixaban 2.5 mg bid (Y)	Intermittent hematuria	Not checked	N	79	Not checked	Continued
8	79	M	Rivaroxaban 20 mg daily (Y)	Epistaxis	174	N	77	86	Continued
9	75	F	Rivaroxaban 20 mg daily (Y)	Easy bruising	Not checked	N	70	55	Switched to coumadin
10	81	F	Rivaroxaban 20 mg daily (Y)	Vaginal bleeding	195	N	>90	>90	Switched to apixaban
11	76	M	Rivaroxaban 15 mg daily (N)	Subconjunctival hemorrhage	163	Y	63	68	Continued
12	84	F	Rivaroxaban 20 mg daily (Y)	Recurrent epistaxis	Not checked	N	42	Not checked	Continued

Table 2 Details of major bleeding episodes

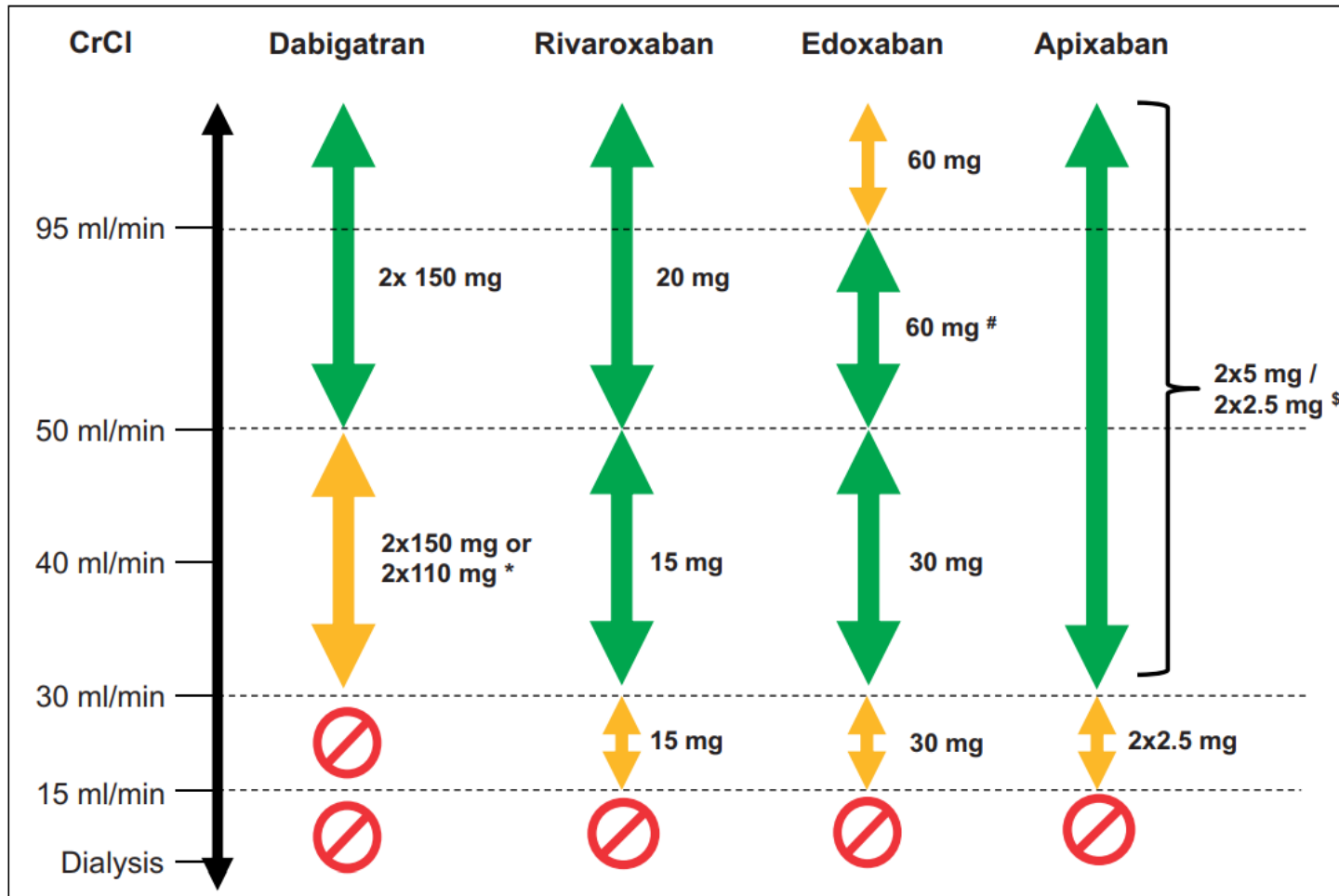
Patient	Age	Sex	Medication dose appropriate (Y/N)	Site of bleeding	Platelet count at the time of bleeding	GFR at initiation of DOAC	GFR at the time of bleed	Anticoagulation (continued / discontinued)
1	84	M	Rivaroxaban 20 mg daily (Y)	Thalamus	200	90	→ 84	Discontinued
2	90	M	Rivaroxaban 10 mg daily (N)	GIB	218	72	→ 33	Switched to coumadin
3	83	F	Rivaroxaban 20 mg daily (Y)	GIB	168	87	→ 71	Discontinued
4	77	F	Dabigatran 75 mg bid (Y)	GIB	283	57	→ 31	Switched to rivaroxaban
5	77	F	Rivaroxaban 15 mg daily (Y)	Fall and hip hematoma	264	61	→ 27	Discontinued

GIB gastrointestinal bleeding

CONCLUSÃO:

Os DOAC parecem ser uma forma segura de anticoagulação em pacientes muito idosos com AF. Contudo, o declínio na TFG entre pacientes com hemorragia maior destaca a importância da função renal de rotinamonitoramento.

Utilização dos NOACs de acordo com o estado da função renal





Se é Bayer, é bom

Fibrilação Atrial: Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal

Roberto Esporcatte, FACC, FESC

Prof Associado de Cardiologia – FCM UERJ

Coordenador – Unidade Córdio-Intensiva - H. Pró-Cardíaco

Presidente – GEMCA/DCC/SBC

2019

Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease

A systematic review and meta-analysis

- **N = 78.053** FU (mediana)= 36 m
- **15 estudos:**
 - **7 NOAC vs varfarina**
 - **8 varfarina vs sem ACO**
- **CrCl = Cockcroft-Gault**
- **DRC (National Kidney Foundation)**
 - **Leve: 60–89 mL/min**
 - **Moderada: 30–59 mL/min**
 - **Grave: 15–29 mL/min)**
 - **Terminal: CrCL <15 mL/min, HD, DP e Tx: exclusão**

Table 2 Overview of the primary and secondary analyses on different endpoints

Endpoint	OAC type	Unadjusted analyses			Adjusted analyses		
		Studies	RR (95% CI)	<i>p</i> Value	Studies	HR (95% CI)	<i>p</i> Value
Ischemic stroke	Warfarin vs no anticoagulant	10	0.68 (0.55–0.84)	0.003	3	0.42 (0.24–0.72)	0.002
	NOAC vs warfarin	5	0.96 (0.81–1.14)	0.64	—	—	—
Combined Ischemic and Hemorrhagic Stroke	Warfarin vs no anticoagulant	—	—	—	—	—	—
	NOAC vs warfarin	5	0.83 (0.72–0.96)	0.01	—	—	—
ICH	Warfarin vs no anticoagulant	3	1.90 (0.55–6.62)	0.31	—	—	—
	NOAC vs warfarin	7	0.43 (0.33–0.56)	<0.001	8	0.39 (0.30–0.50)	<0.001
Stroke or systemic embolism	Warfarin vs no anticoagulant	—	—	—	—	—	—
	NOAC vs warfarin	12	0.73 (0.62–0.85)	<0.001	7	0.75 (0.65–0.88)	0.0004
Mortality	Warfarin vs no anticoagulant	7	0.70 (0.62–0.78)	<0.001	5	0.68 (0.61–0.76)	<0.001
	NOAC vs warfarin	7	0.90 (0.81–1.01)	0.07	8	0.92 (0.82–1.04)	0.17
Major bleeding	Warfarin vs no anticoagulant	7	1.14 (0.96–1.35)	0.13	5	1.14 (0.88–1.47)	0.32
	NOAC vs warfarin	11	0.77 (0.66–0.90)	0.001	8	0.85 (0.71–1.01)	0.07
Major or minor bleeding	Warfarin vs no anticoagulant	—	—	—	—	—	—
	NOAC vs warfarin	3	0.88 (0.75–1.03)	0.11	—	—	—

Figure 1 Primary analyses on the risk of intracerebral hemorrhage

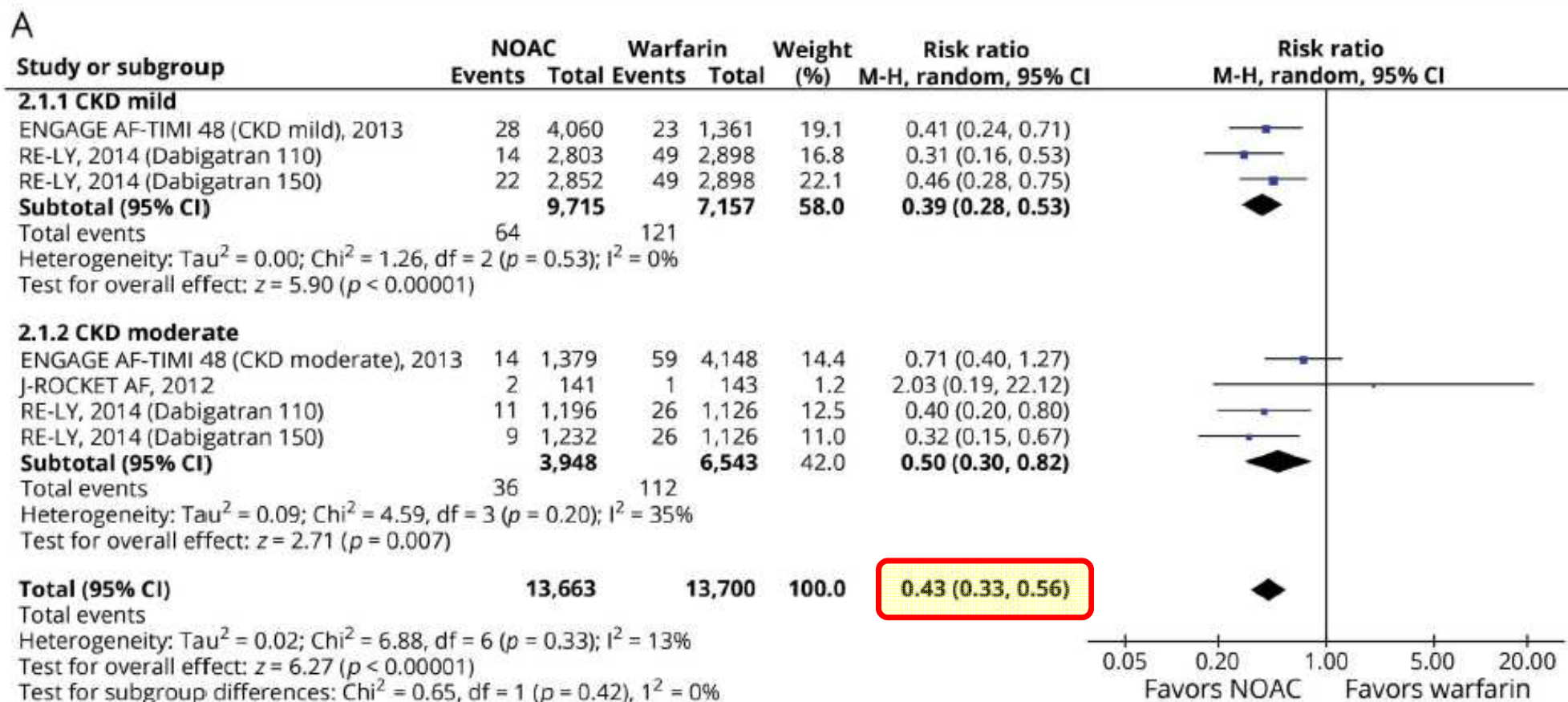


Figure 1 Primary analyses on the risk of intracerebral hemorrhage

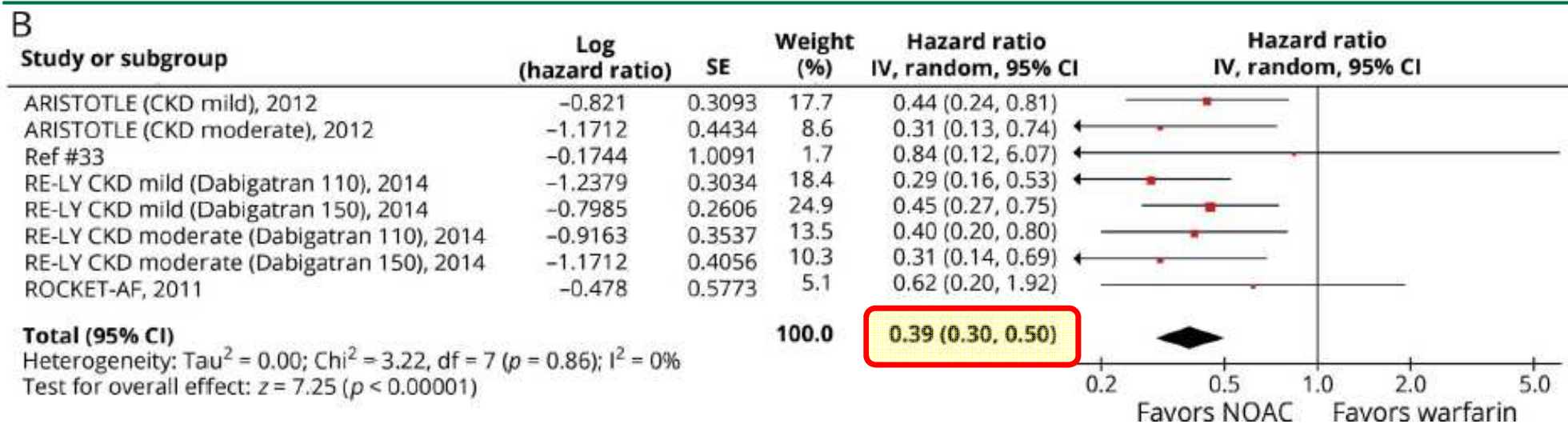


Figure 2 Primary analyses on the risk of stroke/systemic embolism

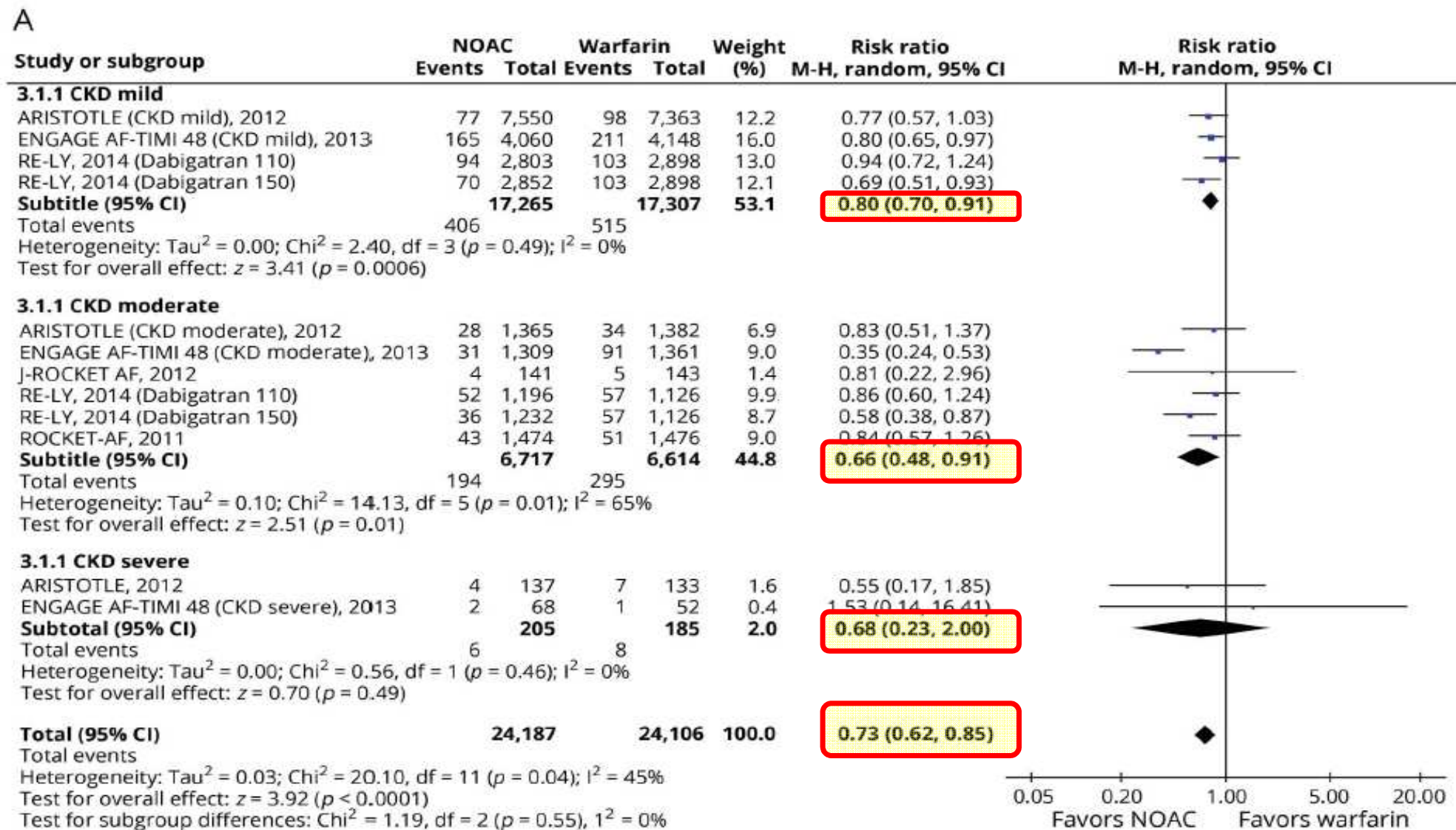


Figure 2 Primary analyses on the risk of stroke/systemic embolism

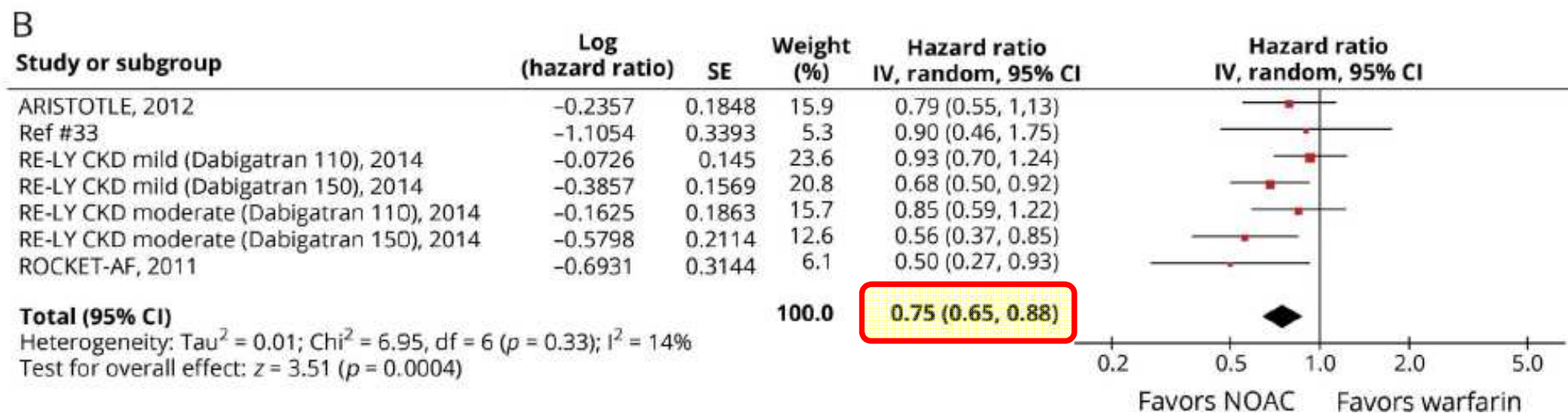


Figure 1 Primary analyses on the risk of intracerebral hemorrhage

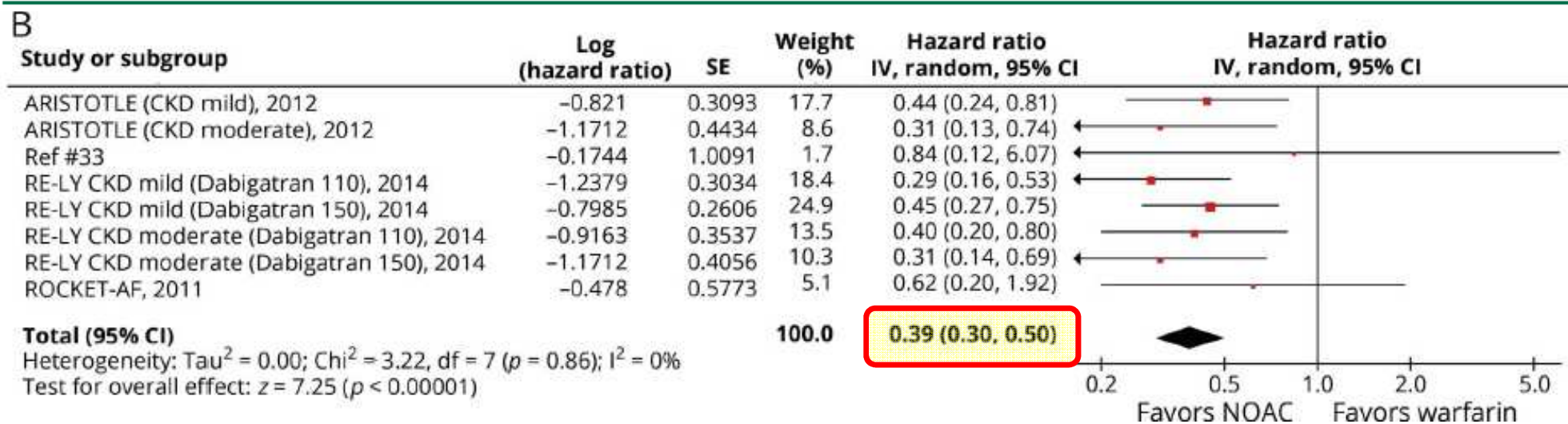


Figure 2 Primary analyses on the risk of stroke/systemic embolism

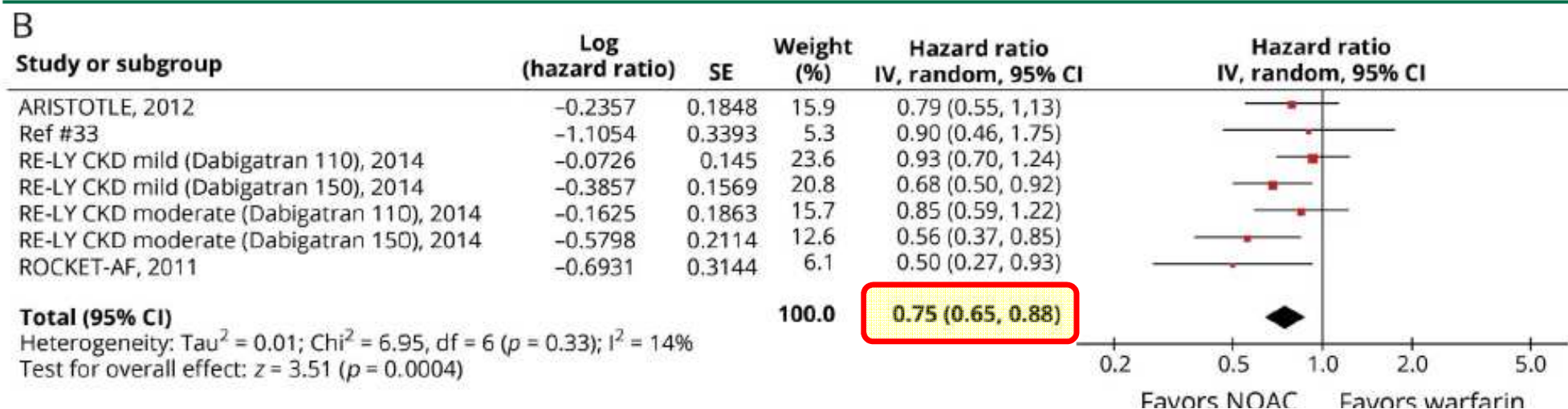


Figure 3 Primary analyses on the risk of mortality

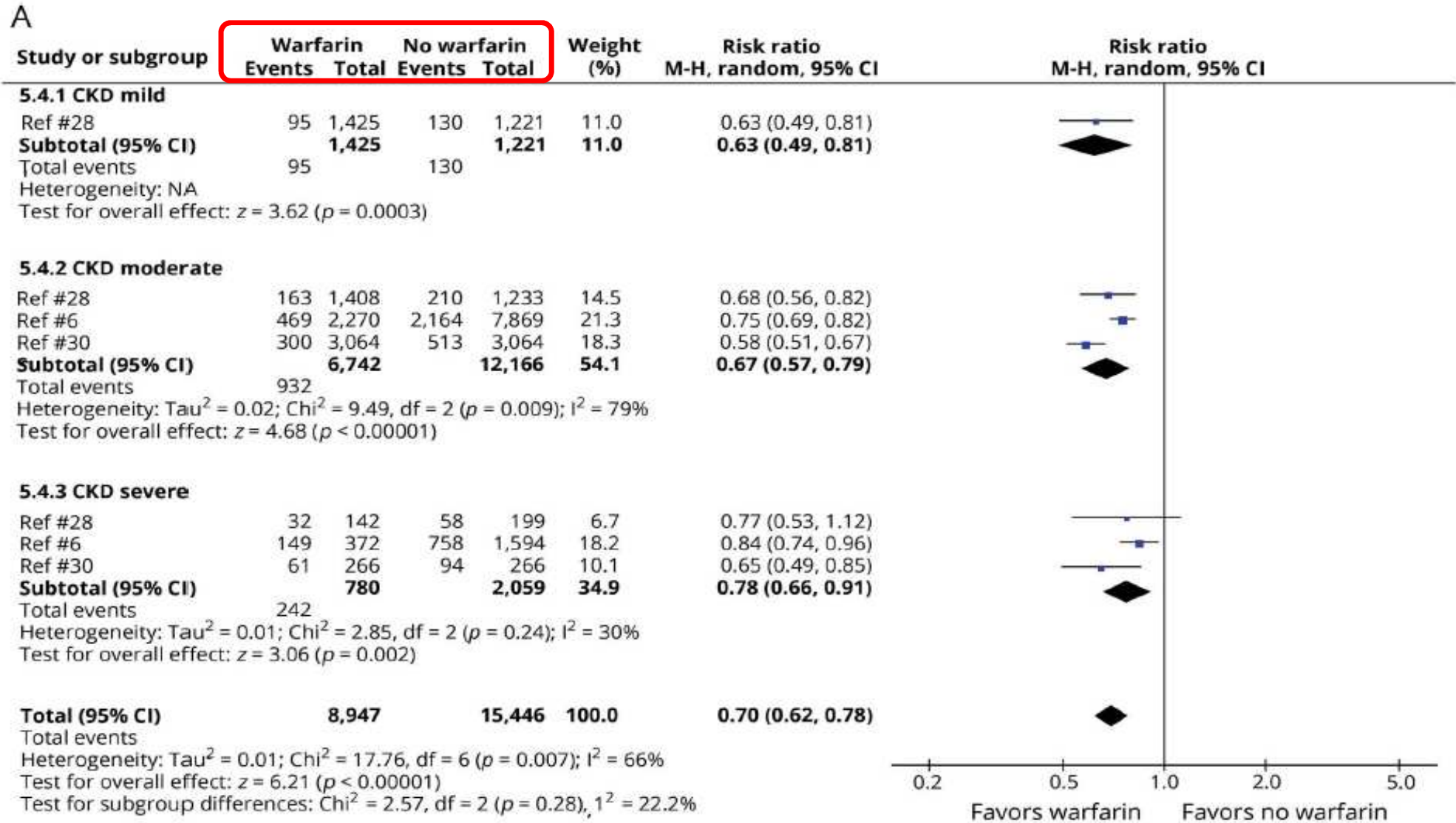


Figure 3 Primary analyses on the risk of mortality

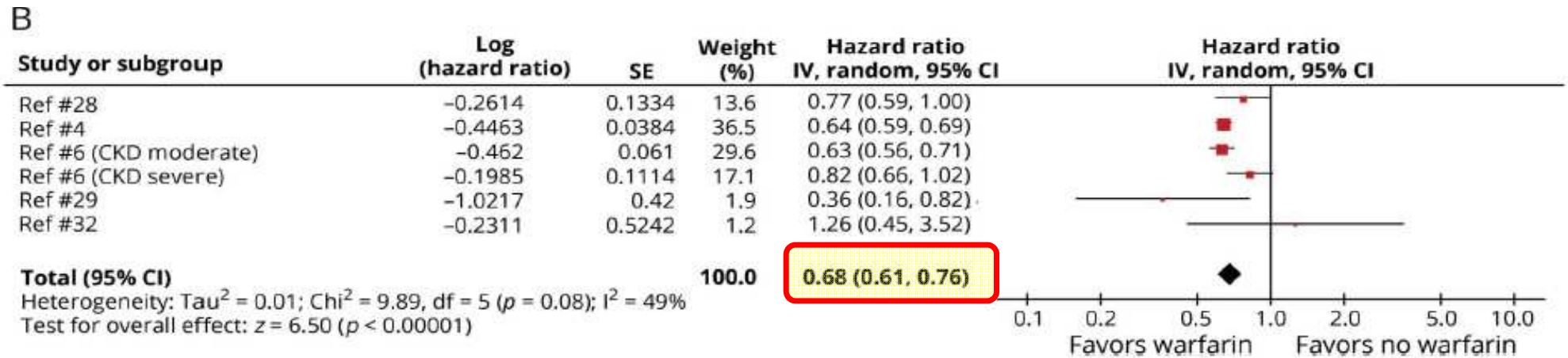


Figure 4 Primary analyses on the risk of major bleeding

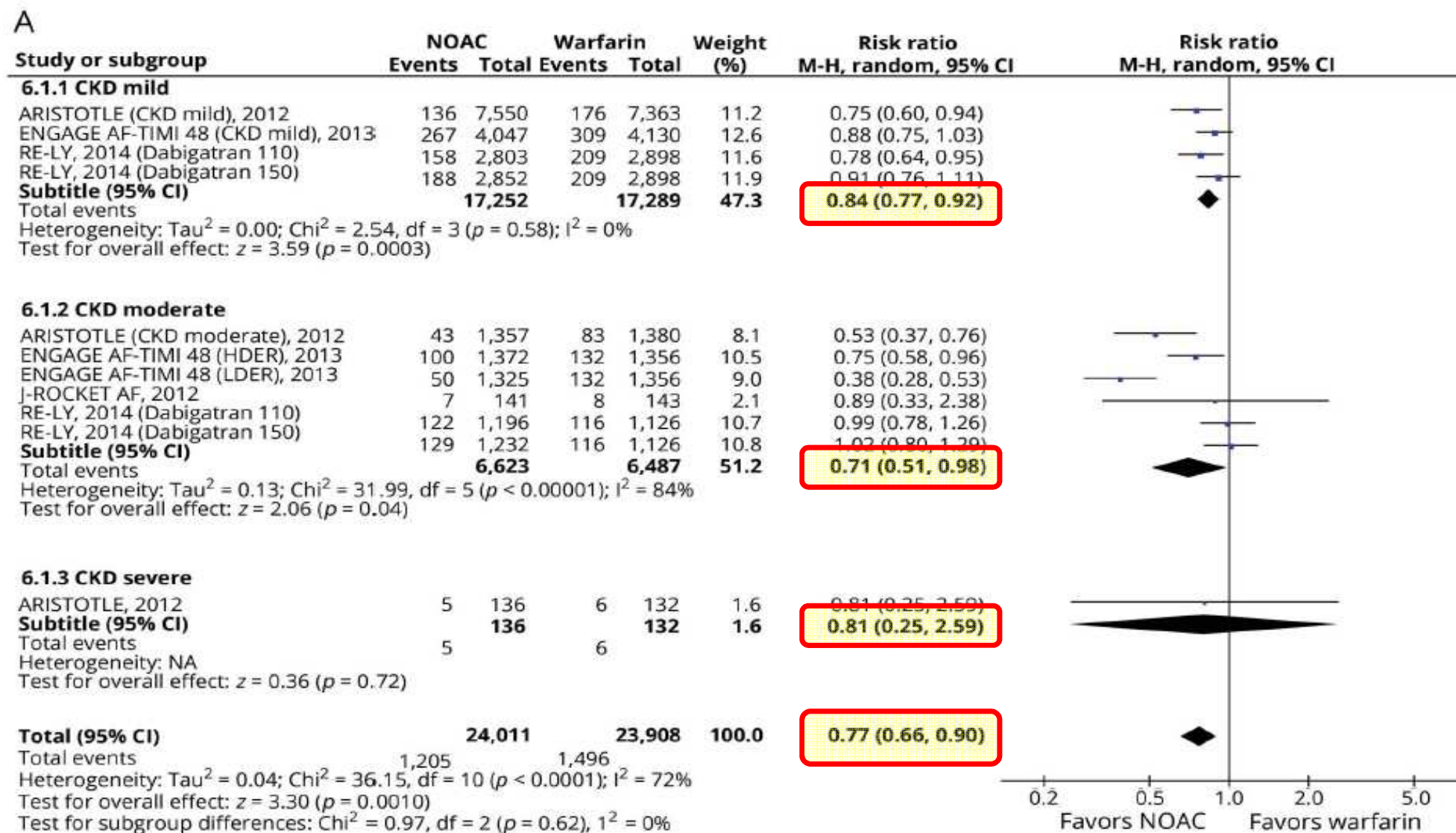
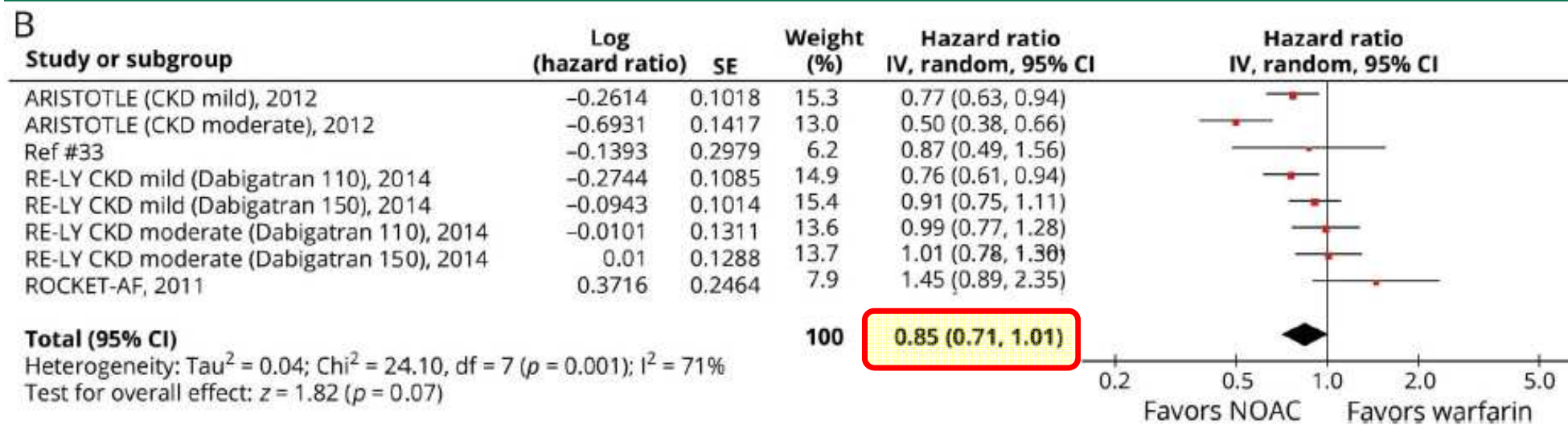


Figure 4 Primary analyses on the risk of major bleeding





Se é Bayer, é bom

Fibrilação Atrial: Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal

Roberto Esporcatte, FACC, FESC

Prof Associado de Cardiologia – FCM UERJ

Coordenador – Unidade Córdio-Intensiva - H. Pró-Cardíaco

Presidente – GEMCA/DCC/SBC

2019

Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

n = 10.026 fibrilação atrial + ATC
WOEST, PIONEER, AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS.

Figure 1. Network of 4 Antithrombotic Treatment Regimens

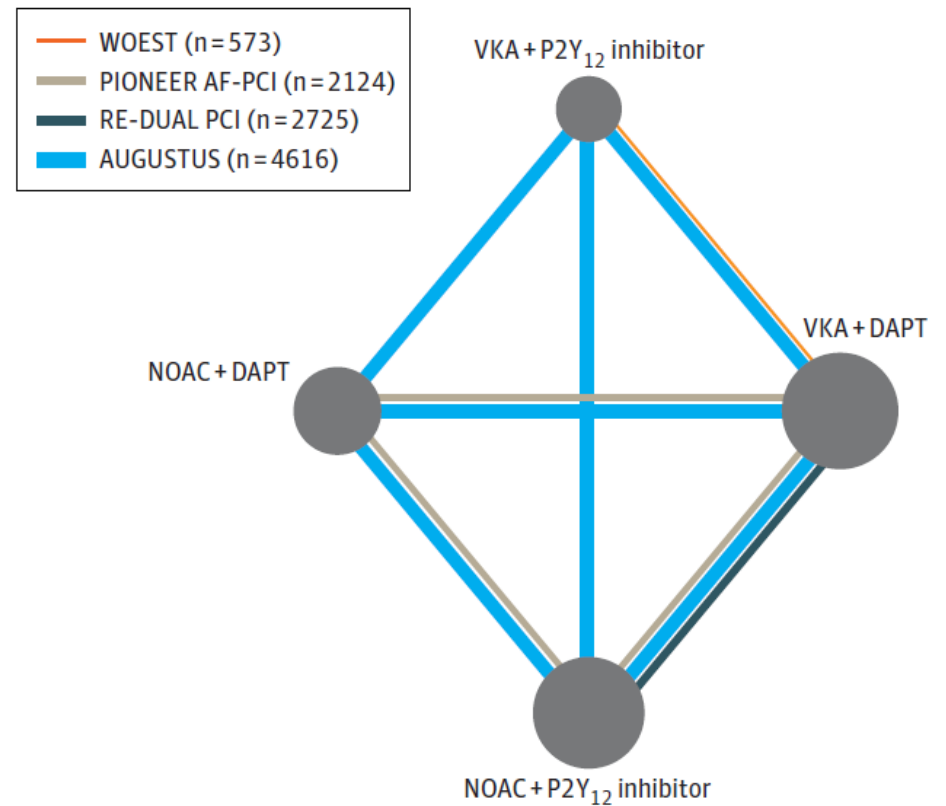
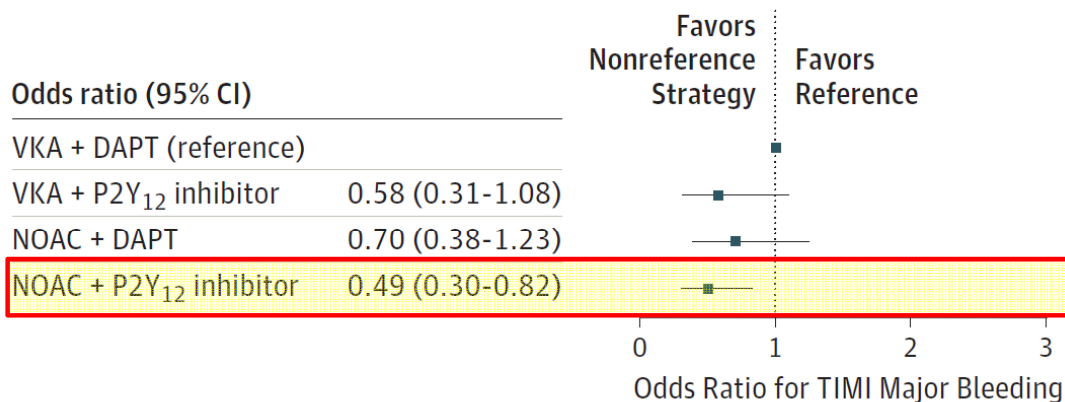
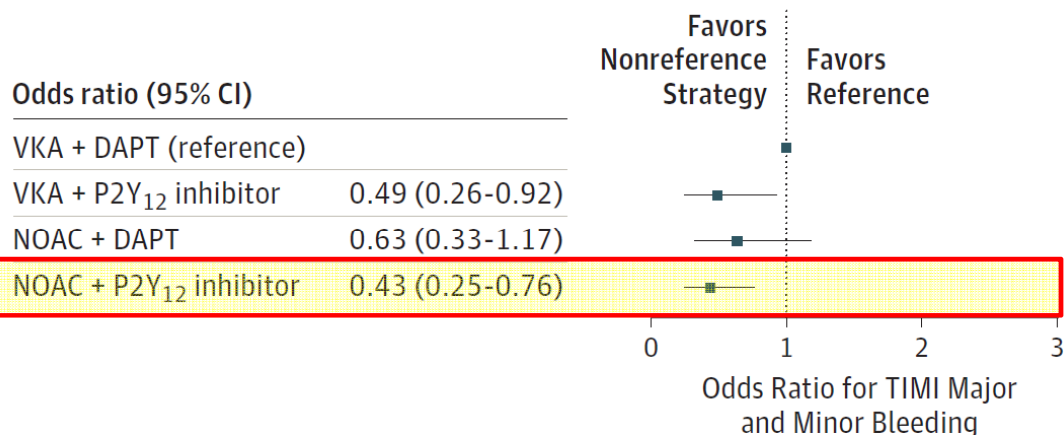


Figure 2. Forest Plots for Safety Outcomes

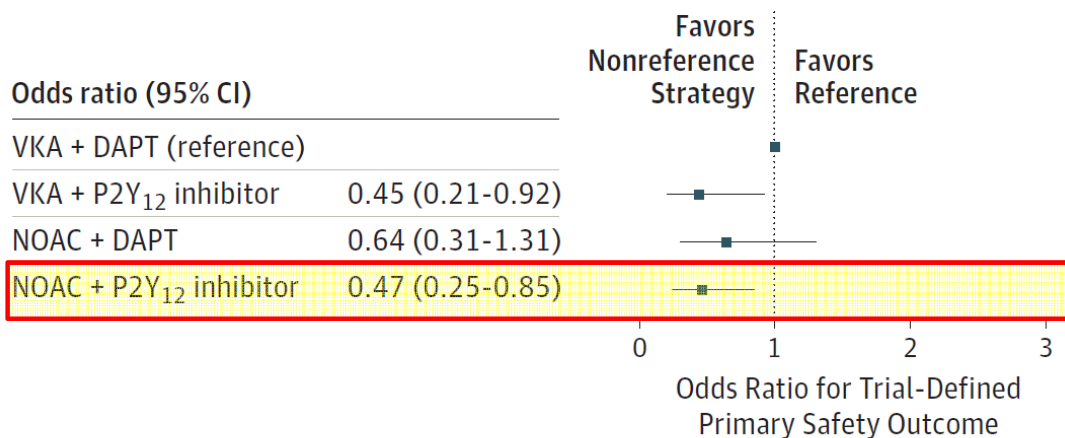
A TIMI major bleeding



B TIMI major and minor bleeding



C Trial-defined primary safety outcome



D Intracranial hemorrhage

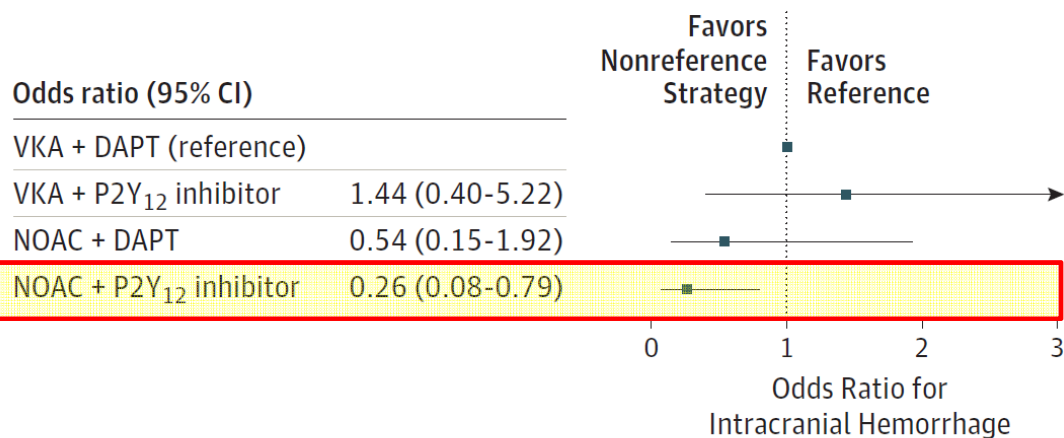
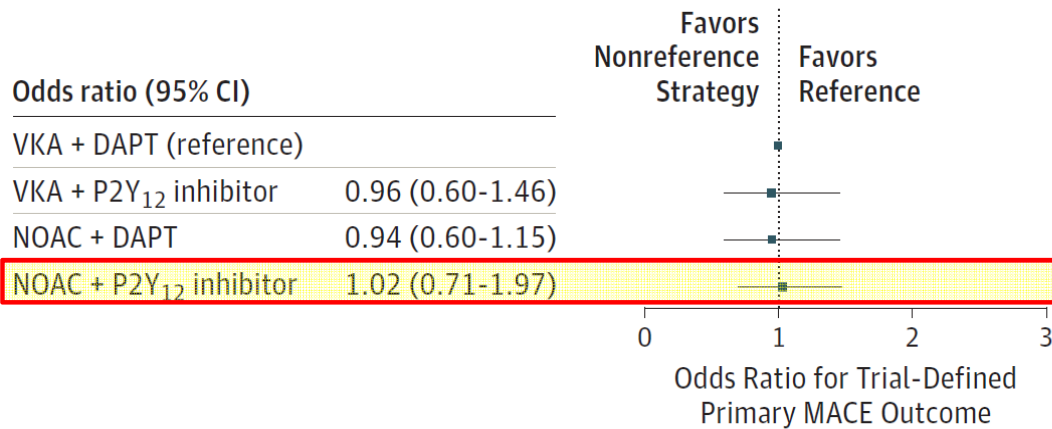
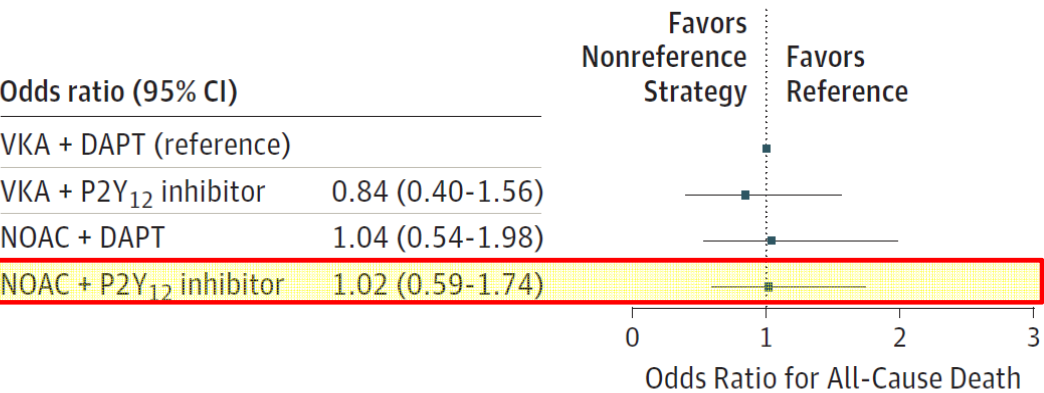


Figure 3. Forest Plots for Efficacy Outcomes

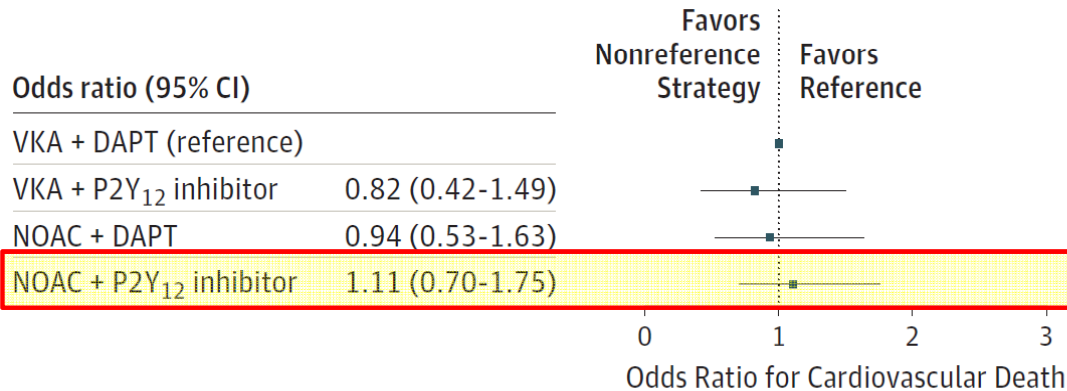
A Trial-defined primary MACE



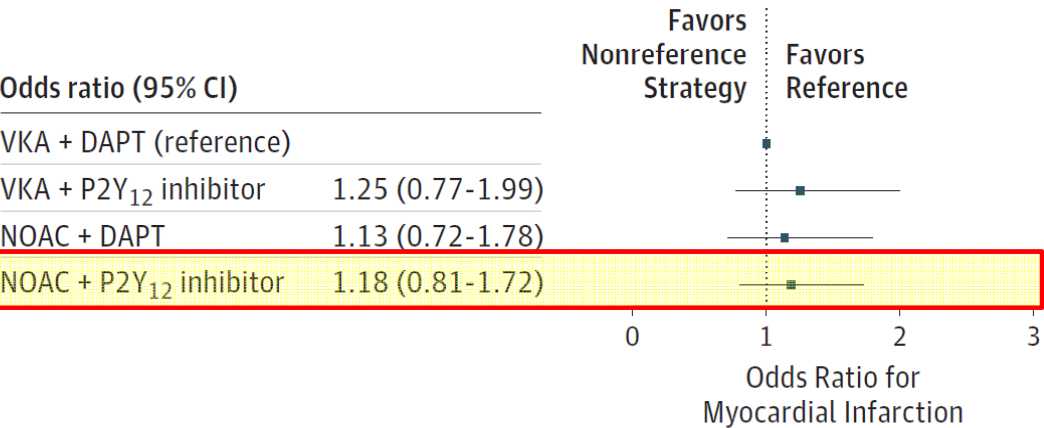
B All-cause death



C Cardiovascular death



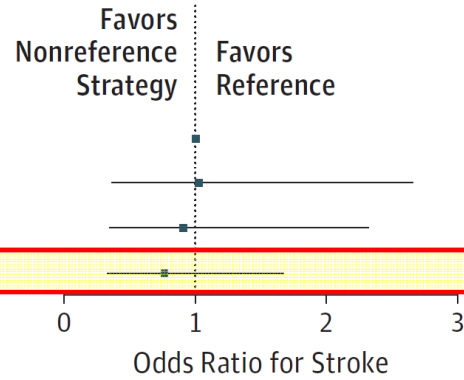
D Myocardial infarction



E Stroke

Odds ratio (95% CI)

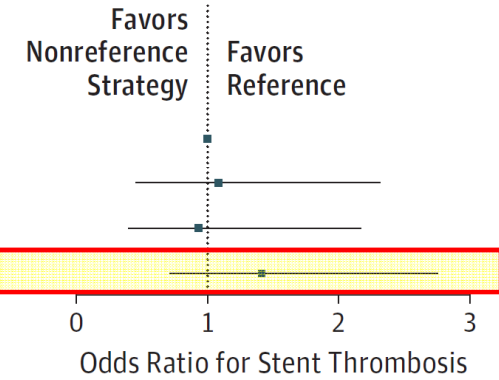
VKA + DAPT (reference)	
VKA + P2Y ₁₂ inhibitor	1.02 (0.36-2.65)
NOAC + DAPT	0.91 (0.35-2.32)
NOAC + P2Y ₁₂ inhibitor	0.77 (0.34-1.67)



F Stent thrombosis

Odds ratio (95% CI)

VKA + DAPT (reference)	
VKA + P2Y ₁₂ inhibitor	1.08 (0.46-2.31)
NOAC + DAPT	0.93 (0.40-2.17)
NOAC + P2Y ₁₂ inhibitor	1.41 (0.71-2.76)



G Hospitalization

Odds ratio (95% CI)

VKA + DAPT (reference)	
VKA + P2Y ₁₂ inhibitor	0.86 (0.57-1.23)
NOAC + DAPT	0.80 (0.55-1.13)
NOAC + P2Y ₁₂ inhibitor	0.80 (0.59-1.08)

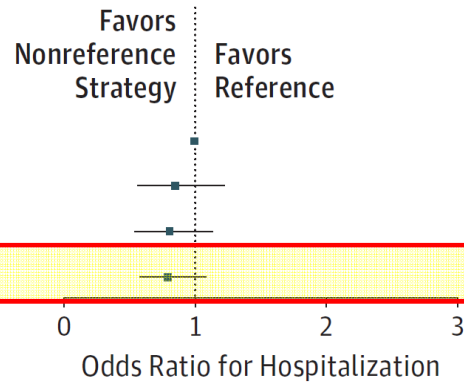
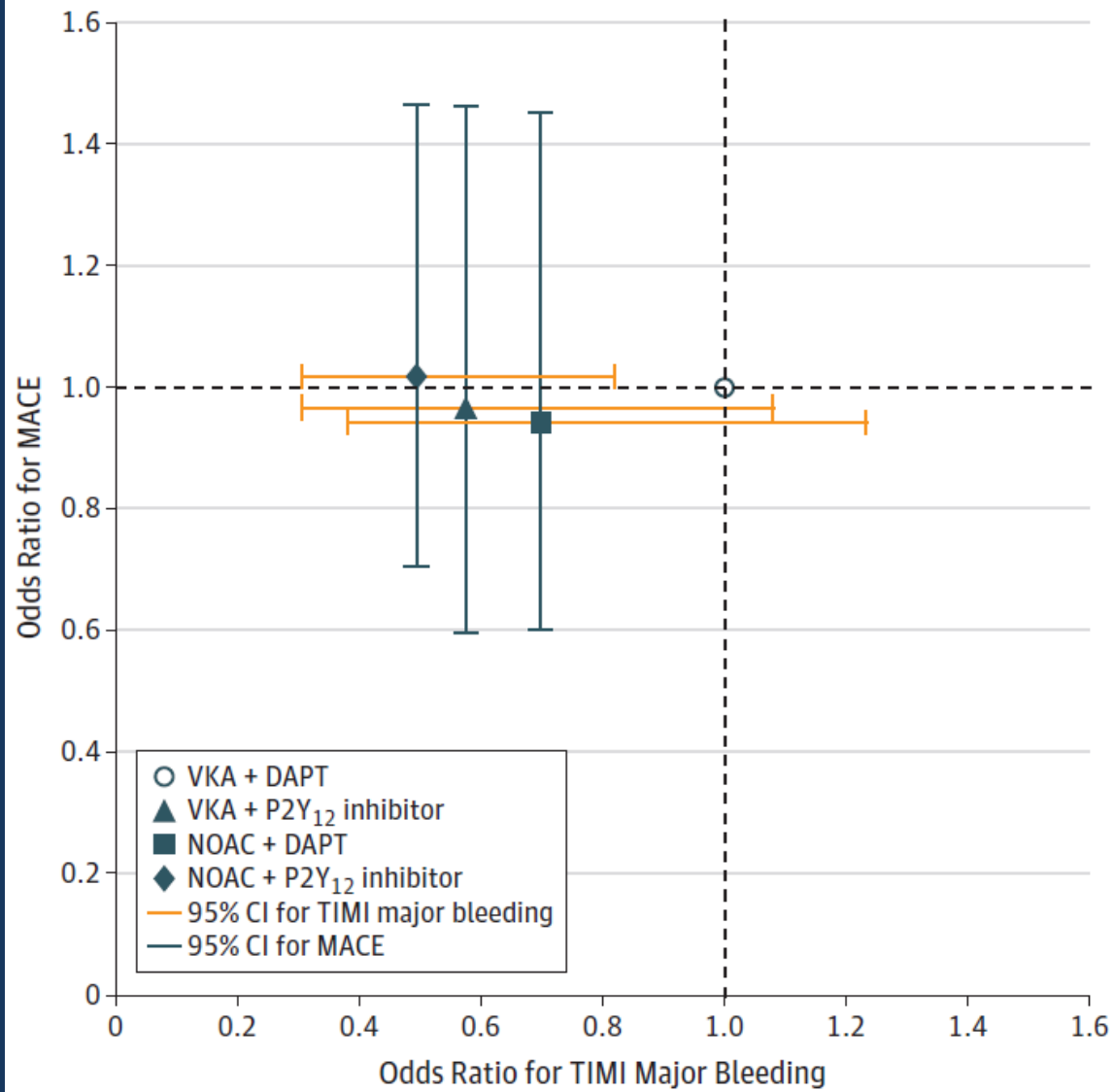


Figure 4. Odds Ratios for TIMI Major Bleeding and MACE





Xarelto[®]
rivaroxabana



Se é Bayer, é bom

Fibrilação Atrial: Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal

Roberto Esporcatte, FACC, FESC

Prof Associado de Cardiologia – FCM UERJ

Coordenador – Unidade Córdio-Intensiva - H. Pró-Cardíaco

Presidente – GEMCA/DCC/SBC

2019