
ANTICOAGULAÇÃO NA FIBRILAÇÃO ATRIAL

DALMO ANTONIO RIBEIRO MOREIRA¹, RICARDO GARBE HABIB²

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(3):09-20
RSCESP (72594)-2132

A complicação mais séria da fibrilação atrial é o tromboembolismo sistêmico e o acidente vascular cerebral, sem dúvida, a condição mais grave. Fatores inerentes ao próprio átrio (dilatação atrial, perda da função contrátil e lesão do endocárdio atrial), mas também alterações na coagulação sanguínea são as principais causas da trombose atrial. Doenças como a hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, síndromes clínicas como a insuficiência cardíaca, além da idade avançada (acima dos 75 anos) identificam os pacientes de maior risco para essa complicação tão grave. Essas informações fazem parte de um escore de risco para identificar pacientes mais propensos ao acidente vascular cerebral e utilizado na prática clínica para tornar menos empírica a indicação da anticoagulação preventiva. A varfarina, o anticoagulante mais antigo e regularmente prescrito para essa condição, trouxe um benefício extraordinário para os pacientes de alto risco, reduzindo as taxas de tromboembolismo em 64%. Entretanto, o tratamento com este fármaco traz alguns inconvenientes, como a necessidade de ajustes periódicos da dose, a determinação frequente do estado de anticoagulação (avaliação do INR), interação com alimentos e outros medicamentos que acabam desestimulando seu uso diário, com a consequente perda da aderência ao tratamento. Para contornar essa situação, a aspirina é muitas vezes prescrita; entretanto, seus efeitos e segurança, ao contrário do que se pensa, são apenas discretos. Nos últimos anos, os novos anticoagulantes, inibidores do fator XA (rivaroxabana e apixabana) e o bloqueador direto da trombina (dabigatran) vêm sendo utilizados para melhorar essa situação, com a função primordial de facilitar o tratamento e aumentar o grau de proteção aos pacientes pela maior aderência ao tratamento. As grandes vantagens desses agentes são eficácia terapêutica no mínimo similar ou superior à varfarina, menores taxas de sangramento intracraniano e sistêmico, além de rápido início de ação, o que garante uma pronta anticoagulação. A tendência atual, segundo as diretrizes nacionais e internacionais, é a substituição da varfarina pelos novos anticoagulantes para a proteção dos pacientes portadores de fibrilação atrial não valvar com maior risco para tromboembolismo sistêmico.

Descritores: acidente vascular cerebral, anticoagulantes, fibrilação atrial.

ANTICOAGULATION IN ATRIAL FIBRILLATION

The most serious complication of atrial fibrillation is systemic thromboembolism and stroke, undoubtedly the most severe condition. Factors inherent to the atrium (atrial dilatation, loss of contractile function and atrial endocardial injury) but also changes in blood coagulation are the main causes of atrial thrombosis. Diseases such as hypertension, *diabetes mellitus*, clinical syndromes such as heart failure in addition to advanced age (above 75 years) identify patients at higher risk for this serious complication. These data are part of a risk score to identify patients more likely to stroke and used in clinical practice to become less empirical the indication of preventive anticoagulation. Warfarin, the oldest and regularly prescribed anticoagulant for this condition, brought an extraordinary benefit for high-risk patients, reducing rates of thromboembolism in 64%. However, treatment with this drug has some drawbacks such as the need for periodic dose adjustments, frequent determination of the state of anticoagulation (INR evaluation), interaction with food and other drugs that end up discouraging its daily use, with consequent loss of adherence to treatment. To work around this situation aspirin is often prescribed but its effects and safety, contrary to popular belief, are only slight. In recent years the new anticoagulants, factor XA inhibitors (rivaroxaban and apixabana) and direct thrombin inhibitor (dabigatran) have been used to improve this situation, with the primary function to facilitate treatment and increase the degree of protection to patients by greater adherence to treatment. The great advantages of these agents are therapeutic efficacy at least similar to or greater than warfarin, lower rates of intracranial and systemic bleeding and the rapid onset of action, which ensures a prompt anticoagulation. The current trend according to national and international guidelines is the replacement of warfarin by those new anticoagulants for the protection of patients with non-valvular atrial fibrillation at high risk of systemic thromboembolism.

Descriptors: anticoagulants, atrial fibrillation, stroke.

¹ Chefe da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

² Médico Assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dalmo Antonio Ribeiro Moreira. Rua Sampaio Viana, nº 75/301. Paraíso. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 0404-000.

E-mail: dalmoantonio@gmail.com

A fibrilação atrial representa um desafio para o clínico e vários fatores colaboram para isso. O tratamento, às vezes controverso com relação ao restabelecimento ou não do ritmo sinusal e a sua manutenção, ou seja, obter-se a onda P no eletrocardiograma, parece fundamental em alguns casos, seja pelas cardioversões química ou elétrica ou até mesmo pela ablação com radiofrequência. Não há acordo entre as diferentes autoridades no assunto sobre a indicação dessa forma de tratar. Aliás, nas diretrizes sobre o tema, a grande maioria das evidências é do tipo C, ou seja, baseadas apenas em experiência pessoal. Em muitas ocasiões, os resultados dos diferentes estudos nesta área são controversos por uma série de razões, incluindo aí heterogeneidade de protocolo de conduta, inclusão de pacientes com diferentes tipos de fibrilação atrial, critérios de sucesso distintos, além de “armas” terapêuticas de efeitos controversos em algumas circunstâncias (como, por exemplo, a ablação com radiofrequência em fibrilação atrial de longa duração). Todos esses aspectos influenciam nos resultados, tornando-os controversos e confundindo o senso comum. Por outro lado, a fibrilação atrial acarreta complicações graves em pacientes de risco e, dentre estas, o tromboembolismo sistêmico, mais especificamente o acidente vascular cerebral, é a mais séria, com repercussões clínicas e sociais devastadoras. Para a prevenção desta complicação, não há controvérsias, não existem dúvidas, nem mesmo variações de conduta: a anticoagulação é o fator primordial. Muitos estudos demonstram que essa simples abordagem muda a história natural da doença e melhora a taxa de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes acometidos, com ou sem onda P no eletrocardiograma. Não desprezando a onda P, que às vezes é obtida por meio de técnicas sofisticadas e caras, o clínico deve-se valorizar o principal fator que realmente faz a diferença na fibrilação atrial, que é a prevenção do tromboembolismo sistêmico. No texto que se segue, serão abordados os principais assuntos relacionados com a anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial.

ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Com o aumento da longevidade da população, graças ao melhor controle dos fatores de risco cardiovascular, doenças próprias da idade avançada como a fibrilação atrial, doença coronariana e a insuficiência cardíaca têm a sua prevalência aumentada. Segundo dados da Seção de Tele-eletrocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, a prevalência da fibrilação atrial em indivíduos que procuram atendimento médico em postos de Saúde no Estado de São Paulo, é de 2,3%, com aumento progressivo em pacientes com idade acima de 60 anos¹. Estes dados são similares aos do estudo ATRIA, que documentou quadro similar tanto em homens quanto em mulheres².

Dados recentes apontam para um aumento significativo da prevalência da fibrilação atrial no mundo entre os anos de 1992 e 2012, tanto em homens como em mulheres, bem como o correspondente incremento da taxa de mortalidade neste período³. Assim, cada vez mais indivíduos idosos e portadores de fibrilação atrial serão achados frequentes em clínicas de cardiologia.

As principais complicações associadas à fibrilação atrial são a insuficiência cardíaca e o tromboembolismo sistêmico. Infelizmente, nesta última condição, o cérebro é a região mais afetada, em comparação com a taxa de embolia para membros e vísceras⁴. A situação anatômica dos vasos que saem do coração e o tamanho do êmbolo propiciam esta maior possibilidade de acometimento cerebral, particularmente para a artéria cerebral média⁵. Dentre as várias doenças relacionadas ao coração, a fibrilação atrial é a principal fonte cardioembólica, representando 45% em comparação com outros acometimentos cardíacos, como infarto do miocárdio e aneurismas ventriculares⁶.

Do ponto de vista epidemiológico, a maior prevalência da fibrilação atrial com a progressão da idade associa-se ao aumento da taxa de acidente vascular cerebral (AVC)⁷. Indivíduos com idade acima de 70 anos têm maior probabilidade de AVC secundariamente à fibrilação atrial em comparação com outras causas, como a hipertensão arterial. Isso tem implicações práticas importantes, indicando que, quando um idoso chega a uma sala de emergência com quadro de AVC, a investigação de causa cardiovascular se impõe, pois esta é uma condição que pode ser prevenida com medicação anticoagulante, evitando, assim, as recorrências.

No Brasil, a incidência de AVC está estimada em 86,6/100.000 habitantes (IC 95%: 80,5-93,0)⁸, sendo pouco menor do que a registrada na América Latina (135-151/100.000 habitantes)⁹. Dados do SUS indicam que as internações por AVC no Brasil corresponderam a 172.642 casos no ano de 2009, com uma taxa de mortalidade observada de 17%⁸. Estima-se que 85% dos casos de AVC sejam de origem isquêmica e 15% de origem hemorrágica. Cerca de 20% ou mais de casos de AVC isquêmico estão associados à fibrilação atrial, sendo, deste modo, a causa isolada mais importante desta complicação neurológica em nosso meio⁹.

FIBRILAÇÃO ATRIAL E A FORMAÇÃO DE TROMBOS

O tromboembolismo na fibrilação atrial é causado pelo deslocamento de trombos formados nos átrios, especificamente no apêndice atrial esquerdo. As causas de formação do trombo obedecem ao conceito elaborado por Vichow e compreendem: estase sanguínea (devido à ausência de contração atrial), lesões endocárdicas atriais causadas pelo fluxo turbulento e ao estado de hipercoagulabilidade relacionado à fibrilação atrial propriamente (Tabela 1)¹⁰.

Tabela 1. Causa de formação de trombos na fibrilação atrial¹⁰.

Estase sanguínea atrial
ausência de contração atrial
aumento da pressão atrial
dilatação atrial
fibrose atrial
ativação do sistema renina-angiotensina
Lesões endocárdicas atriais
fluxo tubulento atrial
fibrose atrial
hipertrofia do miócito
anormalidades da matriz extracelular
Estado de hipocoagulabilidade
hemocontração
aumento do hematócrito
Intensificação da cascata da coagulação
citocinas inflamatórias, inflamação
hiperatividade plaquetária
aumento de beta-tromboglobulinas

A estase sanguínea é facilitada pela dilatação atrial comum nesta arritmia, além da perda de contração atrial. Essas duas condições são facilitadas pela presença de fibrose atrial, cujos fatores desencadeantes são a própria dilatação atrial secundária ao aumento do volume atrial pelo acúmulo de sangue intracavitário e aumento da pressão intra-atrial. A fibrose teria como função, neste caso, conter a dilatação atrial para reduzir o estresse de parede. Entretanto, essa mesma fibrose dificulta a propagação do impulso elétrico pelo miócito, que tende a perpetuar a arritmia¹¹. A dilatação atrial ativa o sistema renina-angiotensina, que causa um estado de superregulação (*upregulation*) de fatores pró-fibróticos, como a angiotensina, além de facilitar a produção de caspases que favorecem à apoptose atrial^{10,11}.

Dilatação atrial e estase sanguínea, conjuntamente, favorecem à velocidade lenta de fluxo no apêndice atrial esquerdo, que precipita a formação dos trombos. O estado de hipercoagulação, próprio da fibrilação atrial, está associado aos níveis plasmáticos elevados de fibrinogênio, presença de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, além de níveis elevados de fibrinogênio e do hematócrito¹⁰. Assim, parece claro que a tendência à formação de trombos na fibrilação atrial é complexa e de causa multifatorial, o que faz supor que a arritmia apenas não seria a causa primária da formação dos trombos, mas, sim, um acelerador desta complicação em pacientes predispostos ou com outras doenças associadas. Um fator importante que dá subsídio a esta afirmação é

que pacientes sem fatores de risco para tromboembolismo (pacientes com escore CHADS₂ < 1, ver adiante) raramente têm AVC quando não têm fibrilação atrial^{12,13}. Por outro lado, pacientes que apresentam doenças associadas, como hipertensão arterial e diabetes, por exemplo, e têm fibrilação atrial, apresentam pior evolução clínica, maior risco de AVC e morte¹⁴.

PACIENTES DE RISCO PARA TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Estudos clínicos envolvendo o tratamento de pacientes com fibrilação atrial realizados na década de 90 e início dos anos 2000 demonstraram o perfil de pacientes mais propensos ao tromboembolismo, particularmente o AVC¹⁵⁻¹⁷. Foi observado que indivíduos com idade acima de 75 anos, com história de AVC, hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e insuficiência cardíaca tinham maior risco de AVC em comparação com aqueles sem estes fatores de risco.

Esses dados são utilizados na clínica para estabelecer critérios seguros de indicação de anticoagulação baseado no escore de risco conhecido como CHADS₂¹⁸. A sua composição inclui insuficiência cardíaca (C), hipertensão arterial (H), idade > 75 anos (A), diabetes (D) e história prévia de AVC (S de “*stroke*” da língua inglesa). Cada uma destas letras recebe um ponto, exceto história de AVC, que recebe dois pontos. Quando o escore de risco é igual ou maior que dois pontos, a anticoagulação está indicada. Na dependência da presença ou não de tais fatores de risco, a incidência de tromboembolismo cerebral varia entre 4% ao ano naqueles com escore de risco 2, aumentando para de 18% naqueles com CHADS₂ de 6. Por esta razão, a identificação precoce dos pacientes com maior probabilidade de serem acometidos é a etapa inicial fundamental para tornar o tratamento anticoagulante preventivo menos empírico, reduzindo, assim, o risco de complicação tromboembólica nessa população.

O escore CHA₂DS₂VASc, de implantação mais recente, incorpora mais algumas variáveis como idade acima de 64 anos (um ponto), sexo feminino (um ponto) e doença vascular periférica (um ponto) no perfil de risco¹⁹. Além disso, a idade acima de 75 anos torna-se mais valorizada como fator de risco importante, recebendo dois pontos, já que as informações a respeito dessa variável clínica indicam que a idade avançada, juntamente com história prévia de AVC, são as variáveis com maior poder de identificação de pacientes de risco¹⁹.

Na atualidade, este escore é o mais frequentemente empregado, devido ao seu maior poder de identificar pacientes de baixo risco e excluí-los da necessidade de anticoagulação²⁰. Assim, quando este escore é zero, o risco de AVC é praticamente nulo (ao contrário do escore

CHADS₂ que indica risco ainda de 2% quando a pontuação é zero). A anticoagulação estaria indicada quando este escore é maior ou igual a um ponto, de acordo com as diretrizes europeias atualmente vigentes²⁰.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

Antiagregantes plaquetários

É conhecido o fato de que a anticoagulação aumenta o risco de sangramento em pacientes idosos e, por esta razão, a aspirina vem sendo empregada na prática clínica para tratar essa classe de pacientes. A prescrição de aspirina em pacientes com fibrilação atrial é comum, pois acredita-se que seja segura (menor risco de sangramento) e eficaz (reduz AVC). Esta conduta, entretanto, é sujeita a muitas críticas. Em vários estudos realizados em décadas anteriores, a aspirina foi comparada com placebo ou foi utilizada isoladamente. Em uma meta-análise que incluiu 7 estudos, o uso isolado de aspirina foi associado à redução não significativa de 19% na incidência de AVC²¹ (IC 95% - entre 1% e 35%). Ao avaliar o efeito sobre AVC incapacitante, a aspirina reduziu essa taxa em 29% (IC 95% 6% a 53%). Quando se compararam todos os antiplaquetários com placebo, essa terapia reduziu em 22% a incidência de AVC (IC 95% 1% a 38%). As doses utilizadas na prática clínica variam de 75 a 100 mg por dia, que são suficientes para redução da agregação plaquetária. O estudo BAFTA (*the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study*) avaliou os resultados do tratamento de pacientes idosos com varfarina em comparação ao uso de aspirina na prevenção do AVC, visando analisar não somente a eficácia, mas também a segurança do tratamento²². A taxa de AVC foi menor no grupo que recebeu varfarina em comparação àqueles que tomaram aspirina (1,8% vs. 3,8%; $p = 0,003$); além disso, não houve diferença estatisticamente significativa no risco de hemorragias ou de sangramento intracraniano (1,4% vs. 1,6%; $p = \text{NS}$), indicando assim que, ao contrário da crença popular, a prescrição de aspirina não só não reduz AVC nessa faixa etária como, também, apresenta risco de sangramento similar à varfarina. Com relação à segurança ainda, um estudo japonês²³ demonstrou que o uso da aspirina esteve associado a aumento não significativo de sangramentos maiores quando comparado com grupo controle (1,6% vs. 0,4% ano). Parece, portanto, baseado nestes dados, que o benefício da aspirina para prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial é modesto e a segurança não difere em relação à varfarina.

No estudo Active A, que avaliou a utilização de clopidogrel associado à aspirina comparado com aspirina isoladamente, administrada a pacientes com contra-indicação

à varfarina, observou-se uma queda significativa da incidência de AVC no grupo com dupla antiagregação (2,4% vs. 3,3% ano, $p < 0,001$), mas à custa de um aumento da taxa de sangramento (2% vs. 1,3% ano, $p < 0,001$)²⁴. Desta maneira, para pacientes com CHA₂DS₂-VASc maior ou igual a 2 e que não podem tomar nenhum tipo de anticoagulante oral, a associação de aspirina e clopidogrel pode ser uma opção. Entretanto, para pacientes de baixo risco (escore CHA₂DS₂-VASc ≤ 1) essa associação deve ser evitada pelo maior risco de sangramento.

Antagonistas da vitamina K

Os antagonistas da vitamina K, varfarina ou femprocumona, têm sido os únicos anticoagulantes orais usados para a prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos há décadas, uma vez que estes medicamentos mostraram-se eficazes, segundo uma meta-análise, em reduzir significativamente o risco de AVC na ordem de 64% [IC 95% 49-74], com redução da mortalidade total de 26% [IC 95% = 3-43]²¹. Os pacientes que fazem uso desses fármacos necessitam ficar numa estreita faixa terapêutica de INR entre 2 e 3, pois os riscos de complicações embólicas e hemorrágicas existem quando estão abaixo ou acima deste intervalo²⁵.

Estudos epidemiológicos já demonstraram a redução anual significativa da taxa de AVC com o aumento da utilização da varfarina, fato este comprovado pelos mesmos pesquisadores em duas fases do estudo com 15 anos de evolução total (entre 1992 e 2002 e 1992 e 2007)^{26,27}. Esses achados comprovam o efeito benéfico deste fármaco em pacientes de risco.

Apesar deste grande sucesso terapêutico, a utilização da varfarina na prevenção do AVC tem alguns inconvenientes que tornam o tratamento pouco eficaz e até de alto risco para eventos hemorrágicos (Tabela 2). O principal problema é que para se certificar da eficácia terapêutica é necessária avaliação da taxa de anticoagulação por meio de determinações do INR, com todas as suas implicações. Além disso, alguns estudos demonstram que mesmo em pacientes tomando a medicação corretamente, a taxa de INR é mantida no intervalo terapêutico eficaz em apenas 1/3 dos casos²⁸.

Além disso, uma meta-análise demonstrou que a proporção de tempo fora da faixa terapêutica na prática clínica é de 43%²⁹. Dessa maneira, um grande número de pacientes com fibrilação atrial que deveria estar em uso de varfarina não está recebendo essa medicação ou está utilizando-a de maneira inadequada.

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Os novos anticoagulantes orais são uma alternativa eficaz aos inibidores da vitamina K. As principais vantagens são a não necessidade de monitorização da taxa do INR,

Tabela 2. Inconvenientes da utilização da varfarina na prática clínica²⁸.

Resposta imprevisível
Janela terapêutica estreita
Início de ação lento, meia vida longa
Monitoramento da taxa de anticoagulação (avaliação do INR)
Frequentes ajustes da dose
Interação com alimentos
Interação com outros medicamentos
Resistência à varfarina

não necessidade de ajustes de doses, não interação com alimentos ou com a maioria dos fármacos regularmente prescritos. Além destas, citam-se o rápido início de ação, garantindo uma pronta anticoagulação, e a meia vida mais curta, que facilita, por exemplo, a programação de intervenções cirúrgicas com menor risco de sangramento. De maneira semelhante ao que acontece com a varfarina, a falta de um antídoto em casos de hemorragia pode trazer alguma preocupação adicional, entretanto, o uso judicioso destes fármacos têm-se associado com taxas de sangramento similares ou até mais baixas que com a varfarina. Em todos os estudos com os novos anticoagulantes, o risco de hemorragia cerebral foi significativamente menor, indicando maior segurança destes agentes em comparação com a varfarina.

Nos últimos anos, a descoberta de fármacos bloqueadores da trombina ou do fator XA trouxe uma nova perspectiva para a terapêutica anticoagulante (Figura 1). Além dos benefícios já citados aliados à elevada eficácia e segurança, mudou o paradigma da anticoagulação, o que vem favorecendo maior aderência ao tratamento, beneficiando sem dúvida um número maior de pacientes. Três são os anticoagulantes de nova geração que terminaram a fase 3 de investigação e já foram lançados no mercado nacional: a dabigatrana, rivaroxabana e a apixabana. O primeiro inibidor competitivo direto da trombina, os dois últimos, bloqueadores do fator XA.

Dabigatrana

A dabigatrana foi avaliada num estudo comparativo com a varfarina (Re-Ly), envolvendo 18.113 pacientes, para prevenção de tromboembolismo sistêmico em portadores de fibrilação atrial paroxística ou permanente, com idade acima de 75 anos ou, com idade abaixo, mas com mais de um fator de risco associado, tal como: insuficiência cardíaca, diabetes, hipertensão arterial ou história de AVC. Os pacientes foram randomizados para receber varfarina em doses ajustadas de acordo com o RNI e, doses fixas de dabigatrana 110 mg e 150 mg duas vezes ao dia, de maneira randomizada. Foi um

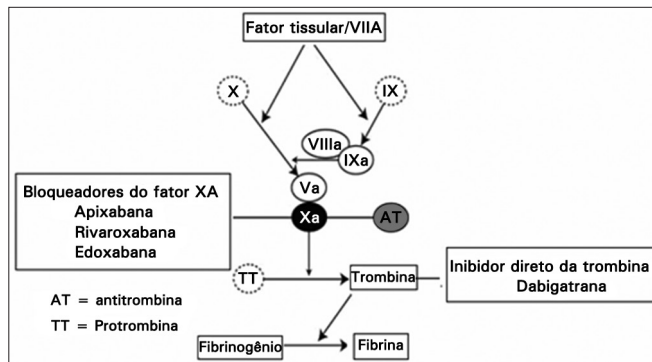


Figura 1. Esquema da cascata da anticoagulação e o local de ação dos novos anticoagulantes.

estudo aberto, baseado na intenção de tratar, com seguimento máximo de três anos. A média do escore de risco CHADS₂ da população avaliada foi de 2,2 e o tempo na faixa terapêutica para os pacientes que fizeram uso da varfarina foi de 64%. O estudo Re-Ly utilizou o critério de não inferioridade do novo anticoagulante em relação à varfarina, ou seja, que o novo agente tem eficácia e segurança no mínimo iguais a varfarina³⁰.

No estudo Re-Ly, a taxa anual de AVC ou embolia sistêmica foi de 1,71% para a varfarina e, 1,54% para a dabigatrana 100 mg (risco relativo 0,90; IC 95% 0,74-1,10) e 1,11% para dose de 150 mg (risco relativo 0,65; IC 95% 0,52-0,81). A taxa de AVC hemorrágico foi mais baixa com as duas doses da dabigatrana 150 mg (0,10%) e 110 mg (0,12%), comparada com a varfarina (0,38%) ($p < 0,001$ para ambas as doses). A taxa de sangramento maior foi de 3,57% com a varfarina, comparada a 2,8% com dabigatrana 110 mg ($p = 0,003$) e 3,22% com 150 mg ($p = 0,31$). Em outras palavras, a dose de 110 mg não foi inferior à varfarina na prevenção do tromboembolismo sistêmico, mas superior em termos de hemorragia, ao passo que com a dose de 150 mg houve superioridade nítida da dabigatrana na redução do tromboembolismo e taxa similar de hemorragia em comparação com a varfarina. A redução de risco relativo nas taxas de AVC, isquêmico e hemorrágico, além da mortalidade vascular e total, são apresentados na Tabela 3. Já os resultados da redução de risco relativo quanto às complicações hemorrágicas (segurança) são apresentados na Tabela 4.

Com relação aos efeitos colaterais, houve maior taxa de dispepsia no grupo que recebeu dabigatrana e aumento discreto no risco de sangramento gastrointestinal com a dose de 150 mg (Tabela 4)³⁰. Apesar de uma tendência maior de risco de infarto do miocárdio em pacientes em uso de dabigatrana (0,82% e 0,81%) em comparação com o grupo que recebeu varfarina (0,64% ao ano; $p = 0,09$ e 0,12), estes resultados não se confirmaram em análise posterior³¹.

Tabela 3. Eficácia dos novos anticoagulantes em comparação com a varfarina em relação ao AVC e/ou embolia sistêmica, além da taxa de mortalidade, observada nos três estudos de fase III.

	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE
	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban	Apixaban
Desfecho primário RRR, %	↓10*	↓35*	↓21*	↓21*
AVC hemorrágico RRR, %	↓69*	↓74*	↓41*	↓49*
AVC isquêmico/causa desconhecida RRR, %	↑11%	↓24*	↓6	↓8
Morte Cardiovascular RRR, %	↓10	↓15*	↓11	↓11
Todas as mortes RRR, %	↓9	↓12	↓15	↓11*

RRR: Redução de risco relativo; * $p < 0,05$.

Tabela 4. Segurança dos novos anticoagulantes em comparação com a varfarina em relação aos critérios de segurança.

	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE
	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban	Apixaban
Sangramento maior RRR, %	↓20*	↓7	↓4	↓31*
Sangramento intracraniano RRR, %	↓70*	↓59*	↓33*	↓58*
Sangramento fatal RRR, %	-	-	↓50*	↓39***
Sangramento potencialmente fatal RRR, %	↓33*	↓20*	-	-
Sangramento GI RRR, %	↑8	↑48	↑46**	↓11
Sangramento maior e não maior clinicamente relevante RRR, %	↓22*	↓9*	↓3	↓32*

RRR: Redução de risco relativo; * $p < 0,05$; ** Análise intenção de tratar modificada, significância estatística não relatada; # Comparação foi feita relatando a frequência de eventos não corrigida, já que a taxa de eventos anualizada não estava disponível.

Com estes achados, a dabigatrana nas doses avaliadas vem sendo utilizada como alternativa segura e eficaz para a prevenção de tromboembolismo sistêmico em pacientes com fibrilação atrial. A dose de 150 mg superior à varfarina e com taxa de sangramento semelhante e a de 110 mg com eficácia similar e menor taxa de sangramento. A dabigatrana 150 mg foi o único anticoagulante até o momento a apresentar superioridade na redução do AVC isquêmico em relação à varfarina.

Rivaxobana

O estudo ROCKET-AF³² avaliou os efeitos da rivaroxabana, um inibidor direto do fator XA na cascata de coagulação, na prevenção de tromboembolismo sistêmico em pacientes com fibrilação atrial e fatores de risco para tromboembolismo. Deve-se destacar que a média do escore de risco CHADS₂ para a população deste estudo foi 3,47, a maior dentre os outros estudos. Foi comparada a dose fixa de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia (dose de 15 mg para pacientes com *clearance* renal abaixo de 30-49 ml/min) com a dose ajustada de varfarina, de maneira duplo-cega e com critério de não inferioridade, como no estudo Re-Ly. Os resultados com relação à eficácia do fármaco na redução

dos desfechos primários são apresentados na Tabela 3. Os achados do estudo Rocket-AF estabelecem a não inferioridade da rivaroxabana em relação à varfarina. As taxas de sangramento maior foram similares em ambos os grupos (3,60% vs. 3,45%; risco relativo 1,04; 95% IC variou entre 0,96 e 1,11; $p = 0,442$), mas a de sangramento fatal e AVC hemorrágico foram menores com a rivaroxabana em comparação com a varfarina (0,26% vs. 0,44%; risco relativo 0,59; IC 95% 0,37-0,93; $p = 0,024$). Um dado interessante, a vida média da rivaroxabana (5 a 9 horas) é menor que a da dabigatrana (12 a 17 horas) e, no entanto, foi utilizada apenas uma vez ao dia, ao invés de duas vezes. A eficácia da rivaroxabana no estudo Rocket indica a provável não necessidade de um nível anticoagulante consistente para a prevenção da formação de trombos em pacientes com fibrilação atrial³³.

No que diz respeito à prevenção secundária, um estudo confirmou também nessa situação a não inferioridade da rivaroxabana em comparação a varfarina. Numa avaliação prospectiva de 7468 pacientes com história prévia de AVC (4907 pacientes) ou ataque isquêmico transitório (2561 pacientes) com escore CHADS₂ de 3,93, a taxa de recorrência de AVC no grupo que recebeu rivaroxabana

foi similar em comparação àqueles que tomaram varfarina (2,79% grupo rivaroxaban e 2,96% grupo varfarina - HR 0,94; IC 95% 0,77-1,16)³⁴. Segundo os autores, o estudo Rocket AF foi o que incluiu o maior número de pacientes com fibrilação atrial que realmente representam a prática clínica diária, não apenas pelo perfil de alto risco de acidente tromboembólico espelhado pelo escore CHADS₂ mais elevado, mas também por apresentar a maior população com história prévia de AVC em comparação com outros estudos.

Apixabana

A apixabana, um inibidor do fator de coagulação XA, foi recentemente avaliado em dois grandes estudos. O primeiro, estudo AVERROES (*The Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist*), comparou de forma duplo-cega a apixabana na dose de 5 mg duas vezes ao dia com a aspirina em 5599 pacientes com fibrilação atrial e com risco para AVC, mas que por alguma razão não poderiam fazer uso de varfarina³⁵. O estudo foi interrompido precocemente pela observação da clara redução de tromboembolismo sistêmico e AVC com a apixabana em comparação com a aspirina (1,6% vs. 3,7%; risco relativo 0,45; IC 95% 0,32-0,62), com taxas similares de hemorragia maiores (1,4% para a apixabana e 1,2% para a aspirina; risco relativo 1,13; IC 95% 0,74- 1,75). A taxa de óbito foi de 3,5% no grupo apixaban e de 4,4% no grupo que recebeu aspirina (risco relativo 0,79; IC 95% 0,62-1,02; $p < 0,07$). Estes achados confirmam o maior sucesso dos anticoagulantes em relação à aspirina na prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial.

No estudo ARISTOTLE³⁶, comparou-se a utilização de apixabam 5 mg duas vezes ao dia com varfarina para a prevenção de fenômenos tromboembólicos de 18.201 pacientes com fibrilação atrial não valvar e com pelo menos um fator de risco para fenômeno tromboembólico. O objetivo primário foi observar a ocorrência de AVC (hemorrágico e isquêmico) ou tromboembolismo sistêmico. O desfecho primário foi de menor ocorrência no grupo que recebeu apixabana em comparação com a varfarina (1,27% vs. 1,60% ao ano; $p < 0,001$ para não inferioridade e $p = 0,01$ para superioridade). Quanto à segurança, os sangramentos maiores também ocorreram em menor proporção no grupo da apixabana em comparação ao grupo de pacientes que fez uso de varfarina (2,13% vs. 3,09 ao ano; $p < 0,001$). A taxa de AVC hemorrágico foi de 0,24% para apixabana e 0,47% para a varfarina ($p < 0,001$). Os resultados de eficácia e segurança da apixabana podem ser observados nas Tabelas 3 e 4. A apixabana foi superior a varfarina no que diz respeito ao desfecho primário, particularmente pela maior redução do AVC hemorrágico. Não houve superioridade na redução do

AVC isquêmico. Por outro lado, a apixabana foi o agente que apresentou as menores taxas de sangramento maior e maior não clinicamente relevante.

Um aspecto da mais alta importância na utilização dos novos anticoagulantes é a necessidade de se avaliar o estado da função renal antes da sua prescrição, bem como a análise periódica após o uso continuado. Uma das principais causas de sangramento com estes novos agentes é a disfunção renal que favorece o acúmulo plasmático destes medicamentos, aumentando seus efeitos anticoagulantes. Este efeito é particularmente importante com a dabigatrana, que tem a maior dependência de excreção renal (85%) em comparação com a rivaroxabana (33%) e a apixabana (25%)³⁷. A determinação do *clearance* de creatinina, estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault, é a maneira mais prática para essa atividade³⁸. Os novos anticoagulantes não são recomendados quando o *clearance* é menor que 30 ml/min. Doses menores podem ser indicadas quando está entre 30 e 40 ml/min. Esta observação deve ser reenfatizada particularmente para os pacientes idosos, mais propensos ao uso do anticoagulante e também mais vulneráveis ao decréscimo da função renal.

RECOMENDAÇÕES AO USO DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Em pacientes com fibrilação atrial idiopática, com idade abaixo de 65 anos, ou seja, sem fatores de risco, não há indicação para terapia antitrombótica, já que o risco de complicações é muito baixo. Pacientes com escore CHA₂DS₂VASc > 1 devem ser anticoagulados, dando-se preferência na atualidade aos novos anticoagulantes pela sua eficácia e segurança em relação à varfarina (Tabela 5). Esta última seria reservada aos pacientes com fibrilação atrial de origem valvar, indivíduos com próteses metálicas, condições nas quais os novos anticoagulantes não devem ser empregados ou, então, se for preferência do paciente.

A indicação da terapia anticoagulante deve sempre ser pesada com relação ao risco de sangramento. Um escore de risco para hemorragia indicado na atualidade é o HAS-BLED. Este escore considera as seguintes variáveis na composição do risco de sangramento: hipertensão arterial (um ponto); disfunção hepática ou renal (um ponto); AVC prévio (um ponto); história de sangramento (um ponto); labilidade de INR (um ponto); idade acima de 75 anos (um ponto), diabetes (um ponto); consumo de álcool ou de anti-inflamatórios (um ponto). Quando a pontuação é maior que 3, deve-se ter cautela na prescrição do anticoagulante para se evitar complicações hemorrágicas⁴⁰.

A eficácia da varfarina e dos anticoagulantes já foi demonstrada em estudos robustos. Indiscutivelmente, estes agentes exercem um grande papel protetor em pacientes de alto risco para tromboembolismo sistêmico. Um fato

Tabela 5. Indicação de anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial, de acordo com os fatores de risco (escore CHA₂DS₂VASc)³⁹.

Categoria de risco	Escore CHA ₂ DS ₂ VASc	Terapia recomendada
Ausência de risco	0	Nada ou AAS 81-300 mg
1 fator de risco clinicamente relevantes não maiores	1	ACO ou AAS 81-300 mg
1 fator de risco maior ou ≤ 2 clinicamente relevantes não-maiores	≥ 2	ACO

Fator de risco maior: Idade > 75 anos; história prévia de AVC; Fator de risco não maior: Insuficiência cardíaca, diabetes, hipertensão, sexo feminino, doença vascular periférica, idade > 64anos e < 75 anos.

importante é que, para os mesmos exercerem suas ações, além de prescritos, os pacientes devem fazer uso para obter a proteção. A prescrição é sempre feita baseada nas informações disponíveis sobre estes agentes e a decisão da escolha fica por conta do médico, que julga a melhor opção para o seu paciente. Definitivamente, os novos anticoagulantes representam um grande passo na terapia preventiva da embolia sistêmica, principalmente pela elevada eficácia e segurança, facilidade de utilização, o que, sem dúvida, aumenta a aderência ao tratamento, uma das maiores críticas quando o paciente faz uso da varfarina. A aspirina, conforme descrito anteriormente, tem papel muito modesto na prevenção do AVC, além de não reduzir as taxas de hemorragia, crença comum na prática clínica, que reduz o ímpeto do médico em indicar o anticoagulante. Se a intenção é proteger o paciente e reduzir sangramento, o novo anticoagulante tem essa função.

A UTILIZAÇÃO DE ANTICOAGULANTES PARA REVERSÃO DE FIBRILAÇÃO ATRIAL

Para o restabelecimento de ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial com duração maior que 48 horas ou com tempo de duração desconhecido, é mandatória a anticoagulação. Se a opção for a varfarina, a taxa de INR deve estar entre 2 e 3 por, no mínimo, três semanas consecutivas antes da cardioversão, química ou elétrica. O racional para este período é o tempo de formação e organização do trombo no átrio. O que desloca do coração e ganha a circulação sistêmica é o trombo recém-formado. Utilizando-se o anticoagulante

por algumas semanas, impede-se a formação desses novos enquanto aguarda-se a resolução do trombo antigo pelo sistema fibrinolítico do paciente.

Após a cardioversão, a manutenção da anticoagulação deverá ser reavaliada individualmente de acordo com o escore CHA₂DS₂VASc e o risco de recorrência da arritmia. Quando essas duas variáveis caminham na mesma direção, a anticoagulação estará indicada por tempo indeterminado, mas definitivamente deverá ser implementada. Pacientes com escore de risco baixo poderão ficar sem o anticoagulante após 30 dias passados da cardioversão. Sugere-se aguardar um mês, pois este é o período em que há maior taxa de recorrência da fibrilação atrial.

Para a reversão da fibrilação atrial com duração superior a 48 horas ou de duração desconhecida, pode-se empregar os novos anticoagulantes, pois já existem informações que confirmam os resultados similares aos obtidos quando do uso da varfarina. Por esta razão, dabigatrana, rivaroxabana e apixabana podem ser prescritas e utilizadas também por um período de três semanas antes da cardioversão, química ou elétrica e a sua manutenção posterior avaliada de acordo com o risco de AVC e de recorrência da arritmia.

O ecocardiograma transesofágico pode ser empregado na avaliação dos pacientes antes da cardioversão, mas, sob nenhuma hipótese, o procedimento poderá ser realizado sem anticoagulação prévia caso nenhum trombo seja evidenciado. Isso porque a trombose atrial pode se formar poucos minutos após o restabelecimento do ritmo sinusal porque a contração atrial ainda não é efetiva. Nessa situação, particularmente em pacientes com escore CHA₂DS₂VASc elevado, o trombo pode se formar e migrar para a circulação sistêmica. A vantagem dos novos anticoagulantes nesses casos é que seu rápido início de ação pode favorecer a cardioversão mais precocemente quando não há evidência de trombos intra-atriais, diferentemente com a varfarina, cujo início de ação, além de ser mais longo, deverá ser segura e eficaz somente quando a taxa de INR for adequada. Isso pode demorar de uma a duas semanas seguramente.

Pacientes com escore CHA₂DS₂VASc > 2 não devem ser cardiovertidos, química ou eletricamente, quando a fibrilação atrial tiver duração menor que 48 horas. O escore de risco elevado indica alto risco de formação de trombos intra-atriais mesmo num prazo de duração tão curto, quanto 48 horas. Essa conduta pode ser preconizada apenas para pacientes de menor risco.

UTILIZAÇÃO DE ANTICOAGULAÇÃO ASSOCIADA À ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Não há dúvidas que, para pacientes com risco de AVC, a indicação do anticoagulante se impõe quando têm

fibrilação atrial. Pacientes que são submetidos à angioplastia e implante de *stent* ou têm síndrome coronária aguda, beneficiam-se de terapia antiplaquetária dupla. Por outro lado, se além da coronariopatia o paciente tiver fibrilação atrial, a necessidade de terapêutica tripla (anticoagulante e dois antiplaquetários) deve ser considerada, particularmente naqueles com escore CHA_2DS_2VASc elevado. Entretanto, essa associação tem potencial em elevar o risco de hemorragia³⁹. Por esta razão, o equilíbrio entre o escore CHA_2DS_2VASc (risco alto ou baixo de tromboembolismo) e HAS-BLED (risco alto ou baixo de sangramento) deve ser avaliado e a decisão tomada. Até o momento, não há nenhuma diretriz definitiva sobre a prática clínica envolvendo essa situação, particularmente com relação ao uso dos novos anticoagulantes e a conduta tem sido tomada baseada nas informações disponíveis na literatura⁴¹.

No caso do implante do *stent*, se possível, a escolha deve recair sobre o não farmacológico (metal), com objetivo de tornar a terapia antitrombótica segura. Nos pacientes com escore HAS-BLED > 3, num cenário eletivo, mantém-se a terapia anticoagulante juntamente com os antiplaquetários (aspirina e clopidogrel) por duas a quatro semanas. Em se tratando da síndrome coronariana aguda, após implante de *stent* de metal, a terapêutica tripla está indicada pelo período mínimo de 30 dias⁴². Nessas duas condições, opta-se por manter o anticoagulante com o clopidogrel após o período com terapia tripla. Se o escore HAS-BLED for < 3, a terapia tripla pode ser mantida pelo período 1 mês apenas após implante de *stent* de metal e, por três a seis meses nos casos de implante de *stent* farmacológico, incluindo aí a conduta nos casos de síndrome coronariana aguda. Deve-se suspender a aspirina, mantendo-se o clopidogrel posteriormente.

A utilização de *stent* revestido para os pacientes com fibrilação atrial e em uso de anticoagulante oral deve ser limitada para aqueles com indicações especiais, tais como: lesões longas, vasos finos, pacientes diabéticos, pois estes deverão usar terapia antitrombótica tripla por um período de tempo maior, sendo, no mínimo, de três meses para o sirolimos, everolimos e tacrolimos, e de seis meses para o paclitaxel. Após este período, a terapia dupla estaria indicada, incluindo anticoagulante com clopidogrel ou alternativamente aspirina de 75 a 100 mg. Nos pacientes que já estão anticoagulados com risco moderado de tromboembolismo, aconselha-se a não interromper a anticoagulação durante o procedimento percutâneo, mantendo o INR de 2 a 3 e utilizando acesso radial³⁸.

Após a publicação da diretriz, dois novos estudos foram publicados abordando este tema. Um registro dinamarquês⁴³ avaliou 11.480 pacientes com fibrilação atrial e que apresentaram infarto do miocárdio ou

submeteram-se à intervenção percutânea coronária. Foi avaliado, nessa população, o risco de sangramento de acordo com esquema antitrombótico, triplo (antagonista da vitamina K associado à aspirina e clopidogrel), em comparação à dupla, incluindo antagonista de vitamina K associado com um antiplaquetário e, em comparação com utilização de somente dois antiplaquetários (aspirina e clopidogrel). Foi observado alto risco de sangramento para o esquema triplo logo no início da terapia. Foram observados 22,6, 20,3 e 14,3 sangramentos para 100 pacientes/ano, respectivamente. Com 90 dias e com 90 a 360 dias do tratamento, comparando-se a terapia tripla com a dupla (antagonista da vitamina K e antiplaquetário), a terapia tripla foi associada a maior número de sangramentos. O risco de eventos trombóticos, entretanto, não foi diferente entre estas duas formas de tratamento. Desta maneira, o estudo conclui que a terapia tripla esteve associada a elevado risco de sangramento logo no início de sua utilização (30 dias), não havendo a maior segurança inicial com a utilização de terapia tripla observada em estudos prévios.

Um estudo prospectivo⁴⁴ avaliou 573 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea em uso de anticoagulantes, nos quais em 279 pacientes associou-se clopidogrel (terapia dupla) e, em 284 pacientes, aspirina e clopidogrel foram associados ao anticoagulante (terapia tripla). Com tempo de seguimento médio de 365 dias, a taxa de sangramento total foi de 19,4% para o grupo com terapia dupla e de 44,4% para os pacientes com terapia tripla ($p < 0,0001$); 3,9% dos pacientes com terapia dupla necessitaram de pelo menos uma transfusão sanguínea em comparação com 9,5% no grupo terapia tripla ($p < 0,011$). Como objetivo secundário, o estudo avaliou a composição de óbito, infarto do miocárdio, revascularização de lesão-alvo e trombose de *stent*. Os resultados demonstraram que o desfecho foi observado em 11,1% para os pacientes com terapia dupla e em 17,6% para os pacientes com terapia tripla ($p = NS$). Neste estudo, cerca de 65% dos pacientes receberam *stents* farmacológicos e 69% dos pacientes tinham fibrilação atrial. Concluiu-se que a associação de anticoagulação ao clopidogrel, quando comparada com terapia tripla, apresentou menor taxa de sangramentos, sem aumento no índice de eventos trombóticos. Desta maneira, estes resultados indicam que o uso de anticoagulação com antagonista da vitamina K associado a um antiagregante plaquetário poderá, talvez, ser uma alternativa segura para pacientes com fibrilação atrial e doença coronária aguda ou submetidos à intervenção percutânea coronária. Segundo consenso europeu recentemente realizado, as orientações para utilização de anticoagulante oral associado ou não a terapia antiplaquetária (terapia tripla ou dupla), podem ser encontradas na figura 2⁴⁵.

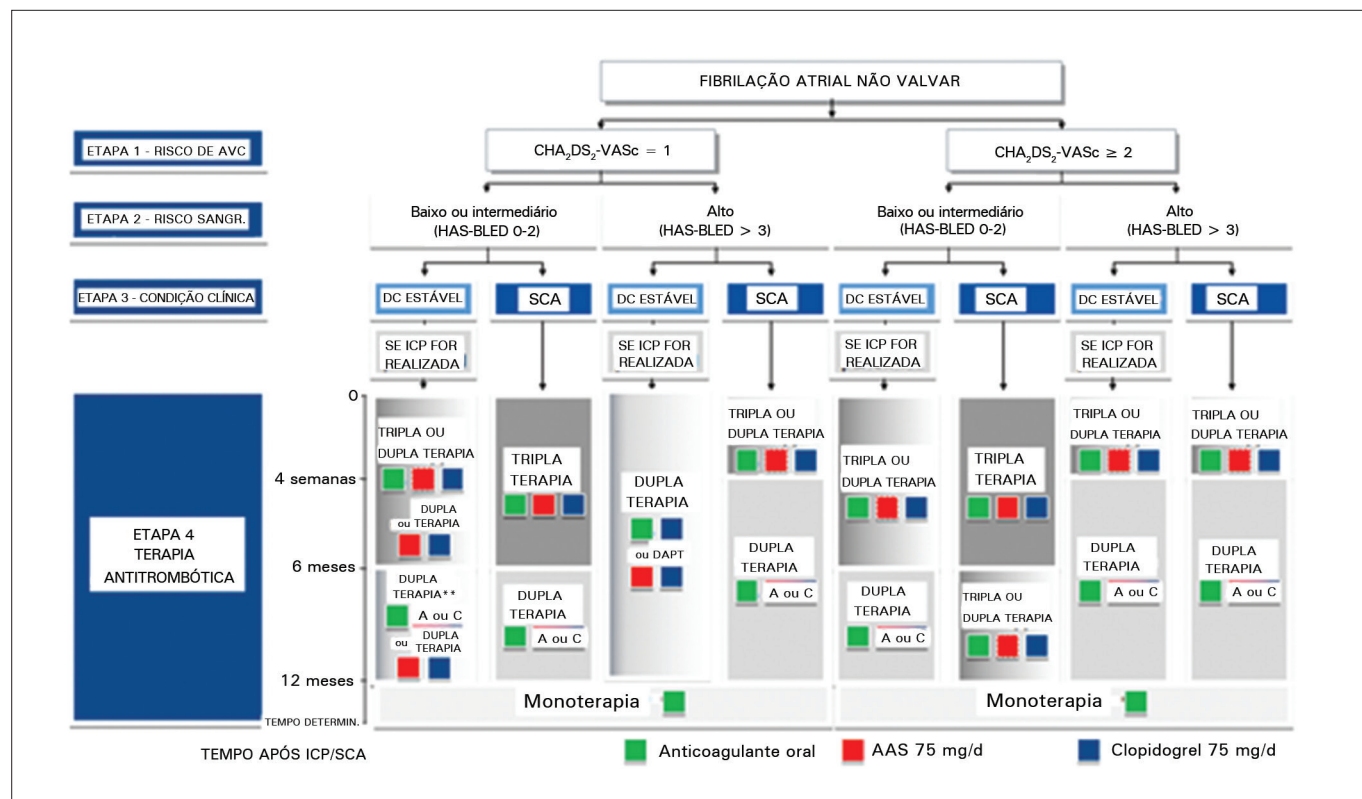


Figura 2. Indicação atual para a prescrição de anticoagulante oral em pacientes com doença coronariana (DC) estável ou síndrome coronária aguda (SCA). A partir do diagnóstico da fibrilação atrial, na etapa 1 considera-se o risco baixo ($CHA_2DS_2VASc = 1$) ou alto ($CHA_2DS_2VASc \geq 2$) de tromboembolismo sistêmico. A seguir, na etapa 2, leva-se em consideração o risco, baixo (HASBLED 0-2) ou alto (HASBLED > 3) de sangramento. Na etapa 3, a condição clínica, definida por doença coronária estável ou síndrome coronária aguda é estabelecida. Na doença coronária estável a intervenção coronária percutânea (ICP) pode ou não ser realizada. A tripla terapia inclui a prescrição do anticoagulante associado a aspirina e clopidogrel. A dupla terapia inclui o anticoagulante associado a aspirina ou clopidogrel ou, a aspirina associada ao clopidogrel. Observe que, na etapa 4, o tempo de utilização de cada forma de tratar baseia-se no intervalo após a realização da intervenção coronária percutânea ou o diagnóstico da síndrome coronária aguda (variando entre 4 semanas e 12 meses). Modificado de Lip GH et al. 2014)⁴⁵.

REFERÊNCIAS

- Moreira DAR, Franca F, Habib R, Andalaft R, Pinto VC, Iervolino R, et al. Fibrilação atrial e risco de AVC em pacientes atendidos em postos de saúde no Estado de São Paulo: importância da tele-eletrocardiografia. RELAMPA. 2011;24(4):312.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285(18):2370-5. PMID: 11343485 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129(8):837-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- Roy D, Marchand E, Gagné P, Chabot M, Cartier R. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. Am Heart J. 1986;112(5):1039-43. PMID: 3776800 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90318-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(86)90318-2)
- Carr IA, Nemoto N, Schwartz RS, Shadden SC. Size-dependent predilections of cardiogenic embolic transport. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;305(5):H732-9.
- Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol. 1986;43(1):71-84. PMID: 3510609
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22(8):983-8. PMID: 1866765 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
- Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Brasília; 2010 [Acesso 12 maio 2014]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
- Abe ILM. Prevalência de acidente vascular cerebral em área de exclusão social na cidade de São Paulo, Brasil: utilizando questionário validado para sintomas. [Tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2010.
- Watson T, Shantsila E, Lyp GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet. 2009;373(9658):155-66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4)
- Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2008;51(8):802-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.064>
- Mitchell LB, Southern DA, Galbraith D, Ghali WA, Knudtson M, Wilton SB; for the APPROACH investigators. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores. Heart. 2014;23. pii heartjnl-2013-305303. [Epub ahead of print] PMID: 24860007
- Welles CC, Whooley MA, Na B, Ganz P, Schiller NB, Turakhia MP. The CHADS2 score predicts ischemic stroke in the absence of atrial fibrillation among subjects with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. Am Heart J. 2011;162(3):555-61. PMID: 21884876 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.05.023>

14. Crandall MA, Horne BD, Day JD, Anderson JL, Muhlestein JB, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation significantly increases total mortality and stroke risk beyond that conveyed by the CHADS2 risk factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(8):981-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02427.x>
15. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 2003;290(8):1049-56. PMID: 12941677 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.8.1049>
16. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1449-57. PMID: 8018000 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1994.00420130036007>
17. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1449-57. PMID: 8018000 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1994.00420130036007>
18. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864-70. PMID: 11401607 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>
19. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72. PMID: 19762550 DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1584>
20. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47.
21. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
22. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roaloe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al.; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9586):493-503. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61233-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61233-1)
23. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al.; Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke.* 2006;37(2):447-51. PMID: 16385088 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000198839.61112.ee>
24. ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(20):2066-78. PMID: 19336502 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0901301>
25. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation?: the ATRIA study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(4):297-304. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.830232>
26. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general Medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke.* 2006;37(8):1969-74. PMID: 16809573 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000230607.07928.17>
27. Shroff GR, Solid GA, Herzog CA. Temporal trends in ischemic stroke and anticoagulation therapy among Medicare patients with atrial fibrillation: a 15-year perspective (1992-2007). *JAMA Intern Med.* 2013;173(2):159-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.1579>
28. Shameem R, Ansell J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26(2):103-14.
29. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med.* 2000;160(7):967-73. PMID: 10761962 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.7.967>
30. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
31. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation.* 2012;125(5):669-76. PMID: 22215856 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970>
32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. PMID: 21830957 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
33. Stewart RW. Clinical trials of direct thrombin and factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(4):294-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283477db>
34. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al.; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):315-22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70042-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X)
35. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. PMID: 21870978 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
37. Yadlapati A, Groh C, Passman R. Safety of short-term use of dabigatran or rivaroxaban for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):1362-3. PMID: 24576547 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.044>
38. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013;34(27):2094-106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh134>
39. Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3 Supl. 3):1-93.
40. Andrade JG, Deyell MW, Khoo K, Lee M, Humphries K, Cairns JA. Risk of bleeding on triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention/stenting: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2013;29(2):204-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.012>
41. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al.; Coordinating Committee. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(16):1413-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.008>
42. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al.; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary-a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2010;31(11):1311-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq117>

43. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185-93. PMID: 22869839 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967>
44. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al.; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15. PMID: 23415013 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
45. Task Force Members, Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014. pii: ehu298. [Epub ahead of print] DOI:10.1093/eurheartj/ehu298 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu298>