

ESCORES DE RISCO DE TROMBOEMBOLISMO E SANGRAMENTO EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

*RISK SCORES FOR THROMBOEMBOLISM AND BLEEDING
IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION*

RESUMO

O uso de anticoagulantes tem papel essencial na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial (FA). Entretanto, esse tratamento pode ter consequências graves, como eventos hemorrágicos. Por este motivo, é importante classificar os pacientes quanto ao risco de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica e identificar aqueles para os quais a terapia anticoagulante está indicada para prevenção desses eventos, assim como evitar o uso desse tratamento em pacientes de baixo risco. Os escores de risco de eventos tromboembólicos para pacientes com FA mais utilizados na prática clínica são CHADS₂ e o CHA₂DS₂VASc, que apresentam um valor de estatística C entre 0,6 e 0,7, o que representa performance razoável. Para prever o risco de eventos hemorrágicos, estão disponíveis os escores HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, ATRIA e ORBIT, com estatística C em torno de 0,6, ou seja, capacidade preditora modesta. Os escores usados para pacientes com FA são razoáveis na predição de risco de eventos isquêmicos e hemorrágicos, no entanto seu papel quanto à capacidade de guiar o tratamento é limitado. Os registros de prática clínica têm demonstrado que os pacientes com maior risco de AVC são os que recebem anticoagulante com menos frequência, o que configura um “paradoxo” de tratamento. Novos escores, que incluem fatores clínicos e biomarcadores e que já têm validação externa, deverão ajudar a comunidade médica nas decisões terapêuticas, fornecendo informações úteis adicionais para se atingir o maior benefício líquido: máxima redução de eventos isquêmicos à custa do menor risco de sangramento ao promover a anticoagulação em pacientes com FA.

Descritores: Anticoagulante; Fibrilação atrial; Hemorragia; Tromboembolia.

ABSTRACT

Anticoagulation therapy plays an essential role in preventing thromboembolic events in patients with atrial fibrillation (AF). However, this treatment can have severe consequences, such as hemorrhagic events. For this reason, it is important to classify patients according to their risk of stroke and systemic embolism, and to identify those patients for whom anticoagulation therapy is indicated, in order to prevent these events and avoid the use of this treatment in low-risk patients. The risks scores of thromboembolic events for patients with AF that are most used in clinical practice are CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc, which present C-statistics values of between 0.6 to 0.7, representing reasonable performance. To predict the risk of hemorrhagic events, the HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, ATRIA and ORBIT scores are available, with C-statistics of around 0.6, i.e. modest predicting capacity. The scores used for patients with AF are reasonable in predicting the risk of ischemic and bleeding events, but their role in terms of their capacity to guide the treatment is limited. Registries of clinical practice have shown that patients at higher risk for stroke are those that received anticoagulants with less frequency, leading to what is known as a treatment “paradox”. New scores, which include clinical factors and biomarkers and have external validation, should help the medical community in the therapeutic decision-making process, providing useful additional information in order to achieve better net benefit: maximum reduction of ischemic events, with a lower risk of bleeding, while promoting anticoagulation in patients with AF.

Descriptors: Anticoagulations; Atrial fibrillation; Hemorrhage; Thromboembolism.

Patrícia Oliveira
Guimarães^{1,2}
Renato Delascio Lopes^{1,2}

1. Duke Clinical Research Institute,
Duke Health, Durham, Carolina do
Norte, EUA.
2. Brazilian Clinical Research Institute,
São Paulo, Brasil.

Correspondência:
Renato D. Lopes.
Duke Clinical Research Institute,
Duke Health, Durham, Carolina do
Norte, Estados Unidos, 27705.
renato.lopes@duke.edu.

Recebido em 30/05/2017,
Aceito em 22/06/2017

INTRODUÇÃO

A complicação com maior relevância clínica da fibrilação atrial (FA) é o acidente vascular cerebral (AVC) de mecanismo isquêmico cardioembólico.¹ Apesar dos atuais escores de risco usados para pacientes com FA serem razoavelmente bons na predição do risco de eventos, o que é de mais valia em um escore de risco é a capacidade de guiar o tratamento. Infelizmente, conforme iremos ver a seguir, tais ferramentas não desempenham um bom papel neste sentido. Nos pacientes com FA não-valvar (ou seja, sem estenose mitral moderada/importante ou prótese valvar), diversos escores são utilizados para estimar o risco de eventos tromboembólicos, em particular o AVC, e o risco de sangramento com a anticoagulação oral.

Uma forma de avaliar a capacidade de um modelo em discriminar os pacientes que apresentarão um desfecho clínico no futuro e aqueles que permanecerão livres do desfecho é pela estatística C (ou área sob a curva).^{2,3} A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) representa uma maneira de se comparar testes ou escores. O eixo X é composto pela taxa de falso positivos (1-especificidade) e o eixo Y pela taxa de positivos verdadeiros (sensibilidade). A área sob a curva determina a acurácia do escore. Por exemplo, um valor de estatística C de 0,5 indica 50% de probabilidade de um paciente que terá o desfecho ter um escore de risco mais elevado do que um paciente que não terá o desfecho (ou seja, seria como jogar no cara ou coroa para prever se o paciente terá o evento). Na curva ROC, essa situação seria vista como uma linha diagonal. Um valor de 1,0 indica um poder de discriminação perfeito, em que todos que apresentarão o desfecho terão escore de risco maior do que os que não apresentarão tal desfecho, o que seria visto na curva ROC como uma linha bem próxima ao canto superior esquerdo. A maioria dos escores para predição de risco de eventos tromboembólicos em pacientes com FA apresenta um valor de estatística C entre 0,6 e 0,7 nas coortes que originaram tais modelos, o que representa uma performance razoável. Já os escores de risco de sangramento nessa população apresentam em torno de 0,6 de estatística C, ou seja, uma capacidade preditora modesta.

Escore de risco para predição de eventos tromboembólicos

Abaixo seguem os quatro escores para predição de risco de eventos tromboembólicos em pacientes com FA, que foram validados e incorporados à prática clínica nas últimas décadas:

AFI⁴

Idade >65 anos, história de ataque isquêmico transitório (AIT) ou AVC, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica.
* Na ausência destes fatores acima, risco anual de AVC <1%.

SPAF⁵

Mulher >75 anos, história de AIT ou AVC, disfunção sistólica, pressão arterial sistólica >160 mmHg.

* Qualquer um dos critérios presentes classificaria o paciente em alto risco.

CHADS₂⁶

Insuficiência cardíaca, hipertensão, idade ≥75 anos, diabetes *mellitus*, história de AIT ou AVC ou evento embólico.

* História de AIT ou AVC ou evento embólico valem 2 pontos, enquanto os outros critérios valem 1 ponto. Um escore ≥ 2 define o paciente como alto risco.

CHA₂DS₂VASc

Um escore >=2 classifica o paciente do sexo masculino como alto risco e um escore >=3 classifica o paciente do sexo feminino como alto risco. (Tabela 1)

O escore CHADS₂

O escore de CHADS₂ foi publicado em 2001, tem fácil aplicação na prática clínica e mostrou-se ser uma boa ferramenta para a predição do risco de AVC em pacientes com FA de origem não-reumática.⁷ No estudo que originou o escore verificou-se que a cada critério a mais que o paciente apresentava, a taxa de AVC por 100 pacientes-ano aumentava na ordem de 1,5. Pacientes com escore CHADS₂ de zero ponto apresentaram uma taxa de AVC de 1,9 por 100 pacientes-ano, enquanto aqueles com escore de 6 pontos apresentaram uma taxa de AVC de 18,2 por 100 pacientes-ano. Constatou-se que o escore CHADS₂ apresentava uma boa acurácia para a predição de risco de AVC nessa população (estatística C de 0,82), melhor que os escores vigentes na época (escore AFI com estatística C de 0,68 e escore SPAF com estatística C de 0,74). Após esses resultados, as diretrizes iniciaram a recomendação do uso de anticoagulantes para pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos (≥ 2 fatores de risco no CHADS₂), assim como a opção entre o uso de anticoagulantes ou aspirina para pacientes com risco moderado (apenas 1 fator de risco no escore).⁸

A necessidade de aprimorar o escore CHADS₂ surgiu devido a algumas preocupações. O CHADS₂ classifica uma grande parte dos pacientes com FA como risco moderado e uma parte destes poderia ser, na verdade, de baixo risco, sendo exposto aos riscos da terapia anticoagulante sem comprovado benefício clínico.⁹ Além disso, alguns importantes fatores de risco para eventos tromboembólicos não são contemplados nesse escore, dentre eles, o sexo feminino.

O escore CHA₂DS₂VASc

Em 2010, uma nova ferramenta de classificação denominada CHA₂DS₂VASc (Tabela 1) foi publicada adicionando outros fatores de risco ao escore CHADS₂.¹⁰ Pacientes com idade >=75 anos recebem 2 pontos e pacientes com idade entre 65 e 74 anos recebem 1 ponto, assim como pacientes com doença vascular e do sexo feminino (novos critérios de

Tabela 1. Variáveis do escore de risco CHA₂DS₂VASc.

CHA ₂ DS ₂ VASc.	Pontos
C = <i>Chronic heart failure</i> (Insuficiência cardíaca)	1
H = <i>Hypertension</i> (Hipertensão)	1
A = <i>Age</i> (Idade maior ou igual a 75 anos)	2
D = <i>Diabetes</i> (Diabetes)	1
S = <i>Stroke</i> (AVC ou AIT prévio)	2
V = <i>Vascular disease</i> (Doença vascular)	1
A = <i>Age</i> (Idade entre 65 e 74 anos)	1
Sc = <i>Sex category</i> (sexo feminino)	1

Se o paciente não apresentar nenhum fator de risco, então o mesmo é classificado como baixo risco. Pacientes do sexo masculino com 1 ponto ou do sexo feminino com 2 pontos são classificados como risco moderado. Pacientes do sexo masculino com ≥ 2 pontos ou do sexo feminino com ≥ 3 pontos são classificados como risco alto. AVC = Acidente vascular cerebral. AIT = ataque isquêmico transitório.

risco adicionados). Esse método de estimar risco aprimorou identificação de indivíduos de verdadeiro baixo risco, os quais não necessitariam de terapia anticoagulante (escore de zero ponto). A anticoagulação deve ser considerada para pacientes de risco moderado (sexo masculino com escore de 1 ponto e sexo feminino com escore de 2 pontos), a depender do risco de sangramento e preferência do indivíduo. Já aqueles com risco alto (sexo masculino com escore ≥ 2 pontos e sexo feminino com escore ≥ 3 pontos), a terapia anticoagulante está indicada devido ao benefício clínico comprovado na prevenção de eventos tromboembólicos. O CHA₂DS₂VASc foi incorporado nas diretrizes atuais e é amplamente aplicado na prática clínica com facilidade e baixo custo, devido a simples coleta de dados dos pacientes para o seu cálculo.^{1,11} Embora os escores relatados sejam bons para prever o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com FA, estes não definem o tratamento ideal para cada paciente. Uma avaliação clínica individualizada, pesando o risco-benefício da terapia anticoagulante, é essencial nessa tomada de decisão.

Escores de risco para predição de sangramentos

Ao estimar o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com FA, pode-se identificar aqueles com potencial de se beneficiarem mais do tratamento anticoagulante, uma vez que essa classe de medicamentos tem eficácia comprovada para prevenção de eventos cardioembólicos em pacientes de riscos moderado ou alto. Entretanto, a anticoagulação apresenta como efeito adverso intrínseco a ocorrência de eventos hemorrágicos. Importaneamente, os pacientes que apresentam risco mais elevado de AVC e que necessitam ser anticoagulados também são aqueles sob maior risco de sangramento, devido a idade, comorbidades e disfunções orgânicas associadas. Desta forma, os pacientes mais graves e que mais precisam de anticoagulação são os que menos a utilizam, promovendo o chamado “paradoxo de tratamento”.¹²⁻¹⁴

O escore HEMORR₂HAGES

Em 2006, o escore HEMORR₂HAGES foi criado através de um estudo observacional que incluiu 3791 pacientes com FA, que apresentaram 162 eventos de sangramento, detectados através de códigos do Código Internacional de Doenças (CID)-9 nos relatórios de alta hospitalar.¹⁵ Utilizando dados de publicações prévias que identificaram fatores de risco para hemorragias em pacientes em anticoagulação, o escore foi formado composto pelos seguintes preditores: doença hepática ou renal (“Hepatic or renal disease”), uso de álcool (“Ethanol abuse”), cancer (“Malignancy”), idade > 75 anos (“Older”), plaquetopenia ou disfunção plaquetária (“Reduced platelet count or function”), sangramento prévio (“Rebleeding risk”), hipertensão (“Hypertension”), anemia (“Anemia”), fatores genéticos (“Genetic factors”), risco elevado de quedas (“Excessive fall risk”) e AVC prévio (“Stroke”). Cada fator de risco vale um ponto, exceto história de sangramento prévio, que vale 2 pontos e por isso o número 2 foi adicionado ao nome do escore. Enquanto pacientes com escore de 0 ou 1 ponto apresentaram taxas de sangramento entre 1,9 a 2,5 por 100-pacientes/ano no estudo que gerou o escore, aqueles com ≥ 4 pontos apresentaram taxas de 10,4 a 12,3

por 100-pacientes/ano. A estatística C para a predição de sangramento utilizando-se o escore HEMORR₂HAGES em pacientes em uso de warfarina foi de 0,67, assim como foi de 0,66 na população sem uso de medicações antitrombóticas. Apesar do poder discriminativo modesto deste escore, a dificuldade de obtenção de dados sobre fatores genéticos limita a utilização do HEMORR₂HAGES na prática clínica.

O escore HAS-BLED

Para auxiliar os médicos na predição de eventos hemorrágicos em pacientes em uso de anticoagulantes, o escore HAS-BLED foi publicado em 2010 (Figura 1), após a identificação de características associadas a um risco elevado de sangramento (hipertensão, função renal ou hepática alteradas, AVC prévio, sangramento prévio, razão normalizada internacional (RNI) lábil, idade > 65 anos e uso de outras medicações ou álcool).¹⁶ Um escore ≥ 3 pontos define o paciente como alto risco de sangramento e, caso optado pela anticoagulação, monitorização de RNI deve ser realizada com frequência e o paciente deve ser cuidadosamente acompanhado para detecção precoce de episódios de sangramento e avaliação da suspensão da anticoagulação, se necessário.

O HAS-BLED prediz os seguintes tipos de sangramentos: sangramento intracraniano, e/ou que requer hospitalização, e/ou cause redução de nível de hemoglobina > 2 g/L, e/ou necessite transfusão sanguínea. É importante reforçar que a ocorrência de sangramento em pacientes com FA é um marcador de pior evolução clínica, independente da sua gravidade.^{17,18} Portanto, é fundamental levar em consideração o risco/benefício das opções terapêuticas para cada paciente durante a decisão de tratá-los com terapia anticoagulante. O tratamento deve oferecer a melhor proteção para AVC com o menor risco de sangramento possível.

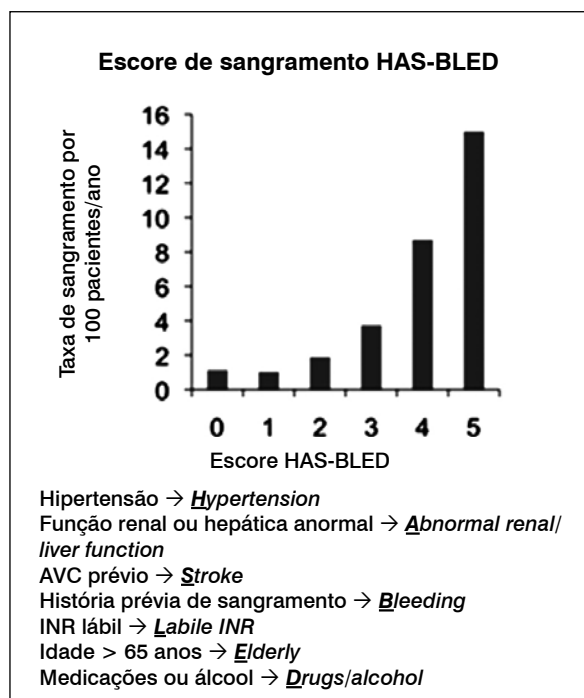


Figura 1. Risco (%) de sangramento de acordo com pontuação no escore de HAS-BLED.

Embora seja o escore mais utilizado e validado para prever risco de sangramento em pacientes com FA, o HAS-BLED foi considerado pela diretriz americana de FA de 2014 como um escore com baixo poder de discriminação para eventos hemorrágicos.¹ Além disso, a maior parte dos pacientes de alto risco para eventos tromboembólicos também se caracteriza como risco hemorrágico moderado ou alto, uma vez que muitos preditores de risco são semelhantes para AVC e sangramento (ex: idade avançada, hipertensão, AVC prévio). Dessa forma, apesar de ser um escore com potencial para prever o risco hemorrágico, o HAS-BLED não deve ser utilizado isoladamente para se contra-indicar a terapia anticoagulante. Por outro lado, este escore deve ser usado de maneira rotineira para garantir uma avaliação compreensiva dos principais fatores de risco modificáveis para sangramentos antes de se iniciar a anticoagulação, como por exemplo mantendo um adequado controle pressórico, monitorizando a função renal e hepática do paciente e evitando o uso concomitante de outras drogas que possam aumentar esse risco, como anti-inflamatórios não-esteroidais. A anticoagulação de pacientes sob alto risco de eventos tromboembólicos deve ser sempre a regra, e não a exceção.

O escore ATRIA

O estudo *Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation* (ATRIA) incluiu 9186 pacientes com FA em anticoagulação que apresentaram 461 eventos de sangramento maior.¹⁹ Esses eventos foram identificados através da busca por códigos do CID-9 nos relatórios de alta hospitalar e foram validados através de revisão de prontuários. Cinco variáveis preditoras de hemorragias foram identificadas e compuseram o escore ATRIA: anemia (3 pontos), insuficiência renal grave com depuração de creatinina < 30 ml/min ou hemodiálise (3 pontos), idade \geq 75 anos (2 pontos), história de sangramento prévio (1 ponto) e hipertensão (1 ponto). No estudo que originou o escore, a categoria de pacientes de baixo risco (escore de 0 a 3 pontos) apresentou uma taxa de sangramento menor que 1,0 por 100-pacientes/ano. A categoria de alto risco (5 a 10 pontos) compreendeu 42% dos eventos de sangramento, com uma taxa de 5,76 eventos por 100-pacientes/ano. A estatística C para a predição de sangramento utilizando o escore ATRIA foi de 0,69.

O escore ORBIT

Utilizando dados do registro Americano *Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation* (ORBIT-AF) com 7411 participantes que apresentaram um total de 581 eventos de sangramento maior, um estudo teve como objetivo criar um escore de risco mais simples e com variáveis facilmente obtidas na prática clínica.²⁰ A variável RNI lábil do escore HAS-BLED, por exemplo, pode ser difícil de ser mensurada e não é particularmente relevante para pacientes em uso de anticoagulantes não-antagonistas da vitamina K. Cinco variáveis foram fortemente associadas à ocorrência de hemorragias maiores. O escore ORBIT foi então criado, composto de idade \geq 75 anos (“Older”), anemia atual ou história de anemia prévia (“Reduced hemoglobin”), história de sangramento prévio (“Bleeding history”), insuficiência renal (“Insufficient kidney function”) e tratamento com antiplaquetários (“Treatment with antiplatelets”). Os critérios

idade, insuficiência renal e tratamento com antiplaquetários valem 1 ponto cada. Já os critérios anemia e história de sangramento valem 2 pontos cada. Neste estudo, os pacientes classificados como risco de sangramento baixo (ORBIT de 0 a 2 pontos) apresentaram uma taxa de eventos de 2,4 por 100-pacientes/ano, enquanto aqueles de risco moderado (ORBIT de 3 pontos) e alto (ORBIT \geq 4 pontos) apresentaram taxas de eventos de 4,7 e 8,1, respectivamente. A acurácia do escore ORBIT para prever sangramento foi modesta (estatística C de 0,67), assim como a do escore HAS-BLED (estatística C de 0,64). O ORBIT foi validado externamente utilizando os dados do estudo *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF), no qual 772 eventos de sangramento maior ocorreram, com resultados semelhantes.

Comparação entre os escores de sangramento

Idade, insuficiência renal e história de sangramento prévio são variáveis preditoras de sangramento comuns aos quatro escores mencionados. Os escores HEMORR₂HAGES, ATRIA e ORBIT incluem a variável anemia, que não está presente no escore HAS-BLED. Hipertensão é um preditor de sangramento presente nos escores HEMORR₂HAGES, ATRIA e HAS-BLED e ausente no escore ORBIT. Já AVC prévio e uso de álcool estão presentes nos escores HEMORR₂HAGES e HAS-BLED apenas. O único escore que contempla uma variável de qualidade do controle de RNI é o HAS-BLED, com a variável RNI lábil.

Um estudo comparou as capacidades preditoras de sangramento dos escores HEMORR₂HAGES, HAS-BLED e ATRIA em 2293 pacientes com FA em anticoagulação com antagonistas da vitamina K, que apresentaram um total de 251 eventos de sangramento clinicamente relevante.²¹ O escore HAS-BLED foi associado a uma predição modesta de sangramento (estatística C de 0,60), porém melhor que os escores HEMORR₂HAGES (estatística C de 0,55) e ATRIA (estatística C de 0,50). Importaneamente, o HAS-BLED foi o único escore que apresentou uma boa capacidade preditora de hemorragia intracraniana (estatística C de 0,75). Diversos outros estudos demonstraram superioridade do escore HAS-BLED para a predição de sangramentos em comparação aos outros escores.²²⁻²⁷ No entanto, em geral, todos os escores de sangramento apresentaram um poder discriminativo moderado (estatística C < 0,7) em diversos estudos.

Como mencionado acima, os escores ATRIA e ORBIT não consideram a qualidade de controle de RNI como fator preditor de sangramento. Um estudo verificou que adicionar a variável “tempo de RNI em faixa terapêutica” aos escores ATRIA e ORBIT melhorou significativamente a sua capacidade preditora.²²

A diretriz europeia de FA publicada em 2016 recomenda o uso dos escores de risco de sangramento com o objetivo de identificar fatores de risco modificáveis (Classe IIa, nível de recomendação B).¹¹ Dentre os fatores modificáveis, destacam-se: hipertensão (controle pressórico adequado), RNI lábil (utilização de um anticoagulante não-antagonista da vitamina K), uso de antiplaquetários ou anti-inflamatórios não-esteroidais (manejo das medicações concomitantes) e uso excessivo de álcool (orientação quando a redução do uso).

Escores combinados

Uma análise secundária do estudo *The Effective Anti-coagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48* (ENGAGE AF-TIMI 48) teve como objetivo criar um escore integrado para a predição de um desfecho composto por AVC com sequelas, sangramento ameaçador de vida e morte por todas as causas.²⁸ Dados de 2792 pacientes randomizados para o grupo varfarina sem uso prévio desta medicação, que apresentaram um total de 439 eventos, foram utilizados para gerar este escore, denominado de TIMI-AF. Foram identificadas 11 variáveis preditoras do desfecho composto: idade avançada, sexo masculino, raça não-branca, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, anemia, disfunção renal, FA no eletrocardiograma basal, AVC prévio, diabetes *mellitus*, história de doença carotídea ou de infarto agudo do miocárdio. As taxas de eventos nas categorias de menor risco (0 a 2 pontos) e nas de maior risco (≥ 12 pontos) foram respectivamente 1,44%/ano e 34,06%/ano.

O escore foi posteriormente validado utilizando dados de pacientes sem uso prévio de varfarina dos grupos edoxabana dose-alta e edoxabana dose-baixa, com resultados semelhantes. Uma interação significativa foi observada entre as categorias de risco e o tratamento aplicado, de forma que uma taxa menor de eventos ocorreu em pacientes das categorias de risco moderado e alto em uso de edoxabana em comparação a varfarina. Na categoria de risco alto, por exemplo, a taxa de eventos foi de 20,81%/ano no grupo varfarina, 12,83%/ano no grupo edoxabana dose-alta e 12,84%/ano no grupo edoxabana dose-baixa. Na categoria de baixo risco, as taxas de eventos foram semelhantes entre os três grupos de tratamento do estudo (3,53, 3,56 e 3,59, respectivamente). Em pacientes que possuíam história prévia de uso de varfarina antes da randomização, não foram observadas diferenças entre os grupos de tratamento nas taxas de desfechos a depender das categorias de risco. Os autores deste estudo sugeriram que, em pacientes sem uso prévio de varfarina com escore TIMI-AF de risco moderado ou alto, anticoagulantes não-antagonistas da vitamina K fossem preferidos em relação a varfarina.

O benefício da anticoagulação muda de acordo com o risco de AVC?

Apesar de considerarmos que o benefício absoluto do tratamento anticoagulante seja maior quanto maior for o risco de AVC, o benefício relativo usualmente é similar em pacientes de risco maior ou menor. Uma análise do estudo *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY) mostrou que a dose alta de dabigatrana (150mg, 2 vezes ao dia) foi superior em eficácia e tão segura quanto a varfarina independente do escore CHADS₂ dos pacientes, enquanto a dose baixa (110mg 2 vezes ao dia) foi tão eficaz quanto varfarina mas com maior segurança em relação ao risco hemorrágico, também de maneira independente em relação ao valor de CHADS₂ dos pacientes.²⁹ Resultados semelhantes foram observados nos estudos ROCKET-AF e ENGAGE AF-TIMI 48, onde não se observou nenhuma interação entre o tratamento com rivaroxabana e edoxabana, respectivamente, e as categorias do escore de CHADS₂.^{30,31}

No estudo *Apixaban for the Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE) a eficácia da apixabana foi avaliada de acordo com os escores de risco de eventos tromboembólicos (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc) e de risco hemorrágico (HAS-BLED).³² A Figura 2 mostra a consistência dos resultados em relação ao estudo original nos diferentes grupos de risco.

No estudo ARISTOTLE, a apixabana foi superior à varfarina reduzindo as taxas de AVC e embolia sistêmica, causando uma menor ocorrência de sangramento maior e melhorando sobrevida dos pacientes com FA.³³ Este benefício foi demonstrado em todos os grupos, independentemente do risco de AVC e de sangramento calculados através dos escores de CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED. Em outras palavras, a apixabana foi superior a varfarina e mais seguro para pacientes de alto e baixo risco de AVC e sangramento. Foi observada uma tendência (valor de p para interação = 0,06) para uma interação quantitativa entre o efeito de tratamento com apixabana e o escore HAS-BLED para o desfecho sangramento intracraniano. A apixabana foi superior à varfarina para prevenção de sangramento intracraniano tanto em pacientes com escore HAS-BLED de 0 ou 1, como aqueles com HAS-BLED de 2, mas foi ainda mais seguro em pacientes com HAS-BLED ≥ 3 , com redução de sangramento intracraniano próximo de 80%. Tal achado é de extrema importância porque pacientes com HAS-BLED ≥ 3 são comumente não anticoagulados pelo medo de sangramento intracraniano, mas foi justamente este grupo de pacientes que mais se beneficiou do tratamento com apixabana. Desta forma, a opção de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K tornou o tratamento de pacientes com FA mais fácil e seguro.³⁴ Espera-se que estas novas opções terapêuticas modifiquem o paradoxo de tratamento até então presente na prática clínica, e assim, os pacientes sob risco de AVC possam receber o melhor tratamento proposto, especialmente aqueles que apresentam alto risco de sangramento.

CHA₂DS₂-VASc de zero

Os principais estudos de anticoagulação em FA incluíram pacientes com pelo menos 1 fator de risco para tromboembolismo, pois pacientes com escore CHA₂DS₂-VASc de zero apresentam risco muito baixo de eventos cardioembólicos.

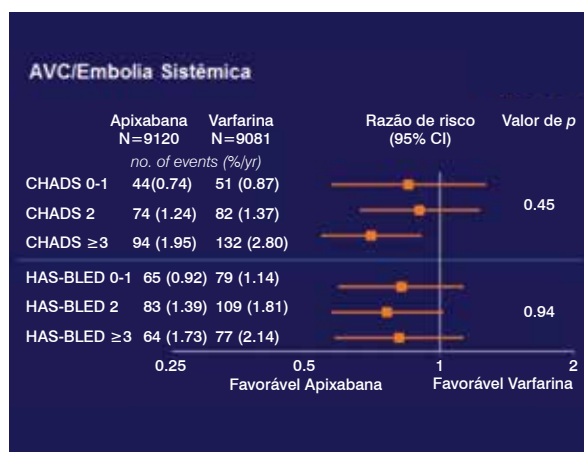


Figura 2. Taxas de AVC e embolia sistêmica nas diferentes categorias dos escores de CHADS₂ e HAS-BLED de acordo com o tratamento anticoagulante (apixabana ou varfarina).

Por estas razões, as diretrizes das principais sociedades de cardiologia não recomendam terapia anticoagulante neste grupo de muito baixo risco, sendo então este parâmetro utilizado isoladamente na decisão de anticoagular ou não um paciente com FA não-valvar.^{1,11} Mulheres que não tenham outros fatores de risco (CHA₂DS₂VASc de 1 apenas pelo sexo feminino) também devem ser consideradas para não receberem terapia anticoagulante. Vale lembrar que estes casos representam a minoria da população com FA e a regra para os pacientes acometidos por esta doença é a utilização de anticoagulação oral.

CHA₂DS₂-VASc de 1 ponto

Há muitas controvérsias na literatura a respeito de se indicar terapia anticoagulante para pacientes com escore CHA₂DS₂-VASc de 1 ponto em homens e 2 pontos em mulheres. A diretriz Americana de FA recomenda considerar as opções de anticoagulação, tratamento com aspirina ou omitir tratamento anti-trombótico para esses pacientes (IIb, nível de evidência C). A diretriz europeia, mais recente, recomenda considerar anticoagulação para pacientes nessa categoria de risco, com classe IIa, nível de evidência B. Como os ensaios clínicos randomizados que investigaram anticoagulação em pacientes com FA incluíram pacientes com escore the CHADS₂ ≥ 1, as evidências são mais escassas para pacientes com CHA₂DS₂VASc = 1, onde o risco de AVC é baixo a moderado. Estudos observacionais sugerem que pacientes com CHA₂DS₂VASc de 1 ponto (homens) ou 2 pontos (mulheres) podem se beneficiar de tratamento anticoagulante. Além disso, sabe-se que os diferentes fatores de risco incluídos no escore CHA₂DS₂VASc têm diferentes impactos na ocorrência de eventos embólicos em pacientes com FA nessa categoria específica de risco, sendo o fator idade entre 65 e 74 anos o que determina o maior risco. Deste modo, em pacientes com CHA₂DS₂VASc = 1, mas que também sejam CHADS₂ = 1, o benefício da anticoagulação é comprovado. Esses pacientes de maneira geral devem ser anticoagulados, a não ser que o risco de sangramento seja extremamente alto (por exemplo, em pacientes com sangramento intracraniano recente ou com síndrome coronariana aguda onde a terapia antiagregante plaquetária dupla esteja indicada). No entanto, o grupo de pacientes de maior desafio na prática clínica e muito pouco estudado em ensaios clínicos são os que tem CHA₂DS₂VASc = 1 (por exemplo apenas presença de doença arterial coronária ou doença arterial periférica), mas CHADS₂ = 0. Nesses casos, uma avaliação muito individualizada do risco geral do paciente deve ser realizada, utilizando-se escores de risco mais refinados, como os que incluem biomarcadores (escore ABC), para que possamos ter uma melhor e mais acurada discriminação dos riscos de AVC e sangramento de cada paciente e, assim, possamos tomar a melhor decisão a respeito da anticoagulação oral.

Novos escores com adição de biomarcadores sanguíneos

Análises de biomarcadores como troponina e BNP têm demonstrado que estas variáveis possuem valor independente na predição tanto de eventos isquêmicos como também hemorrágicos em pacientes com FA.³⁵⁻³⁸ Além do valor isolado destes dados, novos escores que incorporaram tais biomarcadores apresentaram melhor performance em comparação

a modelos tradicionais como HAS-BLED e CHA₂DS₂VASc. Dois destes novos escores foram originados da coorte com mais de 18.000 pacientes do estudo ARISTOTLE em que houve coleta de biomarcadores: ABC-eventos isquêmicos e ABC-sangramento.

Escore ABC-Eventos isquêmicos

O desenvolvimento do escore ABC-eventos isquêmicos (Age, Biomarkers, Cardiovascular disease) se baseou em 391 eventos de AVC ou embolia sistêmica.³⁹ As variáveis preditoras mais importantes foram: idade, história prévia de AVC, troponina I e NT-pro BNP. A estatística C para a predição de risco de eventos tromboembólicos com este novo escore foi de 0,68, enquanto que foi de 0,62 para o escore CHA₂DS₂VASc. No subgrupo de pacientes sem AVC prévio, o escore ABC-eventos isquêmicos manteve uma estatística C superior ao escore CHA₂DS₂VASc (0,66 vs 0,59; p<0,001).

O escore ABC-eventos isquêmicos foi externamente validado em 2 coortes diferentes: nos participantes do estudo *Stabilization of the Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy (STABILITY)* e do estudo RE-LY. O STABILITY incluiu pacientes com doença arterial coronária estável, dentre os quais 1400 também apresentavam FA ou flutter atrial e tinham dados de biomarcadores disponíveis. A estatística C foi de 0,66 para o escore de risco ABC e de 0,58 para o CHA₂DS₂VASc nessa população. Já a validação do escore ABC-eventos isquêmicos utilizando dados do estudo RE-LY incluiu 8356 pacientes, que apresentaram um total de 219 eventos de AVC ou embolia sistêmica.⁴⁰ Este novo escore atingiu uma estatística C de 0,65, sendo superior ao CHA₂DS₂VASc (estatística C de 0,60) para predição de AVC nessa população. A incidência de eventos isquêmicos baseada nas categorias de risco do escore ABC usando pacientes dos 3 ensaios clínicos citados está disponível na Tabela 2.

Uma análise secundária do estudo ENGAGE AF-TIMI 48 com 4880 pacientes com FA e dados de biomarcadores disponíveis (troponina I, NT pro-BNP e dímero D) observou que adicionar dados de biomarcadores ao escore CHA₂DS₂VASc melhorou significativamente a acurácia do escore para a determinação de eventos tromboembólicos (estatística C foi de 0,59 para 0,71; p<0,001).⁴¹

Escore ABC-Sangramento

Utilizando dados dos estudos ARISTOTLE, com um total de 14.537 pacientes que apresentaram 662 eventos de hemorragias maiores, importante preditores de risco para sangramento foram identificados: GDF-15 (fator de diferenciação de crescimento-15), troponina T, hemoglobina, idade e história de sangramento prévio.⁴² Essas 5 variáveis compuseram o escore de risco ABC-sangramento, que atingiu uma estatística C de 0,68, enquanto que esta foi de 0,61 para o escore HAS-BLED e 0,65 para o escore ORBIT. Resultados semelhantes foram observados em subgrupos de pacientes com uso de medicações antiplaquetárias e/ou anti-inflamatórios não-esteroidais e sem história de sangramento prévio. A validação externa do escore foi realizada no estudo RE-LY, com um total de 463 eventos de hemorragias maiores. A acurácia do escore ABC-sangramento (estatística C de 0,71) foi maior que a dos escores HAS-BLED e ORBIT (estatísticas C 0,62 e 0,68, respectivamente) nessa população.

Tabela 2. Incidência de AVC/embolia sistêmica baseada no escore de risco ABC.

Risco de AVC/embolia sistêmica baseado no escore ABC	n	Eventos	Incidência/100 pacientes-ano	Razão de risco (IC 95%)
Coorte do ARISTOTLE				
Baixo (<1%)	4170	46	0.56 (0.41-0.74)	1.00 (referencia)
Médio (1-2%)	7154	187	1.37 (1.18-1.58)	2.45 (1.78-3.38)
Alto (>2%)	3377	158	2.63 (2.24-3.08)	4.67 (3.36-6.48)
Coorte do RE-LY				
Baixo (<1%)	3079	45	0.74 (0.54-1.00)	1.00 (referencia)
Médio (1-2%)	3854	105	1.41 (1.15-1.71)	1.90 (1.34-2.69)
Alto (>2%)	1423	69	2.61 (2.03-3.30)	3.52 (2.42-5.12)
Coorte do STABILITY				
Baixo (<1%)	820	16	0.56 (0.32-0.90)	1.00 (referencia)
Médio (1-2%)	448	19	1.29 (0.78-2.02)	2.34 (1.20-4.55)
Alto (>2%)	132	13	3.22 (1.71-5.50)	5.80 (2.79-12.1)

O risco de AVC em pacientes com FA é de origem multifatorial. (Figura 3) Estes novos escores, que incluem fatores clínicos e de biomarcadores e que já apresentam validação externa, deverão ajudar a comunidade médica nas decisões terapêuticas, fornecendo informações adicionais úteis para se atingir o maior benefício e menor risco ao se anticoagular os pacientes com FA. Como apenas as variáveis idade e troponina estão presentes tanto no escore ABC-eventos isquêmicos e ABC-sangramento, a sobreposição de variáveis entre esses 2 escores é menor do que, por exemplo, entre os escores CHA₂DS₂VASc e HAS-BLED. Na prática clínica, isto pode ajudar na identificação de pacientes sob alto risco de eventos tromboembólicos, que não estão sob alto risco de sangramento, e vice-versa. Com a aplicação desses novos escores, é possível atingir um refinamento maior na predição de risco de cada paciente. Pacientes em determinadas categorias de risco pelos escores CHA₂DS₂VASc ou HAS-BLED podem ser subdivididos ou reclassificados em baixo, moderado ou alto risco pelos escores ABC-eventos isquêmicos e ABC-sangramento. Portanto, esses novos escores acrescentam um grau a mais de refinamento, particularmente quando há dúvidas a respeito de se indicar a terapia anticoagulante, por exemplo, para pacientes com

CHA₂DS₂VASc=1. Esses novos escores não devem ser universal e rotineiramente aplicados, no entanto, representam uma ferramenta adicional para o arsenal a ser utilizado na avaliação do paciente com FA.

CONCLUSÕES

Muitas variáveis e combinações de variáveis (escores) predizem o risco de eventos importantes como AVC e sangramento em pacientes com FA. Entretanto, mesmo quando estas apresentam bom poder de predição, o seu valor para guiar decisão terapêutica é limitado. O julgamento de risco e benefício na prática clínica é um desafio, tendo em vista que os preditores de eventos isquêmicos e hemorrágicos são muitas vezes semelhantes. Registros de prática clínica têm demonstrado que os pacientes de maior risco de AVC são os que menos frequentemente recebem anticoagulante. Esse paradoxo de tratamento muitas vezes é atribuído a um maior risco de sangramento nestes pacientes, embora as evidências científicas tenham demonstrado que o benefício da anticoagulação oral independe do valor de HAS-BLED. Além disso, esse dilema na tomada de decisão é minimizado quando opções mais seguras de terapia anticoagulante estão disponíveis. O maior e principal objetivo no tratamento do paciente com FA é a prevenção do tromboembolismo e não a prevenção de sangramento. Por definição, todos anticoagulantes causam aumento de sangramento quando comparados ao placebo. Devemos, portanto, buscar para cada paciente a terapia de anticoagulação oral que proporcione o maior benefício líquido possível, com uma máxima redução em eventos isquêmicos a custo do menor risco de sangramento. Lembremos também que a anticoagulação oral é a regra no tratamento dos pacientes com FA, sendo a exceção os casos com CHA₂DS₂VASc=0, algumas situações com CHA₂DS₂VASc=1 e aqueles com uma real e absoluta contraindicação para tal tratamento.

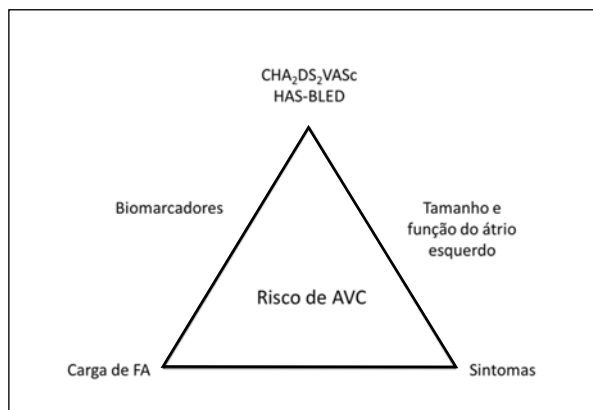


Figura 3. Fatores de risco envolvidos no risco de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
2. Kumar R, Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian pediatrics*. 2011;48(4):277-87.
3. Cantor SB, Kattan MW. Determining the area under the ROC curve for a binary diagnostic test. *Medical Decision Making*. 2000;20(4):468-70.
4. 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.
5. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The stroke prevention in atrial fibrillation study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1995;5(3):147-57.
6. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler 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.
7. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005;118(6):612-7.
8. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
9. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation--friend or foe? *Thromb Haemost*. 2010;104(1):45-8.
10. Lip GY, Nieuwlaar 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.
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
12. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123(7):638-45.e4.
13. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8(5):e63479.
14. Lopes RD, Shah BR, Olson DM, Zhao X, Pan W, Bushnell CD, et al. Antithrombotic therapy use at discharge and 1 year in patients with atrial fibrillation and acute stroke: results from the AVAIL Registry. *Stroke*. 2011;42(12):3477-83.
15. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9.
16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
17. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1264-72.
18. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2141-7.
19. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401.
20. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64.
21. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):861-7.
22. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med*. 2016;129(6):600-7.
23. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. 2013;143(1):179-84.
24. Senoo K, Lip GY. Predictive abilities of the HAS-BLED and ORBIT bleeding risk scores in non-warfarin anticoagulated atrial fibrillation patients: An ancillary analysis from the AMADEUS trial. *Int J Cardiol*. 2016;221:379-82.
25. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40(3):277-84.
26. Lip GY, Banerjee A, Lagrenade I, Lane DA, Taillandier S, Fauchier L. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation project. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(5):941-8.
27. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-10.
28. Fanola CL, Giugliano RP, Ruff CT, Trevisan M, Nordio F, Mercuri MF, et al. A novel risk prediction score in atrial fibrillation for a net clinical outcome from the ENGAGE AF-TIMI 48 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2017;38(12):888-96.
29. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(10):660-7, w204.

30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
32. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9855):1749-58.
33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
34. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
35. Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, Alexander JH, Gersh B, Granger CB, et al. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2016;102(7):508-17.
36. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Lindahl B, Granger CB, Alexander JH, et al. Comparison of cardiac troponins I and T measured with high-sensitivity methods for evaluation of prognosis in atrial fibrillation: an ARISTOTLE substudy. *Clin Chem.* 2015;61(2):368-78.
37. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2274-84.
38. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, Ezekowitz MD, Andersson U, Connolly SJ, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2015;170(6):1151-60.
39. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1582-90.
40. Oldgren J, Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2016;134(22):1697-707.
41. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Brown K, Jarolim P, et al. Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(9):999-1006.
42. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016;387(10035):2302-11.