

Anticoagulação Oral em Pacientes Portadores de Fibrilação Atrial Não Valvar de Alto Risco

Lenine Angelo Alves Silva¹, Itapuan Botto Targino Filho² e Edvaldo Ferreira Xavier Júnior³

Divisão do Sistema Cardiovascular - Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil¹

Hospital Alberto Urquiza Wanderley – Unimed João Pessoa, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil²

Serviço de Eletrofisiologia e Estimulação, Divisão de Cardiologia - Santa Casa de Misericórdia, Maceió, Brasil³

Suporte Financeiro e Conflito de Interesses:

O estudo não tem apoio financeiro.

Declaração de Conflito de Interesse: Nenhum

Resumo

A fibrilação atrial não valvar (FANV) é uma arritmia de ativação elétrica caótica atrial de incidência e prevalência crescentes que ocorre na ausência de estenose mitral moderada ou grave em pacientes que não sejam portadores de valva cardíaca mecânica. É causa importante de acidente vascular cerebral (AVC) incapacitante e de fenômenos embólicos sistêmicos e de alta morbimortalidade, cuja incidência pode ser reduzida com eficácia e segurança pela terapia anticoagulante oral. Dentre os anticoagulantes orais, a warfarina em sido por várias décadas a terapia padrão para a prevenção dos fenômenos tromboembólicos e continua sendo terapia padrão para fibrilação atrial valvar. O surgimento dos novos anticoagulantes orais não dependentes da vitamina K e o desenvolvimento de escores de risco cardiovascular capazes de identificar pacientes de mais alto risco para AVC, embolia sistêmica e sangramento vêm progressivamente mudando o paradigma da terapia anticoagulante à medida que demonstram eficácia e segurança na prevenção primária e secundária do paciente portador de FANV. Esse artigo de revisão coloca em contexto a terapia anticoagulante em perspectiva histórica, detalhando a abordagem de perfis de paciente de mais alto risco, quais sejam os idosos, diabéticos e portadores de doença renal crônica, bem como perspectivas futuras para algumas questões não respondidas.

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cardíaca caracterizada predominantemente por descoordenação caótica da ativação elétrica atrial, para os átrios ela é rápida e para os ventrículos, desde que exista enlace atrioventricular (AV), ela é irregular podendo apresentar alta ou baixa resposta ventricular.

A FA valvar (FAV) geralmente se refere à fibrilação no cenário de estenose mitral moderada a grave mormente de etiologia reumática (potencialmente exigindo intervenção cirúrgica) ou na presença de uma válvula cardíaca artificial (mecânica) e é considerada uma indicação de anticoagulação a longo prazo com warfarina pelo alto risco cardioembólico que impõe. Por outro lado, a FA não-valvar (FANV) não implica ausência

de cardiopatia valvar. Em vez disso, como usado no contexto atual, a FANV ocorre na ausência de estenose mitral moderada a grave (geralmente de etiologia reumática) ou na ausência de valva cardíaca mecânica.^{1,2}

Discussão

A fibrilação atrial não valvar é uma causa importante de acidente vascular cerebral incapacitante, cuja incidência pode ser reduzida pelo uso de terapia anticoagulante.³

Nas últimas duas décadas, está ocorrendo uma progressão rápida e ascendente da prevalência e incidência de FA. O aumento da incidência, prevalência e mudança na distribuição entre as faixas etárias impõe um enorme ônus à prestação

Correspondência: Lenine Angelo Alves Silva •

R. Tab. Stanislaw Eloy, 585 - Castelo Branco, João Pessoa - PB CEP: 58050-585

João Pessoa - PB Brasil

Email: lenine.angelo@gmail.com

Recebido em 10/06/2020. Revisado em 12/06/2020 e aprovado em 13/06/2020.

de cuidados de saúde e despesas médicas no processo de envelhecimento.

As projeções atuais são oriundas principalmente de estatísticas da América do Norte e da Europa.⁴⁻⁶ Na União Europeia, estima-se que, em 2010, 29,5% da população total tinham 55 anos de idade ou mais. Estima-se que esse

percentual ultrapasse 41,0% em 2060. A Figura 1 representa a projeção de pacientes com FA por milhão de habitantes nos Estados Unidos entre 2000 e 2050 e da União Europeia entre os anos 2000 e 2060.^{5,6}

Uma meta-análise sobre terapia antitrombótica na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes

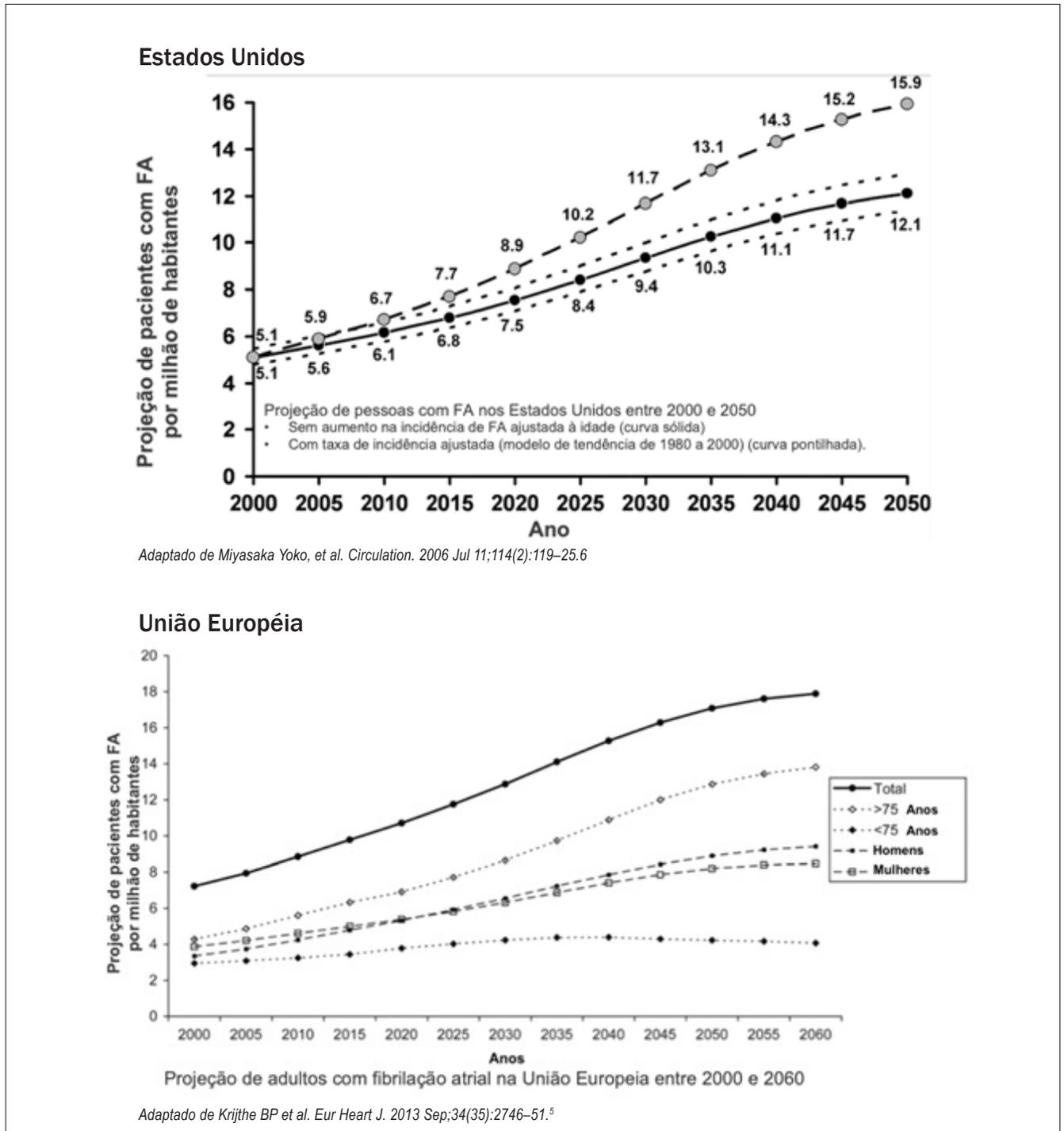


Figura 1 - Projeção de pessoas com FA nos Estados Unidos e na Europa.

Artigo de Revisão

com FANV publicada em 2007 mostra que, comparada ao placebo, a warfarina em dose ajustada reduz o risco de AVC em 64% (6 ensaios clínicos – 2900 pacientes), Figura 2.³

O Número Necessário para Tratar [NNT] para prevenir um acidente vascular cerebral em 1 ano é de 37 pacientes para prevenção primária e de 12 pacientes para prevenção secundária. A redução do risco relativo de morte por todas as causas, em comparação a nenhum tratamento antitrombótico, foi de aproximadamente 26%. Esse grande benefício foi conseguido ao custo de uma duplicação no risco de hemorragia extracraniana e intracraniana importantes. Em termos absolutos as taxas desses eventos adversos foram de apenas 0,3% ao ano.³

A mesma meta-análise evidenciou que os agentes antiplaquetários reduzem o risco de AVC em 22% (8 ensaios clínicos), isso representa uma redução absoluta de 0,8% ao ano (NNT=125) para prevenção primária e uma redução absoluta de 2,5% ao ano (NNT= 40) para prevenção secundária.

Antagonistas da vitamina K, como a warfarina, têm sido a base para a prevenção de AVC em pacientes com FA há várias décadas. No entanto, muitos pacientes, especialmente idosos

e frágeis, recebiam ácido acetilsalicílico (AAS) menos eficiente, mas não mais seguro, ou nenhum tratamento antitrombótico.³

Desde 2009, quatro grandes estudos demonstraram a eficácia e a segurança dos anticoagulantes orais diretos ou não antagonistas da vitamina K comparados à warfarina.⁷⁻¹⁰ Essas drogas, comumente conhecidas como novos anticoagulantes orais (NOACs), são a dabigatrana, um inibidor direto da trombina e as Xabanas (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) antagonistas do fator Xa da cascata de coagulação. Numerosos estudos observacionais e do tipo registro corroboraram sua segurança e eficácia na prática clínica, resultando na mudança das principais diretrizes de tratamento de pacientes com fibrilação atrial.^{1,11,12}

Os NOACs são pelo menos equivalentes ou melhores que a warfarina na prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar e com melhor perfil de segurança com risco reduzido de sangramento.

Na última década, a proporção de pacientes com FA em uso de anticoagulantes orais aumentou de 67% para > 80%, o reflexo da mudança na abordagem foi descrito recentemente num estudo registro sueco que evidenciou que o aumento do

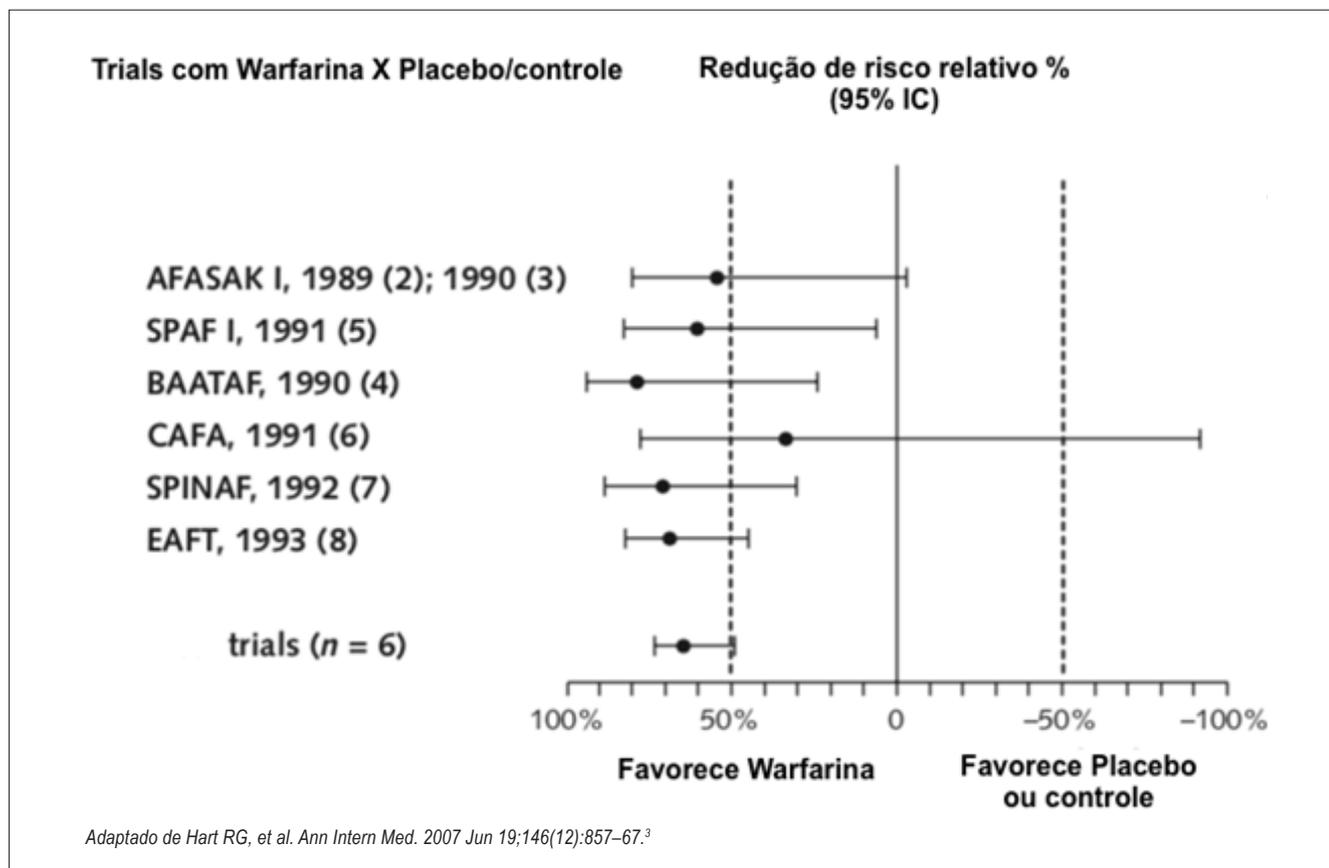


Figura 2 - Meta-análise sobre terapia antitrombótica na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com FANV.

Artigo de Revisão

tratamento com ACO, devido à disponibilidade dos NOACs, em uma população não selecionada de pacientes com FA não valvar foi associado a uma redução acentuada do AVC isquêmico, sem aumento de taxas de sangramento, Figura 3.¹³ A população de maior benefício foi constituída de pacientes idosos com riscos elevados de acidente vascular cerebral e sangramento.

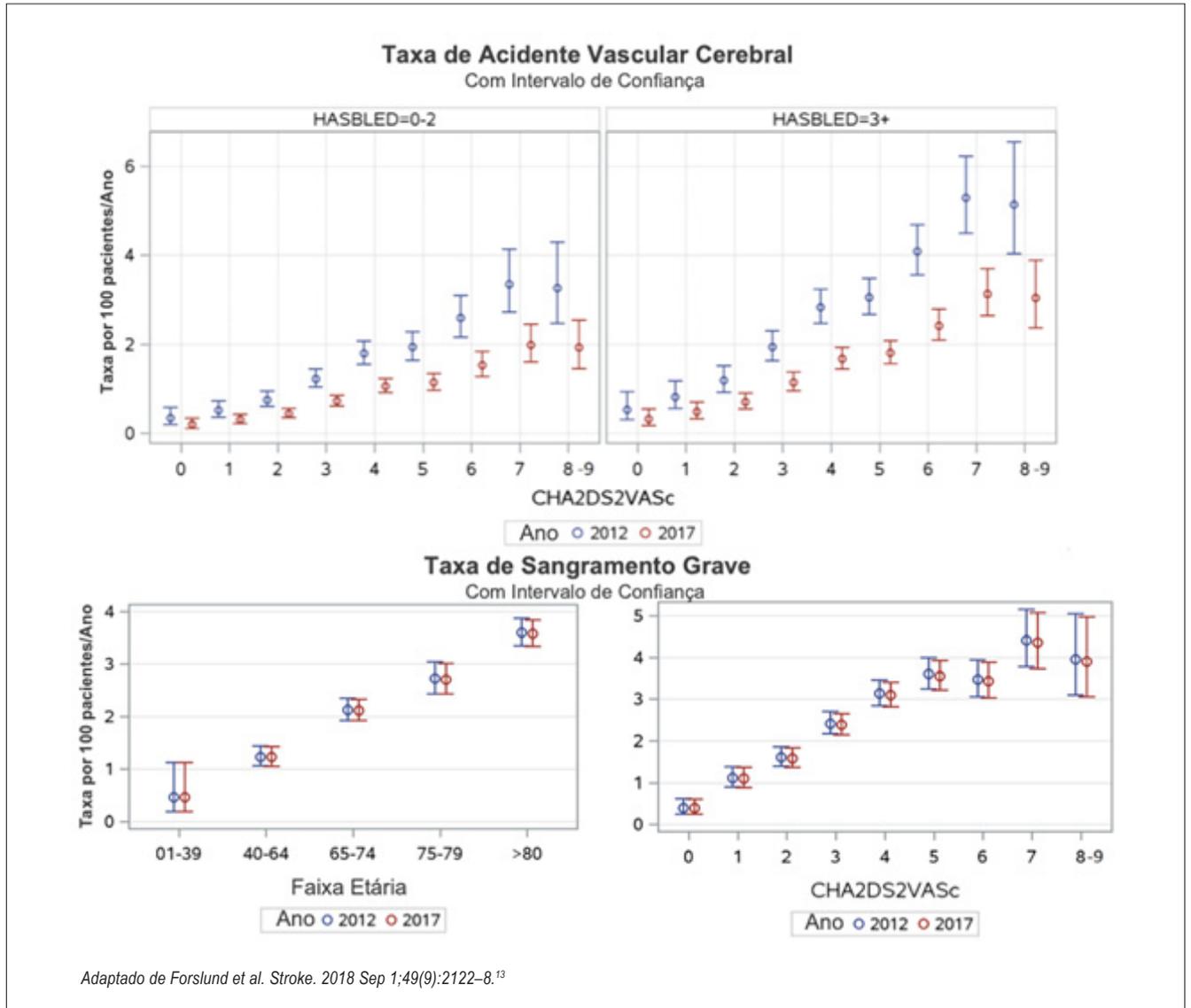
Os NOACs estão substituindo gradualmente os antagonistas da vitamina K. Na Europa NOACs são atualmente mais prescritos que a warfarina. Na América do Norte, o uso de NOACs é duas vezes maior que a warfarina.¹⁴ Os dados de uso de NOACs no Brasil são escassos e os novos anticoagulantes orais apesar de aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ainda não foram incorporados no âmbito do sistema público de saúde.¹⁵

Dentre os pacientes portadores de FANV, três grupos de risco merecem especial atenção:

- Idosos;
- Diabéticos;
- Portadores de Doença Renal Crônica.

Idosos

O avanço da idade está relacionado ao aumento do risco de comprometimento cognitivo e síndromes disfuncionais como o Alzheimer, limitação física por sarcopenia / fragilidade e maior risco de quedas. As comorbidades são comuns e a polifarmácia é uma realidade, sendo assim, especial atenção deve ser dada ao ajuste de medicações e interações medicamentosas.



Adaptado de Forslund et al. Stroke. 2018 Sep 1;49(9):2122-8.¹³

Figura 3 - Taxas de incidência de AVC isquêmico e sangramento grave em 2012 e 2017, estratificadas pelos escores CHA2DS2-VASc e HAS-BLED.

Artigo de Revisão

A segurança e a eficácia dos NOACs foram estudadas em pacientes idosos com fibrilação atrial não valvar (NVA) separadamente para os quatro NOACs; apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban versus warfarina. A idade média dos pacientes estudados originais foi superior a 70 anos, o que isoladamente valida o benefício do uso em idosos.

O avanço da idade confere um risco 1,5 vez maior de acidente vascular cerebral e eventos embólicos sistêmicos em pacientes com fibrilação atrial. A prevalência de várias comorbidades contribui para aumento do risco cardiovascular.⁴ Dados de pacientes portadores de fibrilação atrial obtidos do UK Biobank, uma grande coorte prospectiva de 502.640 participantes recrutados entre 2006 e 2010 e com acompanhamento médio de 7 anos, evidenciou que pacientes com FA com quatro ou mais comorbidades apresentam um risco até 6 vezes maior de mortalidade em comparação com pacientes portadores de fibrilação atrial sem

comorbidades. Esses achados sugerem a necessidade de se priorizar intervenções que visem otimizar o manuseio dessas comorbidades incluindo o estímulo a mudanças de estilo de vida. O objetivo final é reduzir o impacto das comorbidades na sobrevida desses pacientes, Figura 4.¹⁶

Particularmente em pacientes idosos com FANV de alto risco para AVC, nos quais também são comuns problemas de sangramento, os anticoagulantes continuaram sendo subutilizados resultando em não tratamento de AVC evitável. Com base em dados de pacientes do Medicare, estudo do tipo Registro nos Estados Unidos, para pacientes idosos (pacientes com idade média de $79,5 \pm 7,3$ anos), a incidência cumulativa de eventos 5 anos após o diagnóstico de FA incidental é alta: com chance de desenvolvimento de insuficiência cardíaca 13,7%, Acidente vascular cerebral de 7,1%, chance de sangramento gastrointestinal de 5,7% e de infarto do miocárdio de 3,9%.¹⁷

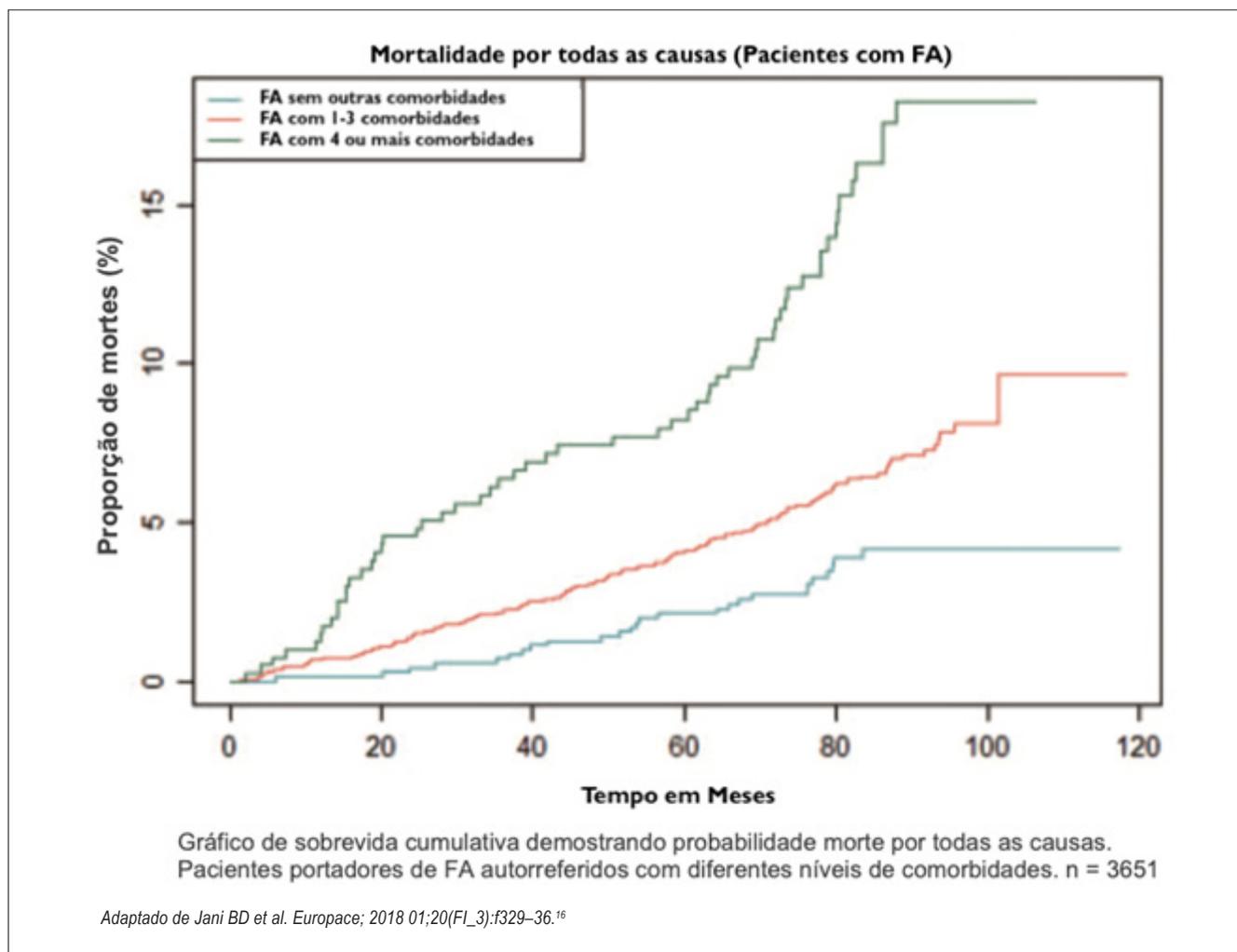


Figura 4 - Sobrevida cumulativa de portadores de FA com base no número comorbidades associadas.

Muitos médicos relutam em prescrever terapia anticoagulante para pacientes idosos portadores de fibrilação atrial, pois consideram o risco de queda e trauma craneano impeditivos da terapia, pelo alto risco de desenvolvimento de hematoma subdural. Interessantemente, esse risco de queda foi objeto de análise em um modelo analítico de decisão de Markov com o objetivo de determinar a estratégia de tratamento preferida (sem terapia antitrombótica, uso prolongado de aspirina ou uso prolongado de warfarina) em pacientes com fibrilação atrial com 65 anos ou mais e sem outras contraindicações à terapia antitrombótica.¹⁸ O número de quedas que as pessoas deveriam apresentar para desenvolver um hematoma subdural e para a warfarina não ser a melhor opção de terapia pôde ser calculado: Para que os riscos da terapia com warfarina superem os benefícios, as pessoas que tomam warfarina devem cair cerca de 295 (535 / 1,81) vezes em 1 ano para a warfarina não ser a terapia ideal. Como aproximadamente 1 em cada 10 quedas pode causar lesões graves, incluindo fraturas, as pessoas que caem têm muito mais chances de sofrer outras morbidades antes de desenvolver um hematoma subdural.

Os pacientes idosos devem ser priorizados para intervenções que modifiquem a morbimortalidade da fibrilação atrial, para tanto, na maioria dos casos, deve-se ajustar seu estilo de vida para reduzir o impacto das comorbidades na sobrevida.^{17,18}

Diabetes

Pacientes com FA que apresentam diabetes têm um risco cardiovascular aumentado não apenas para AVC, infarto do miocárdio e mortalidade, mas também eventos adversos importantes decorrentes de insuficiência vascular periférica ou doença arterial periférica (DAP). Dados do registro americano ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) constata que FA e diabetes geralmente ocorrem concomitantemente, com diabetes presente em 29,5% dos pacientes que apresentam FA.¹⁹ Além disso, em pacientes com FA, o diabetes foi associado a um risco significativamente maior de mortalidade cardiovascular e mortalidade geral, *per se*. O diabetes aumenta o risco de desenvolver FA e tem sido associado ao aumento da carga de sintomas, redução da qualidade de vida e aumento das taxas de hospitalização. A maior carga de FA persistente e permanente e a maior prevalência de comorbidades, como insuficiência cardíaca, doença renal crônica e doença arterial coronariana, entre pacientes com diabetes, podem explicar esse padrão geral.²⁰

O diabetes aumenta o risco de AVC em pacientes com FA e as diretrizes atuais recomendam que a terapia

anticoagulante oral, com NOACs ou antagonistas da vitamina K, seja considerada.²¹

Entre os pacientes portadores de FANV com diabetes, o uso de NOACs resultou em redução de 20% de acidente vascular cerebral ou eventos embólicos sistêmicos, 43% em sangramento intracraniano e 17% em morte cardiovascular em comparação com warfarina.²⁰ Estudos futuros devem elucidar ainda mais o mecanismo da FA relacionada ao DM e algumas questões ainda precisam ser respondidas, destacando-se: 1) o papel da terapia para controle da glicemia na prevenção da FA; 2) a estratégia ideal de prevenção de AVC; e 3) prevenção de recorrência de FA após ablação por cateter.

Pacientes com maior duração de diabetes ou que necessitam de insulina podem se beneficiar mais da anticoagulação oral, mesmo na ausência de outros fatores de risco importantes para tromboembolismo.²² Especial atenção deve ser dada aos cuidados para evitar a deterioração da função renal, visto que a nefropatia diabética aumenta exponencialmente o risco cardiovascular. Há ainda necessidade de se tomar cuidado no risco de sobre ou subdosagem dos NOACs em virtude do *clearance* renal reduzido.

Doença Renal Crônica

Tanto a FA quanto a doença renal crônica (DRC) aumentam o risco de AVC e embolismo sistêmico bem como o número de eventos hemorrágicos. Nesse contexto, o tratamento com warfarina está associado a uma diminuição do risco de acidente vascular cerebral ou embolismo sistêmico, com aumento do risco de sangramento.

Pacientes com DRC e fibrilação atrial devem ser anticoagulados. Embora não seja tão eficaz quanto na população em geral, uma meta-análise sobre anticoagulação oral em pacientes com DRC não terminal em uso de warfarina evidenciou um risco reduzido de AVC em 30% e redução de mortalidade em 45%.²³

As diretrizes europeias e americanas listam todos os quatro NOACs como a opções preferidas para reduzir o risco de acidente vascular cerebral em pacientes com FA. A segurança e a eficácia dos NOACs em vários estágios de DRC não terminal foram extensivamente revisadas e permanecem recomendadas para uso nas principais diretrizes internacionais com observância a adequação de dose de acordo com cada NOAC.^{1,2,21}

Já o benefício da anticoagulação para aqueles com diagnóstico de doença renal terminal (DRT) e em diálise permanece controverso devido ao expressivo aumento do risco de sangramento. Atualmente, não existem resultados

Artigo de Revisão

de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia e segurança da anticoagulação na prevenção de AVC em pacientes com FA com DRT, especialmente em tratamento de dialítico. (24)(25) No USRDS (Sistema de Registro de Dados de Pacientes Renais dos Estados Unidos), de 1989 a 2006, incluindo 2.483.199 pacientes em um período de 15 anos, a prevalência de FA aumentou mais que 3 vezes, de 3,5% para 10,7%, demonstrando a relevância da FA no contexto da DRT e a nítida correlação com um aumento substancial da mortalidade.²⁶

Duas grandes meta-análises avaliaram o uso de antagonistas da vitamina K nessa população. A primeira, uma meta-análise de 12 estudos de anticoagulação com antagonistas da vitamina K em mais de 17.000 pacientes em hemodiálise (HD) não foi capaz de mostrar uma redução na mortalidade ou no AVC isquêmico, em vez disso, encontrou um aumento de 21% no risco total de sangramento.⁽²⁷⁾ O segundo, uma meta-análise menor de sete estudos com 6.777 pacientes com DRT, constatou uma falta de benefício semelhante e um aumento de 30% no sangramento grave.²³

As características farmacológicas dos NOACs são de particular interesse no cenário da DRT, em especial pelas evidências de eficácia e segurança nos pacientes com doença renal não terminal comparados à warfarina e pela composição da população de alto risco que se constituem os pacientes com DRT principalmente no contexto da HD. Os inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) não são predominantemente eliminados pelos rins e o inibidor direto da trombina (dabigatrana) é eliminado pelos rins em 80%, mas é dialisável devido à sua baixa ligação às proteínas.²⁸

Na prática clínica, a prescrição de NOACs nem sempre é consistente com a rotulagem aprovada do medicamento, assim a dosagem inconsistente no mundo real é uma questão importante, visto que a subdosagem pode potencialmente colocar os pacientes em risco aumentado de acidente vascular cerebral e a superdosagem potencialmente levar a um risco aumentado de sangramento ou agravamento da função renal.

Estudos de farmacocinética sugerem que para a dabigatrana a administração pré-diálise em doses reduzida será o caminho para a identificação de sua utilidade em estudos randomizados.^{29,30} Para rivaroxabana, também em estudo de farmacocinética, a dose de 10 mg de rivaroxabana em pacientes com DRT em HD sem função renal residual resultou em exposição a medicamentos semelhante aos achados publicados para 20 mg em voluntários saudáveis.³¹ Há poucas informações a respeito da edoxabana nesse perfil de pacientes, no entanto a depuração da edoxabana em dose reduzida

(15mg) num pequeno estudo de farmacocinética, não sofreu influência da HD.³²

A apixabana foi liberada pelo Food and Drugs Administration (FDA) para prevenção de AVC em pacientes portadores de DRT com base num estudo de farmacodinâmica e farmacocinética realizado com 08 pacientes, desde então tem havido um crescimento exponencial de sua utilização neste perfil de pacientes e estudos observacionais têm evidenciado um menor risco de sangramento.³³

Há de se concluir que dado o risco competitivo de tromboembolismo, morte e sangramento, a decisão de anticoagular a população de pacientes com DRT permanece complexa. Os atuais escores de estratificação e previsão de risco parecem não conseguir identificar aqueles com DRT e FANV que apresentam maior probabilidade de benefício com a terapia anticoagulante.

Há uma necessidade de estudos prospectivos e randomizados para avaliar o benefício da anticoagulação sistêmica em pacientes com DRT com FA que apresentam risco aumentado de AVC, visto que o valor real da terapia de anticoagulação nesse grupo de pacientes é desconhecida. A análise ideal incluiria três grupos para abordar não apenas a segurança e eficácia comparativas entre a warfarina e os NOACs (grupos experimentais), mas também se a anticoagulação sistêmica beneficia essa população em oposição ao placebo (grupo controle).²⁵

Conclusão

A fibrilação atrial não valvar é uma causa importante de acidente vascular cerebral incapacitante que vem apresentando progressão rápida e ascendente da incidência e prevalência nas últimas duas décadas. A terapia anticoagulante oral demonstra eficácia e a segurança no paciente portador de fibrilação atrial com consequente redução da morbimortalidade quando comparado ao uso de placebo e antiagregantes plaquetários, sendo os anticoagulantes antagonistas da vitamina K as drogas de escolha para os pacientes portadores de fibrilação atrial valvar. Para pacientes portadores de fibrilação atrial não valvar os novos anticoagulantes orais em diferentes populações demonstraram não inferioridade em relação aos anticoagulantes antagonistas da vitamina K e em alguns casos superioridade em redução de morbimortalidade. Os grupos de maior risco correspondem aos pacientes portadores de insuficiência cardíaca, mais idosos, do sexo feminino, que já apresentaram eventos tromboembólicos, bem como os portadores de diabetes e insuficiência renal. Os pacientes mais idosos constituem o grupo que mais se beneficia da terapia anticoagulante oral, em especial com o uso dos novos

anticoagulantes orais não vitamina K dependente. Diabetes por si só aumenta o risco do paciente desenvolver FA e pacientes portadores de fibrilação atrial que apresentam ou desenvolvem diabetes têm pior evolução em relação a desfechos cardiovasculares. A relação Diabetes/FA e sua gravidade precisa ser melhor compreendida, bem como a eficácia da terapia hipoglicemiante na prevenção de desenvolvimento de novos casos de fibrilação atrial. Pacientes portadores de doença renal crônica devem ser vistos no contexto dos *trials* que fundamentam o uso da terapia anticoagulante. Para os

pacientes portadores de doença renal terminal, em especial os que realizam hemodiálise, permanecem incertos o benefício da terapia anticoagulante, nesse contexto as características farmacológicas dos NOACs são de particular interesse, em especial pelas evidências de eficácia e segurança nos pacientes com doença renal não terminal comparados à warfarina. As evidências de benefício advêm de estudos observacionais e são necessários de estudos prospectivos randomizados para definir o real valor do uso de anticoagulação sistêmica em pacientes com DRT com FA.

Referências

1. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2020 May 30];140(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>
2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 21;39(16):1330–93.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857–67.
4. Kloosterman M, Crijns HJGM, Van Gelder IC. Rising prevalence of atrial fibrillation in the elderly population: new challenges of geriatric cardiology. *Europace*. 2019 Oct 1;21(10):1451–3.
5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746–51.
6. Miyasaka Yoko, Barnes Marion E., Gersh Bernard J., Cha Stephen S., Bailey Kent R., Abhayaratna Walter P., et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):119–25.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 07;41(2):255–323.
12. Magalhães LP de, Figueiredo MJ de O, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. Executive Summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016 Dec;107(6):501–8.
13. Forslund Tomas, Komen Joris J., Andersen Morten, Wettermark Björn, von Euler Mia, Mantel-Teeuwisse Aukje K., et al. Improved Stroke Prevention in Atrial Fibrillation After the Introduction of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2018 Sep 1;49(9):2122–8.
14. Mazurek M, Huisman MV, Lip GYH. Registries in Atrial Fibrillation: From Trials to Real-Life Clinical Practice. *Am J Med*. 2017;130(2):135–45.
15. Relatorio_Anticoagulantes_final.pdf [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_final.pdf
16. Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, Connelly DT, Hanlon P, Gallacher KI, et al. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. *Europace*. 2018 01;20(FI_3):f329–36.

Artigo de Revisão

17. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Hernandez AF, Walkey AJ, Benjamin EJ, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(4):250–6.
18. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999 Apr 12;159(7):677–85.
19. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Sep 12;70(11):1325–35.
20. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 27;74(8):1107–15.
21. 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 Oct 7;37(38):2893–962.
22. Patti G, Lucerna M, Cavallari I, Ricottini E, Renda G, Pecun L, et al. Insulin-Requiring Versus Noninsulin-Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation: PREFER in AF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Jan 31;69(4):409–19.
23. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *CHEST*. 2016 Apr 1;149(4):951–9.
24. Winkelmayr WC. Cardiovascular disease: Still unresolved: warfarin in ESRD with atrial fibrillation. *Nat Rev Nephrol*. 2014 May;10(5):244–5.
25. van Zyl M, Abdullah HM, Noseworthy PA, Siontis KC. Stroke Prophylaxis in Patients with Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Jan;9(1):123.
26. Winkelmayr WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;22(2):349–57.
27. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*. 2017 Feb 1;184:37–46.
28. Königsbrügge O, Ay C. Atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: Magnitude of the problem and new approach to oral anticoagulation. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3(4):578–88.
29. Wilson J-AS, Goralski KB, Soroka SD, Morrison M, Mossop P, Sleno L, et al. An evaluation of oral dabigatran etexilate pharmacokinetics and pharmacodynamics in hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2014 Aug;54(8):901–9.
30. Liesenfeld K-H, Clemens A, Kreuzer J, Brueckmann M, Schulze F. Dabigatran treatment simulation in patients undergoing maintenance haemodialysis. *Thromb Haemost*. 2016 Mar;115(3):562–9.
31. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jul;66(1):91–8.
32. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015 Jul;113(04):719–27.
33. Wald R, Dorian P, Harel Z. Benefits and Risks of Anticoagulation in Dialysis Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Navigating Through Darkness*. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Jan 28;75(3):286–8.