

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS COMPARADOS COM A VARFARINA NA FA

Use of new oral anticoagulants compared to warfarin in atrial fibrillation

Vinícius J. Stutz⁹; Carlos P. Nunes¹⁰

Descritores: Fibrilação atrial, novos anticoagulantes orais, varfarina

Keywords: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, warfarin

RESUMO

Introdução: A fibrilação atrial é uma das arritmias encontradas com mais frequência na prática clínica que acomete mais de 1% da população em geral. No Brasil são cerca de 1,5 milhões de pacientes com esta doença. Pacientes com FA apresentam cinco vezes mais risco de ocorrer um acidente vascular encefálico isquêmico. Novos anticoagulantes orais estão se destacando no mercado como a rivaroxabana e a dabigatrana em relação a varfarina para o manejo do paciente com fibrilação atrial, evitando a ocorrência de acidente vascular encefálico **Objetivo:** Identificar e comparar a eficácia, riscos e outros aspectos dos novos anticoagulantes orais com a varfarina em pacientes com fibrilação atrial. **Métodos:** Revisão bibliográfica baseada em artigos científicos de bases de dados bibliográficos como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Scielo **Discussão:** A introdução de novos anticoagulantes orais não antagonista da vitamina K nos últimos anos, incluindo os inibidores diretos da trombina e inibidores do fator Xa, passou a oferecer uma alternativa para a prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial que pode superar muitas das limitações do uso de antagonista de vitamina K, como a varfarina. Os novos fármacos têm um perfil farmacocinético previsível e não requerem monitoramento regular de anticoagulação. Eles apresentam algumas vantagens em relação a varfarina pois são menos susceptíveis a interações alimentares e são utilizados em doses fixas. Devido da sua alta biodisponibilidade e farmacocinética previsível, uma rotina de monitorização do efeito anticoagulante não é necessária, oferecendo maior comodidade ao paciente. Somando a isto, eles atingem o efeito anticoagulante rapidamente, eliminando a necessidade de heparina parenteral no início do tratamento **Considerações Finais:** A comparação entre varfarina e os novos anticoagulantes orais demonstra uma superioridade, ou pelo menos a não inferioridade dos novos anticoagulantes em relação a varfarina. Porém ainda necessita de mais estudos sobre

⁹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

¹⁰ Orientador e Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

o assunto.

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation is one of the most frequently encountered arrhythmias in clinical practice affecting more than 1% of the general population. In Brazil there are about 1.5 million patients with this disease. Patients with AF are five times more likely to have an ischemic stroke. New oral anticoagulants are emerging in the market as rivaroxaban and dabigatran in relation to warfarin for the management of the patient with atrial fibrillation, avoiding the occurrence of stroke.

Aims: To identify and compare the efficacy, risks and other aspects of the new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation. **Methods:**

Literature review based on scientific articles from bibliographic databases such as PubMed, BVS (Virtual Health Library) and Scielo. **Discussion:**

The introduction of new oral anti-coagulant anti-vitamin K in recent years, including direct thrombin inhibitors and inhibitors of factor Xa has now offered an alternative for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation that may overcome many of the limitations of the vitamin K antagonist use, such as warfarin. The new drugs have a predictable pharmacokinetic profile and do not require regular anticoagulation monitoring. They have some advantages over warfarin because they are less susceptible to food interactions and are used in fixed doses. Due to its high bioavailability and predictable pharmacokinetics, an anticoagulant effect monitoring routine is not necessary, offering greater patient comfort. In addition, they reach the anticoagulant effect rapidly, eliminating the need for parenteral heparin at the start of treatment. **Conclusions:** The comparison between warfarin and the new oral anticoagulants demonstrates a superiority, or at least non-inferiority of the new anticoagulants to warfarin. But he still needs more studies on the subject.

INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é uma das arritmias encontradas com mais frequência na prática clínica. Possui o perfil dinâmico, incluindo aspectos fisiopatológicos e etiológicos complexos, que estão interligados às questões epidemiológicas, como o envelhecimento da população mundial, o aumento de comorbidades, perfis genéticos.¹ A fibrilação atrial, acomete mais de 1% da população em geral. No Brasil são cerca de 1,5 milhões de pacientes com esta doença.² O risco de desenvolver fibrilação atrial se aproxima de 25% em pessoas com 40 anos ou mais.³

FA é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada pela incoordenação das atividades elétrica e mecânicas atriais, o que leva a deterioração da sua função e propicia a estase

sanguínea. Devido a estase, defeitos estruturais e alteração do equilíbrio trombose-antitrombose, há um grande risco de formação de trombos, que podem atingir o encéfalo, causando o acidente vascular encefálico (AVE) cardioembólico. Pacientes com FA apresentam cinco vezes mais risco de ocorrer um AVE, notadamente o isquêmico. Os AVEs isquêmicos provenientes de FA estão associados a elevada mortalidade e incapacidades funcionais.²

No Brasil, o AVE é a segunda causa de morte, perdendo apenas para o infarto agudo do miocárdio. Aproximadamente 90% dos AVEs são isquêmicos e a fibrilação atrial (FA) é a principal causa que justifica esse número. Nos pacientes com FA, mais de 90% dos AVEs são isquêmicos. O AVE hemorrágico nos pacientes com FA é tem como causa outros fatores, como hipertensão arterial sistêmica ou, mais comumente, associado ao uso de anticoagulantes. O AVE isquêmico causado por FA tende a ser mais grave por ser mais extenso, recorrente e com maior potencial de transformação hemorrágica.⁴ No tratamento da FA, é importante salientar que a terapia anticoagulante oral (ACO) é um dos pilares do tratamento, indispensável para os pacientes com fatores de risco para acidente vascular encefálico e fenômeno tromboembólico.¹

Por mais de 50 anos, a anticoagulação era feita somente com os antagonistas da vitamina K (AVK), tendo a varfarina como seu principal representante. Porém, mesmo com a eficácia deste fármaco na prevenção de AVEi pela FA, seu uso se tornava limitado pelo alto risco de sangramento, principalmente em idosos. Havia necessidade de monitoramento contínuo e o fármaco ainda interagia com outros medicamentos e com os alimentos. Pacientes acima dos 75 anos tem incidência de sangramento devido a varfarina aumentada em 5% ao ano.⁵ Além disso para garantir eficácia e segurança da varfarina, é necessário verificar do nível de controle do International normalized ratio (INR).⁶

Com objetivo de ter uma terapia de anticoagulação com maior segurança e com menores interações medicamentosas e alimentares, foram desenvolvidos os anticoagulantes orais que não são antagonistas da vitamina K, os “novos anticoagulantes orais” (NACO). Um inibidor direto da trombina, a dabigatrana, foi o primeiro NACO registrado e aprovado pelas principais agências regulatórias mundiais. Posteriormente, foram desenvolvidos NACOs da família dos inibidores do fator Xa, rivaroxabana, apixabana e a edoxabana⁷. As vantagens principais dos novos anticoagulantes (NOACs) são o efeito terapêutico rápido, além de não necessitarem de monitoramento do INR com ajustes frequentes de dose e também terem menor interação alimentar e medicamentosa. São também chamados de anticoagulantes de ação direta (DOACs) e demonstram ser no mínimo tão eficazes quanto a varfarina em reduzir risco de AVEi em pacientes com FA.⁵

Dito isto, devido a introdução dos novos anticoagulantes orais, o presente estudo visa comparar a eficácia, efeitos adversos, e outros aspectos dos novos anticoagulantes de ação direta com a varfarina no tratamento de Fibrilação Atrial.

OBJETIVO

Identificar e comparar a eficácia, riscos e outros aspectos dos novos anticoagulantes orais com a varfarina em pacientes com fibrilação atrial.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica com busca ativa em bibliotecas virtuais internacionais. A elaboração deste trabalho foi baseada em artigos científicos em bases de dados bibliográficos como PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Scielo, na perspectiva de se obter informações para comparar os novos anticoagulantes orais com a varfarina em pacientes com fibrilação atrial. Os descritores utilizados para realização da busca foram: novas anticoagulantes orais, varfarina, fibrilação atrial. Suas correspondentes em inglês são: *new oral anticoagulants warfarin, atrial fibrillation*. Após a pesquisa foram selecionados:

DISCUSSÃO

A arritmia cardíaca sustentada mais comum no mundo é a fibrilação atrial (FA), com sua prevalência estimada de 1–2% em países desenvolvidos. Como resultado da emergência da doença cardiovascular e de fatores de risco nesta região, estima-se que a FA seja um problema importante, afetando um número estimado de 1,5 milhões de pacientes no Brasil. A FA demonstra ser um fenômeno clínico comum na América Latina.⁸ A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia onde sua causa está na origem do funcionamento descoordenado da aurícula e na degradação da sua função mecânica. Devido a esta deterioração, os doentes com FA estão sujeitos a um risco aumentado de eventos tromboembólicos, com especial relevância para os acidentes vasculares encefálicos isquêmicos.⁶

A incidência de acidentes vasculares encefálicos (AVE) é expressamente mais alta em pacientes com diagnóstico de FA. Pacientes com FA tem risco de até cinco vezes mais de AVC. A FA está diretamente ligada a uma porcentagem crescente de AVE isquêmico com o aumento da idade na população idosa. A Organização Mundial da Saúde (OMS) visa que 1,9 milhões de indivíduos sobreviveram a um episódio de AVE na América Latina no ano de 2004, sendo que vinte por cento destes indivíduos o AVE havia ocorrido pela primeira vez. Há estimativas que mortes por AVE irão pelo menos dobrar até o ano de 2024 na América Latina. Dados

epidemiológicos atuais sugerem que mais de 700.000 casos de AVE foram registrados no Brasil em 2010, com mais de 141.000 mortes atribuídas ao AVE somente naquele ano. Os números demonstram um aumento aproximado de duas vezes em relação às estatísticas divulgadas em 1990, uma tendência vista em muitas nações latino-americanas. Casos de AVE com relação a casos FA são considerados de maior gravidade do que episódios não relacionados à FA. Isso se explica devido à grande extensão do infarto associado com a oclusão da artéria cerebral média proximal e a um risco mais elevado de morte hospitalar e recorrência do AVE, provocando morte ou incapacidade em cerca de 80% dos doentes e estando associado a uma taxa de mortalidade a um ano de quase 50%.^{6,8} O AVC relacionado à FA é um problema importante na América Latina, principalmente por causa do controle inadequado dos fatores de risco para a FA nesta população. Em combinação com a associação da FA com outras morbidades e mortalidade por todas as causas, a FA representa um custo significativo para a saúde pública e com profundas implicações para a prática de saúde pública no futuro.⁸

A prevenção destes eventos é o objetivo principal da anticoagulação oral em doentes com FA. Porém, é necessário que a terapêutica implementada não conduza a um aumento da incidência de hemorragias intracranianas, com consequências fatais na maioria dos casos.⁶

Descobertos há mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K (AVK) tornaram-se o tratamento mais efetivo na prevenção do AVE nos pacientes com FA. Antigamente, devido ao risco de complicações hemorrágicas, somente pacientes com FA persistentes considerados de alto risco, com acidente embólico prévio, portadores de próteses valvares mecânicas e aqueles que se submetiam a cardioversão elétrica recebiam esse tratamento numa fase inicial. Entre os anos de 80 e 90 foram realizados grandes estudos clínicos controlados que determinaram a importância da prevenção do AVE na FA e deram o suporte científico para seu uso clínico atual. Demonstraram de forma indiscutível o maior benefício dos antagonistas da vitamina K em relação ao placebo (em média 64% de redução de risco relativo) e o papel discreto ou até ausente do ácido acetilsalicílico na prevenção de AVE nessa população. Apesar desses estudos, o uso clínico dos antagonistas da vitamina K continuou muito limitado ao longo dos anos subsequentes, devido à sua complexa farmacocinética e farmacodinâmica. Interações medicamentosas e sua pequena janela terapêutica (limite entre eficácia na prevenção de embolia e o risco de sangramento) são as principais limitações para seu uso e motivo para a necessidade de monitorização frequente do nível de anticoagulação. Apesar disto, os avanços do conhecimento dos fatores de risco para formação de trombo atrial e embolia relacionados a FA e do risco de sangramento pelos antagonistas da vitamina K motivaram o desenvolvimento de novas

estratégias baseadas na relação risco-benefício do uso dos anticoagulantes na prevenção do AVE. Os antagonistas da vitamina K mantiveram-se subutilizados na prática clínica. Estudos demonstraram que somente 50% dos pacientes com indicação para o seu uso recebiam recomendação médica e cerca de 50% desses (especialmente no Brasil) tinham exame de controle como o INR adequados.⁷

Os antagonistas da vitamina K (AVK), sendo o principal, a varfarina, continuam a ser uma das abordagens mais utilizadas para prevenção do AVE nos casos de FA e possuem um nível estabelecido de eficácia elevada; a terapia com dose ajustada de varfarina diminui o risco de AVE isquêmico em até 64% e de mortalidade por todas as causas em 26%. Porém, a varfarina requer um controle adequado da anticoagulação. Observa-se ainda que muitos pacientes fazem uso frequente de ácido acetilsalicílico (AAS), apesar das evidências de que seu uso é substancialmente menos eficaz do que o da varfarina na prevenção do AVE e que associados estão levam a um risco de sangramento maior.⁸

Com a introdução de novos anticoagulantes orais não AVK (NOACs) nos últimos anos, incluindo os inibidores diretos da trombina e inibidores do fator Xa, passou a oferecer uma alternativa para a prevenção do AVE em pacientes com FA que pode superar muitas das limitações do uso de antagonista de vitamina K e ácido acetilsalicílico. Os NOACs têm um perfil farmacocinético previsível e não requerem monitoramento regular de anticoagulação.⁸ Os NOACs apresentam algumas vantagens em relação aos antagonistas da vitamina K (AVK), pois são menos susceptíveis a interações alimentares e são utilizados em doses fixas. Devido da sua alta biodisponibilidade e farmacocinética previsível, uma rotina de monitorização do efeito anticoagulante não é necessária, oferecendo maior comodidade ao paciente. Somando a isto, eles atingem o efeito anticoagulante rapidamente, eliminando a necessidade de heparina parenteral no início do tratamento.²

Em uma análise sobre as vantagens da varfarina, se destacaram: 1) maior experiência ao longo das décadas devido a mais de 50 anos de utilização; 2) único fármaco ainda com demonstrada eficácia nos pacientes com estenose mitral, portadores de próteses valvares metálicas e com insuficiência renal 3) o médico tem a percepção da efetividade ou risco do tratamento pelo controle do INR; 4) melhor adesão e manutenção tratamento pelo baixo custo do medicamento; 5) possibilidade de atenuação do efeito pela administração de vitamina K ou hemoderivados; e 6) efeito terapêutico prolongado, assim, o esquecimento de uma dose habitualmente não interfere na sua atividade terapêutica.⁷

Em uma análise sobre as vantagens dos novos anticoagulantes orais, se destacaram: 1)

Não precisam de transição com heparina de baixo peso molecular; 2) efeito anticoagulante com início e término rápidos; 3) baixa interação medicamentosa; 4) não possui interação alimentar; 5) redução importante do risco de acidente hemorrágico cerebral; e 6) menor necessidade de controles laboratoriais periódicos (embora o controle da anticoagulação não seja necessário, ainda é necessária a monitorização regular da função renal).⁷

Um aspecto muito importante para incorporação dos NACOs é o custo do medicamento, muito superior aos dos antagonistas da vitamina K. Esse aspecto tem muitas implicações clínicas relevantes, pois a sua suspensão, mesmo que temporária, coloca o paciente em risco de eventos embólicos pela perda rápida dos seus efeitos anticoagulantes e pela possibilidade de hipercoagulabilidade paradoxal. Na questão social, grande parte dos pacientes tratados em hospitais públicos recebem os antagonistas da vitamina K. É importante também salientar que enquanto essa relação de custo/efetividade não for esclarecida, a prevenção de embolia na FA com uso de antagonistas da vitamina K é um tratamento consagrado e que a manutenção do INR na faixa terapêutica promove níveis de eficácia que podem sobrepor aos NACOs.⁷

A dabigatrana é um fármaco que inibe de forma reversível a trombina. Após a administração oral, cuja biodisponibilidade é 6%, o dabigatrano atinge o pico plasmático em 2 horas e tem um tempo de meia vida de 14 a 17 horas, fazendo sua posologia ser de 1 a 2 vezes por dia. A eliminação deste fármaco ocorre 80% das vezes por via renal. Vale destacar que a amiodarona é um fármaco que possui interação farmacocinética eleva em cerca de 50% os níveis de dabigatrana.⁹ A dabigatrana em doses de 150 mg duas vezes ao dia se mostrou superior à varfarina na prevenção do AVC [risco relativo (RR) 0,66, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,53–0,82, $p < 0,001$], enquanto que a dabigatrana em dose menor, não mostrou inferioridade à varfarina. Além disso, também foi constatado que o risco de AVE hemorrágico foi significativamente menor com ambas as doses em comparação à varfarina. O risco de hemorragia intracraniana e sangramento com risco de vida foi menor com a dabigatrana do que com a varfarina, embora há um aumento da probabilidade de sangramento gastrointestinal com dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia.⁸

A rivaroxabana (inibidor direto do fator Xa) tem uma biodisponibilidade oral em cerca de 80%, atinge a concentração plasmática máxima em 2 a 4 horas e tem um tempo de meia vida de 7 a 11 horas. 1/3 é excretado pelo rim de forma inalterada; 1/3 é metabolizado pelo fígado em metabolitos inativos que são posteriormente eliminados por via renal; e o 1/3 restante também é metabolizado pelo fígado e a excreção dos metabolitos resultantes é intestinal.⁹ Em alguns estudos a rivaroxabana mostrou não ser inferior à varfarina na prevenção do AVC e da embolia

sistêmica. Demonstrou uma menor taxa de hemorragia intracraniana e hemorragia fatal com a rivaroxabana quando comparada à varfarina. Porém, as mortes por AVC isquêmico foram comparáveis entre os grupos de tratamento e o sangramento gastrointestinal foi mais provável com rivaroxabana em relação à varfarina.⁸

Assim como o rivaroxabano, a apixabana é um inibidor direto do factor Xa que, após administração oral, atinge a concentração plasmática máxima em cerca de 3 horas e tem um tempo de meia vida de 8 a 14 horas. A sua excreção ocorre por via renal na forma inalterada, e por metabolização hepática.⁹ Estudos mostraram a apixabana sendo superior à varfarina na prevenção do AVC. A apixabana também foi associada a uma redução de AVC hemorrágico e de mortalidade por outras causas de sangramento em comparação à varfarina.⁸

Em um estudo de análise indireta, a dabigatrana na dose de 150 mg, duas vezes ao dia, e a apixabana na dose de 5 mg, duas vezes ao dia, se destacaram por demonstrar superioridade em relação à varfarina na redução do AVC. Em relação a segurança, todos os NACOs foram superiores à varfarina na redução do AVC hemorrágico e das hemorragias com risco de morte.⁷

Outras publicações mostraram que a rivaroxabana não foi inferior à varfarina para o tratamento de prevenção de AVC e/ou fenômenos tromboembólicos em portadores de FA, enquanto que a apixabana e a dabigatrana 150mg demonstraram ser superiores em relação à varfarina. Em relação à ocorrência de sangramentos, houve incidência menor de hemorragia intracraniana com os NOACs quando comparados à varfarina. A apixabana esteve associada a menor taxa de qualquer sangramento em comparação à varfarina. Já rivaroxabana e dabigatrana apresentaram maior tendência a sangramento do TGI do que a varfarina. Um fator que contribui para elevar a incidência de hemorragia gastrointestinal com NOACs é o fato de que enquanto a varfarina requer que sua biotransformação ocorra no fígado para se tornar ativa, os novos anticoagulantes estão presentes nas fezes como formas ativas. Por isso, é necessário muito cuidado ao usar esses fármacos em pacientes com história e/ou alto risco de hemorragia gastrointestinal.²

Outro estudo mostrou que do ponto de vista neurovascular, a dabigatrana, rivaroxabana e apixabana foram superiores à varfarina na redução do risco de AVE hemorrágico, que é a forma de hemorragia mais grave e temida nos pacientes em uso de anticoagulantes. Outro achado importante foi a superioridade na redução do AVE isquêmico observada com dabigatrana na dose de 150 mg, quando comparada à varfarina.⁴

Pacientes tratados com esses novos anticoagulantes têm menor risco de AVE hemorrágico em comparação aos expostos à varfarina, porém a mortalidade é igual. Quando um AVE

hemorrágico ocorre em um paciente em uso de varfarina ou NOACs a mortalidade é ao redor de 40%, devido a maior probabilidade de expansão do hematoma intracerebral.⁴

Em um estudo de revisão sistemático e de Meta-análise, a rivaroxabana foi tão efetivo quanto a dabigatrana para a prevenção de AVE, porém estes foram mais efetivos que a varfarina na prevenção de AVE isquêmico em pacientes com fibrilação atrial. O risco de hemorragia foi significativamente maior com a rivaroxabana que a dabigatrana.¹⁰

Um estudo realizado pela Cochrane demonstrou um benefício evidente utilizando os inibidores do fator Xa em pacientes com FA, diminuindo o número de AVE isquêmico e redução das hemorragias intracranianas, e outras hemorragias com risco de vida, quando comparados com a varfarina em doses ajustadas.³

Vários outros estudos evidenciaram que os novos anticoagulantes são no mínimo não menos inferiores que a varfarina para a prevenção de AVE isquêmico em pacientes com fibrilação atrial.^{8,11}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após este estudo, conclui-se que os novos anticoagulantes orais são mais eficazes e seguros, de mais fácil utilização que a varfarina, também possuem menor potencial de interação e ainda há disponibilidade de agentes reversores específicos. Porém são necessários mais estudos, com maior tempo de acompanhamento, para preencher as lacunas do conhecimento sua eficácia e a segurança desta nova classe promissora de anticoagulantes orais para a prevenção de AVE isquêmico e em portadores de FA.

REFERÊNCIAS

1. Darrieux F, Wu T. TERAPIA ANTICOAGULANTE NA ABLAÇÃO E CARDIOVERSÃO ELÉTRICA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2017;27(3):205-10
2. Fernandes A, Andrade A, Cruz C, Oliveira E. Novos anticoagulantes orais (NOACs) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. Rev Soc Bras Clin Med. 2015 abr-jun;13(2):98-106
3. Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD008980.
4. Pieri A. ANTICOAGULANTES NÃO ANTAGONISTAS DA VITAMINA K NA PREVENÇÃO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2017;27(3):217-22
5. Freitas C, Almonfrey F, Sepulveda M, Miranda R. TERAPIA ANTICOAGULANTE NO IDOSO: FOCO NA FIBRILAÇÃO ATRIAL. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2017;27(3):243-50

6. Miguel L, Ferreira J. Consequências clínicas e económicas da utilização de dabigatrano e de rivaroxabano em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Rev Port Cardiol.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2015.09.009>
7. Scanavacca M, Darrieux F. Fatores na Decisão entre os Novos e os Tradicionais Anticoagulantes Oraís na Prevenção de Embolia em Pacientes com Fibrilhação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(1):1-3
8. Massaro A, Lip G. Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilhação Atrial: Foco na América Latina. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(6):576-589
9. Silvestre L, Ministro A, Evangelista A, Pedro L. Novos anticoagulantes oraís no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. *Angiologia e Cirurgia Vascular | Volume 8 | Número 1 | Março 2012*
10. Bai Y, Deng H, Shantsila A; Lip, G. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Systematic Review and Meta-Analysis. Downloaded from <http://ahajournals.org> by on November 17, 2018
11. Coleman C, Peacock W, Bunz T, Alberts M. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. Downloaded from <http://ahajournals.org> by on November 17, 2018