

Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilação Atrial: Foco na América Latina

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Focus on Latin America

Ayrton R. Massaro^{1,2} e Gregory Y. H. Lip^{3,4}

Hospital Sírio Libanês¹, São Paulo, SP; Divisão de Neurologia – Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul – PUCRS², Porto Alegre, RS – Brasil; University of Birmingham Institute of Cardiovascular Sciences – City Hospital – Birmingham³, United Kingdom; Aalborg Thrombosis Research Unit – Department of Clinical Medicine – Faculty of Health – Aalborg University⁴, Aalborg, Denmark

Resumo

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, com uma prevalência estimada de 1–2% na América do Norte e Europa. O aumento da prevalência da FA na América Latina está associado com o envelhecimento da população geral, juntamente com um mal controle dos principais fatores de risco, incluindo a hipertensão arterial. Como resultado, a prevalência do acidente vascular cerebral (AVC) e a mortalidade associada a ele aumentou dramaticamente na região. Há, portanto, uma clara necessidade de estratégias efetivas de anticoagulação na América Latina. O objetivo desta revisão é oferecer uma visão atual da anticoagulação na prevenção do AVC.

O uso de antagonistas da vitamina K (AVKs, ex.: varfarina) e ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção do AVC em pacientes com FA na América Latina permanece frequente, apesar de cerca de um quinto de todos os pacientes com FA não receberem anticoagulação. O uso da varfarina é complicado pela falta de acesso a serviços de monitoramento eficazes, juntamente com um perfil farmacocinético imprevisível. A utilização excessiva do AAS está associada com riscos significativos de sangramento e eficácia reduzida na prevenção do AVC neste grupo de pacientes. Os novos anticoagulantes orais não AVK (NOACs) representam um meio potencial de superar muitas limitações associadas ao uso dos AVKs e do AAS, incluindo uma redução na necessidade de monitoramento e risco reduzido de eventos hemorrágicos.

A decisão final sobre qual anticoagulante utilizar em pacientes com FA depende de diversos fatores. Pesquisas adicionais são necessárias para avaliar o impacto desses fatores na população latino-americana e, assim, reduzir o ônus do AVC associado à FA nesta região.

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Prevenção; Acidente Vascular Cerebral; América Latina; Anticoagulantes.

Mailing Address: Ayrton R. Massaro •
Hospital Sírio Libanês. Rua Dona Adma Jafet, 115. CEP 01308-050,
Bela Vista, SP – Brasil
E-mail: ayrton.massaro@gmail.com
Artigo recebido em 23/11/15; revisado em 31/03/16; aceito em 01/04/16.

DOI: 10.5935/abc.20160116

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, com uma prevalência estimada de 1–2% em países norte-americanos e europeus.¹ No entanto, a prevalência da FA na América Latina é, em grande parte, desconhecida devido à escassez de pesquisas nesta região.² 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 e 230.000 na Venezuela, onde a tendência é aumentar para 1 milhão ao redor do ano de 2050.³ Portanto, a FA parece ser um fenômeno clínico comum, com um aumento na prevalência em muitas nações da América Latina.

A incidência de acidente vascular cerebral (AVC) é significativamente mais alta em pacientes com diagnóstico de FA, com alguns dados sugerindo um aumento de até cinco vezes no risco de AVC e a FA sendo diretamente responsável por uma porcentagem crescente de AVC isquêmico com o aumento da idade na população idosa.^{4,5} A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 1,9 milhões de indivíduos sobreviveram a um episódio de AVC na América Latina em 2004, sendo que em quase um quarto destes indivíduos o AVC havia ocorrido pela primeira vez.⁶ Estima-se que as mortes por AVC devam pelo menos dobrar até o ano de 2024 na América Latina.⁷ Dados epidemiológicos recentes sugerem que mais de 700.000 episódios de AVC foram registrados somente no Brasil em 2010, com mais de 141.000 mortes atribuídas ao AVC somente naquele ano.⁷ Estes números representam um aumento aproximado de duas vezes em relação às estatísticas publicadas em 1990, uma tendência observada em muitas nações latino-americanas.⁷

Episódios de AVC relacionados à FA são considerados mais graves do que episódios não relacionados à FA. Isto ocorre devido à grande extensão do infarto associado com a oclusão da artéria cerebral média proximal e a um maior risco de morte hospitalar e recorrência do AVC.⁸ Portanto, o AVC relacionado à FA parece ser um problema importante na América Latina, principalmente devido ao controle inadequado dos fatores de risco para a FA nesta população.⁸ Em combinação com a associação da FA com outras comorbidades e mortalidade por todas as causas, a FA representa um ônus significativo para a saúde pública na região e terá profundas implicações para a prática de saúde pública no futuro.⁶

O uso de anticoagulantes orais como tratamento profilático para indivíduos com risco aumentado de tromboembolismo é fundamental para a prevenção do AVC em pacientes com FA.⁹

Os antagonistas da vitamina K (AVKs), incluindo a varfarina, continuam a ser uma das abordagens mais utilizadas para prevenção do AVC na FA não valvar e possuem um nível estabelecido de alta eficácia; a terapia com dose ajustada de varfarina reduz o risco de AVC isquêmico em até 64% e de mortalidade por todas as causas em 26%.¹⁰ No entanto, a varfarina requer um controle adequado da anticoagulação, definido como um tempo na faixa terapêutica (TTR) médio individual > 70%, o que está associado com melhores resultados de eficácia e segurança.¹¹

Observa-se também em muitos pacientes o uso frequente de ácido acetilsalicílico (AAS), apesar de evidências de que seu uso é substancialmente menos eficaz do que o da varfarina na prevenção do AVC e que ambos estão associados a um risco semelhante de sangramento maior.¹² A introdução de novos anticoagulantes orais não AVK (NOACs), incluindo os inibidores diretos da trombina e inibidores do fator Xa, passou a oferecer aos médicos uma alternativa para a prevenção do AVC em pacientes com FA que pode superar muitas das limitações do uso de AVKs e AAS.^{13,14} Os NOACs têm um perfil farmacocinético previsível e não requerem monitoramento regular de anticoagulação.¹⁵ Além disso, estes agentes mostraram ser não inferiores à varfarina em estudos clínicos de prevenção de AVC, prontificando a sua inclusão em diretrizes norte-americanas e europeias.^{15,16}

Apesar das evidências que apoiam a utilização rotineira dos NOACs na prevenção do AVC em pacientes com FA, a influência de fatores individuais do paciente sobre a escolha do anticoagulante deve ser considerada.¹⁷ O processo de tomada de decisão clínica continua a ser sensível às necessidades dos serviços e recursos locais de saúde, incluindo a prevalência de comorbidades e disponibilidade de medicamentos ou instalações de monitoramento. Portanto, a seleção de agentes terapêuticos apropriados para prevenção do AVC em pacientes com FA na América Latina é um problema multifatorial.

O objetivo desta revisão é oferecer aos médicos uma atualização sobre a melhor prática atual de prevenção do AVC na FA. A revisão irá incluir uma visão atual das evidências para o uso de NOACs, enquanto aborda especificamente os desafios inerentes ao fornecimento do melhor atendimento no contexto da América Latina.

Métodos

Foi realizada uma ampla revisão da literatura a fim de alcançar o objetivo desta revisão. Buscas em banco de dados foram conduzidas com a utilização de recursos *online*, com as seguintes palavras-chave em combinação: “NOAC”, “warfarin” (varfarina), “aspirin” (AAS), “stroke” (AVC) e “atrial fibrillation” (FA). Dados obtidos a partir de artigos publicados entre janeiro de 2005 e abril de 2015 foram incluídos para manter uma perspectiva contemporânea sobre o problema clínico. Artigos com foco no contexto da prevenção do AVC associado à FA na América Latina foram especificamente procurados, enquanto uma discussão mais ampla das necessidades de saúde desta população foi também considerada para oferecer um contexto para os processos de tomada de decisão em saúde na região.

Visão geral da epidemiologia do AVC na América Latina

As nações latino-americanas atravessam um período de rápido crescimento econômico.¹⁸ Essa fase de crescimento tem sido caracterizada por mudanças socioeconômicas desiguais, provocando efeitos significativos sobre o estilo de vida e indicadores demográficos de saúde.¹⁸ Doenças relacionadas com o estilo de vida representam um encargo significativo para a saúde na região, incluindo a doença cardiovascular que é agora a principal causa de morte e incapacidade em adultos.¹⁹ A média da idade da população é igualmente crescente, levando a um ônus aumentado de doença crônica e uma maior demanda sobre os sistemas nacionais de saúde.²⁰ Portanto, o foco da alocação de recursos no atendimento à saúde passou nas últimas décadas de doenças transmissíveis para outras não transmissíveis, relacionadas com o estilo de vida, e para o manejo crônico destas condições.

Como consequência da emergência da doença cardiovascular e de fatores de risco, juntamente com o envelhecimento da população, o desenvolvimento da FA tornou-se mais provável e o seu prognóstico substancialmente pior.¹⁹ Estimativas sugerem que mais de 50% dos pacientes com FA na América Latina têm hipertensão arterial, enquanto até 40% dos pacientes têm insuficiência cardíaca ou diabetes associados no momento do diagnóstico.¹⁹ Muitos apresentam hipertensão arterial mal controlada, particularmente os indivíduos idosos, com menos educação e obesos.²⁰ Além disso, a síndrome metabólica tornou-se comum na América Latina e está fortemente associada com o desenvolvimento de FA e risco futuro de AVC.²¹ Estes fatores de risco não só impactam o prognóstico da FA, mas também predisõem a eventos cardiovasculares futuros, incluindo AVC isquêmico.^{22,23} Como resultado, um número crescente de mortes por AVC tem sido registrado na região, com estimativa de aumento nas próximas décadas.²⁴

Dados de países latino-americanos sobre as características dos pacientes com AVC são limitados, mas alguns mostram que estes países apresentam uma taxa relativamente maior de AVC hemorrágico em comparação às nações de alta renda (26% *versus* 9%).²⁵ A etiologia primária do AVC é identificada com menos frequência em comparação com nações ocidentais, destacando os desafios na investigação do paciente na região.²⁶ Isto se reflete na baixa taxa de realização de exames de imagem vascular para investigação de AVC em relação às nações ocidentais (20% *versus* 77%, respectivamente).²⁵ O risco de AVC tem sido associado com o tabagismo e autorrelato de hipertensão arterial,²⁶ ambos comuns em populações latino-americanas.²⁰

Desafios ao manejo da FA na América Latina

A tromboprofilaxia na FA tem sido tradicionalmente facilitada na América Latina através da utilização de AVKs (ex., varfarina) ou AAS.²⁷ Uma análise recente do uso de anticoagulantes em sete nações latino-americanas verificou que 66–75,8% dos pacientes com FA recebem AVK ou AVK em associação com AAS, enquanto que o restante não recebe tratamento (18,3–24,6%) ou recebe terapia tripla com AVKs, AAS e um antiagregante plaquetário adicional (3,8–9,6%)

(Tabela 1).¹⁹ Ainda mais preocupantes são os números recentes de um banco de dados brasileiro de atendimento primário no qual se observou que apenas 1,5% dos pacientes recebiam terapia com AVK.²⁸ Estes números refletem uma dependência de varfarina e AAS na região, mas também destacam oportunidades perdidas de prevenção do AVC em pacientes com FA que não recebem qualquer anticoagulante.

Notáveis desafios têm sido observados com o uso da varfarina e do AAS na prática, contribuindo para o aumento da prevalência de AVC na região. A varfarina exige um monitoramento cuidadoso da anticoagulação, que pode não ser possível em muitas partes da América Latina, ou pode não ser prático devido ao acesso do paciente a serviços de saúde ou ao custo do atendimento.²⁷ Resultados do estudo ROCKET-AF mostraram que o TTR mediano de pacientes com FA tratados com varfarina em países latino-americanos é geralmente menor (59%) do que o observado na Europa Ocidental e nos Estados Unidos.²⁹ Este valor é inferior ao de 70% recomendado em diretrizes ocidentais existentes, tais como as diretrizes do *American College of Chest Physicians* e da *European Society of Cardiology*.^{15,16} Um estudo demonstrou que 21,4% dos pacientes consideram a realização periódica de exames de sangue uma barreira significativa para a adesão à anticoagulação oral no Brasil, enquanto a adesão aos AVK para obter melhor TTR foi observada em somente 54% dos pacientes.³⁰ Dados semelhantes foram obtidos em um outro estudo que analisou 127 pacientes ambulatoriais e demonstrou que o uso de AVK (femprocumona) alcançou um TTR ideal em apenas 60,7% dos pacientes.³¹ Portanto, a obtenção de um TTR adequado com a varfarina pode estar ausente na América Latina, levando a piores resultados.

FA em pacientes idosos

Sabe-se que os médicos na América Latina sentem frequentemente que o risco de sangramento é elevado em pacientes mais idosos com FA, o que pode levar esses médicos a não prescreverem terapia anticoagulante oral a esses pacientes,⁴ apesar do consenso geral na literatura ocidental de que os benefícios da anticoagulação geralmente superam os riscos.^{15,16} No entanto, um estudo argentino verificou que de 840 pacientes com FA e risco elevado de AVC, apenas 48,5% eram tratados com anticoagulantes orais (predominantemente a varfarina), enquanto apenas 17,1% dos pacientes tinham qualquer contraindicação clara para a terapia com varfarina.³² Da mesma forma, uma revisão de prontuários de 301 pacientes em um hospital brasileiro verificou que apenas 46,5% dos pacientes com FA receberam

terapia de anticoagulação oral durante o internamento hospitalar e que 57,8% receberam a terapia durante 1 ano após o tratamento inicial ou durante acompanhamento ambulatorial.³³ Portanto, a varfarina pode estar sendo subutilizada no contexto latino-americano, levando a uma trombotoprolaxia inferior à ideal, particularmente em pacientes idosos.

Os pacientes em tratamento com uso combinado de varfarina e AAS compõem uma proporção significativa da população recebendo trombotoprolaxia na América Latina.¹⁹ As diretrizes atuais sugerem que a monoterapia com um AVK deve ser preferida na maioria dos pacientes com FA, devido ao risco maior de sangramento associado com o uso combinado de AVK e AAS, embora esquemas combinados possam ser úteis em pacientes com FA que apresentam síndrome coronariana aguda e/ou que são submetidos à intervenção coronariana percutânea ou implante de *stent*.³⁴⁻³⁶ Dados da América Latina são escassos no que diz respeito aos processos de tomada de decisão referentes ao uso relativamente baixo de monoterapia nessa população, mas o uso de AAS parece ser mais comum do que em nações ocidentais.²⁸ Este é um motivo de preocupação, já que o AAS aumenta o risco de sangramento, principalmente quando utilizado em combinação com anticoagulantes orais.³⁷ O benefício clínico líquido (*net clinical benefit*, NCB) para o AAS considerando uma redução de episódios de AVC e da mortalidade versus sangramento grave é neutro ou negativo (dependendo da definição do NCB), mesmo em pacientes com fator de risco único para AVC.³⁸

Doença valvar e doença de Chagas na América Latina

O ônus da doença valvar cardíaca associada à FA na América Latina é significativo, especialmente na população idosa. Até 60% dos casos de doença valvar têm sido associados à febre reumática e cerca da metade dos pacientes com doença valvar apresentam FA.³⁹ Portanto, pacientes com doença valvar compõem um subgrupo importante na América Latina, que pode apresentar desafios específicos para os médicos. A anticoagulação sistêmica é geralmente preferida em todos os pacientes sem contraindicações e com doença da valva mitral e FA e devido ao risco elevado de AVC e mortalidade.⁴⁰

A doença de Chagas também é um problema importante de saúde pública na América Latina, com dados brasileiros recentes destacando o ônus da doença cardíaca associado a esta condição. Um estudo mostrou que o autorrelato de doença de Chagas esteve associado a alterações

Tabela 1 – Manejo ambulatorial da fibrilação atrial em sete países da América Latina. Adaptado de (19)

	Argentina	Brasil	Chile	Colômbia	México	Peru	Venezuela
Nenhum tratamento	24,6%	18,3%	21,2%	22,4%	22,5%	21,4%	20,3%
AVK	53,4%	58,2%	52,3%	45,2%	56,2%	56,2%	57,5%
AVK + AAS	12,6%	17,6%	20,3%	28,6%	16,6%	15,7%	12,6%
AVK + AAS + antiplaquetários	9,4%	5,9%	6,2%	3,8%	4,7%	6,7%	9,6%

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonista da vitamina K.

eletrocardiográficas em mais de dois terços dos pacientes, com 5,4% deles apresentando FA.⁴¹ Uma revisão recente de brasileiros recebendo atendimento primário sugeriu que a doença de Chagas esteve presente em 2,9% dos pacientes com FA e que as anormalidades no ECG predisseram fortemente o desenvolvimento de FA e desfechos adversos.⁴¹ Portanto, esses pacientes são considerados um grupo de alto risco para o desenvolvimento de FA.

No quadro atual na América Latina, a trombofilaxia de pacientes com FA se encontra abaixo da ideal. Muitos pacientes ambulatoriais com fatores de risco importantes para AVC futuro não recebem terapia anticoagulante e podem estar recebendo terapia inapropriada com esquemas combinados ou apenas AAS. O potencial para que a classe de medicamentos NOACs preencha este vazio terapêutico será explorado na seção a seguir.

NOACs para trombofilaxia em pacientes com FA não valvar

Os NOACs revolucionaram o potencial de prevenção do AVC em pacientes com FA não valvar e têm sido defendidos como uma importante opção terapêutica por órgãos internacionais, incluindo a *European Society of Cardiology*.³⁴ Duas classes de NOACs são atualmente disponíveis, com quatro medicamentos aprovados para uso como anticoagulantes em pacientes com FA não valvar: os inibidores diretos da trombina (dabigatrana) e inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana). Cada medicamento tem um perfil distinto de administração e um conjunto de contraindicações (Tabela 2).

Dabigatrana

A dabigatrana é um inibidor direto da trombina aprovado para uso tanto pelo *Food and Drug Administration* (FDA)

nos Estados Unidos quanto pelo *European Medicines Agency* (EMA).⁴² Dados de fase 3 para a dabigatrana estão baseados no estudo internacional, multicêntrico, randomizado RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) que analisou 18.113 pacientes com FA com um escore CHADS₂ médio de 2.1.⁴³ Os pacientes foram randomizados para receber duas doses diferentes de dabigatrana (110 mg ou 150 mg duas vezes ao dia) ou doses ajustadas de varfarina para atingir uma razão normalizada internacional (RNI) de 2–3, com um TTR médio de 64%. Após 2 anos de seguimento, a dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia se mostrou superior à varfarina na prevenção do AVC e da embolia sistêmica [risco relativo (RR) 0,66, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,53–0,82, $p < 0,001$], enquanto que a dose menor de dabigatrana mostrou não inferioridade à varfarina. Também foi constatado que o risco de AVC hemorrágico foi significativamente menor com ambas as doses em comparação à varfarina (110 mg: RR 0,31, IC95% 0,17–0,56, $p < 0,001$; 150 mg: RR 0,26, IC95% 0,14–0,49, $p < 0,001$). Com relação à mortalidade e eventos vasculares e não hemorrágicos maiores, as vantagens da dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia foram maiores nos locais do estudo nos quais o TTR foi menor no grupo da varfarina.⁴³ Uma análise por subgrupo geográfico da coorte latino-americana do estudo RE-LY⁴⁴ mostrou que essa coorte apresentou resultados semelhantes aos do grupo principal. Isto mostra a importância do TTR quando se compara a varfarina e os NOACs.

O perfil de segurança da dabigatrana foi dependente da sua dose, com uma prevalência inferior de sangramento maior com dabigatrana 110 mg duas vezes ao dia (RR = 0,80, IC95% 0,69–0,93, $p = 0,003$) mas não com o esquema de 150 mg duas vezes ao dia quando comparado à varfarina

Tabela 2 – Recomendações para a administração de anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K

	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Dose licenciada para prevenção do AVC na FA	150 mg duas vezes ao dia	20 mg uma vez ao dia	5 mg duas vezes ao dia	60 mg uma vez ao dia
Modificação da dose de acordo com a função renal				
ClCr > 50 mL/min	Nenhuma modificação de dose	Nenhuma modificação de dose	Nenhuma modificação de dose	Nenhuma modificação de dose ^a
ClCr 30–49 mL/min	Considerar 110 mg duas vezes ao dia	15 mg uma vez ao dia	Nenhuma modificação de dose	30 mg uma vez ao dia
ClCr 15–29 mL/min	Não recomendada	15 mg uma vez ao dia	2,5 mg duas vezes ao dia	30 mg uma vez ao dia
ClCr < 15 mL/min	Não recomendada	Não recomendada	Não recomendada	Não recomendada
Precauções	Idade > 80 anos Peso < 60kg Antibióticos macrolídeos Amiodarona	Idade > 80 anos Peso < 60kg Antibióticos macrolídeos Carbamazepina Fenitoína	Idade > 80 anos Peso < 60kg Diltiazem	O uso concomitante de inibidores da glicoproteína P ou peso < 60 kg = ajuste da dose para 30 mg uma vez ao dia
Medicamentos contraindicados em conjunto com NOACs	Cetoconazol Itraconazol Carbamazepina Fenitoína Dronedarona	Cetoconazol Itraconazol	Cetoconazol Itraconazol Carbamazepina Fenitoína	Rifampicina

AVC: acidente vascular cerebral; FA: fibrilação atrial; NOACs: novos anticoagulantes orais não AVK. ^a Edoxabana não é recomendada para uso em pacientes com clearance de creatinina > 95 mL/min devido ao aumento no risco de acidente vascular cerebral isquêmico em comparação com a varfarina

(RR = 0,93, IC95% 0,81–1,07, $p = 0,31$). O risco de hemorragia intracraniana e sangramento com risco de vida foi menor com a dabigatrana do que com a varfarina, embora tenha ocorrido um aumento da probabilidade de sangramento gastrointestinal com dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia.⁴³

Rivaroxabana

A rivaroxabana é um inibidor direto do fator Xa, aprovado tanto pelo FDA⁴⁵ quanto pelo EMA.⁴⁶ O estudo multicêntrico, randomizado e controlado ROCKET-AF (*Rivaroxaban Versus Warfarin in Nonvalvular AF*) analisou 14.264 pacientes com FA com CHADS₂ ≥ 2 (média = 3,47; alto risco para AVC).⁴⁷ Os pacientes foram randomizados para tratamento com rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia (15 mg se o *clearance* de creatinina estivesse entre 30–49 mL/min) ou varfarina com uma RNI alvo de 2–3 (TTR mediano 58%). Durante um seguimento mediano de 1,9 anos, a rivaroxabana mostrou não inferioridade à varfarina na prevenção do AVC e da embolia sistêmica [taxa de risco (*hazard ratio*, HR) 0,88, IC95% 0,74–1,03]. Houve uma menor taxa de hemorragia intracraniana e hemorragia fatal com a rivaroxabana quando comparada à varfarina. No entanto, 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 (3,2% *versus* 2,2%, $p < 0,001$).

Dados suplementares do estudo ROCKET-AF sugerem que não há diferenças importantes em termos de segurança, ocorrência de AVC, ou sangramento maior quando se compara o uso de varfarina e rivaroxabana na coorte latino-americana do estudo, embora tenha ocorrido uma tendência à redução de sangramento maior com a rivaroxabana.⁴⁷ O estudo XANTUS-EL (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation, Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America*),⁴⁸ um ensaio prospectivo, observacional, pós-autorização, não intervencionista foi projetado para analisar a segurança e eficácia da rivaroxabana em uso clínico rotineiro na Europa Oriental, Oriente Médio, África e América Latina. Os resultados deste estudo deverão esclarecer o papel da rivaroxabana na profilaxia do AVC em pacientes com FA na América Latina.

Apixabana

A apixabana é um inibidor direto do fator Xa aprovado pelo FDA⁴⁹ e EMA⁵⁰ para uso na trombotoprofilaxia da FA. Dados de eficácia e segurança para a apixabana *versus* a varfarina foram analisados no estudo multicêntrico, internacional e randomizado ARISTOTLE.⁵¹ Pacientes ($n = 18.201$) com FA não valvar e CHADS₂ ≥ 1 (média = 2,1) foram randomizados para tratamento com apixabana 5 mg duas vezes ao dia ou varfarina com uma RNI alvo de 2–3 (TTR mediano 66%) e acompanhados por um tempo mediano de 1,8 anos. Os resultados mostraram que a apixabana foi superior à varfarina na prevenção do AVC e da embolia sistêmica (1,27% *versus* 1,60%, HR 0,79, IC95% 0,66–0,95, $p = 0,01$). A apixabana também foi associada a uma redução de AVC hemorrágico (0,24% *versus* 0,47%, HR 0,51, IC95% 0,35–0,75, $p < 0,001$) e de mortalidade por todas as causas (3,52% *versus* 3,94%, HR 0,89, IC95% 0,80–0,99,

$p = 0,047$) em comparação à varfarina. O perfil de segurança da apixabana foi favorável em relação ao da varfarina, com uma redução na taxa de hemorragia maior (2,13% *versus* 3,09%, HR 0,69, IC95% 0,60–0,80, $p < 0,001$) e taxas comparáveis de sangramento gastrointestinal (0,76% *versus* 0,86%, HR 0,89, IC95% 0,70–1,15). As taxas de sangramento na coorte latino-americana deste estudo ($n = 3.460$) também foram menores com apixabana do que com varfarina (2,1% *versus* 3,5%), o que pode estar associado com um controle inadequado do TTR na coorte latino-americana ou ser um verdadeiro efeito da apixabana. Uma análise adicional da coorte latino-americana sugere que os resultados em termos de segurança e eficácia são consistentes com os vistos na população total do estudo, com uma variação geográfica mínima na região.⁵²

A apixabana foi também comparada ao AAS para uso na trombotoprofilaxia da FA no estudo AVERROES [*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*].⁵³ Os pacientes que falharam ou não apresentavam condições para o tratamento com AVK ($n = 5.599$) foram incluídos no estudo e randomizados para tratamento com apixabana 5 mg duas vezes ao dia ou AAS 81–324 mg por dia. O estudo foi interrompido prematuramente devido à ampla superioridade da apixabana, com uma redução de 55% de AVC ou embolia sistêmica.⁵³ Sangramento importante ou intracraniano não foi significativamente diferente entre a apixabana e o AAS.

Edoxabana

A edoxabana é o mais recente NOAC a obter aprovação do FDA nos EUA e é aprovado para uso pelo Ministério da Saúde do Japão.⁵⁴ Um amplo estudo internacional, randomizado e controlado, o ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction study 48*), foi conduzido para explorar os desfechos de 21.105 pacientes com FA com escore CHADS₂ ≥ 2.⁵⁵ O estudo foi baseado em um ensaio inicial de fase 2 que identificou duas doses de edoxabana com de risco de sangramento comparável ao da varfarina (30 mg ou 60 mg uma vez ao dia).⁵⁶ Os pacientes foram randomizados para esquemas de alta dose (60 mg ou 30 mg, redução da dose) ou baixa dose (30 mg ou 15 mg, redução da dose) ou varfarina com ajuste de dose para obter uma RNI de 2 a 3, com um TTR mediano de 68%. O tempo mediano de seguimento foi de 2,8 anos, durante o qual 25,3% dos pacientes randomizados para edoxabana tiveram redução da dose com base em fatores de risco específicos conhecidos por aumentarem a exposição ao medicamento (*clearance* de creatinina 30–50 mL/min, uso concomitante de verapamil ou quinidina, ou peso ≤ 60 kg).

Foram realizadas análises modificadas por intenção de tratamento, demonstrando que ambas as doses de edoxabana foram não inferiores à varfarina na prevenção do AVC e da embolia sistêmica: dose maior, 1,18% *versus* 1,50%, HR 0,79, IC97,5% 0,63–0,99, $p < 0,001$; dose menor, 1,61% *versus* 1,50%, HR 1,07, IC97,5% 0,87–1,31, $p = 0,005$. Na população por intenção de

tratamento, houve uma tendência à superioridade para a dose elevada de edoxabana, embora este achado não tenha sido estatisticamente significativo (HR 0,87, IC95% 0,73–1,04, $p = 0,08$). Houve uma significativa redução na ocorrência de AVC hemorrágico quando o esquema com dose elevada de edoxabana foi comparado à varfarina, como observado com outros NOACs (0,26% versus 0,47%, HR 0,54, IC95% 0,38–0,77, $p < 0,001$). Em geral, houve benefícios significativos com dose maior de edoxabana em comparação à varfarina em relação à prevenção do AVC, embolia sistêmica e desfecho composto de AVC, embolia sistêmica, ou morte cardiovascular (HR 0,87, IC95% 0,78–0,96, $p = 0,005$).

O perfil de segurança da edoxabana foi também considerado favorável em comparação ao da varfarina, com uma redução de sangramento maior (dose alta: 2,75% versus 3,43%, HR 0,80, IC95% 0,71–0,91, $p < 0,001$; dose baixa: 1,61% versus 3,43%, HR 0,47, IC95% 0,41–0,55, $p < 0,001$), sangramento extracraniano e sangramento menor. Contudo, o sangramento gastrointestinal foi observado mais frequentemente com o esquema de edoxabana em dose alta comparado ao de dose baixa e varfarina (1,51%, 0,82% e 1,23%, respectivamente).⁵⁵ Portanto, a edoxabana tem eficácia comprovada na prevenção do AVC e da embolia sistêmica em comparação à varfarina, enquanto que eventos hemorrágicos podem ser dependentes da dose.

Em uma análise da coorte latino-americana deste estudo ($n = 2.661$),⁵⁵ a eficácia da prevenção primária do AVC ou da embolia sistêmica foi consistente com a da coorte geral tanto para a dose menor quanto maior de edoxabana em comparação à varfarina (dose de 30 mg: 2,15% versus 2,50%; dose de 60 mg: 1,61% versus 2,50%, $p = 0,32$). A tendência da edoxabana à superioridade foi mais forte do que à observada em pacientes da Europa Ocidental, apesar deste achado não ter atingido significância estatística. Além disso, o perfil de segurança demonstrou uma tendência em favorecer a edoxabana ao invés da varfarina nesta coorte, tanto a dose menor de edoxabana (1,66% versus 3,74%, $p = 0,50$) quanto a dose maior (2,65% versus 3,74%, $p = 0,35$) em relação à terapia com varfarina.⁵⁵ As análises de segurança e eficácia na coorte latino-americana foram comparáveis aos resultados observados na coorte geral.

Foram publicadas também análises de modelagem recentes, fornecendo uma estimativa do NCB da edoxabana versus ausência de tratamento, AAS, AAS e clopidogrel, ou varfarina.⁵⁷⁻⁵⁹ Foi demonstrado que a edoxabana 60 mg tem um NCB de 8,9 eventos salvos por 1.000 pacientes em comparação à terapia com varfarina ou ausência de tratamento, e uma prevenção anual estimada de 30.300 eventos tromboembólicos, de sangramento maior e morte em pacientes europeus com FA.⁵⁷ De fato, tanto a edoxabana de 30 mg quanto a de 60 mg mostraram ter um NCB favorável em comparação à varfarina, com um nível de benefício diretamente relacionado aos escores CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED; pacientes com escores CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 se beneficiaram de ambas as doses de edoxabana em comparação à varfarina, embora a dose de 60 mg tenha sido associada ao maior NCB em geral.⁵⁸ Portanto, estes estudos de modelagem realçam o potencial NCB da edoxabana em

comparação a abordagens anticoagulantes existentes na prática, apesar da demonstração desses efeitos na população latino-americana ainda ser necessária.

Metanálises de NOACs

Com base em uma avaliação individual de estudos, os NOACs demonstraram não inferioridade à varfarina na prevenção do AVC em pacientes com FA. Extensas metanálises foram realizadas a partir desses estudos, demonstrando a eficácia dos NOACs quando comparados à varfarina.^{60,61} Os NOACs têm sido associados a um risco reduzido de embolia sistêmica e AVC quando comparados à varfarina (RR 0,81, IC95% 0,73–0,91, $p < 0,0001$), risco reduzido de hemorragia intracraniana (RR 0,48, IC95% 0,39–0,59, $p < 0,0001$) e redução na mortalidade por todas as causas (RR 0,90, IC95% 0,85–0,95, $p = 0,0003$).⁶⁰ No entanto, estes agentes têm sido associados a um risco aumentado de sangramento gastrointestinal (RR 1,25, IC95% 1,01–1,55, $p = 0,04$). Vale ressaltar que a maioria dos benefícios significativos dos NOACs foi observada em centros nos quais o TTR, definido como manutenção da RNI entre 2,0–3,0, foi abaixo de 66%, indicando que os NOACs têm benefícios onde o controle da anticoagulação é inapropriado.⁶⁰

Dados para o uso de inibidores diretos da trombina, incluindo o NOAC dabigatrana, estão disponíveis em várias metanálises. Uma revisão Cochrane constatou que os inibidores diretos da trombina foram em geral comparáveis à varfarina para muitos desfechos, embora a dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia ter mostrado associação com um número significativamente menor de mortes vasculares e eventos isquêmicos em comparação à varfarina [razão de chances (*odds ratio*, OR) 0,86, IC95% 0,75–0,99].⁶¹ Os inibidores diretos da trombina também estiveram associados a um número significativamente menor de eventos hemorrágicos maiores, incluindo AVC hemorrágico, em comparação à varfarina. Da mesma forma, uma metanálise Cochrane de inibidores diretos do fator Xa mostrou que esses agentes estiveram associados a uma redução significativa de AVC isquêmico e hemorrágico (OR 0,78, IC95% 0,69–0,89) e uma redução de episódios hemorrágicos maiores (OR 0,89, IC95% 0,81–0,98) quando comparados à terapia com varfarina.⁶² Uma metanálise recente confirmou o baixo risco de sangramento associado com a apixabana tanto para sangramento por todas as causas (RR 0,60, IC95% 0,40–0,88) quanto para sangramento intracraniano (RR 0,89, IC95% 0,81–0,99) em comparação à varfarina.⁴⁹

Embora os dados forneçam uma base sólida para o uso de NOACs na prevenção do AVC em pacientes com FA, não há dados atuais que sugiram que um NOAC em particular seja superior aos outros. Comparações indiretas têm valor limitado no processo de tomada de decisão, devido às diferenças nas características e desenhos dos estudos;⁶³ portanto, é necessário avaliar as advertências de cada agente quando se seleciona um medicamento para um perfil específico de paciente.³⁵ A seção seguinte irá discutir como os perfis dos pacientes podem ser utilizados como informação no processo de tomada de decisão clínica neste contexto e como podem se relacionar à população latino-americana com FA.

Diretrizes na América Latina

Várias diretrizes específicas para a América Latina têm sido desenvolvidas para o manejo de pacientes com FA e uso de terapia anticoagulante nessa condição. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas e da Sociedade Brasileira de Cardiologia são duas das mais utilizadas pelos médicos na região.^{4,64} Essas diretrizes enfatizam a importância do controle do ritmo e da frequência em pacientes com FA e concentram a atenção no papel da varfarina como principal anticoagulante oral em pacientes submetidos a uma rigorosa avaliação de risco de sangramento e AVC. O papel específico dos NOACs não é descrito nas diretrizes publicadas, ao contrário das diretrizes europeias e outras diretrizes nacionais, embora as diretrizes sejam semelhantes em termos de estratificação de risco do paciente e etapas gerais envolvidas no manejo da FA e prevenção do AVC.^{15,16,30} No entanto, uma diferença fundamental é o uso do escore CHADS₂ nas diretrizes brasileiras em comparação ao escore CHA₂DS₂-VASc nas diretrizes europeias e norte-americanas.^{16,35}

A terapia com AVK é priorizada nas diretrizes brasileiras, enquanto o uso do AAS é um recurso importante em pacientes com risco menor de AVC (Tabela 3). Nenhuma recomendação específica em relação ao TTR é estabelecida nestas diretrizes, apesar de que a otimização do TTR > 70% maximiza os efeitos da terapia com AVK e é recomendada em diretrizes fora da América Latina.³⁵ O potencial para o uso de NOACs em sistemas nos quais o monitoramento da varfarina possa ser problemático foi destacado em uma análise atualizada das diretrizes correntes no Brasil.⁶⁴

Apesar da existência de diretrizes, há evidências de que as recomendações existentes não são respeitadas na prática, limitando potencialmente a capacidade de otimizar o atendimento ao paciente.⁶⁵ Médicos com mais de 25 anos de experiência tendem a ser menos atentos a diretrizes, ou serem mais susceptíveis a discordarem de diretrizes existentes, com apenas 71,8% deles favorecendo os AVK como anticoagulação inicial na FA (como recomendado nas diretrizes) em comparação a mais de 90% dos cardiologistas mais jovens.⁶⁵ Além disso, esta pesquisa mostrou que 10% dos cardiologistas

que praticam há tempo no Brasil não aderem a qualquer diretriz de FA, enquanto um número significativo deles não aplica sistematicamente os escores de risco antes de iniciar a terapia de anticoagulação oral⁶⁵. Uma revisão dos hábitos de prescrição em um departamento brasileiro de cardiologia verificou que o uso de anticoagulantes de acordo com as diretrizes brasileiras foi de 55%, que foi consistente com as diretrizes internacionais, enquanto 86% dos pacientes com alto risco de embolia receberam prescrição de anticoagulante oral.⁶⁶ Estas estatísticas sugerem que as orientações podem não ser rigorosamente respeitadas na prática, com uma proporção significativa de pacientes latino-americanos que não recebem anticoagulação adequada.

Estratificação do risco de AVC e seleção do tratamento

A determinação do risco de AVC para um paciente individual é um processo multifatorial e dependente de diversos fatores de risco distintos. O escore CHA₂DS₂-VASc (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75, Age between 65 and 74, Diabetes mellitus, prior Stroke, TIA or thromboembolism, Vascular disease, Sex female*) é frequentemente utilizado para prever o risco de AVC e a utilidade potencial da terapia de anticoagulação (Tabela 4).⁶⁷ Um escore de 0 (homens) ou 1 (mulheres) sugere um risco baixo de AVC no qual os riscos de anticoagulação provavelmente ultrapassam os benefícios, enquanto os escores mais altos devem prontificar uma avaliação do risco de sangramento e início de anticoagulação.⁶⁷ O escore CHA₂DS₂-VASc foi derivado inicialmente de populações europeias predominantemente brancas, mas foi posteriormente validado em outras populações étnicas.⁶⁸ Até o momento, uma validação específica na América Latina ainda não foi realizada. No entanto, o escore CHA₂DS₂-VASc tem mostrado superioridade ao escore CHADS₂ na definição de populações de risco baixo e intermediário com menor probabilidade de benefício com a anticoagulação.⁶⁹ Isto sugere que pacientes na América Latina podem se beneficiar do uso do escore CHA₂DS₂-VASc ao invés do CHADS₂, como visto em diretrizes contemporâneas na região.^{3,64} O desenvolvimento de um sistema de escore específico da América Latina foi proposto

Tabela 3 – Diretrizes brasileiras para uso de anticoagulantes na prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial. Adaptado de (64)

Estratificação de risco de AVC	Terapia
Alto risco	
Tromboembolismo prévio Estenose mitral reumática > 1: idade > 75 anos, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, função sistólica ventricular esquerda comprometida, diabetes tipo 2	AVK oral (RNI 2–3)
Risco moderado	
1: idade > 75 anos, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, função sistólica ventricular esquerda comprometida, diabetes tipo 2	AVK oral (RNI 2–3) ou AAS 81–325 mg ao dia
Risco baixo	
Outros fatores de risco	AAS 81–325 mg diariamente

AVC: acidente vascular cerebral; AAS: ácido acetilsalicílico; RNI: razão normalizada internacional; AVK: antagonista da vitamina K.

Tabela 4 – Escore de avaliação de risco CHA2DS2-VASc para acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial. Adaptado de (68)

Definição	Escore	Observações
Insuficiência cardíaca congestiva	1	Disfunção ventricular esquerda sistólica moderada a grave
Hipertensão	1	Paciente em uso de medicação anti-hipertensiva ou duas leituras concomitantes > 140 mmHg para a sistólica e/ou > 90 mmHg para a diastólica
Idade > 75 anos	2	-
Diabetes mellitus	1	Em uso de hipoglicemiantes ou glicemia de jejum > 7 mmol/L
AVC/AIT/tromboembolismo	2	-
Doença vascular (IM prévio, DAP, placa aórtica)	1	Ex.: IM, angina, claudicação intermitente, trombose, cirurgia prévia em aorta abdominal
Idade 65–74 anos	1	-
Sexo feminino	1	-

AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; IM: infarto do miocárdio; DAP: doença arterial periférica.

por um grupo baseado em fatores que incluem idade, escores determinados pelo *National Institute of Health Stroke Scale* e presença de alargamento do átrio esquerdo.⁷⁰ No entanto, isto necessitará validação adicional em estudos futuros antes de sua aplicação à população latino-americana.

A avaliação do risco de sangramento pode ser realizada com a utilização de diversos escores, incluindo o ATRIA (*Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation*), HEMORR₂HAGES [*Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older (age > 75 years), Reduced platelet count or function, Hypertension (uncontrolled), Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk, and Stroke*] e HAS-BLED [*Hypertension, Abnormal renal or liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly (age > 65 years) and Drugs (alcohol)*].^{71,72} O escore HAS-BLED tem sido apontado como tendo o melhor valor preditivo para risco de sangramento.⁷³ A subutilização da anticoagulação, com base na consideração de risco de hemorragia permanece comum.⁷⁴ No entanto, um escore HAS-BLED elevado não deve ser uma desculpa para a não recomendação de anticoagulação, já que o NCB da redução do AVC isquêmico versus sangramento grave é ainda maior nesses pacientes.⁷² Um escore HAS-BLED elevado é um indicador para "marcar" o paciente para revisão e acompanhamento mais cuidadosos, e para abordar os fatores de risco de sangramento potencialmente corrigíveis, tais como a hipertensão arterial descontrolada, RNIs lábeis e uso concomitante de AAS e anti-inflamatório não hormonal (AINH) com a anticoagulação.

A decisão de utilizar a varfarina ou os NOACs no manejo de pacientes com risco elevado de AVC requer uma apreciação do TTR de cada paciente individual.⁷⁵ Pacientes que se encontram fora do TTR com mais frequência têm menor probabilidade de benefício com a varfarina e podem ter um risco aumentado de AVC.⁷⁶ Embora as razões para um controle inadequado dos níveis de anticoagulação poderem ser variadas, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda que pacientes com TTR < 65% devam ser reavaliados.³⁵ Quando a adesão do paciente não é uma preocupação e o TTR não pode ser adequadamente mantido, o uso de NOACs pode oferecer benefícios clínicos mais significativos.³⁸ O escore SAME-TT₂R₂ foi

elaborado e validado na Europa como um meio de identificar um controle deficiente da terapia com varfarina em pacientes com FA (Tabela 5).⁷⁷ O SAME-TT₂R₂ auxilia a tomada de decisão na qual um paciente com escore SAME-TT₂R₂ de 0–2 pode responder bem a AVKs com um TTR elevado, enquanto que outro com escore SAME-TT₂R₂ > 2 tem menor probabilidade de alcançar um TTR ideal e, neste caso, um NOAC seria uma melhor opção.⁷⁸ Assim, uma "tentativa com varfarina" pode ser evitada, considerando que alguns pacientes estariam expostos a um risco elevado de AVC isquêmico durante a fase de introdução da varfarina.⁷⁹ O escore SAME-TT₂R₂ tem sido associado a RNIs lábeis e, conseqüentemente, mais sangramento, tromboembolismo e morte.⁸⁰ A alta incidência de comorbidades e tabagismo na população de pacientes latino-americanos com FA sugere que um escore elevado poderia ser alcançado, predizendo um controle inadequado da varfarina e favorecendo a utilização de NOACs.⁷⁷ Um algoritmo sugerido para a utilização de sistemas de escores na determinação do risco de AVC, risco de sangramento e probabilidade de eficácia do AVK está demonstrado na Figura 1.

Determinação do perfil do paciente e seleção do NOAC

Vários perfis de pacientes foram identificados no contexto da prevenção do AVC na FA e que podem influenciar a escolha do NOAC baseada no potencial para complicações versus potencial de eficácia (Figura 2). Esses perfis foram examinados em detalhes em outro estudo.⁸¹ No entanto, a identificação desses perfis ainda deve ser realizada em pacientes latino-americanos com FA. A determinação do perfil de pacientes com base em técnicas de farmacogenética foi relatada dentro do contexto de seleção de anticoagulante em pacientes brasileiros,⁸² destacando a importância de considerar a ancestralidade africana/europeia na população latino-americana. No entanto, ainda não há estudos prospectivos de algoritmos de administração com base nesses fatores. Portanto, vale a pena considerar as implicações clínicas dos perfis de pacientes prováveis de serem os mais comuns na América Latina na determinação da seleção de NOACs nesta região, incluindo pacientes idosos, pacientes com comprometimento renal e aqueles com risco de sangramento.⁸¹

Tabela 5 – Escore SAME-TT2R2. Adaptado de (75)

Acrônimo	Definições	Escore
S	Sexo (feminino)	1
A	Idade (< 60 anos)	1
Me	História médica: dois ou mais dos seguintes: hipertensão, diabetes, DAC/IM, DAP, ICC, acidente vascular cerebral prévio, doença pulmonar e doença hepática ou renal	1
T	Tratamento (interação medicamentosa, ex.: amiodarona)	2
T	Tabagismo (dentro de 2 anos)	2
R	Raça (não brancos)	8

DAC: doença arterial coronariana; IM: infarto do miocárdio; DAP: doença arterial periférica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

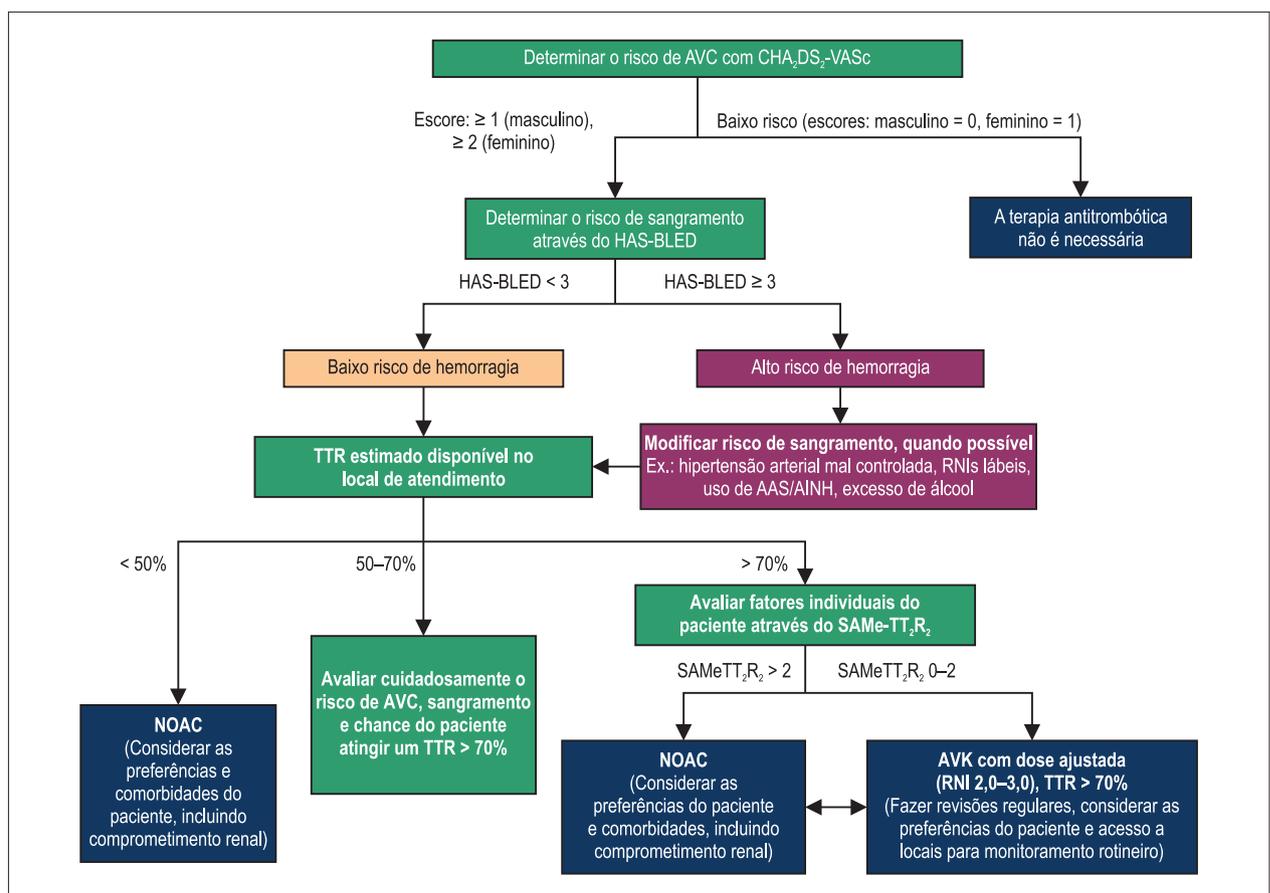


Figura 1 – Algoritmo de anticoagulação para pacientes latino-americanos com fibrilação atrial. A decisão de iniciar a terapia com anticoagulantes é baseada no uso dos escores CHA2DS2-VASc, HAS-BLED e SAME-TT2R2 através da determinação do risco de acidente vascular cerebral, risco de sangramento e probabilidade de sucesso da varfarina, respectivamente. RNI: razão normalizada internacional; NOACs: anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K; AAS: ácido acetilsalicílico; AINH: anti-inflamatório não hormonal; TTR: tempo na faixa terapêutica; AVC: acidente vascular cerebral; AVK: antagonista da vitamina K. Adaptado de (81).

Indivíduos idosos constituem a maioria dos pacientes com FA na América Latina, com mais de 70% desses indivíduos tendo idade igual ou superior a 60 anos.¹⁹ Esses pacientes correm maior risco de AVC em comparação a pacientes mais jovens devido a um aumento do risco de sangramento com a idade.³⁴ No entanto, deve-se também considerar que muitos desses pacientes apresentam risco aumentado de quedas e hemorragia

subsequente, potencialmente limitando a anticoagulação nesta população.⁸⁰ Portanto, considera-se prudente a seleção de NOACs que sejam menos propensos à associação com hemorragia em idosos, incluindo a apixabana e a edoxabana.⁸³ No entanto, os pacientes idosos formam um grupo heterogêneo e, portanto, fatores de risco e perfis adicionais podem ter um impacto maior sobre a seleção do NOAC.

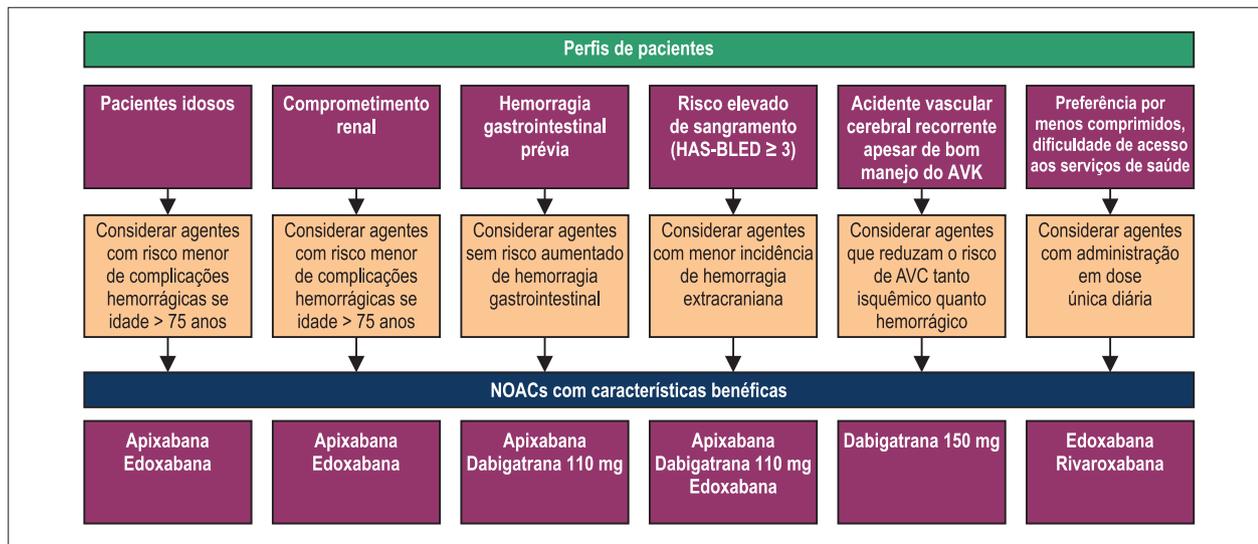


Figura 2 – Determinação do perfil do paciente na seleção do NOAC. Os grupos de pacientes em destaque são os prováveis de ter maior importância no contexto da América Latina. O uso de anticoagulantes orais não AVK (NOACs) é baseado na não inferioridade da varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilação atrial não valvar e nas características individuais do medicamento. Adaptado de (81). AVC: acidente vascular cerebral; AVK: antagonistas da vitamina K.

Além de pacientes idosos, aqueles com comprometimento renal associado podem ter um risco maior de complicações hemorrágicas durante a anticoagulação.⁸⁴ A prevalência atual de comprometimento renal na América Latina é amplamente desconhecida, embora dados sugiram que o aumento das taxas de diabetes tipo 2 tem sido associado a um aumento de insuficiência renal terminal, o que é indicativo de um aumento das taxas de comprometimento renal na população.⁸⁴ O comprometimento renal está associado com controle inadequado da RNI e desfecho pior e, portanto, afeta negativamente a utilização da terapia com AVK.⁸⁵ Sendo assim, pacientes com comprometimento renal, definido como uma taxa estimada de filtração glomerular ≤ 80 mL/min, podem se beneficiar do uso de apixabana, que tem mostrado mais eficácia do que a varfarina na prevenção do AVC, independentemente da função renal, não estando associado com complicações hemorrágicas, como relatado com a dabigatrana.⁸⁶ A edoxabana também demonstrou alguns resultados promissores em pacientes com comprometimento renal, com baixas taxas de sangramento e eventos adversos.⁸⁷

Outras características importantes relacionadas ao paciente e que devem ser consideradas na escolha do NOAC incluem uma história prévia de hemorragia gastrointestinal, um risco elevado de sangramento (HAS-BLED ≥ 3) e recorrência de AVC apesar de controle ideal com a varfarina.⁸¹ Para todos esses pacientes de alto risco, um NOAC com um baixo risco de hemorragia pode ser potencialmente benéfico (ex.: apixabana ou dabigatrana), com a dabigatrana 150 mg tendo demonstrado redução no risco de hemorragia intracraniana e AVC hemorrágico.⁸⁸ Convém notar que tanto a edoxabana quanto a dabigatrana e a rivaroxabana têm sido associadas a um risco aumentado de sangramento gastrointestinal quando regimes com doses maiores são utilizados.^{45,49,60}

Os valores e preferências do paciente também devem ser considerados na prescrição da terapia anticoagulante, pois o

esquema de administração e o perfil de efeitos colaterais de um medicamento podem determinar a adesão ao tratamento e a sua eficácia.⁸⁹ Uma baixa adesão tem maior chance de ser associada a benefícios clínicos subótimos na terapia com NOAC, devido à meia-vida relativamente curta desses agentes em relação à varfarina. A administração uma vez ao dia está disponível para a rivaroxabana e edoxabana, o que para alguns pacientes pode ser preferível à administração em duas doses diárias.⁹⁰

Tomada de decisão na América Latina

A utilização de perfis de pacientes pode ser útil na escolha do curso mais apropriado de terapia anticoagulante, onde podemos ajustar o medicamento ao paciente e vice-versa (Figura 2). No entanto, devido à falta de dados disponíveis no contexto latino-americano, considerações adicionais podem precisar ser feitas quando estes agentes são prescritos. Um dos principais desafios na prevenção do AVC na região é a ampla disparidade socioeconômica em relação aos resultados em saúde e ao acesso aos serviços de saúde.¹⁹ Pacientes com baixa renda, baixa escolaridade e aqueles que vivem em comunidades rurais têm acesso reduzido aos serviços de saúde, levando a piores desfechos em muitas doenças crônicas.⁹¹ Então, o desafio de manter a anticoagulação neste grupo pode dizer respeito não só à capacidade dos pacientes em aderir com precisão ao esquema de administração do seu medicamento, mas também à sua capacidade de comparecer às consultas para monitoramento e acompanhamento.

Uma das principais vantagens dos NOACs quando comparados à varfarina é a não exigência de monitoramento rotineiro da anticoagulação. Esta é uma perspectiva atraente em muitas regiões da América Latina, nas quais o monitoramento inadequado da varfarina pode limitar a utilização deste medicamento na prática.⁹² Além disso, a

efetividade do uso de NOACs em termos de custo é, em grande parte, incerta na região e pode ser um fator limitante importante ao uso desses agentes na prática. Uma análise realizada na Costa Rica utilizou um modelo de árvore de decisão para comparar a efetividade em termos de custo da apixabana, rivaroxabana, dabigatrana e varfarina na prevenção do AVC e de sangramento e verificou que a apixabana foi a opção de melhor custo-benefício.⁹³ Isto foi em grande parte devido à observação da eficácia da classe de agentes NOACs e do baixo risco associado de hemorragia, além de custos associados aos recursos para monitoramento da varfarina. Análises adicionais na Argentina⁹⁴ e Venezuela⁹⁵ sugerem que a apixabana, em relação à varfarina, é uma alternativa efetiva em termos de custo devido à redução de eventos de AVC e sangramento. No entanto, dados recentes sugerem que muitos medicamentos para a doença cardiovascular permanecem inacessíveis para muitas nações na América Latina, particularmente entre as comunidades mais pobres.⁹⁶ Como consequência, existe um potencial para que os NOACs sejam uma opção econômica na América Latina, embora estudos adicionais sejam necessários para confirmar esta hipótese.

Outro fator que tem sido associado a um uso irregular de anticoagulação em pacientes com FA com risco de AVC é a situação do médico que prescreve o tratamento. Tem sido demonstrado que pacientes atendidos em centros terciários e com acesso a cardiologistas têm maior chance de receber prescrição adequada de anticoagulação em comparação a pacientes atendidos por médicos de outras especialidades.⁹⁷ Isto pode ser devido à dificuldade do paciente em retornar ao mesmo centro terapêutico para monitoramento e tratamento.⁹⁷ No entanto, educar médicos não especialistas sobre os benefícios da anticoagulação pode ser outro fator para melhorar a utilização da anticoagulação.

O uso de NOACs, que não necessitam de monitoramento, pode superar muitas das dificuldades com anticoagulação na América Latina. No entanto, a falta destes medicamentos no sistema público de saúde de muitas nações é um obstáculo significativo à sua ampla utilização.⁹⁷ Um estudo demonstrou os benefícios potenciais da apixabana na América Latina, sugerindo que a utilização de NOACs nesta região possa ser favorável devido aos benefícios observados na prática em comparação com a terapia com AVK.⁹⁸ O problema mais urgente a requerer atenção na região é o reconhecimento do valor da anticoagulação com AVKs ou NOACs na prevenção do AVC, já que muitos médicos não prescrevem estes agentes apropriadamente. Portanto, o aumento da conscientização da necessidade de anticoagulação em pacientes com FA deve ser

uma prioridade de saúde pública na América Latina, facilitando o desenvolvimento de serviços de anticoagulação mais robustos.

Conclusão

Os NOACs representam um avanço significativo no potencial de prevenção do AVC em pacientes com FA não valvar. Evidências de amplos estudos randomizados e metanálises subsequentes demonstram a não inferioridade dos NOACs em comparação com a varfarina em populações ocidentais, embora mais dados sejam necessários em coortes latino-americanas. Benefícios adicionais dos NOACs em relação à varfarina podem incluir a falta de necessidade de monitoramento rotineiro da anticoagulação, redução de interações com medicamentos e alimentos e previsibilidade da atividade farmacocinética do medicamento. No entanto, a decisão de utilizar NOACs ao invés de varfarina e a seleção de qual NOAC utilizar, continua a ser um processo complexo baseado nas características individuais do paciente. A identificação de como essas características interagem com processos e sistemas de saúde mais amplos na América Latina será um desafio futuro para os médicos na região.

Agradecimentos

Assistência editorial foi fornecida por Gregory Philp e financiada pela Daiichi-Sankyo, Inc.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Massaro AR, Lip GYH

Potencial conflito de interesse

Dr. Ayrton R. Massaro atuou como membro do conselho consultivo internacional para Daiichi Sankyo. Dr. Gregory Y. H. Lip atuou como consultor para a Bayer / Janssen, Astellas, Merck, Sanofi, BMS / Pfizer, Biotronik, Medtronic, Portola, Boehringer Ingelheim, Microlife e Daiichi Sankyo.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Daiichi Sankyo.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Lip GYH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015;314(8):837-47.
2. Soriano MA, Leyva-Bravo V, González-Rojas GL, Medina-Farina M, Duarte MA. Treatment costs of ischemic stroke prevention and management in patients with atrial fibrillation (AF) in Latin America: Argentina, Brazil, Chile, and Venezuela. *Value Health*. 2013;16(7):A705.
3. Zimerman LI, Fenelon C, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia [Brazilian guideline on atrial fibrillation]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 Suppl 1):1-39.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
5. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone C, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2010 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215. Erratum in: *Circulation*. 2010;121(12):e260; *Circulation*. 2011;124(16):e425.
6. World Health Organization. (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Disease and injury country estimates. Death and DALY estimates for 2004 by cause for WHO Member States. 2009. [Cited in 2016 May 10]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
7. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-55.
8. Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*. 2012;142(6):1489-98.
9. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD006186.
10. Hart RC, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
11. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GYH, Svensson PJ, Sjalander A. Safety and efficacy of well managed warfarin. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1370-7.
12. 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. Erratum in: *Arch Intern Med*. 1994;154(19):2254.
13. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106(1):34-44.
14. Husted S, de Caterina R, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Huber K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):781-2.
15. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):e531S-75S.
16. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420. Erratum in: *Europace*. 2011;13(7):1058.
17. Lip GY, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Stroke*. 2002;33(1):238-42.
18. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013;14(5):391-436.
19. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med*. 2014;7:441-8.
20. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcelos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant hypertension: risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens*. 2015;17(1):74-80.
21. Hajhosseiny R, Matthews GK, Lip GY. Metabolic syndrome, atrial fibrillation, and stroke: Tackling an emerging epidemic. *Heart Rhythm*. 2015;12(11):2332-43.
22. Pujol Lereis VA, Ameriso S, Povedano GP, Ameriso SF. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation. *J Neurol Sci*. 2013;334(1-2):139-42.
23. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Amesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013;109(4):569-79.
24. Gamra H, Murin J, Chiang CE, Naditch-Brule L, Brette S, Steg PG; RealiseAF investigators. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the International RealiseAF Survey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(2):77-87.
25. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
26. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):140-8.
27. Avila CW, Aliti GB, Feijó MK, Rabelo ER. Pharmacological adherence to oral anticoagulant and factors that influence the international normalized ratio stability. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19(1):18-25.
28. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Glob Heart*. 2015;10(3):167-72.
29. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulation therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e000067.
30. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):549-54.
31. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH, Sant'anna RT, Becker LS, Magalhães E, et al. Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1):41-5.
32. Labadet C, Liniado G, Ferreirós ER, Molina Viamonte V, Di Toro D, Cragnolino R. Resultados del Primer Estudio Nacional, Multicéntrico y Prospectivo de Fibrilación Auricular Crónica en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol*. 2001;69:49-67.
33. Fornari LS, Calderaro D, Nassar IB, Lauretti C, Nakamura L, Bagnatori R, et al. Misuse of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients: frequent, pervasive and persistent. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(1):65-71.

34. Camm JA, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–47. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013;34(10):790; *Eur Heart J*. 2013;34(36):2850-1.
35. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. London: NICE 2014. [Cited in 2015 Aug 10]. Available from: <http://www.nice.org.uk>
36. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-79.
37. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):997-1011.
38. Lip GY, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):826-34.
39. Moraes RC, Katz M, Tarasoutchi F. Clinical and epidemiological profile of patients with valvular heart disease admitted to the emergency department. *Einstein*. 2014;12(2):154-8.
40. Porcello Marrone LC, Farina Brunelli JP, Lutzky Saute R, Henrique Tomasi G, Cecchele Madeira B, Alves Martins W, et al. Thromboembolic sources in stroke patients in South of Brazil. *Thrombosis*. 2014;2014:753780.
41. Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*. 2015;17(12):1787-90.
42. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options—why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1788-90.
43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parek A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
44. Wallentin L, Yusuf L, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376(9745):975-83.
45. Fleming TR, Emerson SS. Evaluating rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation—regulatory considerations. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1557-9.
46. European Medicines Agency SMH. Xarelto. [Cited in 2015 Dec 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?cur=pages/medicines/human_med_001155
47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, 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.
48. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, van Eickels M, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:425-34.
49. Touma L, Filion KB, Atallah R, Eberg M, Eisenberg MJ. A meta-analysis of randomized controlled trials of the risk of bleeding with apixaban versus vitamin K antagonists. *Am J Cardiol*. 2015;115(4):533-41.
50. European Medicines Agency SMH. Eliquis, apixaban. [Cited in 2015 May 10]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?pages/medicines/human_med
51. 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.
52. Avezum A, Bahit MC, Hermsillo JA, Zanetti FL, Perafan P, Juarez-Garcia A, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation: patient characteristics of the Latin America cohort from a multinational clinical trial. *Value Health*. 2015;18(7):A809.
53. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golytsin S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
54. Dzeshka MS, Lip GY. Edoxaban for reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(17):2661-78.
55. 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.
56. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomized, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010;104(3):633-41.
57. Blann AD, Pisters R, Lip GY. Net clinical benefit of edoxaban for stroke, mortality and bleeding risk: modeling projection for a European population. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(1):47-54.
58. Blann AD, Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of edoxaban versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2015;201:693-8.
59. Blann AD, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Edoxaban versus placebo, aspirin, or aspirin plus clopidogrel for stroke prevention in atrial fibrillation: an indirect comparison analysis. *Thromb Haemost*. 2015;114(2):403-9.
60. 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 randomized trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
61. Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD009893.
62. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD008980.
63. Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. An indirect comparison analysis. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):981-8.
64. Gravina CF, Franken R, Wenger N, Freitas EV, Batlouni M, Rich M, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Guidelines of Brazilian Society of Cardiology in geriatric cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3 Suppl 2):e16-76.
65. van der Sand CR, Leiria TL, Kalil RA. Assessment of the adherence of cardiologists to guidelines for the treatment of atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(2):127-33.
66. Macedo PC, Ferreira Neto E, Silva BT, Barreto Filho JR, Maia H, Novakoski C, et al. [Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: from guidelines to bedside]. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):56-61.
67. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.

68. Li SY, Zhao XQ, Wang CX, Liu LP, Liu GF, Wang YL, et al. One-year clinical prediction in Chinese ischemic stroke patients using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores: the China National Stroke Registry. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(12):988-93.
69. Figueiredo MM, Rodrigues AC, Alves MB, Neto MC, Silva GS. Score for atrial fibrillation detection in acute stroke and transient ischemic attack patients in Brazilian population: the acute stroke atrial fibrillation scoring system. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(4):241-6.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Gallego P, Roldan V, Marin F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127(11):1083-8.
76. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009;124(1):37-41.
77. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest.* 2013;144(5):1555-63.
78. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier A, Marin F, Anguita M. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):695-701.
79. Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1881-7.
80. Lip GY, Nielsen PB, Skjøth F, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB. The value of the European Society of Cardiology guidelines for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation categorized as low risk using the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation stroke score: a nationwide cohort study. *Chest.* 2014;146(5):1337-46.
81. Shields AM, Lip GY. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med.* 2015;278(1):1-18.
82. Suarez-Kurtz G, Botton MR. Pharmacogenetics of coumarin anticoagulants in Brazilians. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(1):67-79.
83. Santos AC, Nobre MR, Nussbacher A, Rodrigues GH, Gebara OC, Azul JB, et al. Predictors of the risk of falls among elderly with chronic atrial fibrillation. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(4):305-11.
84. Cusumano AM, Gonzalez Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):594-600.
85. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):297-305.
86. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821-30.
87. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M. Evaluation of edoxaban in patients with atrial fibrillation and severe renal impairment. *Eur Heart J.* 2013;34(Suppl 1):P520.
88. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al; RE-LY Investigators. 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.
89. Lane DA, Lip GY. Patient's values and preferences for stroke prevention in atrial fibrillation: balancing stroke and bleeding risk with oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2014;111(3):381-3.
90. Lahaye S, Regpala S, Lacombe S, Sharma M, Gibbens S, Ball D, et al. Evaluation of patients' attitudes towards stroke prevention and bleeding risk in atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2014;111(3):465-73.
91. Avezum Á, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA. Stroke in Latin America: burden of disease and opportunities for prevention. *Glob Heart.* 2015;10(4):323-31.
92. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol.* 2007;6(4):362-72.
93. Rosado-Buzzo A, Garcia-Mollinedo L, Luna-Casas G, Lutz MA, Bogantes JP, Sobrino JM, et al. Economic evaluation of apixaban for atrial fibrillation in Costa Rica. *Value in Health.* 2013;16(3):A286.
94. Giorgi MA, Caroli C, Giglio ND, Micone P, Aiello E, Vulcano C, et al. Estimation of the cost-effectiveness of apixaban versus vitamin K antagonists in the management of atrial fibrillation in Argentina. *Health Econ Rev.* 2015;5(1):52.
95. Fernandez Avila Y, Garcia KC, Garrido Lecca S, Donato BM, Juarez-Garcia A. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in Venezuela. *Value Health.* 2015;18(7):A829.
96. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, et al; PURE study investigators. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet.* 2016;387(10013):61-9.
97. Bartholomay E, Polli I, Borges AP, Kalil C, Arroque A, Kohler I, et al. Prevalence of oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Clinics.* 2014;69(9):615-20.
98. Giorgi MA, Caroli C, Moore P, Micone P, Giglio ND, Aiello E, et al. Estimation of the effectiveness of apixaban in non valvular atrial fibrillation in anticoagulant suitable population in Argentina. *Eur Heart J* 2013; 34(1): P3351