



## INIBIÇÃO DO FACTOR Xa

# Prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular

Carlos Aguiar

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, CHLO, Carnaxide, Portugal

### PALAVRAS-CHAVE

Fibrilhação auricular;  
AVC isquémico;  
Estratificação do risco  
tromboembólico;  
CHADS<sub>2</sub>;  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc;  
Antivitamínicos-K;  
Varfarina;  
Inibidores orais  
da trombina;  
Inibidores  
do Factor Xa

**Resumo** A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia crónica mais prevalente na população. O seu prognóstico é marcado, sobretudo, pelos fenómenos tromboembólicos a que está associada. Em cada seis acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquémicos, um deve-se à FA, mas a proporção de AVC isquémicos atribuíveis à FA aumenta em função da idade. A estratificação do risco tromboembólico é um componente crítico da avaliação clínica do doente com FA, um indicador de qualidade dos cuidados de saúde e serve para orientar a estratégia terapêutica antitrombótica. A anticoagulação oral (ACO) com antivitamínicos K é eficaz na prevenção do AVC em doentes com FA não valvular mas, por múltiplos motivos, é largamente subutilizada no mundo real e muitas vezes os níveis da Razão Normalizada Internacional (RNI) ficam abaixo dos valores terapêuticos. Os novos fármacos ACO são inibidores da trombina ou do factor Xa e são de aplicação mais fácil, dispensando monitorização laboratorial. Em ensaios clínicos de fase III, estes fármacos mostraram ser pelo menos tão eficazes quanto a varfarina, mas mais seguros, particularmente em relação ao risco de hemorragia intracraniana, complicação que é responsável por 90% das mortes atribuíveis à varfarina. Estes resultados permitem antever o potencial para aumentar a proporção de doentes com FA adequadamente anticoagulados, o que representará um avanço significativo na prevenção do AVC atribuível à FA.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### KEYWORDS

Atrial fibrillation;  
Ischemic stroke;  
Thromboembolic risk  
stratification;  
CHADS<sub>2</sub>;  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc;  
Vitamin K antagonists;  
Warfarin;

### Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation

**Abstract** Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent chronic arrhythmia in the general population. The prognosis of AF is mainly marked by the associated thromboembolic phenomena. Of every six ischemic strokes, one is due to AF, but the proportion of ischemic strokes attributable to AF increases with age. Thromboembolic risk stratification is a key component of the clinical evaluation of the AF patient, and a clinical performance measure, and should guide the antithrombotic therapeutic strategy. Oral anticoagulation with vitamin K antagonists is effective for the prevention of ischemic stroke in nonvalvular AF but, due to several reasons, it is largely underutilized in daily clinical practice, and INR values are often

Oral thrombin inhibitors;  
Oral factor Xa inhibitors

sub-therapeutic. The new oral anticoagulants (thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors) are easier to manage, and don't require laboratorial monitoring. In phase III clinical trials they have shown to be at least as effective as warfarin, but safer, particularly regarding intracranial bleeding, a complication that is responsible for 90% of warfarin-attributable deaths. These results show a potential to increase the proportion of AF patients adequately anticoagulated, which will represent a significant advance in the prevention of stroke attributable to AF.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Epidemiologia da fibrilhação auricular – justificação para um lugar nas agendas políticas da Saúde

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia crónica mais prevalente na população. O estudo FAMA estimou que a prevalência da FA na população portuguesa com idade  $\geq 40$  anos é 2,5%. A prevalência aumenta com a idade, pelo que metade dos doentes com FA tem  $\geq 77$  anos. O envelhecimento da população, o aumento da prevalência de doenças cardíacas crónicas (a FA está frequentemente associada a cardiopatia estrutural) e o maior uso da monitorização electrocardiográfica fazem antever um crescimento da incidência e da prevalência da FA. Dados do estudo Framingham mostram que uma em cada quatro pessoas vivas aos 40 anos desenvolverá FA ao longo do resto da sua vida<sup>2</sup>.

Num registo europeu, o custo anual médio da FA variava entre 1.010 € e 3.225 € por doente no ano 2006, o que permite estimar que a FA venha a representar uma importante causa de despesas com a saúde<sup>3</sup>. A maior parte dos custos deve-se a internamentos hospitalares: na presença de FA, os internamentos são duas vezes mais frequentes, os internamentos múltiplos são três vezes mais frequentes e os internamentos por motivo cardiovascular são quatro vezes mais frequentes<sup>4</sup>. A medicação tomada pelos doentes com FA representa uma menor parte dos custos da doença<sup>5</sup>.

A FA pode provocar alterações hemodinâmicas importantes mas o seu prognóstico é marcado, sobretudo, pelos fenómenos tromboembólicos a que está associada, com consequências significativas em termos de morbidade e mortalidade. Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) causados pela FA têm maior gravidade e pior prognóstico<sup>6</sup>. A FA não valvular (definida como FA não associada a doença valvular reumática ou prótese valvular cardíaca) aumenta em quatro a cinco vezes o risco de AVC isquémico, para qualquer grupo etário<sup>7</sup>. Em cada seis AVC isquémicos, um deve-se à FA. A proporção de AVC isquémicos atribuíveis à FA aumenta em função da idade: dados do estudo Framingham mostram que a FA é responsável por apenas 1,5% dos AVC dos 50 aos 59 anos de idade, mas por 23,5% dos AVC dos 80 aos 89 anos<sup>8</sup>.

O AVC é a principal causa de mortalidade e incapacidade por doenças cardiovasculares em Portugal justificando, por isso, todas as medidas tendentes à sua prevenção, nas quais se inclui a prevenção do tromboembolismo na FA.

## Anticoagulação oral para prevenção tromboembólica na fibrilhação auricular – uma das intervenções mais eficazes da medicina cardiovascular

A patogénese do tromboembolismo na FA é complexa, envolvendo vários factores como a estase auricular, a lesão e a disfunção endotelial, a inflamação e a hipercoagulabilidade sistémica ou local. O AVC isquémico é normalmente atribuído ao embolismo por trombo na aurícula esquerda mas cerca de 25% dos AVC em doentes com FA podem ser devidos a doenças vasculares cerebrais intrínsecas, outras fontes cardíacas de embolia ou ateromatose da aorta proximal<sup>9</sup>. A disfunção endotelial pode ter um papel trombogénico relevante nos doentes com FA que apresentam factores de risco aterosclerótico, como a hipertensão arterial e a diabetes, justificando assim o baixo risco de AVC nos doentes sem outros factores de risco, ou seja, FA isolada.

Não há diferenças significativas no risco de AVC isquémico entre FA paroxística e FA permanente, ou entre a estratégia de controlo do ritmo e a de controlo da frequência<sup>10-13</sup>. Em conformidade, a *European Society of Cardiology* recomenda que a prevenção tromboembólica em doentes com FA deve ser independente do padrão temporal da FA (paroxística, persistente ou permanente)<sup>14</sup>. Até os paroxismos subclínicos de FA aumentam o risco de AVC isquémico: em indivíduos sem episódios clínicos de FA, o risco tromboembólico é duas a três vezes maior na presença de episódios de FA clinicamente silenciosos<sup>15</sup>.

A anticoagulação oral (ACO) com antivitamínicos K é eficaz na prevenção do AVC em doentes com FA não valvular. Uma meta-análise de seis estudos mostrou uma redução do risco de 64% comparativamente a placebo, muito maior que a redução do risco de AVC associada ao controlo da pressão arterial ou à redução do colesterol<sup>16</sup>. Esta meta-análise estimou que para prevenir um AVC é necessário tratar, durante um ano, 37 doentes em prevenção primária ou 12 doentes em prevenção secundária (isto é, que tenham história de AVC ou acidente isquémico transitório [AIT]). Os benefícios da ACO podem até ser ainda mais marcados, já que muitos dos AVC, que ocorreram no tratamento activo, podem ter derivado da suspensão da anticoagulação ou da persistência em níveis subterapêuticos. A ACO está também associada a uma redução significativa —cerca de 26%— da mortalidade total em relação ao placebo; é necessário tratar 63 doentes durante um ano para prevenir uma morte.

O ácido acetilsalicílico (AAS) oferece protecção modesta contra AVC não fatal em doentes com FA<sup>17</sup>. No conjunto de oito estudos controlados, a terapêutica antiplaquetária reduziu o risco de AVC não fatal em 21% comparativamente a placebo. Em doentes com FA não valvular, o AAS é significativamente mais eficaz que o placebo na prevenção primária de AVC do que na prevenção secundária, reduzindo o risco em 33 e 11% respectivamente<sup>16</sup>. O AAS é também mais eficaz a prevenir os AVC isquémicos não cardioembólicos, os quais são habitualmente menos incapacitantes pelas suas sequelas. Quanto maior for o risco de ocorrência de AVC cardioembólico incapacitante, menor é a protecção oferecida pelo AAS *versus* a ACO. Por outro lado, a protecção antitrombótica obtida com o AAS é menos eficaz nos doentes mais idosos, enquanto que a eficácia da ACO é independente da idade<sup>18</sup>. Os benefícios da ACO na FA mantêm-se mesmo nos doentes muito idosos<sup>19</sup>; contudo, a ACO é muito pouco utilizada nesta faixa etária.

Cerca de 15% dos doentes com FA têm contra-indicação para ACO<sup>20-24</sup>. No estudo SPAF-1, o AAS em monoterapia não reduziu significativamente o risco de AVC em doentes não elegíveis para ACO<sup>25</sup>. O estudo ACTIVE-A avaliou a eficácia e a segurança da dupla inibição plaquetária com AAS e clopidogrel na prevenção do AVC e outras complicações vasculares em 7.554 doentes com FA, para os quais a ACO foi considerada inadequada<sup>26</sup>. Os doentes incluídos tinham pelo menos um outro factor de risco para AVC (idade  $\geq 75$  anos; hipertensão arterial; antecedentes de AVC, AIT ou embolismo sistémico; fracção de ejeção ventricular esquerda [FEVE]  $< 45\%$ ; doença arterial periférica; 55 a 74 anos de idade mais diabetes *mellitus* ou doença coronária) e o parâmetro primário de eficácia foi a ocorrência combinada de morte vascular, enfarte do miocárdio, AVC ou embolismo sistémico. A associação AAS+clopidogrel foi superior ao AAS em monoterapia, reduzindo o risco relativo do parâmetro primário em 11% essencialmente à custa de uma redução do risco de AVC de 28%. Contudo, a dupla inibição plaquetária aumentou significativamente, em 57%, o risco de hemorragias graves; o resultado clínico líquido (balanço entre eficácia e hemorragia) foi similar para os dois grupos de tratamento. Este resultado sugere que a dupla inibição plaquetária com AAS e clopidogrel não é uma alternativa terapêutica adequada para o doente com FA que não é tratado com ACO por ter um risco hemorrágico elevado. No estudo ACTIVE-W, realizado em doentes com FA elegíveis para ACO, a incidência de hemorragia grave nos doentes tratados com dupla inibição plaquetária foi similar à dos doentes tratados com varfarina<sup>27</sup>. Por conseguinte, a *European Society of Cardiology* recomenda-a apenas quando o doente recusa ou tem contra-indicação para ACO, desde que o seu risco hemorrágico não seja elevado<sup>14</sup>.

### Estratificação do risco tromboembólico na fibrilhação auricular – das novas ferramentas aos novos fármacos anticoagulantes

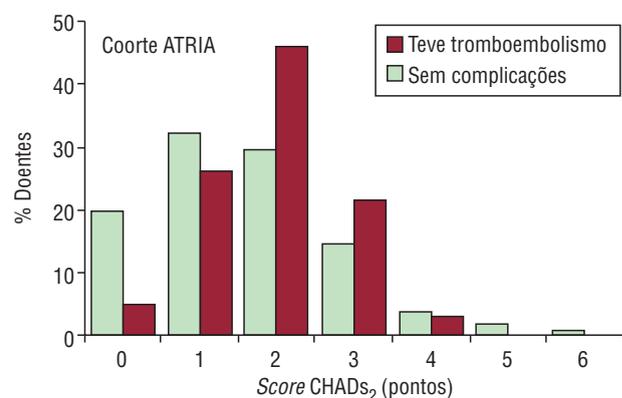
A estratificação do risco tromboembólico é um componente crítico da avaliação clínica do doente com FA e é um indicador da qualidade dos cuidados de saúde prestados a estes doentes<sup>28</sup>. Em todas as situações de FA valvular (definida como FA associada a doença valvular mitral

reumática ou a prótese valvular cardíaca), o risco anual de complicações tromboembólicas é muito elevado, tornando obrigatória a terapêutica anticoagulante oral. Nos doentes com FA não valvular, o risco anual de complicações tromboembólicas é muito variável, desde  $< 1\%$  a mais de 20% dependendo da idade e do género do doente e da presença de certas características clínicas, particularmente a história prévia de eventos tromboembólicos, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, enfarte do miocárdio, doença arterial periférica e a presença de placas ateromatosas na aorta torácica. O novo paradigma da prevenção tromboembólica na FA não valvular é identificar os doentes com risco realmente baixo e anticoagular todos os outros.

Existem várias ferramentas para estratificação do risco de tromboembolismo arterial em doentes com FA não valvular<sup>29</sup>. Todas categorizam o risco tromboembólico em elevado, moderado ou baixo. Esta classificação é importante porque ajuda a seleccionar a melhor terapêutica antitrombótica para cada doente<sup>14</sup>. Nos doentes com risco elevado, a terapêutica antitrombótica recomendada é a ACO; nos de risco baixo, é o AAS ou nenhuma (na FA isolada, definida como FA num doente com idade  $< 60$  anos, sem hipertensão arterial e sem evidência de doença cardíaca ou respiratória, o risco tromboembólico é tão baixo que pode não superar o risco hemorrágico do AAS)<sup>30</sup>. Nos doentes com risco moderado, a terapêutica antitrombótica deve ser decidida caso-a-caso, embora se deva preferir a ACO.

Pela sua simplicidade, a ferramenta CHADS<sub>2</sub> é provavelmente a mais utilizada na prática clínica<sup>31</sup>. Nesta ferramenta, atribui-se um ponto à história de insuficiência cardíaca ou se a FEVE é  $\leq 40\%$  («C» = *congestive heart failure*), um ponto à hipertensão arterial («H» = *hypertension*), um ponto à idade  $\geq 75$  anos («A» = *age*), um ponto à diabetes *mellitus* («D» = *diabetes*) e dois pontos à história de AVC ou AIT («S<sub>2</sub>» = *stroke*). Um CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  corresponde a um risco tromboembólico elevado; um CHADS<sub>2</sub> = 1 corresponde a um risco moderado; o risco é considerado baixo se a pontuação é zero.

Uma das mais importantes limitações do CHADS<sub>2</sub> é a sua baixa acuidade preditora, com fraca discriminação entre os doentes que desenvolvem e os que não desenvolvem complicações tromboembólicas (Figura 1). No registo ATRIA



**Figura 1** Baixa acuidade preditora da ferramenta CHADS<sub>2</sub> no registo ATRIA.

de mais de 13.000 doentes com FA não valvular seguidos durante uma mediana de seis anos, 30% dos eventos tromboembólicos ocorreram nos doentes com CHADS<sub>2</sub> de 0 ou 1<sup>32</sup>. Outra importante limitação do CHADS<sub>2</sub> é que classifica a maioria dos doentes como risco moderado, um grupo no qual falta evidência sólida sobre a melhor estratégia terapêutica antitrombótica (antiagregação *versus* ACO).

Para ultrapassar estas limitações, o CHADS<sub>2</sub> evoluiu para a ferramenta CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabela 1)<sup>33</sup>. Esta ferramenta, derivada de um registo europeu, baseia-se num sistema pontuado em que são atribuídos dois pontos à história prévia de AVC ou AIT, dois pontos à idade  $\geq 75$  anos e um ponto a cada uma das seguintes variáveis: insuficiência cardíaca ou FEVE  $\leq 40\%$ ; história de hipertensão arterial; diabetes *mellitus*; história de enfarte do miocárdio, doença arterial periférica ou placas ateromatosas na aorta torácica; idade 65 a 74 anos; sexo feminino. À semelhança do CHADS<sub>2</sub>, um CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  corresponde a um risco tromboembólico elevado; um CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 corresponde a um risco moderado; o risco é considerado baixo se a pontuação é zero. O CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc tem uma acuidade preditora significativamente superior à do CHADS<sub>2</sub>, discriminando melhor o risco tromboembólico. Outra vantagem do esquema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc é que os doentes categorizados como risco moderado são uma minoria. Por estas razões, a *European Society of Cardiology* recomenda que o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc seja adoptado como o método de estratificação do risco tromboembólico em doentes com FA não valvular<sup>14</sup>. Tanto para o CHADS<sub>2</sub> como para o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, quanto maior a pontuação, maior é a mortalidade do AVC isquémico<sup>34</sup>.

A aplicação do CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc aumenta significativamente o número de doentes com FA não valvular elegíveis para ACO. Dados de um registo dinamarquês, que incluiu 121.280 doentes com FA não valvular, mostram que a grande maioria dos doentes com CHADS<sub>2</sub> = 1 (risco moderado) transita para a categoria de risco elevado quando se aplica a ferramenta CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>35</sup>. O mesmo estudo confirma

que a acuidade do CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc é superior à do CHADS<sub>2</sub>; com a nova ferramenta CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, as complicações tromboembólicas concentram-se no grupo de risco elevado, diminuem no grupo de risco moderado e são mínimas no grupo de risco baixo (Figura 2).

O aumento do número de doentes elegíveis para ACO permitirá reduzir a carga de doença vascular cerebral na população, mas justifica um maior cuidado na avaliação do risco hemorrágico e cria a necessidade de novos ACO mais seguros. A *European Society of Cardiology* propõe o uso da ferramenta HAS-BLED, mas há pelo menos mais quatro ferramentas para avaliar o risco hemorrágico<sup>14,36</sup>. Estas ferramentas poderão ser particularmente úteis para a identificação de doentes que mais possam beneficiar dos novos ACO e para orientar o tratamento de doentes com risco tromboembólico elevado e simultaneamente indicação formal para dupla inibição plaquetária. Na comparação com os antivitamínicos-K, os novos ACO têm em comum uma redução marcada da incidência de hemorragia intracraniana —a complicação mais temida da ACO—que é responsável por 90% das mortes relacionadas com a varfarina<sup>37</sup>.

Ainda não se encontrou a ferramenta perfeita para avaliar o risco tromboembólico na FA não valvular. De facto, o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc tem limitações: 1) a categorização da idade em três grupos de risco é artificial, já que a relação entre a idade e o risco de AVC isquémico é contínua; 2) a relação entre a pressão arterial e o risco de AVC é igualmente contínua, perdendo-se informação prognóstica valiosa com a classificação dos doentes em aqueles com e sem hipertensão arterial<sup>38</sup>; 3) na prática clínica, não se faz uma pesquisa sistemática da presença de placas ateromatosas na aorta torácica, uma das variáveis desta ferramenta; 4) o aumento do número de doentes elegíveis para ACO poderá constituir motivo para manter o CHADS<sub>2</sub> na selecção de doentes para um antivitamínico-K e reservar o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para a selecção de doentes para um dos novos fármacos mais seguros. Por outro lado, os mecanismos do risco tromboembólico na FA não valvular não estão cabalmente esclarecidos. A influência da taxa de filtração glomerular e da proteinúria no risco de tromboembolismo arterial em doentes com FA não valvular mostra que a sua patogénese é sistémica e vai além da tríade de Virchow<sup>39</sup>.

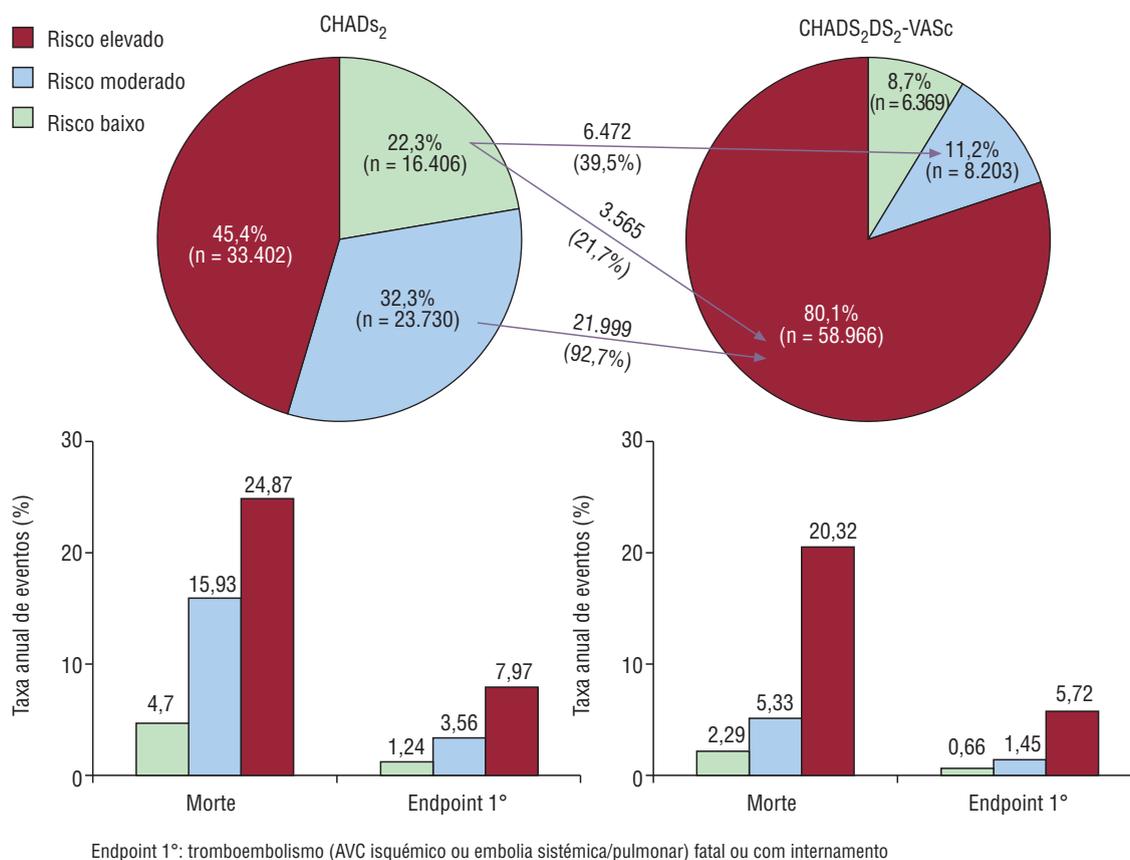
**Tabela 1** Cálculo dos scores de risco CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Score CHADS <sub>2</sub>	
C: ICC ou FEVE $\leq 40\%$	1 ponto
H: hipertensão	1 ponto
A: idade $\geq 75$ anos	1 ponto
D: diabetes	1 ponto
S <sub>2</sub> : AVC/ AIT prévio	2 pontos
Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	
c: ICC ou FEVE $\leq 40\%$	1 ponto
H: hipertensão	1 ponto
A <sub>2</sub> : idade $\geq 75$ anos	2 pontos
D: diabetes	1 ponto
S <sub>2</sub> : AVC/ AIT prévio	2 pontos
V: EAM, DAP, Plac Ao	1 ponto
A: idade 65-74 anos	1 ponto
S <sub>c</sub> : Mulher	1 ponto
ICC: insuficiência cardíaca.	

## Prevenção tromboembólica no mundo real —onde estamos?

Apesar da forte evidência em favor da vantagem da ACO para prevenção do AVC na maioria dos doentes com FA, a ACO é largamente subutilizada no mundo real e muitas vezes os níveis da Razão Normalizada Internacional (RNI) ficam abaixo dos valores terapêuticos.

Dados de registos mostram que apenas 50 a 60% dos doentes com FA elegíveis para ACO estão medicados com um antivitamínico K e que, depois de ser correctamente iniciada, a ACO é frequentemente descontinuada<sup>40-42</sup>. Num registo realizado no Canadá que avaliou as estratégias de prevenção tromboembólica aplicadas em doentes com FA conhecida e risco tromboembólico elevado, internados por AVC isquémico, a maioria dos doentes ou não estavam a fazer um antivitamínico K ou apresentavam RNI subterapêutica na admissão<sup>43</sup>.



**Figura 2** Aplicação dos scores CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ao mesmo grupo de doentes com FA não valvular.

Uma das maiores barreiras à prescrição da ACO é o risco hemorrágico. A mortalidade da hemorragia atribuível aos antivitamínicos-K é de 42%; noutros 34% dos doentes a hemorragia causa uma incapacidade severa<sup>37</sup>. No ACTIVE-A, a inadequação para ACO foi determinada exclusivamente pela preferência do doente em 25% dos casos (recusa em tomar ACO), por um risco hemorrágico específico noutros 25% (predisposição para traumatismo craniano; hipertensão arterial grave; história de hemorragia grave sob ACO; úlcera péptica recente; trombocitopenia; uso crónico de anti-inflamatórios não esteróides) e por decisão do médico nos restantes 50% (percepção médica de fraca aderência à ACO e/ ou à monitorização da RNI; dificuldade em manter a RNI dentro do intervalo terapêutico)<sup>26</sup>. O risco de queda podendo levar a hematoma subdural é frequentemente considerado contraindicação para iniciar ACO; contudo, o risco real é tão pequeno que seria necessário um doente cair 300 vezes no período de um ano para que a relação risco-benefício seja desfavorável à ACO com antivitamínico K<sup>44</sup>. Efectivamente, o risco hemorrágico associado a uma RNI > 3,0 é menor que o risco isquémico associado a uma RNI < 2,0.

O mau controlo dos níveis de RNI é comum no mundo real e associa-se a pior prognóstico. Os doentes com FA tratados com ACO apresentam níveis de RNI terapêuticos em apenas 60% dos doseamentos; os níveis de RNI são subterapêuticos (RNI < 2,0) em cerca de 25% das medições

e supratrapêuticos (RNI > 3,0) nas restantes 15%<sup>45</sup>. A percentagem do tempo de seguimento durante o qual o doente é mantido com níveis de RNI terapêuticos influencia a mortalidade e condiciona o risco de AVC, embolismo sistémico, enfarte do miocárdio e hemorragia grave<sup>45-47</sup>.

### Novas estratégias farmacológicas para prevenção tromboembólica na fibrilhação auricular –alargando a janela terapêutica para ganhar eficácia e segurança

As numerosas limitações da ACO, particularmente a inconveniência para o doente e os custos associados a monitorização laboratorial, a dificuldade em manter níveis de RNI terapêuticos e o risco de hemorragia grave (1 a 3% por ano), estão na base da subutilização da ACO na prevenção das complicações tromboembólicas da FA e conduziram à procura de novas estratégias antitrombóticas que fossem eficientes, seguras e mais convenientes que a ACO. O ACO ideal deve ter um regime posológico simples; a sua eficácia não deve ser influenciada pelas características do doente; não deve interagir significativamente com os alimentos e outros fármacos; a relação dose-efeito deve ser previsível; o início de acção deve ser rápido; a monitorização laboratorial por rotina não deve ser necessária.

**Tabela 2** Características dos doentes com FA incluídos em ensaios com os novos ACO.

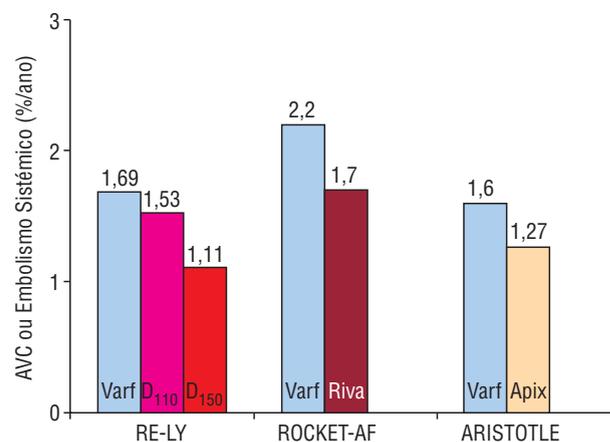
Característica	RE-LY (N = 18.113)	ROCKET-AF (N = 14.264)	ARISTOTLE (N = 18.201)	AVERROES (N = 5.599)
Idade média, anos	71,5	73	70	70
Mulher	36,4%	39,7%	35,3%	41,5%
Tipo de FA paroxística	32,8%	17,6%	15,3%	27,0%
AVC/ AIT prévio	20,0%	54,8%	19,4%	13,6%
Insuficiência cardíaca	32,0%	62,5%	35,4%	38,9%
Hipertensão	78,9%	90,5%	87,4%	86,4%
Diabetes	23,3%	39,9%	25,0%	19,6%
EAM prévio	16,6%	17,3%	14,2%	N/D
CHADS <sub>2</sub> média	2,1	3,5	2,1	2,1
0 ou 1	31,9%	—	34,0%	36,2%
2	35,6%	13,0%	35,8%	35,7%
3 ou mais	32,5%	87,0%	30,2%	28,1%
Terapêutica prévia				
ACO	49,6%	62,4%	57,1%	14,8%
AAS	39,8%	36,5%	30,9%	75,3%

### Inibidores Oraís da Trombina

Três inibidores directos da trombina orais foram estudados até à data: ximelagatran, dabigatran e AZD-0837. O ximelagatran não foi aprovado pela *Food and Drug Administration* por causa da toxicidade hepática documentada em dois estudos de fase III; o AZD-0837 só está a ser avaliado em estudos de fase II<sup>48</sup>.

O etexilato de dabigatran é um pró-fármaco que depois de ser absorvido pelo intestino é rapidamente convertido por uma esterase sérica em dabigatran. No estudo RE-LY, 18.113 doentes com FA não valvular foram aleatorizados para uma de duas doses de dabigatran (110 mg ou 150 mg, duas vezes por dia, com ocultação) ou varfarina (doseado para RNI 2,0 a 3,0), sem ocultação (desenho PROBE)<sup>49</sup>. Todos os doentes incluídos tinham pelo menos um outro factor de risco para AVC (antecedentes de AVC ou AIT; FEVE < 40% sintomas de insuficiência cardíaca com classe funcional NYHA II ou mais nos seis meses prévios à inclusão; idade ≥ 75 anos; 65 a 74 anos de idade mais diabetes *mellitus*, hipertensão arterial ou doença coronária) e uma *clearance* de creatinina < 30 ml/min era critério de exclusão. A Tabela 2 resume algumas das características iniciais dos doentes incluídos. O parâmetro primário de eficácia foi a ocorrência de AVC ou embolismo sistémico e o seguimento mediano foi de dois anos.

Na dose de 150 mg, duas vezes por dia, o dabigatran foi superior à varfarina, reduzindo o risco de AVC ou embolismo sistémico em 34% (Figura 3), sem aumentar a incidência global de hemorragias graves; contudo, esta dose associou-se a um risco significativamente maior de hemorragias de origem digestiva, quer na comparação com a varfarina (risco 49% maior), quer na comparação com a dose mais baixa de dabigatran (risco 37% maior). Na dose de 110 mg, duas vezes por dia, o dabigatran foi não inferior à varfarina quanto à incidência de AVC ou embolismo sistémico, mas reduziu em 20% o risco global de hemorragia grave. Contudo, registou-se uma forte interacção entre o risco de hemorragia grave e a idade: para ambas as doses de dabigatran, as taxas de hemorragias extracranianas foram similares ou até maiores nos doentes



**Figura 3** Incidência anual de AVC ou embolismo sistémico em doentes com FA tratados com os novos anticoagulantes orais. As diferentes taxas de eventos no grupo tratado com varfarina mostram que o risco tromboembólico inicial varia de estudo para estudo.

com ≥ 75 anos de idade<sup>50</sup>. A incidência de AVC hemorrágico foi significativamente menor nos doentes tratados com dabigatran, independentemente da dose (Tabela 3). A mortalidade anual foi 4,13% nos doentes tratados com varfarina *versus* 3,75% nos tratados com 110 mg dabigatran ( $p = 0,13$ ) e 3,64% nos tratados com 150 mg dabigatran ( $p = 0,051$ ), mas estas diferenças diluem-se em centros com bom controlo da RNI<sup>51</sup>. O dabigatran aumentou em 28% o número de enfartes agudos do miocárdio (EAMs): a incidência anual de EAM foi 0,82% para a dose de 110 mg, 0,81% para a dose de 150 mg e 0,64% para a varfarina<sup>52</sup>. O aumento do risco de EAM e outros eventos coronários agudos associado ao uso de dabigatran foi estatisticamente significativo numa meta-análise de sete ensaios, incluindo mais de 30.000 doentes com variadas indicações para ACO<sup>53</sup>. No RE-LY, o dabigatran foi significativamente mais descontinuado que a varfarina, sobretudo devido à maior incidência de dispepsia.

**Tabela 3** Taxas anuais de complicações hemorrágicas em doentes com FA tratados com os novos anticoagulantes orais.

	Hemorragia <i>major</i> (% ano)		Hemorragia intracraniana(% ano)		AVC hemorrágico(% ano)	
	Novo	Varf	Novo	Varf	Novo	Varf
Dabigatrano 110	2,71	3,36	0,23	0,74	0,12	0,38
	↓20%(p = 0,003)		↓69%(p < 0,001)		↓69%(p < 0,001)	
Dabigatrano 150	3,11	3,36	0,30	0,74	0,10	0,38
	NS		↓60%(p < 0,001)		↓74%(p < 0,001)	
Rivaroxabano	3,6	3,4	0,5	0,7	0,26	0,44
	NS		↓33%(p = 0,02)		↓42%(p = 0,012)	
Apixabano	2,13	3,09	0,33	0,80	0,24	0,47
	↓31%(p < 0,001)		↓58%(p < 0,001)		↓49%(p < 0,001)	

Definição de hemorragia *major*:

RE-LY: queda da hemoglobina  $\geq 2$  g/ dl; transfusão de  $\geq 2$  unidades de sangue; hemorragia sintomática em órgão crítico; hemorragia fatal; hemorragia intracraniana sintomática; hemorragia que requer suporte inotrópico ou cirurgia.

ROCKET-AF: queda da hemoglobina  $\geq 2$  g/ dl; transfusão de  $\geq 2$  unidades de sangue; hemorragia em órgão crítico; hemorragia fatal.

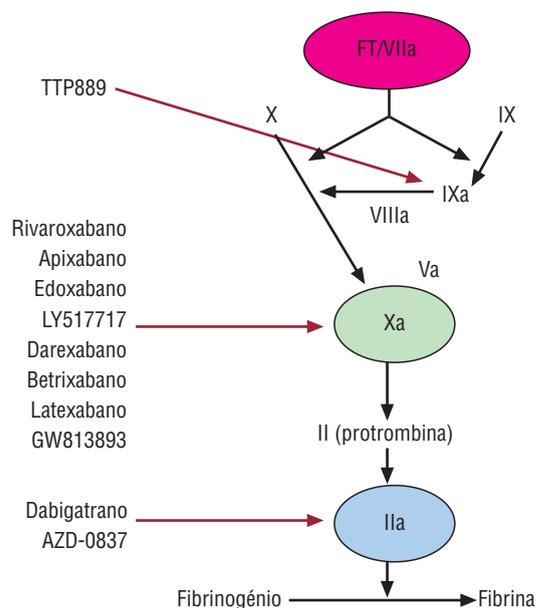
ARISTOTLE: hemorragia clinicamente significativa com queda da hemoglobina  $\geq 2$  g/ dl, ou requer transfusão de  $\geq 2$  unidades de concentrado eritrocitário, ou envolve órgão crítico ou leva à morte.

### Inibidores do Factor Xa

Estes fármacos podem ser inibidores indirectos (requerem a presença da antitrombina-III) ou directos do factor Xa. Vários inibidores com formulação oral estão disponíveis ou em desenvolvimento (Figura 4).

No estudo ROCKET-AF, 14.264 doentes com FA não valvular e CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  foram aleatorizados para rivaroxabano (20 mg uma vez por dia; 15 mg se a *clearance* de creatinina é 30 a 49 ml/ min) ou varfarina (doseada para RNI 2,0 a 3,0), em dupla ocultação<sup>54</sup>. Os doentes incluídos neste estudo apresentavam à partida características clínicas com maior gravidade que os doentes do estudo RE-LY (Tabela 2). O parâmetro primário de eficácia foi a ocorrência de AVC ou embolismo sistémico e o rivaroxabano reduziu a sua taxa anual em 21% (p < 0,001 para não inferioridade), sem aumentar o risco de hemorragia grave ou de EAM (Figura 3). O rivaroxabano associou-se a um risco significativamente maior de hemorragias com queda da hemoglobina de pelo menos 2 g/ dl ou com necessidade de transfusão de mais de duas unidades de sangue, mas a um risco significativamente menor de hemorragias de órgão crítico ou fatais. A incidência de AVC hemorrágico também foi significativamente menor nos doentes tratados com rivaroxabano (Tabela 3).

O apixabano, outro inibidor directo do factor Xa, foi avaliado em dois ensaios de fase III para prevenção tromboembólica em doentes com FA não valvular. No estudo ARISTOTLE, o apixabano (5 mg, duas vezes por dia; 2,5 mg, duas vezes por dia se idade  $\geq 80$  anos, peso  $\leq 60$  kg ou creatinina  $\geq 1,5$  mg/ dl) foi comparado com a varfarina, em dupla ocultação, em 18.201 doentes com CHADS<sub>2</sub>  $\geq 1$ <sup>55</sup>. O parâmetro primário de eficácia foi a ocorrência de AVC ou embolismo sistémico. Por comparação com a varfarina, o apixabano reduziu em 21% o risco destes eventos, reduziu a mortalidade global em 11% não aumentou o risco de EAM e reduziu em 31% o risco de hemorragia grave. No estudo AVERROES, o apixabano (regime posológico idêntico ao do ARISTOTLE) foi comparado com o AAS (81 a 324 mg, uma vez por dia), em dupla ocultação, em 5.599 doentes nos quais a ACO foi considerada inapropriada<sup>56</sup>. As principais razões para a ACO ser considerada inapropriada



**Figura 4** Novos anticoagulantes orais. O desenvolvimento do darexabano e do latexabano foi descontinuado.

foram a impossibilidade de monitorização apropriada da RNI, a recusa do doente em tomar antivitamínico K e um CHADS<sub>2</sub> = 1, presentes em 43, 37 e 21% dos doentes incluídos, respectivamente; mais de metade dos doentes tinha pelo menos duas justificações para não serem candidatos a antivitamínico K. O parâmetro de eficácia primário foi a ocorrência de AVC ou embolismo sistémico. O estudo foi prematuramente terminado porque o apixabano foi 55% superior ao AAS na prevenção tromboembólica. A incidências de hemorragia *major* e de hemorragia intracraniana foram similares nos dois grupos de tratamento.

Tanto o rivaroxabano como o apixabano foram bem tolerados nos respectivos ensaios clínicos, com taxas de descontinuação da terapêutica similares às da varfarina, ao contrário do dabigatrano.

O edoxabano, outro inibidor directo do factor Xa, está a ser avaliado no estudo ENGAGE-AF TIMI-48, um ensaio de fase III em cerca de 20.500 doentes com FA não valvular e índice CHADS<sub>2</sub> ≥ 2, que compara duas doses do fármaco (30 mg ou 60 mg, uma vez por dia) com a varfarina<sup>57</sup>. O parâmetro primário de eficácia é a ocorrência de AVC ou embolismo sistémico. Os resultados são esperados em 2012.

### Seleção de doentes para os novos anticoagulantes orais – uso racional de recursos para a Saúde

Na FA não valvular, os novos ACO têm previsivelmente três aplicações prioritárias: 1) como alternativa terapêutica, nos doentes que recusam ou apresentam contraindicação para antivitamínico-K; 2) para uma prevenção tromboembólica mais efectiva, nos doentes com mau controlo da RNI; 3) para reduzir custos e evitar iatrogenia, nos novos casos de FA elegíveis para ACO mas ainda não medicados, sobretudo no contexto de centros sem bom desempenho no controlo da RNI (a fase inicial da titulação dos antivitamínicos-K representa a carga maior de cuidados de monitorização e há um pico de incidência de hemorragia grave ou mesmo fatal nos primeiros três meses depois de iniciar um antivitamínico-K)<sup>58</sup>.

Os novos fármacos não estarão indicados em doentes com má aderência à terapêutica, a qual tem constituído um critério de exclusão nos ensaios clínicos. Dado que a duração de acção dos novos fármacos é relativamente curta, o cumprimento da terapêutica e a persistência são aspectos cruciais à sua efectividade.

Não há, por enquanto, evidência que suporte o uso dos novos ACO na FA associada a: 1) doença valvular cardíaca reumática ou prótese valvular cardíaca; 2) trombofilia; 3) trombo intracardiaco. Nestas situações, os antivitamínicos-K continuam a ser a terapêutica padrão.

### Perspectivas futuras

Os novos ACO têm algumas limitações: 1) a impossibilidade de os monitorizar dificulta a avaliação objectiva do cumprimento da terapêutica; 2) não têm antídoto comprovado para o caso de hemorragia grave; 3) há alguma incerteza sobre a dose apropriada de dabigatranos nos doentes com insuficiência renal, idosos ou sob terapêutica concomitante com amiodarona, situações que podem condicionar subdosagem ou sobredosagem, na incapacidade de monitorizar a farmacodinâmica; 4) a eficácia e segurança a longo prazo ainda são desconhecidas. Em resposta a estas limitações, estão a ser desenvolvidos antídotos específicos e testes para monitorização laboratorial; contudo, será necessário estabelecer se os resultados dos testes se relacionam com a eficácia dos fármacos na prevenção de acontecimentos tromboembólicos.

O papel do apêndice auricular esquerdo na génese das complicações tromboembólicas da FA conduziu ao desenvolvimento de tratamentos percutâneos ou cirúrgicos para exclusão desta parte da aurícula esquerda<sup>59</sup>. Estas intervenções poderão constituir uma alternativa para os doentes que toleram apenas um curto período de ACO; são exemplos os doentes com angioptia amiloide cerebral ou

doentes com risco muito elevado de hemorragia digestiva. Nos doentes com contraindicação absoluta para ACO, o papel do encerramento do apêndice auricular esquerdo não está definitivamente estabelecido.

Para doentes com paroxismos de FA raros e muito curtos, decorrem estudos controlados para avaliar o papel da terapêutica antitrombótica intermitente de modo a evitar os riscos e inconvenientes da ACO contínua<sup>60</sup>.

### Conclusão

A FA é a arritmia mais comum na prática clínica. O risco de AVC ou embolismo sistémico está cinco vezes aumentado na FA; o risco absoluto destas complicações varia substancialmente, desde < 1% a mais de 20% por ano. Os antivitamínicos-K reduzem em 64% o risco de AVC na FA. No entanto, apenas metade dos doentes com FA elegíveis para ACO são tratados com um antivitamínico-K e, destes, apenas metade mantém os níveis de RNI dentro dos valores terapêuticos. A subutilização da ACO deve-se em parte às suas numerosas limitações e à dificuldade em manter um controlo adequado do efeito terapêutico e conduziu à procura de novas estratégias antitrombóticas, que sejam pelo menos tão eficazes e seguras quanto a ACO, mas de aplicação mais fácil, dispensando monitorização laboratorial. Os novos fármacos são inibidores da trombina ou do factor Xa. Os resultados promissores dos primeiros ensaios clínicos de fase III permitem antever o potencial para aumentar a proporção de doentes com FA adequadamente anticoagulados, o que representará um avanço significativo na prevenção do AVC atribuível à FA.

### Conflito de interesses

O autor declara ter recebido honorários da Bayer por serviços de consultoria prestados na área da fibrilhação auricular.

### Bibliografia

1. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:331-50.
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110:1042-6.
3. Ringborg A, Nieuwlaet R, Lindgren P, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10:403-11.
4. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4:313-20.
5. Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart.* 2004;90:286-92.
6. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, et al. Stroke associated with atrial fibrillation – incidence and early outcomes in the North Dublin Population Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:43-9.

7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly; the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 1987;147:1561-4.
8. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-8.
9. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology.* 1990;40:1046-50.
10. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and Characteristics of Stroke Events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1185-91.
11. Lip GYH, Frison L, Grind M. Stroke event rates in anticoagulated patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Intern Med.* 2008;264:50-61.
12. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31:967-75.
13. Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J.* 2008;29:915-22.
14. Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
15. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al for the ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366:120-9.
16. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
17. You JJ, Singer DE, Howard PA, 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:e531S-e575S.
18. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke.* 2009;40:1410-6.
19. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493-503.
20. Kalra L, Yu G, Perez I, et al. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ.* 2000;320:1236-9.
21. Frykman V, Beerman B, Ryden L, et al. Management of atrial fibrillation: discrepancy between guideline recommendations and actual practice exposes patients to risk for complications. *Eur Heart J.* 2001;22:1954-9.
22. Bravata DM, Rosenbeck K, Kancir S, et al. The use of warfarin in veterans with atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2004;4:18.
23. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Ann Intern Med.* 1999;131:927-34.
24. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:897-905.
25. Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:602-6.
26. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066-78.
27. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1903-12.
28. Estes NAM, Halperin JL, Calkins H, et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 Clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:865-84.
29. Aguiar C. Recent advances in thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation. *Rev Port Cardiol.* 2010;29 Suppl II:33-45.
30. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke.* 2006;37:447-51.
31. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
32. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:810-5.
33. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. 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;137:263-72.
34. Kim YD, Cha MJ, Kim J, et al. Ischaemic cardiovascular mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation according to CHADS<sub>2</sub> score. *Thromb Haemost.* 2011;105:712-20.
35. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124.
36. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011;106:997-1011.
37. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007;120:700-5.
38. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
39. Go AS, Fang MC, Udaltsova N. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Circulation.* 2009;119:1363-9.
40. Nieuwlat R, Capucci A, Lip GYH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27:3018-26.
41. Chan PS, Maddox TM, Tang F, et al. Practice-level variation in warfarin use among outpatients with atrial fibrillation (from the NCDR PINNACLE program). *Am J Cardiol.* 2011;108:1136-40.
42. Lopes RD, Shah BR, Olson DM, et al. Antithrombotic therapy use at discharge and 1 year in patients with atrial fibrillation and acute stroke: results from the AVAIL Registry. *Stroke.* 2011;42:3477-83.
43. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40:235-40.
44. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 1999;159:677-85.
45. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2004;126:1938-45.

46. White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control: Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167:239-45.
47. Walker AM, Bennett D. Epidemiology and outcomes in patients with atrial fibrillation in the United States. *Heart Rhythm.* 2008;5:1365-72.
48. Lip GY, Rasmussen LH, Olsson SB, et al. Oral direct thrombin inhibitor AZD0837 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a Phase II study of AZD0837 in patients who are appropriate for but unable or unwilling to take vitamin K antagonist therapy. *Thromb Res.* 2011;127:91-9.
49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
50. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-72.
51. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376:975-83.
52. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation.* 2012;125:669-76.
53. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012 Jan 9. [Epub ahead of print].
54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
55. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
56. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
57. Ruff CT, Guigliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010;160:635-41.
58. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:893-900.
59. Prasad V, Kaplan RM, Passman RS. New frontiers for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33:199-208.
60. Ip J, Waldo AL, Lip GY, et al. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort. The IMPACT study. *Am Heart J.* 2009;158:364-70.