

Incidência e Preditores de Desfechos Clínicos em Pacientes com Fibrilação Atrial Valvar e Não Valvar em uso de Antagonistas da Vitamina K

Incidence and Predictors of Clinical Outcomes in Patients with Valvular and Nonvalvular Atrial Fibrillation Using Vitamin K Antagonists

Idelzuita Leandro Liporace,¹ Gustavo Bernardes F. Oliveira,^{1,2} Lucas Bassolli de Oliveira Alves,² Nadia Marchiori Galassi,¹ Andreia Dias Jeronimo,¹ Fernanda Maria Lopes,¹ Gregory Y. H. Lip,^{3,4,5} Álvaro Avezum²

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Alemão Oswaldo Cruz,² São Paulo, SP – Brasil

University of Liverpool – Liverpool Centre for Cardiovascular Science,³ Liverpool, Merseyside – Reino Unido

Liverpool Heart & Chest Hospital,⁴ Liverpool – Reino Unido

Aalborg Universitet – Aalborg Thrombosis Research Unit,⁵ Aalborg – Dinamarca

Resumo

Fundamento: Antagonistas da vitamina K (AVK) representam uma importante estratégia terapêutica oferecida pelo Sistema Único de Saúde no Brasil aos pacientes com fibrilação atrial (FA). Entretanto, os preditores de desfechos clínicos relevantes são pouco estudados no mundo real.

Objetivo: Determinar a incidência e os preditores independentes de desfechos clínicos em pacientes com FA valvar e não valvar tratados com AVK.

Métodos: Coorte prospectivo de pacientes com FA valvar e não valvar em uso ≥ 1 ano de AVK. Desfechos primários foram morte cardiovascular, eventos tromboembólicos, sangramento maior e não maior clinicamente relevante, separadamente e como desfecho composto, e adjudicados de modo independente. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados: Incluídos 1.350 pacientes, idade média de 69,2 ($\pm 11,8$) anos e 53,6% do sexo feminino, seguidos por 17 (15 - 19) meses. Incidência anual de eventos tromboembólicos e morte cardiovascular foi 4,4% e preditores foram tromboembolismo prévio (*hazard ratio* [HR] 2,12; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,22 - 3,67), tempo na faixa terapêutica (TFT) $< 50\%$ (HR 1,98; IC95% 1,16 - 3,37), e taxa de filtração glomerular (TFG) < 45 mL/min/1.73 m² (HR 2,76; IC95% 1,48 - 4,82). Taxa de sangramento maior e não maior clinicamente relevante foram 3,24% por ano (IC95% 2,47 - 4,14) e preditores foram sangramento prévio (HR 2,60; IC95% 1,47 - 4,61) e prótese mecânica (HR 1,91; IC95% 1,15 - 3,15). O desfecho composto foi 8,7% por ano e preditores foram sangramento prévio (HR 1,70; IC95% 1,07 - 2,70), TFT $< 41\%$ (HR 1,79; IC95% 1,11 - 2,86) e diâmetro do átrio esquerdo > 44 mm (HR 1,97; IC95% 1,26 - 3,19).

Conclusões: Tromboembolismo ou sangramento prévios, TFG e TFT reduzidos e átrio esquerdo aumentado foram preditores de desfechos clínicos em pacientes com FA tratados com AVK.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Tromboembolia; Hemorragia; Fibrilação Atrial; Varfarina.

Abstract

Background: Vitamin K antagonists (VKA) represent an important therapeutic strategy offered by the Brazilian Unified Public Health System to patients with atrial fibrillation (AF). However, predictors of relevant clinical outcomes are understudied in the real world.

Objective: To determine the incidence and independent predictors of clinical outcomes in patients with valvular and nonvalvular AF treated with VKA.

Correspondência: Idelzuita Leandro Liporace •

Rua Pelotas, 255, apto 21. CEP 04012-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: idel.liporace@gmail.com

Artigo recebido em 02/03/2024, revisado em 14/09/2024, aceito em 16/10/2024

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240147>

Methods: This prospective cohort included patients with valvular and nonvalvular AF receiving VKA for ≥ 1 year. The primary outcomes were cardiovascular death, thromboembolic events, and major and clinically relevant non-major bleeding, separately and as a composite outcome. The outcomes were independently adjudicated. P values < 0.05 were considered statistically significant.

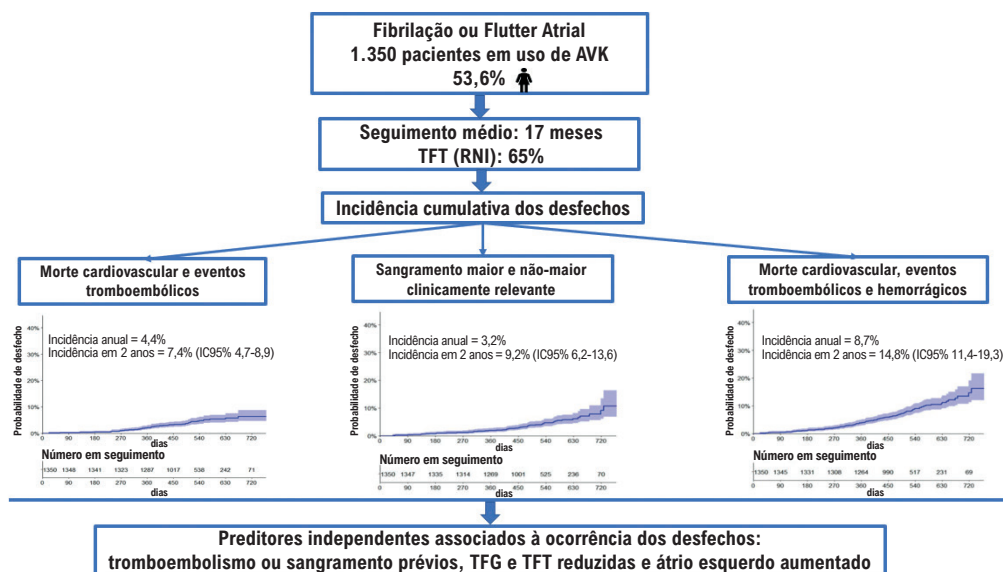
Results: The study included 1,350 patients, with a mean age of $69.2 (\pm 11.8)$ years, 53.6% female, followed up for 17 (15 - 19) months. The annual incidence of thromboembolic events and cardiovascular death was 4.4%, and predictors were prior thromboembolism (hazard ratio [HR] 2.12; 95% confidence interval [CI] 1.22 - 3.67), time in therapeutic range (TTR) $< 50\%$ (HR 1.98; 95% CI 1.16 - 3.37), and glomerular filtration rate (GFR) < 45 mL/min/1.73 m² (HR 2.76; 95% CI 1.48 - 5.18). The rate of major and clinically relevant non-major bleeding was 3.24% per year (95% CI 2.47 - 4.14), and predictors were prior bleeding (HR 2.60; 95% CI 1.47 - 4.61) and mechanical prosthesis (HR 1.91; 95% CI 1.15 - 3.15). The composite outcome was 8.7% per year, and predictors were prior bleeding (HR 1.70; 95% CI 1.07 - 2.70), TTR $< 41\%$ (HR 1.79; 95% CI 1.11 - 2.86), and left atrial diameter > 44 mm (HR 1.97; 95% CI 1.26 - 3.19).

Conclusions: Prior thromboembolism or bleeding, reduced GFR and TTR levels, and enlarged left atrium were predictors of clinical outcomes in patients with AF treated with VKA.

Keywords: Stroke; Thromboembolism; Hemorrhage; Atrial Fibrillation; Warfarin.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Incidência e Preditores de Desfechos Clínicos em Pacientes com Fibrilação Atrial Valvar e Não Valvar em uso de Antagonistas da Vitamina K



Arq Bras Cardiol. 2025; 122(2):e20240147

AVK: antagonista da vitamina K; RNI: relação normalizada internacional; TFG: taxa de filtração glomerular; TFT: tempo na faixa terapêutica.

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a principal causa cardíaca de acidente vascular encefálico (AVE) tromboembólico, responsável por taxas elevadas de mortalidade, hospitalização, e incapacitação.^{1,2} Evitar o AVE tromboembólico é uma das prioridades no tratamento da FA e estudos da década de 90 revelaram que os antagonistas da vitamina K (AVK), em comparação com antiagregante plaquetário ou placebo, reduziram em média o risco de evento tromboembólico em 64% e de mortalidade em 26%.³ Embora o tratamento com AVK seja altamente eficaz na redução do risco de AVE, há dificuldade no manejo destes fármacos por diversos fatores.⁴

Nos últimos 15 anos, com o desenvolvimento dos anticoagulantes orais diretos (DOACs), houve uma nova perspectiva para o tratamento dos pacientes com FA. De fato, os grandes estudos pivotais com DOACs demonstraram a não inferioridade quando comparados ao AVK, sendo atualmente recomendados como a terapia anticoagulante de escolha para os pacientes com FA na ausência de estenose mitral reumática ou prótese mecânica.^{5,6}

Entretanto, no Brasil, os DOACs não foram incorporados como terapia antitrombótica no Sistema Único de Saúde (SUS) devido ao custo.⁷ No nosso centro de anticoagulação, vinculado ao SUS, os pacientes que teriam indicação para

uso de algum DOAC não apresentam condições para absorver os custos da medicação e permanecem recebendo anticoagulação com AVK.

Portanto, nosso estudo teve como objetivo identificar a incidência de desfechos clínicos relevantes e os preditores independentes de morte cardiovascular, eventos tromboembólicos, sangramento maior e não maior clinicamente relevante, em pacientes com FA valvar e não valvar tratados com AVK acompanhados em um setor de anticoagulação oral de um grande hospital terciário especializado em cardiologia.

Métodos

Estudo de coorte prospectivo de pacientes com idade $\geq$ 18 anos, com FA ou flutter atrial valvar ou não valvar, tratados com AVK (varfarina ou femprocumona) por no mínimo 1 ano. Os pacientes foram recrutados de julho de 2017 a julho de 2018 e acompanhados de julho de 2017 a agosto de 2019, em São Paulo, Brasil. O único critério de exclusão foi gravidez. Conforme diretrizes vigentes na época da inclusão, os pacientes foram classificados em dois grupos: a) FA valvar: estenose valvar mitral moderada ou grave; próteses valvares mecânicas ou biológicas; ou história de procedimento de reparo/plastia valvar; e b) FA não valvar: demais casos sem algum dos critérios anteriores. As variáveis basais incluíram demografia, condição socioeconômica, fatores de risco cardiovascular, histórico médico relevante, exame físico, e testes laboratoriais. Os pacientes foram anticoagulados conforme titulação individual da dose semanal para faixas terapêuticas de relação normalizada internacional (RNI)-alvo: 2,5 a 3,5 (FA com próteses valvares mecânicas) ou 2 a 3 (demais pacientes com FA), conforme recomendações de diretrizes. O seguimento foi realizado mensalmente após a inclusão ou antecipado conforme julgamento clínico. O tempo na faixa terapêutica (TFT) foi calculado pelo método de Rosendaal.⁸ Os escores CHADS₂,⁹ CHA₂DS₂-VASC,¹⁰ HAS-BLED¹¹ e SAME-TT₂R₂¹² foram mensurados. Para o cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG), utilizamos a fórmula de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), e a disfunção renal foi classificada conforme National Kidney Foundation.¹³ O uso abusivo de álcool foi considerado como consumo de 8 ou mais doses semanais, conforme National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.¹⁴ Utilizamos a classificação da International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), que define os sangramentos como maior (fatal, sintomático em área crítica ou órgão, causando uma queda no nível de hemoglobina de 2 g/dL ou mais, ou levando à transfusão de 2 ou mais unidades de sangue total ou concentrado de hemácias); não maior clinicamente relevante (sangramento agudo ou subagudo clinicamente evidente que não atende aos critérios para sangramento maior, mas desencadeia uma resposta clínica), e sangramento menor.¹⁵ As causas de óbitos foram adjudicadas por um observador independente, conforme Classificação Internacional de Doenças. Nos casos sem certidão de óbito disponível ou óbito ocorrido em domicílio ou em outro hospital, aplicou-se autópsia verbal para a determinação da causa da morte.¹⁶ Eventos cardiovasculares maiores, tromboembolismo, e sangramentos foram questionados em todas as consultas,

classificados e registrados em formulários eletrônicos de acordo com a gravidade, valor do RNI no momento do evento, possíveis causas, e evolução. Os desfechos clínicos foram morte cardiovascular, eventos tromboembólicos, sangramento maior e não maior clinicamente relevante, separadamente e como desfecho composto.

Este é um estudo de iniciativa do pesquisador e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o número CAAE: 68007417.5.40.5462. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

O cálculo do tamanho amostral foi realizado conforme estudos com AVK com TFT $\geq$ 65% como indicador adequado de anticoagulação. A estimativa de erro tipo I foi de 5% e o poder estatístico de 90%, resultando em amostra de 989 pacientes com FA para avaliar a qualidade da anticoagulação oral. A normalidade dos dados foi verificada pela inspeção de histogramas e aplicação do teste Shapiro-Wilk. As características dos grupos valvar e não valvar foram comparadas utilizando os testes qui-quadrado de Pearson, teste t de Student não-pareado ou Mann-Whitney, quando aplicável.

As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR) conforme normalidade dos dados e as variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas (n) e relativas (%). A frequência de desfechos e eventos de interesse foi descrita em número absoluto, taxa de incidência, e taxa de incidência anualizada por 100 pessoas-ano. A incidência cumulativa dos desfechos durante o estudo foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. O valor prognóstico dos potenciais preditores dos desfechos foi quantificado por razão de risco (*hazard ratio*), estimados por modelos de Cox. Análises multivariadas foram utilizadas para definir o conjunto de fatores de risco para a ocorrência dos desfechos, incluindo todas as variáveis selecionadas nas análises univariadas com nível de significância de 10% e variáveis com relevância clínica.¹⁷ O pressuposto de proporcionalidade dos riscos foi avaliado pela análise dos resíduos de Schoenfeld e então *hazard ratio* e intervalos de confiança de 95% derivados do método de Cox foram relatados. Os modelos finais foram ajustados por idade, sexo, presença de doença valvar, polifarmácia, e histórico de neoplasia por serem consideradas variáveis com relevância clínica para os desfechos. A acurácia discriminativa dos modelos finais foi avaliada pela área sob a curva ROC dos valores previstos pelos modelos (índice C). Os resultados foram apresentados para a população global e estratificados segundo o tipo de FA (valvar e não valvar). Os pontos de corte para variáveis contínuas foram estabelecidos por critérios clínicos ou por critérios estatísticos utilizando maxstat (*maximally selected rank statistics*).¹⁸ Dados ecocardiográficos faltantes foram imputados pelo método de imputação por equações encadeadas ou MICE, com base na idade, sexo, presença de doença valvar e uso de prótese mecânica.¹⁹ Todos os testes estatísticos foram bilaterais com valores de $p < 0,05$ denotando significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o software estatístico RStudio 1.3.959.²⁰

Modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para o ajuste multivariado da regressão logística para os desfechos estudados, e a estatística de Wald foi aplicada para o teste de hipóteses.

Resultados

Foram recrutados 1.411 pacientes com FA e, durante o seguimento, 61 foram excluídos, conforme apresentado na Figura 1. Como descrição global, a média de idade foi 69,2 ($\pm 11,8$) anos e mulheres representando 53,6%. Varfarina representou 77,7% dos AVK. O tempo médio de uso de AVK antes da inclusão foi de 10,4 anos. Por definição clínica, 52,8% eram considerados com FA não valvar, 70% com FA permanente, e 8,5% com flutter atrial. A prevalência de comorbidades foi elevada entre os pacientes da amostra conforme apresentado na Tabela 1.

Resultados clínicos

Os pacientes foram acompanhados por mediana de 17 (IQR 15 a 19) meses. A mortalidade por todas as causas ocorreu em 6,2%, sendo 50% por causa cardiovascular, com uma taxa de sobrevivência global em dois anos de 90,5%. Eventos isquêmicos ou trombóticos ocorreram em 1,7%, com taxa anual de 1,18. Sangramentos maiores e não maiores clinicamente relevantes foram 4,6%, com taxa anual de 3,23, conforme Tabela 1.

Desfecho composto por morte cardiovascular ou evento tromboembólico

A incidência cumulativa do desfecho foi 4,4% por ano e 7,4% em 2 anos (Figura 2). A análise multivariada identificou tromboembolismo prévio, TFG < 45 mL/min/m², TFT $<$

50% e diâmetro do átrio esquerdo (AE) como preditores independentemente associados à ocorrência do desfecho composto por morte cardiovascular ou evento tromboembólico, mostrado na Tabela 2.

Desfecho composto por sangramento maior e/ou não maior clinicamente relevante

A taxa de sangramento anual foi 3,23%, e pacientes com prótese valvar mecânica e aqueles com sangramento prévio apresentaram maior risco de novos sangramentos (Tabela 2 e Figura 3).

Desfecho composto de morte cardiovascular, evento tromboembólico ou sangramento maior e/ou não maior clinicamente relevante

A combinação de desfechos trombóticos e de sangramentos foi observada em 8,7%. A Figura 4 mostra a incidência cumulativa em 2 anos. Os preditores independentes foram sangramento prévio, TFT $< 41\%$ e diâmetro do AE > 44 mm, como apresentado na Tabela 2.

Comparação entre os pacientes com FA não valvar versus valvar

Do total da amostra, 52,8% foram classificados como FA não valvar e 47,2%, FA valvar (Figura 1). As características dos pacientes com FA não valvar e valvar foram diferentes com significância estatística em vários aspectos, motivando a realização da análise dos desfechos de acordo com os dois grupos. A média de idade dos pacientes com FA não valvar foi 73,7 anos versus 64,1 anos naqueles com FA valvar. No momento da inclusão, 92,1% dos pacientes com FA não valvar tinham mais de 60 anos, em comparação com 67% no grupo

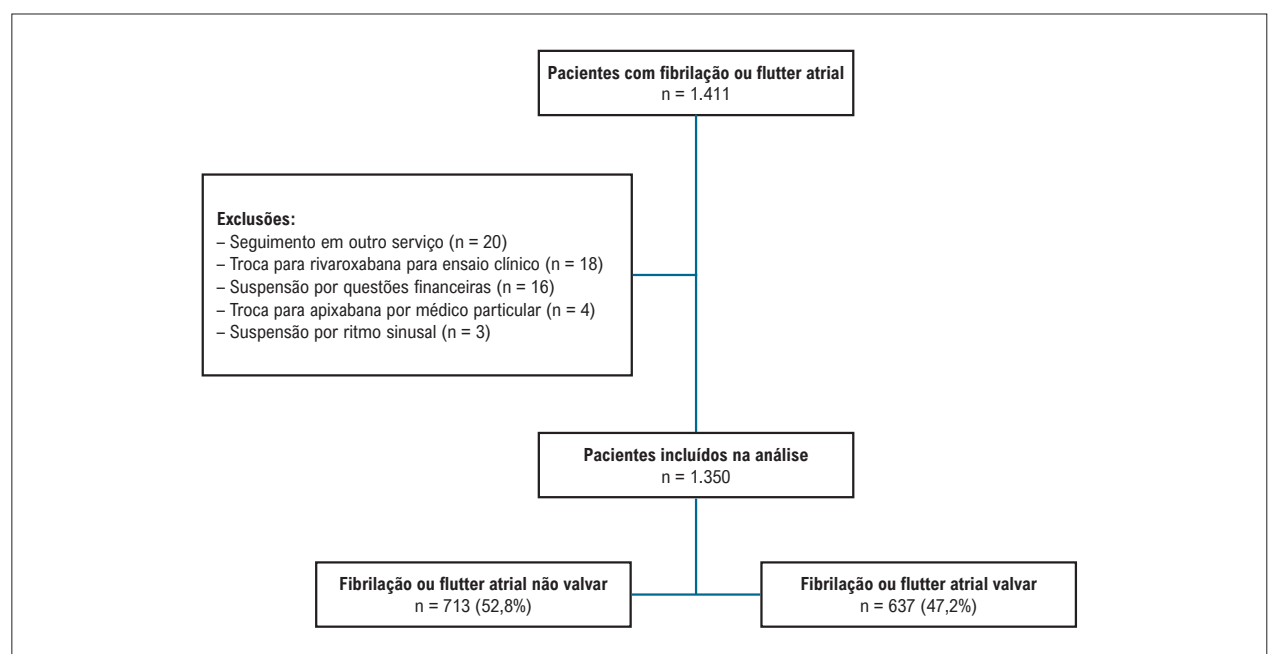


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

Tabela 1 – Características clínicas do total de pacientes com fibrilação atrial e comparação entre os pacientes com fibrilação atrial não valvar e valvar

Variáveis	Amostra total (1.350)	Etiologia FA		p
		Não valvar (n=713)	Valvar (n=637)	
Idade, média (DP)	69,2 (±11,8)	73,7 (±10,0)	64,1 (±11,5)	< 0,001
Idade > 60 anos, n (%)	1.084 (79,5)	657 (92,1)	427 (67,0)	< 0,001
Sexo feminino, n (%)	724 (53,6)	314 (44,0)	410 (64,4)	< 0,001
Etnia branca/amarela, n (%)*	845 (62,7)	448 (62,9)	397 (62,5)	0,879
Escolaridade fundamental, n (%)*	980 (73,0)	557 (78,5)	517 (81,7)	0,141
Hipertensão arterial, n (%)	1.011 (74,9)	610 (85,6)	401 (63,0)	< 0,001
Dislipidemia, n (%)	761 (56,4)	495 (69,4)	266 (41,8)	< 0,001
Diabetes mellitus, n (%)	351 (26,0)	248 (34,8)	103 (16,2)	< 0,001
Doença arterial coronariana, n (%)	234 (17,3)	177 (24,8)	57 (8,9)	< 0,001
Função renal, n (%)*				< 0,001
TFG ≥ 90 mL/min/m ²	231 (17,1)	68 (9,6)	163 (25,6)	
TFG 60 a 89 mL/min/m ²	637 (47,2)	336 (47,2)	301 (47,3)	
TFG 45 a 59 mL/min/m ²	277 (20,5)	175 (24,6)	102 (16,0)	
TFG 30 a 44 mL/min/m ²	159 (11,8)	104 (14,6)	55 (8,6)	
TFG < 30 mL/min/m ²	44 (3,3)	29 (4,1)	15 (2,4)	
Fração de ejeção, em %, mediana (q1-q3)	59 (18; 79)	60 (49-64)	58 (49-62)	0,297
Diâmetro AE, mediana (q1-q3)	49 (24; 126)	47 (42-52)	52 (48-58)	< 0,001
FA paroxística, n (%)	314 (23,3)	185 (25,9)	129 (20,3)	0,013
Flutter atrial	115 (8,5)	64 (9,0)	51 (8,0)	0,524
Tempo de ACO, mediana (q1-q3)	10,4 (7,7-14,7)	119 (97-154)	140 (73-215)	< 0,001
TFT Rosendaal < 65%	664 (49,2)	290 (40,7)	374 (58,7)	< 0,001
Antiagregação plaquetária, n (%)	131 (9,7)	90 (12,6)	41 (6,4)	< 0,001
Troca femprocumona-varfarina, n (%)	301 (22,3)	129 (18,1)	172 (27,0)	< 0,001
Polifarmácia, n (%)	789 (58,4)	484 (67,9)	305 (47,9)	< 0,001
Insuficiência cardíaca, n (%)	493 (36,5)	250 (35,1)	243 (38,1)	0,240
IMC ≥ 30 kg/m ² *	371 (27,5)	228 (32,0)	143 (22,4)	< 0,001
AVE isquêmico prévio, (%)	218 (16,1)	117 (16,4)	101 (15,9)	0,782
Tromboembolismo prévio, n (%)	263 (19,5)	132 (18,5)	131 (20,6)	0,342
Câncer, n (%)	32 (2,4)	25 (3,5)	7 (1,1)	0,004
Função hepática alterada, n (%)	22 (1,6)	13 (1,8)	9 (1,4)	0,552
Sangramento prévio, n (%)	164 (12,1)	79 (11,1)	85 (13,3)	0,204
CHADS ₂ , mediana (q1-q3)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,0 - 4,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASC, mediana (q1-q3)	3,0 (2,0 – 5,0)	4,0 (3,0 - 5,0)	3,0 (2,0 - 4,0)	< 0,001
HAS-BLED, mediana (q1-q3)	3,0 (2,0 – 3,0)	3,0 (3,0 - 4,0)	3,0 (2,0 - 3,0)	< 0,001
SAME-TT ₂ R ₂ , mediana (q1-q3)	1,0 (1,0 – 3,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	0,094

Taxa de eventos				
Desfecho composto: sangramento + evento TE, n (%)	118 (8,7)	57 (8,0)	61 (9,6)	0,304
Desfecho composto: evento TE + óbito CV (%)	60 (4,4)	31 (4,3)	29 (4,6)	0,855
Evento TE, n (%)	23 (1,7)	10 (1,4)	13 (2,0)	0,366
Desfecho composto: sangramento maior + NMCR, n (%)	62 (4,6)	26 (3,6)	36 (5,7)	0,079
Óbito CV	42 (3,1)	25 (3,5)	17 (2,7)	0,565

ACO: anticoagulante; AE: átrio esquerdo; AVE: acidente vascular encefálico; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CV: cardiovascular; DP: desvio padrão; FA: fibrilação atrial; HR: hazard ratio; IMC: índice de massa corpórea; NMCR: não maior clinicamente relevante; q1-q3: intervalos interquartis; TFG: taxa de filtração glomerular; TFT: tempo na faixa terapêutica.

FA valvar. As mulheres representaram 64,4% do grupo de FA valvar versus 44% dos pacientes com FA não valvar. Em relação à etnia e escolaridade autorreferidas, não foi observada diferença entre os grupos (Tabela 1).

Pacientes com FA não valvar apresentaram maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, obesidade, doença arterial coronária, insuficiência renal grave, uso de antiplaquetários e polifarmácia. A apresentação permanente da FA também foi mais frequente entre aqueles com FA valvar, enquanto o tipo paroxístico foi mais prevalente na FA não valvar. Os escores de risco CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED foram mais elevados nos pacientes com FA não valvar versus FA valvar. A mediana do escore SAmE-TT₂R₂ foi semelhante para os dois grupos. O maior tempo de uso de anticoagulante e a frequência de pacientes com menor TFT (< 65%) foram mais comuns no grupo de FA valvar, mostrado na Tabela 1.

Entre pacientes com FA não valvar, TFT < 50%, diâmetro do AE, e TFG < 45 mL/min/m² (hazard ratio 2.20; intervalo de confiança de 95% 1,01 a 4,77) foram preditores independentes para o desfecho composto de eventos isquêmicos e de sangramento. O TFT < 50%, diâmetro do AE e sangramento prévio foram preditores independentes para a ocorrência do desfecho composto de eventos trombóticos e hemorrágicos, conforme a Tabela 3. Os desfechos isolados e compostos no grupo FA valvar também estão demonstrados na Tabela 4.

Discussão

Até o momento da submissão deste manuscrito, ao nosso conhecimento, esta representa a maior coorte prospectiva brasileira derivada do mundo real com experiência no uso de AVK em pacientes com FA no amplo espectro. De fato, avaliamos os preditores de desfechos clínicos relevantes, ou seja, eventos trombóticos, sangramentos, e óbitos em pacientes com FA ou flutter atrial considerados como valvar ou não valvar, atendidos em um hospital público, o que reflete a prática clínica mais comum nessa condição. Ressaltamos as características demográficas de idade avançada, predomínio de mulheres, e baixo nível econômico e de escolaridade.

Durante o seguimento de 1.950 pessoas-ano, observamos uma prevalência elevada de comorbidades, principalmente hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, obesidade e disfunção renal, correspondendo a

fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de FA.²¹ A mediana de TFT observada em nossa amostra foi de 65%, menor do que valores observados na Espanha (70,3%) e Alemanha (81,4%),²² mas semelhante à taxa encontrada nos Estados Unidos e Canadá (64,1%)²³ e maior do que revelado na Lituânia (40%)²⁴ e em países africanos (30,8%).²⁵

Desfecho composto por morte cardiovascular ou evento tromboembólico

A ocorrência do desfecho composto por morte cardiovascular ou evento tromboembólico foi observada em 4,4%, semelhante à taxa anualizada do desfecho de eficácia encontrada naqueles em uso de varfarina do estudo randomizado *Edoxaban versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation* (ENGAGE-AF), que foi de 4,43%.²⁶ Entretanto, foi discretamente superior à taxa de 3,51% no ensaio clínico *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation* (RE-LY) e à de 2,2% nos pacientes do estudo *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation* (ROCKET-AF).^{27,28} Essa diferença pode estar relacionada à presença de pacientes com maior gravidade clínica, portadores de próteses mecânicas e estenose mitral moderada a grave na nossa

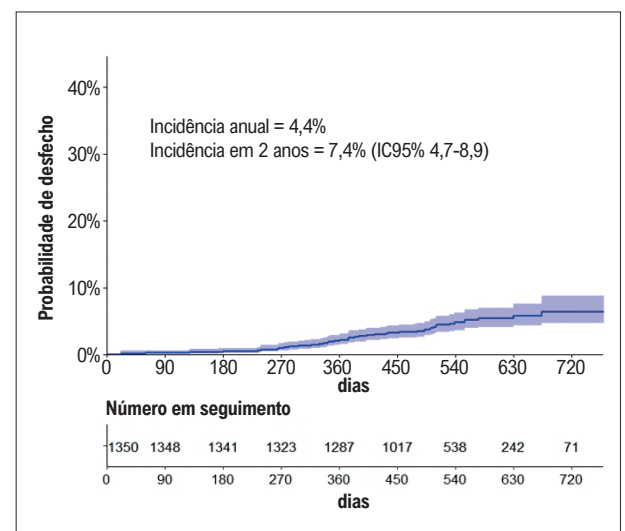


Figura 2 – Incidência cumulativa do desfecho composto por morte cardiovascular e eventos tromboembólicos.

Artigo Original

Tabela 2 – Análise multivariada de preditores associados aos desfechos clínicos tromboembólicos (A), hemorrágicos (B) e compostos por desfechos tromboembólicos e hemorrágicos (C) na população total com fibrilação atrial

A

	Hazard ratio (IC95%) *	p	Hazard ratio (IC95%) ajustado [†]	p
TFT < 50%	1,98 (1,16-3,37)	0,013	1,95 (1,12-3,40)	0,019
TFG < 45 mL/min/m ²	2,76 (1,58-4,82)	< 0,001	2,62 (1,43-4,82)	0,002
Tromboembolismo prévio	2,12 (1,22-3,67)	0,015	2,08 (1,21-3,61)	0,009
Diâmetro AE (contínuo)	1,03 (1,00-1,05)	0,015	1,03 (1,01-1,05)	0,009

* n = 1.348; índice C = 0,714 (± 0,03). AE: átrio esquerdo; IC: intervalo de confiança; TFG: taxa de filtração glomerular; TFT: tempo na faixa terapêutica.

[†] Ajustado por: faixas etárias (60 a 80 anos, < 60 anos e > 80 anos), sexo, fibrilação atrial valvar, polifarmácia e neoplasia. Índice C = 0,717 (± 0,03).

B

	Hazard ratio (IC95%)*	p	Hazard ratio (IC95%) ajustado [†]	p
Prótese mecânica	1,91 (1,15-3,15)	0,012	1,98 (0,89-4,40)	0,094
Sangramento prévio	2,60 (1,47-4,61)	0,001	2,51 (1,41-4,47)	0,002

* n = 1.350; índice C = 0,634 (± 0,03). IC: intervalo de confiança. [†] Ajustado por: faixas etárias (60 a 80 anos, < 60 anos e > 80 anos) sexo, fibrilação atrial valvar, polifarmácia e câncer. Índice C = 0,649 (± 0,03).

C

	Hazard ratio (IC95%) *	p	Hazard ratio (IC95%) ajustado [†]	p
TFT Rosendaal < 41%	1,79 (1,11-2,86)	0,016	1,74 (1,08-2,82)	0,024
Átrio esquerdo > 44 mm	1,97 (1,19-3,26)	0,008	1,93 (1,14-3,24)	0,014
História de sangramento	1,70 (1,07-2,70)	0,026	1,66 (1,04-2,65)	0,033

* n = 1.350; índice C = 0,622 (± 0,02). IC: intervalo de confiança; TFT: tempo na faixa terapêutica. [†] Ajustado por: faixas etárias (60 a 80 anos, < 60 anos e > 80 anos) sexo, fibrilação atrial valvar, polifarmácia, câncer e Tromboembolismo prévio. n = 1.350; índice C = 0,638 (± 0,02). Modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para o ajuste multivariado de risco para os desfechos estudados e a estatística de Wald aplicada para o teste de hipóteses.

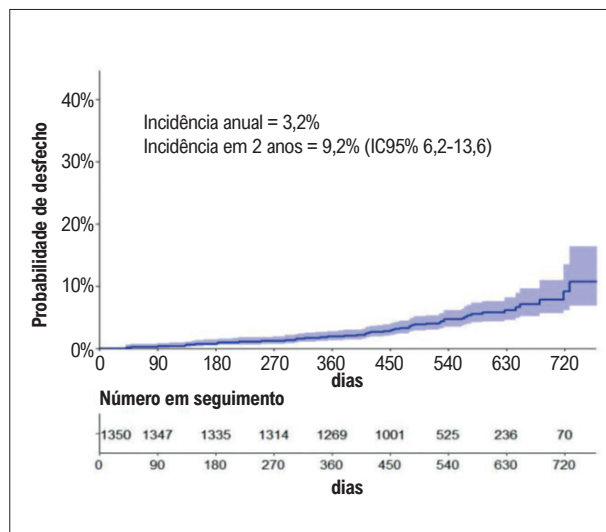


Figura 3 – Incidência acumulada do desfecho composto por sangramento maior e não maior clinicamente relevante.

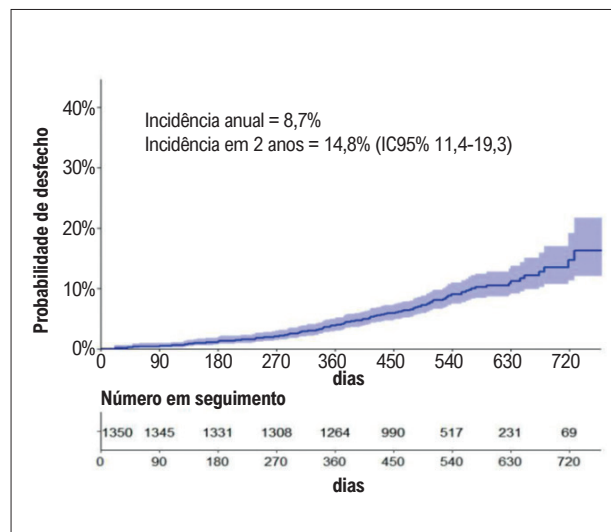


Figura 4 – Incidência acumulada do desfecho composto por morte cardiovascular, eventos tromboembólicos e hemorrágicos.

Tabela 3 – Análise multivariada de preditores associados aos desfechos tromboembólicos (A) e composto por desfechos tromboembólicos e hemorrágicos (B) no grupo FA não valvar

A	
	Hazard ratio (IC95%) * p
TFT Rosendaal < 50%	4,12 (1,97-8,63) < 0,001
TFG < 45 mL/min/m ²	2,20 (1,01-4,77) 0,046
Diâmetro AE (contínuo)	1,05 (1,02-1,07) < 0,001
* n = 712; índice C = 0,755 (± 0,05). AE: átrio esquerdo; IC: intervalo de confiança; TFG: taxa de filtração glomerular; TFT: tempo na faixa terapêutica. Modelo estratificado por idade ≥ 84 anos. Esta variável embora significativa violou o pressuposto de proporcionalidade dos riscos.	
B	
	Hazard ratio (IC95%) * p Hazard ratio (IC95%) ajustado [†] p
TFT Rosendaal < 50%	2,54 (1,42-4,54) 0,002 2,64 (1,47-4,76) 0,001
Sangramento prévio	2,25 (1,21-4,17) 0,010 2,18 (1,17-4,07) 0,015
Diâmetro AE (contínuo)	1,03 (1,01-1,05) 0,001 1,04 (1,02-1,06) 0,001
* n = 713; índice C = 0,673 (± 0,04). AE: átrio esquerdo; IC: intervalo de confiança; TFT: tempo na faixa terapêutica. [†] Ajustado por: idade, sexo, polifarmácia e neoplasia. Índice C = 0,671 (± 0,04). Modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para o ajuste multivariado de risco para os desfechos estudados e a estatística de Wald aplicada para o teste de hipóteses.	

Tabela 4 – Análise multivariada de preditores associados aos desfechos tromboembólicos (A) e composto por desfechos tromboembólicos e hemorrágicos (B) no grupo FA valvar

A	
	Hazard ratio (IC95%) * p
Idade ≥ 59 anos	0,38 (0,18-0,81) 0,013
TFG < 45 mL/min/m ²	2,84 (1,11-7,25) 0,029
* n = 636; índice C = 0,629 (± 0,05). IC: intervalo de confiança; TFG: taxa de filtração glomerular.	
B	
	Hazard ratio (IC95%) * p Hazard ratio (IC95%) ajustado [†] p
TFT Rosendaal < 38%	2,08 (1,10-3,92) 0,024 1,96 (1,02-3,74) 0,042
Tromboembolismo prévio	1,73 (1,00-3,01) 0,052 1,78 (1,02-3,11) 0,044
Diabetes mellitus	1,83 (1,03-3,25) 0,040 1,71 (0,93-3,13) 0,083
TFG < 45 mL/min/m ²	1,93 (1,00-3,73) 0,050 2,09 (1,04-4,19) 0,039
* n = 636; índice C = 0,649 (± 0,03). IC: intervalo de confiança; TFG: taxa de filtração glomerular; TFT: tempo na faixa terapêutica. [†] Ajustado por: idade, sexo, polifarmácia e neoplasia. Índice C = 0,659 (± 0,03). Modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para o ajuste multivariado de risco para os desfechos estudados e a estatística de Wald aplicada para o teste de hipóteses.	

amostra. A taxa de mortalidade total durante o seguimento do estudo foi 6,2%, sendo maior do que as encontradas no grupo varfarina nos grandes estudos pivotais com DOACs. No ensaio clínico RE-LY, a taxa de mortalidade total foi de 4,13%, no ROCKET-AF de 4,9%, e no *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation* (ARISTOTLE) de 3,94%.²⁹ Em relação à mortalidade cardiovascular, observamos 3,1%, semelhante à do ensaio clínico ENGAGE-AF que foi de 3,17%, porém, pouco acima da observada no estudo ARISTOTLE, de 2,02%.^{26,29} Nossa hipótese para os resultados encontrados é baseada na gravidade dos pacientes atendidos

em nosso centro de anticoagulação, com grande volume de casos referenciados em fase mais avançada da cardiopatia, portadores de próteses mecânicas ou estenose mitral moderada a grave, diferentemente daqueles selecionados para ensaios clínicos randomizados. A incidência anual de eventos tromboembólicos foi 1,18%, sendo menor do que as observadas no grupo varfarina dos estudos RE-LY de 1,69%, ROCKET-AF de 2,2%, ARISTOTLE de 1,27% e ENGAGE-AF de 1,5%, como também no estudo que comparou varfarina com ácido acetilsalicílico ou placebo, com 1,4% de eventos tromboembólicos.²⁶⁻³⁰

Os fatores de risco independentes para a ocorrência do desfecho composto por morte cardiovascular ou eventos tromboembólicos foram tromboembolismo prévio, TFT < 50%, e TFG < 45 mL/kg/min. Resultados semelhantes foram observados no *Global Anticoagulant Registry in the FIELD—Atrial Fibrillation* (GARFIELD-AF), em que AVE isquêmico ou ataque isquêmico transitório prévios também foram associados a risco significativamente maior de mortalidade total. No mesmo registro, pacientes em uso de varfarina com TFT < 65% apresentaram risco 2,6 vezes maior de AVE isquêmico e 2,4 vezes maior de mortalidade total, em comparação com pacientes com níveis de TFT considerados adequados.³¹ Em um estudo publicado por Jones et al., uma redução de 10% no TFT esteve associada ao aumento de 29% no risco de mortalidade e de 10% a 12% em eventos tromboembólicos, incluindo AVE isquêmico,³² em consonância com nossos resultados.

Desfecho composto por sangramento maior e/ou não maior clinicamente relevante

Em relação ao desfecho composto por sangramento maior e/ou não maior clinicamente relevante, de acordo com os critérios da ISTH, observamos incidência anual de 3,24%, menor que a demonstrada no grupo varfarina dos estudos ENGAGE-AF e ROCKET-AF, que apresentaram taxas de 13,02% e 14,5%, respectivamente.^{26,28} Os achados do presente estudo foram semelhantes às taxas encontradas em revisão sistemática de estudos randomizados de varfarina em comparação com aqueles sem anticoagulante, com frequência média anual de 3% em sangramento maior, e 9,6% em sangramentos maiores e menores.²⁶

Os preditores associados à ocorrência do desfecho composto de sangramentos foram presença de próteses valvares mecânicas e sangramento prévio. Esse resultado foi semelhante ao descrito por Priksri et al., onde a presença de prótese mecânica em posição mitral foi fator de risco independente para a ocorrência de sangramento relacionado à varfarina.³³

A taxa anual de sangramento maior isoladamente neste estudo foi de 1,29%, inferior às observadas nos grupos em uso de varfarina que foram de 3,4%, 3,09% e 3,43% nos estudos ROCKET-AF, ARISTOTLE e ENGAGE-AF, respectivamente.^{26,28,29}

Neste estudo, a disfunção renal grave esteve associada à ocorrência de eventos tromboembólicos, mas não se associou ao aumento de sangramento maior ou clinicamente relevante, ao contrário do observado em outros estudos.³⁴ Como exemplo, Lip et al. avaliaram uma coorte de 7.329 pacientes com FA dos estudos *Stroke Prevention Using an ORal Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation* (SPORTIF III e V), que compararam o uso de varfarina com ximelagatrana, e a presença de insuficiência renal (TFG < 50 mL/min/m²) foi um dos fatores associados à ocorrência de sangramento.³⁵

Desfecho composto de morte cardiovascular, evento tromboembólico ou sangramento maior e/ou não maior clinicamente relevante

Observamos uma taxa anual de 8,7% na ocorrência do desfecho composto por eventos tromboembólicos e hemorrágicos. Essa incidência foi ligeiramente superior

às taxas encontradas no grupo varfarina dos estudos RE-LY e ENGAGE-AF, que foram de 7,64% e 8,11% ao ano, respectivamente.^{26,27} Os principais fatores independentes foram histórico de sangramento, TFT < 41% e diâmetro do AE > 44mm. Estes achados são comparáveis aos dados da literatura por representarem fatores de risco tanto para eventos tromboembólicos quanto para sangramentos.³⁶ Dado semelhante foi encontrado por Kiliç et al., que avaliaram a eficácia e segurança da varfarina em clínicas da Turquia, sendo preditores independentes a história de sangramento e TFT < 50%.³⁶

Análise de pacientes com fibrilação atrial não valvar comparada com valvar

Ao analisarmos separadamente os grupos de FA valvar versus não valvar, aqueles com FA valvar eram mais jovens e com maior proporção de mulheres, em comparação com FA não valvar. Do total, 38,4% apresentavam doença reumática. Estes resultados revelam a prevalência elevada desta etiologia de valvopatia na população brasileira. De fato, a cardiopatia reumática permanece como problema relevante e negligenciado em muitos países em desenvolvimento, como observado no estudo *Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease—Associated Atrial Fibrillation* (INVICTUS).³⁷

Em relação aos desfechos tromboembólicos no grupo FA valvar, ressaltamos a idade ≥ 59 anos como associada à menor ocorrência do desfecho composto e, ao contrário, o histórico de tromboembolismo, TFT < 38%, e TFG < 45 mL/min/m² foram fatores de maior risco.

O grupo FA não valvar apresentou idade mais avançada e mais comorbidades, com pontuação dos escores de risco para tromboembolismo (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc) e sangramento (HAS-BLED) mais elevada em comparação com o grupo FA valvar, resultado oposto ao encontrado no Registro *Loire Valley Atrial Fibrillation Project*, onde os pacientes com valvopatia eram mais idosos, com CHA₂DS₂-VASc mais elevado, e com maior risco de eventos tromboembólicos do que pacientes sem valvopatia.³⁸ A diferença dos nossos resultados em comparação com outros estudos possivelmente decorre da grande prevalência da cardiopatia reumática em nossa população, ao contrário do observado em países desenvolvidos, nos quais a etiologia da valvopatia é predominantemente degenerativa e calcífica.

Forças e limitações do estudo

Destacamos os pontos fortes deste estudo, por representar a maior coorte e com maior duração de seguimento de pacientes com FA em uso de AVK no Brasil manejados na prática diária, portanto, expressam os resultados do mundo real, especificamente no contexto de sistema público de saúde. Outro aspecto positivo refere-se ao processo de adjudicação dos óbitos para determinação das causas de mortalidade, realizado de forma independente e seguindo padronização internacional e com base em estudos. Como possíveis limitações, este é um estudo observacional sem um grupo comparador como controle, portanto, apenas associações podem ser concluídas. Entretanto, um grupo controle não foi possível pelas barreiras do sistema público

de saúde em termos de não disponibilidade de DOAC. Outro ponto refere-se ao fato de serem pacientes diagnosticados e anticoagulados em média por 10 anos, tornando esses pacientes usuários experientes de AVK.

Conclusão

Nesta coorte identificamos que tromboembolismo ou sangramento prévios, TFG e TFT reduzidas e AE aumentado foram preditores independentes associados à ocorrência de desfechos clinicamente relevantes em pacientes com FA tratados com AVK.

Agradecimentos

Agradecemos aos acadêmicos de medicina envolvidos na coleta de dados, aos médicos da Seção Clínica de Doenças Valvares que auxiliaram no seguimento dos pacientes e aos profissionais da instituição que deram suporte para a realização do estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Liporace IL, Oliveira GBF, Avezum A; Obtenção de dados: Liporace IL, Galassi NM, Jeronimo AD, Lopes FM; Análise e interpretação dos dados: Liporace IL, Oliveira GBF, Alves LBO, Lip GYH, Avezum A; Análise estatística: Alves LBO; Redação do manuscrito:

Liporace IL, Oliveira GBF, Lip GYH, Avezum A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Liporace IL, Oliveira GBF, Alves LBO, Galassi NM, Jeronimo AD, Lopes FM, Lip GYH, Avezum A.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Idelzuita Leandro Liporace pela Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia sob o número de protocolo CAAE: 68007417.5.40.5462. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):67-492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
2. Burdett P, Lip GYH. Atrial Fibrillation in the UK: Predicting Costs of an Emerging Epidemic Recognizing and Forecasting the Cost Drivers of Atrial Fibrillation-related Costs. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(2):187-94. doi: 10.1093/ehjqcc/qcaa093.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
4. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation*. 2003;107(12):1692-711. doi: 10.1161/01.CIR.0000063575.17904.4E.
5. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):72-227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923.
6. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):720-75. doi: 10.36660/abc.20201047.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Apixabana, Rivaroxabana e Dabigatana em Pacientes com Fibrilação Atrial Não Valvar. Relatório de Recomendação. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Brasília: Ministério da Saúde/CONITEC; 2016.
8. Rosendaal FR. The Scylla and Charybdis of Oral Anticoagulant Treatment. *N Engl J Med*. 1996;335(8):587-9. doi: 10.1056/NEJM199608223350810.
9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70. doi: 10.1001/jama.285.22.2864.
10. Lip GY, Nieuwlaet 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. doi: 10.1378/chest.09-1584.
11. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet 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. doi: 10.1378/chest.10-0134.
12. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients with Atrial Fibrillation on Warfarin: The SAME-TT₂R₂ Score. *Chest*. 2013;144(5):1555-63. doi: 10.1378/chest.13-0054.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
14. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Understanding Alcohol Use Disorder [Internet]. Bethesda: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2024 [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/sites>.
15. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of Clinically Relevant Non-major Bleeding in Studies of Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolic

- Disease in Non-surgical Patients: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119-26. doi: 10.1111/jth.13140.
16. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka S, Balasubramanian S. Verbal Autopsy of 48 000 Adult Deaths Attributable to Medical Causes in Chennai (Formerly Madras), India. *BMC Public Health*. 2002;2:7. doi: 10.1186/1471-2458-2-7.
17. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and Prognostic Research: Developing a Prognostic Model. *BMJ*. 2009;338:b604. doi: 10.1136/bmj.b604.
18. Hothorn T, Berthold L. On the Exact Distribution of Maximally Selected Rank Statistics. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2003;43:121-37.
19. Zhang Z. Multiple Imputation with Multivariate Imputation by Chained Equation (MICE) Package. *Ann Transl Med*. 2016;4(2):30. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.63.
20. Posit Software. RStudio 1.3.959 [Internet]. Boston: Posit Software; 2024 [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://www.rstudio.com>.
21. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2012;76(10):2289-304. doi: 10.1253/circj.cj-12-1036.
22. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J, et al. Differences Among Western European Countries in Anticoagulation Management of Atrial Fibrillation. Data from the PREFER IN AF Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):833-41. doi: 10.1160/TH13-12-1007.
23. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, 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(3):239-45. doi: 10.1001/archinte.167.3.239.
24. Urbonas G, Valius L, Šakalytė G, Petniūnas K, Petniūnienė I. The Quality of Anticoagulation Therapy among Warfarin-treated Patients with Atrial Fibrillation in a Primary Health Care Setting. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(1):15. doi: 10.3390/medicina55010015.
25. Mwita JC, Francis JM, Oyekunle AA, Gaenamang M, Goepamang M, Magafu MGMD. Quality of Anticoagulation with Warfarin at a Tertiary Hospital in Botswana. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(4):596-601. doi: 10.1177/1076029617747413.
26. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
29. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
30. 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.
31. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved Risk Stratification of Patients with Atrial Fibrillation: An Integrated GARFIELD-AF Tool for the Prediction of Mortality, Stroke and Bleed in Patients with and Without Anticoagulation. *BMJ Open*. 2017;7(12):e017157. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017157.
32. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the Pattern of Treatment, Level of Anticoagulation Control, and Outcome of Treatment with Warfarin in Patients with Non-valvar Atrial Fibrillation: A Record Linkage Study in a Large British Population. *Heart*. 2005;91(4):472-7. doi: 10.1136/hrt.2004.042465.
33. Priksri W, Rattanavipanon W, Saejear W, Tanyasaensook K, Phrommintikul A, Chulavatnatol S, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Warfarin-associated Major Bleeding in Thai Population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(7):942-50. doi: 10.1002/pds.4781.
34. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):278-87. doi: 10.2215/CJN.02170218.
35. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation: The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
36. Kılıç S, Kemal HS, Yüce Eİ, Şimşek E, Yağmur B, Akgül NM, et al. Comparison of Warfarin use in Terms of Efficacy and Safety in Two Different Polyclinics. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(5):328-33. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7886.
37. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2022;387(11):978-88. doi: 10.1056/NEJMoa2209051.
38. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, et al. Prognostic Value of CHA2DS2-VASc Score in Patients with 'Non-valvular Atrial Fibrillation' and Valvular Heart Disease: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1822-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehv163.

