
ARTIGO ORIGINAL

USO DE ANTICOAGULANTES EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL EM PRIMEIRO EVENTO DE AVC E EM RECIDIVAS**USE OF ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN THE FIRST EVENT OF AVC AND IN RECIDIVAS**André Eduardo de Almeida Franzoi¹Bruno Bagatin de Souza Moreira²Marcelo Manukian Patti³Claudio Henrique Amaral⁴**RESUMO**

Introdução: A fibrilação atrial (FA) é a causa mais comum de AVC cardioembólico. Esse artigo científico pretende quantificar o número total de pacientes com acidente vascular cerebral cardioembólico portadores de fibrilação atrial prévia, o seguimento do tratamento e a taxa de recorrência. **Métodos:** estudo retrospectivo (de abril de 2014 a abril de 2015) cujos dados foram extraídos da base JOINVASC e organizados em uma tabela no programa Excel®. Os dados registrados incluíram o total de pacientes que apresentaram AVC cardioembólico inicial ou recorrência de AVC que eram portadores de FA e o uso de medicação anticoagulante ou não. **Resultados e conclusões:** 49 pacientes com FA conhecida foram encontrados. Desses, 46 receberam anticoagulante após AVC e apenas 3 não receberam tratamento anticoagulante. Entre os pacientes que receberam anticoagulação, 27 usaram varfarina, 3 usaram apixabana, 3 rivaroxabana, 2 dabigatrana e 1 femprocumona. Durante 2 anos, o controle de seguimento foi realizado com os 49 pacientes com FA conhecida, os 3 que não receberam tratamento anticoagulante não sofreram recidiva de AVC ou apresentaram outra comorbidade associada a causas vasculares. Estudo com número maior de sujeitos faz-se necessário para esclarecer o achado de desfecho favorável nos pacientes que não receberam medicação anticoagulante.

Descritores: Acidente vascular cerebral cardioembólico. Fibrilação atrial. Anticoagulantes.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation is the most commonly cause of cardioembolic stroke. This article aim to quantify the total number of patients with cardioembolic stroke that had preview atrial fibrillation, the outcoming of the treatment and if had any recurrence. **Methods:** It's a retrospective study (April 2014 through April 2015), the data will be registered in a table in the Excel® program, extracted from the data collected from the JOINVASC study of patients who had an initial cardioembolic stroke or recurrence of stroke who had AF and data from the medical record, recording the use or not of anticoagulant and which class. **Results and conclusions:** In a total of 49 patients with known AF, 46 received anticoagulant after stroke,

¹ Docente no curso de Medicina na Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE. E-mail: andrefranzoi@hotmail.com

² Acadêmico de Medicina na Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE. E-mail: bruno_bagata@hotmail.it

³ Acadêmico de Medicina na Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE. E-mail: marcelo.mk@hotmail.com

⁴ Docente no curso de Medicina na Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE. E-mail: claudioneuro@hotmail.com

and only 3 did not receive anticoagulant treatment. Among patients who received anticoagulation, 27 used warfarin, 3 used apixaban, 3 rivaroxaban, 2 dabigatran and 1 phenprocoumon. For 2 years follow-up control was performed with the 49 patients with known AF, the 3 who chose not to receive anticoagulant treatment, after 2 years they had not relapsed or some comorbidity associated with vascular causes. The authors suggest a new study with a larger N, since it can not be affirmed that the non-use is positive.

Keywords: Cardioembolic stroke. Atrial fibrillation. Anticoagulants.

INTRODUÇÃO

Estudar a incidência e a prevalência do acidente vascular cerebral (AVC) é essencial para planejar a prevenção e o tratamento dos pacientes acometidos por essa doença. Doenças do coração, AVC isquêmico e hemorrágico são as causas mais comuns de morte no mundo, sendo o AVC a primeira causa de incapacidade funcional. No Brasil, segundo o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), em 2011 foram registrados 100.751 óbitos por doenças cerebrovasculares perfazendo uma proporção de mortalidade específica por 100.000 habitantes de 52,4%.^{1,2}

O AVC é definido como um súbito desenvolvimento de sinais clínicos neurológicos focais ou globais causando distúrbio na função cerebral que permanece por mais de 24 horas, que gera déficit neurológico súbito permanente ou que leva à morte sem causa aparente (que não seja de origem vascular). O AVC apresenta-se clinicamente como três síndromes clínicas distintas: o isquêmico, o hemorrágico intraparenquimatoso e a hemorragia subaracnoidea.^{1,2,3}

O AVC isquêmico é o mais comum e é causado por uma repentina oclusão vascular cerebral. A oclusão pode ser devido a um trombo formado diretamente no sítio da oclusão (AVC isquêmico trombótico) ou por um trombo que se desprende da parede interna de um vaso ou de fragmento sanguíneo denso (coágulo) formado dentro de uma câmara cardíaca, que passam a seguir o fluxo sanguíneo até obstruir uma artéria cerebral de menor calibre à distância (AVC isquêmico embólico).^{2,3}

O AVC hemorrágico ocorre pela ruptura de uma artéria cerebral levando a um sangramento dentro do tecido cerebral. Por fim, a hemorragia subaracnoidea é causada pela ruptura de vaso, que acarreta em sangramento arterial entre o espaço das meninges pia-máter e aracnoide.³

Pode-se classificar as causas de AVC cardioembólico (AVC CE) em três grupos básicos: a) anormalidades nas paredes ou câmaras cardíacas que incluem as cardiomiopatias, as hipocinesias ou acinesias pós infarto agudo do miocárdio (IAM), aneurismas de septo atrial, aneurismas ventriculares, mixomas atriais, fibroelastomas papilares e os defeitos no septo e forame oval patente (FOP); b) desordens valvulares, que incluem doença reumática mitral

aórtica, próteses valvares, endocardite bacteriana, lesões fibróticas do endocárdio, prolapso de válvula mitral e calcificação do anel mitral; e c) arritmias (particularmente FA e doença do nó sinusal).^{3,4}

A FA e o AVC possuem próxima relação de causa e efeito, sendo alto o risco de desenvolvimento de AVC isquêmico cardioembólico após o diagnóstico de FA. Atualmente, a FA é a arritmia crônica mais comum em adultos: nos EUA, por exemplo, mais de dois milhões de indivíduos têm FA e a incidência chega a 160000 novos diagnósticos a cada ano.¹⁻⁴

A prevalência de FA aumenta gradualmente com a idade e é uma grande causa de AVC em idosos, estando associada a altas taxas de mortalidade e a áreas grandes de infarto do tecido nervoso, sendo assim, medidas de controle e diminuição do risco de desenvolvimento do AVC são imprescindíveis. Vários questionários foram criados para se obter um escore desse risco e assim estratificar cada caso, a fim de avaliar o tratamento mais eficaz a ser ofertado pelo médico. Dentre esses questionários, o mais usado é o escore CHADSVASC₂.^{5,6}

No exame físico desses pacientes, a palpação de pulso arritmico é um achado importante para indicar investigação de FA.⁷

Em 2010, a prevalência estimada de FA nos EUA era de 2,7 a 6,1 milhões de pessoas e estima-se que, em 2050, esta prevalência chegue a 5,6 a 12 milhões de pessoas. Em algumas sociedades com maior longevidade, a FA é a causa principal de AVC em pacientes mais idosos, suplantando a hipertensão, o diabetes e dislipidemia as quais são mais comuns nas faixas etárias entre 50 e 70 anos. Desta forma, é essencial a identificação da FA, pois o uso de anticoagulantes é uma das intervenções mais eficazes na prática médica contemporânea, reduzindo o risco relativo de recorrência de um AVC CE em 68% (95% CI, 50%-79%) e o risco absoluto reduz de 4,5% para 1,4% naqueles que usam o ACO.^{1,2,3}

Os pacientes elegíveis para ACO podem realizar prevenção primária e secundária de AVC isquêmico com varfarina, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou edoxaban, que reduzem significativamente o risco relativo de desenvolvimento de AVC isquêmico em indivíduos diagnosticados com FA.⁸

Há igual ou até melhor eficácia dos novos medicamentos anticoagulantes ou NOACs (como dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban) em comparação à varfarina. O uso de NOACs foi associado à diminuição de AVC e da embolia sistêmica (com risco relativo ou RR: 0,82; intervalo de confiança ou IC 95%: 0,69-0,98; valor P = 0,03), e com a diminuição da mortalidade (RR: 0,91; IC 95%: 0,85-0,96; P = 0,0026) em comparação com a varfarina. Há um perfil de segurança maior associado aos NOACs assim como uma facilidade de uso maior para os pacientes (pois os mesmos não precisam fazer análises frequentes de seus valores sanguíneos de INR, como é indicado com a varfarina). Além disso, o RR do AVC hemorrágico foi significativamente baixo com os NOACs (RR: 0,51; IC 95%: 0,41-0,64; P ≤ 0,001).^{7,8,9}

A adesão à varfarina tende a ser problemática pela necessidade de acompanhamento laboratorial frequente (como com avaliação do INR do paciente), o que predispõe a tratamento insuficiente ou ineficaz em atenuar o risco de AVC isquêmico nos portadores de FA.^{10,11,12}

As dificuldades para a prescrição de anticoagulantes podem ser identificadas no médico, no paciente e no sistema de saúde. Com a varfarina, a principal dificuldade é o acompanhamento do paciente por necessitar fazer o INR laboratorialmente, após cada ajuste de dose feito pelo médico. Já os NOACs, ainda não são tão prescritos, pois não são fornecidos pelo sistema único de saúde e seus preços (de até mais de R\$ 200,00 mensais) tornam a adesão inviável para muitos pacientes.^{13,14,15,16}

Pacientes com indicação (como com diagnóstico de FA), porém, que não seguem o tratamento anticoagulante (seja por opção própria, por dificuldade no transporte até os centros de controle laboratoriais ou por impossibilidade financeira) podem ter desfechos danosos e caros ao sistema de saúde brasileiro (como altas taxas de AVC).^{16,17}

Portanto, há vários fatores que influenciam a adesão ao tratamento anticoagulante, ligados aos medicamentos (custo, acesso, necessidade de realização de coagulograma periódico em usuários de varfarina), aos pacientes (compreensão da morbidade e de seus riscos e da necessidade do tratamento anticoagulante) e ao sistema de saúde (como falhas de seguimento e preparo inadequado da equipe multiprofissional de seguimento).¹⁶

Assim, a realização de estudos populacionais em pacientes portadores de FA crônica pode fornecer um retrato da dimensão do uso de anticoagulantes nesses pacientes, bem como permitir reflexão acerca das falhas referentes ao seguimento e adesão ao tratamento. Visto que tratamento inadequado implica diretamente em queda de eficácia e risco maior para AVC e sua recorrência, justifica-se o presente trabalho, que reuniu dados acerca de pacientes que sofreram AVC e tinham previamente sido diagnosticados com FA.^{7,8}

MÉTODOS

Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional descritivo.

População e Área

Esse estudo compreendeu os moradores de Joinville, cidade do estado de Santa Catarina, com uma população segundo o senso do IBGE de 2015 em 562.151 habitantes.

Coleta de Dados

A coleta dos dados já é realizada dentro do programa municipal de notificação de AVC da cidade de Joinville (JOINVASC) conforme regulamenta a Lei nº 7448 de 12 de junho de 2013, sendo o estudo proposto derivado desse programa. Ele é realizado por 4 enfermeiras que percorrem os 6 hospitais da cidade (Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, Hospital Municipal São Jose, Centro Hospitalar Unimed, Hospital Infantil Jessor Amarante Faria, Hospital Bethesda e Hospital Dona Helena) e notificam os casos através da metodologia de captura de casos, conforme os critérios da OMS através de comunicação pela comunidade. As entrevistadoras se dirigem quando possível aos pacientes ou aos parentes para registrar os dados, conforme a avaliação do neurologista que acompanha o caso.

Foi feita uma análise para verificar quantos desses pacientes eram homens, quantos eram mulheres, e qual a média das idades desses pacientes (tanto a média masculina, como a média feminina), também foram divididos de acordo com os subtipos de AVCs.

O subtipo de AVC é dado pela classificação de TOAST e toda a pesquisa do registro de AVC de Joinville (previamente conhecido como JOINVASC) já está aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa do Hospital Municipal São José de Joinville (com parecer de número 863868, o parecer do trabalho primário que originou o atual trabalho de pesquisa como secundário ou complementar ao referido no parecer do comitê de ética).

Todos os casos de AVC isquêmico notificados como cardioembólicos causados por FA foram avaliados por telefone no primeiro, no terceiro e no sexto meses pelo serviço de registro JOINVASC, sendo os pacientes inqueridos se mantinham ou não uso de anticoagulante. Quando sim, qual era o anticoagulante utilizado.

Registro dos Dados e Amostra

O número total de pacientes vitimados por AVC previamente diagnosticados com FA foi coletado, bem como o uso de anticoagulantes e a ocorrência de recidiva de AVC. Esses dados foram cadastrados em uma tabela no programa Excel para observação organizada da distribuição das variáveis analisadas.

O estudo dispensa o uso de TCLE, pois esses indivíduos já assinam o TCLE do JOINVASC e depois respondem o questionário do mesmo antes do registro geral do JOINVASC.

Critérios de Inclusão

Os pacientes incluídos foram apenas os residentes na cidade de Joinville, de qualquer idade e gênero, portadores de FA que tenham sofrido o primeiro evento ou recidiva de AVC CE que aceitaram ter os dados incluídos no banco JOINVASC no período de abril de 2014 a abril de 2015.

Crítérios de Exclusão

Pacientes que se recusaram a participar do estudo JOINVASC, pacientes que não tiveram AVC CE ou que tiveram AVC CE de etiologia diferente de fibrilação atrial, que não eram de procedência joinvillense e que foram acometidos fora do período de varredura do banco de dados.

Confidencialidade

Os dados foram apresentados de forma anônima, garantindo a confidencialidade das informações de todos os pacientes.

Desfechos

Como desfecho primário, atingiu-se o número total de AVC CE nos pacientes de Joinville no período referido, bem como de recorrência de AVC e do uso ou não de medicamentos anticoagulantes para prevenção. Como desfecho secundário, o conhecimento do perfil dos casos pode fomentar reflexões acerca de estratégias de modificação da apresentação da morbidade em questão.

Resultados

A amostra foi de 631 pacientes que tiveram o diagnóstico de AVC no período de abril de 2014 a abril de 2015, que foram separados em dois subgrupos, os que foram primeiro evento (416 pacientes) e aqueles que foram casos de recidivas (215). Os primeiros eventos, foram classificados de acordo com os critérios de TOAST em hemorragia subaracnoidea (HSA), AVC isquêmico e AVC hemorrágico. Foram encontrados 361 pacientes com AVC isquêmico (86,77%), 32 com AVC hemorrágico (7,69%) e 23 com HSA (5,54%).

Os AVC isquêmicos foram subdivididos em aterotrombóticos (AT), acidentes isquêmicos de pequenos vasos (AIPV), acidentes cardioembólicos (ACE), outras causas e de causas indeterminadas. Destes, 96 casos foram de AIPV (26,59%), 85 de ACE (23,54%), 81 de AT (22,43%), 53 por causas indeterminadas (14,68%) e 46 por outras causas que não as anteriores (12,76%).

Estratificando para os acidentes cardioembólicos (ACE), sendo eles originados por fibrilação atrial (FA) ou de causas diversas da fibrilação atrial (Não FA). Entre os 49 pacientes com FA conhecida, 46 receberam anticoagulante após o AVC, e apenas 3 não receberam tratamento anticoagulante.

Entre os 46 pacientes que receberam anticoagulação, 27 utilizaram varfarina, 3 utilizaram apixabana, 3 rivaroxabana, 2 dabigatrana e 1 femprocumona. Durante 2 anos foi feito

seguimento dos 49 pacientes com FA conhecida e os 3 que não receberam tratamento anticoagulante não haviam sofrido recidiva após o prazo de 2 anos.

Dos 46 que receberam tratamento anticoagulante, 41 não apresentaram ao longo dos 2 anos nenhum problema relacionado ao anticoagulante (como qualquer tipo de hemorragia), bem como não tiveram recidiva de AVC. Um paciente sofreu um AIT após 6 meses de tratamento com varfarina, um paciente teve recidiva de AVC CE após 17 meses de tratamento com varfarina e outros dois pacientes que utilizavam varfarina foram à óbito após 12 e 24 meses respectivamente, por motivos não relacionados a fenômenos cerebrovasculares. Um paciente foi a óbito por pneumonia, após 24 meses utilizando rivaroxabana, sem causa e efeito relacionado ao uso do anticoagulante.

Desses 49 pacientes, 31 eram mulheres (63,26%) e 18 homens (36,74%). A média de idade das mulheres foi de 78,64 anos e a dos homens foi de 73,77 anos.

DISCUSSÃO

Como citado anteriormente a FA é uma das causas mais comuns de AVC CE, vários estudos comprovam a sua prevalência como no Chile em um estudo realizado na cidade de Iquique, 46% dos casos de AVC CE eram decorrentes de FA, seguidas de ICC 16% e IAM 14%¹⁸. Estudo realizado na cidade de Barcelona mostrou uma proporção de 75% de FA, e causas não FA ficaram como doenças cardíacas 20,6% (IAM, aneurisma de VE, fração de ejeção menor que 40%, acinesia ou discinesia maior ou igual a 2 segmentos) e doença valvular mitral reumática em 16,3% dos pacientes.¹⁹ Nesse caso o uso de anticoagulantes é uma das intervenções mais eficazes, reduzindo o risco relativo de recorrência de um AVC CE em 68% e o risco absoluto reduz de 4,5% para 1,4% naqueles que usam o ACO^{1,2}.

Mesmo assim muitos estudos demonstram o pouco uso de anticoagulantes para prevenção do AVC CE e da sua recorrência. Um estudo prospectivo de 2004, realizado em dois hospitais na cidade de Joinville por Cabral e colaboradores, mostrou que 50% dos pacientes que internaram por AVC CE e que tinham FA crônica não estavam anticoagulados.¹⁶ O baixo uso de anticoagulantes em pacientes com FA crônica também foi constatado em outros estudos. O estudo de Adelaide mostrou que dos 70 casos de AVC CE, 57 (70%) eram em pacientes com FA e destes 57 casos, 32 tinham FA prévia e destes, 56% não estavam anticoagulados.²⁰

Em Oxford, 49% de uma série de pacientes com AVC CE tinham FA prévia e não estavam anticoagulados.²¹ Outros dois estudos também demonstraram baixos índices de anticoagulação em pacientes portadores de FA. O primeiro foi um estudo de prevalência de FA na América Latina, realizado em 2010, englobando México, Brasil, Colômbia, Chile, Peru e Venezuela²², e o segundo uma revisão realizada em 2012, avaliando dados epidemiológicos de FA em vários países, como Austrália, Nova Zelândia e países da América do Sul.²³ Os autores concluíram ser

importante uma maior atenção para o uso de anticoagulantes nos pacientes com FA para a profilaxia do AVC CE.

Quanto à incidência de recorrência de AVC isquêmico, estudos mostram que está em torno de 4 a 14%. Fatores como idade, sexo, raça, hipertensão arterial, FA, ataque isquêmico transitório e o local no cérebro do primeiro evento de AVC não estão associados a alto risco de recorrência de AVC. Entretanto, aqueles pacientes com hipertensão arterial sistêmica e diabetes, apresentam maiores riscos de incidência²⁴. Mais recentemente, outro estudo correlacionando o aumento de átrio esquerdo determinou que esta condição é um fator marcador independente de risco para recorrência de AVC CE e criptogênico.²⁵

Conforme análise nesses dois anos, apenas 1 paciente com FA seguido em nosso estudo apresentou recorrência de AVC, confirmando a eficácia do uso de anticoagulantes orais. No presente estudo, avaliando os pacientes com AVC isquêmico portadores de FA, três pacientes não seguiram o tratamento anticoagulante e não apresentaram recidiva. Entretanto, não é possível correlacionar o não seguimento farmacológico com a menor incidência de recidiva de AVC CE, visto que o grupo é muito pequeno.

CONCLUSÃO

No presente estudo a maioria dos pacientes com FA que receberam tratamento anticoagulante não apresentaram efeitos colaterais adversos relacionados aos anticoagulantes. Porém, como o número de pacientes do estudo não foi grande, sugere-se que sejam feitos trabalhos semelhantes com um número maior de pacientes e/ou com um tempo maior de acompanhamento, visando comparar a segurança da varfarina e dos NOACs para a prevenção de AVC CE em pacientes com FA.

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

No presente estudo, apenas um paciente apresentou recidiva de AVC, o que confirma a efetividade dos anticoagulantes como redutores do risco relativo de novo evento

cerebrovascular. A profilaxia secundária com anticoagulantes orais em pacientes com AVC CE prévio vem se mostrando significativamente benéfica para esse grupo de indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalência, distribuição por idade e gênero de pacientes com fibrilação atrial: análise e implicações. *Arch Intern Med* 1995;155:469-473.
2. Daley R, Mattlingly TW, Holt CL, et al. Embolismo arterial sistêmico em doença cardíaca de origem reumática. *Am Heart J* 1951;42:566- 581.
3. Akhtar M. Arritmias cardíacas de origem supraventricular. In Goldman L, Bennett JC, eds. *Cecil Tratado de Medicina Interna*, 21ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001:262-270.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impacto da fibrilação atrial no risco de morte: o estudo de Framingham. *Circulation* 1998;98:946-952.
5. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhansen J, et al. Validação de esquemas de estratificação de risco para prever AVC e tromboembolismo com fibrilação atrial: um estudo de corte nacional. *BMJ* 2011; 342: d124.
6. Palm F, Kleemann T, Dos Santos M, Urbanek C, Buggle F, Safer A, Hennerici MG, Becher H, Zahn R, Grau AJ. Estudo de acidente vascular cerebral devido a fibrilação atrial em um registro de acidente vascular cerebral (estudo de acidente vascular cerebral de Ludwigshafen) CHADS (2), CHA (2) DS (2) - pontuação de VASc, subutilização de anticoagulação oral e implicações para medidas preventivas *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):117-23.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, et al: Diretrizes para o gerenciamento da fibrilação atrial: uma força-tarefa para o Gerenciamento da Fibrilação Atrial da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
8. Mookadam M, Shamoun FE, Mookadam F. Novos anticoagulantes em fibrilação atrial: um adesivo para o médico primário *J Am Board Fam Med*. 2015 Jul-Aug;28(4):510-22.
9. Ferreira C, Providência R, Ferreira MJ, Gonçalves LM. Fibrilação atrial e doenças não cardiovasculares: uma revisão sistemática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;105(5):519-526.
10. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, MacLister FA, Tsuyuki RT. Por que pacientes com fibrilação atrial não recebem varfarina? *Arch Intern Med* 2000;160:41-46.
11. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalência de fibrilação atrial e elegibilidade para anticoagulação na comunidade. *Lancet* 1998;352:1167-171.

12. Connolly SW, Stuart J. Prevenção de acidente vascular cerebral na fibrilação atrial: por que tantos pacientes elegíveis não estão recebendo terapia anticoagulante? *CMAJ*.1999;161:533-534.
13. Gottlieb LK, Salem-Schatz S. Anticoagulação na fibrilação atrial: a eficácia em ensaios clínicos se traduz em eficácia na prática? *Arch Intern Med* 1994;154:1945-1953.
14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Diretrizes para o manejo de pacientes com fibrilação atrial: resumo executivo. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-1266.
15. Beyth RJ, Antani MR, Covinsky KE, et al. Por que a warfarina não é prescrita para pacientes com fibrilação atrial não-reumática? *J Gen Intern Med* 1996;11:721-728.
16. Cabral N L, Volpato D, Ogata T R, Ramirez T, Moro C, Gouveia S. Fibrilação atrial crônica, AVC e anticoagulação: Sub-uso de warfarina?. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(4):1016-1021.
17. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Frequência das principais complicações da aspirina, varfarina e heparina intravenosa para prevenção secundária de AVC: um estudo baseado na população. *Ann Intern Med* 1999;5:130:14-22.
18. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):362-72
19. Arboixa A, Alió J. Infarto Cerebral Cardioembólico Agudo: Respostas às Perguntas Clínicas. *Curr Cardiol Rev*. 2012 Feb; 8(1): 54–67.20. Mookadam M, Shamoun FE, Mookadam F. Novos anticoagulantes em fibrilação atrial: um adesivo para o médico primário *J Am Board Fam Med*. 2015 Jul-Aug;28(4):510-22.
20. Leyden, J. M. et al. Adelaide estudo de incidência de AVC: taxas de acidentes decrescentes, mas muitos movimentos cardioembólicos evitáveis. *Acidente vascular encefálico; um diário de circulação cerebral*, v. 44, n. 5, p. 1226–31, 1 maio 2013.
21. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al. Incidência, resultado, fatores de risco e prognóstico a longo prazo do ataque isquêmico transitorio criptogênico e acidente vascular cerebral isquêmico: um estudo populacional. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):903–913.
22. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Carga da doença por fibrilação atrial em adultos de sete países da América Latina. *Int J Gen Med*. 2014;7:441–448.
23. Lip GY, Brechin CM, Lane DA. O fardo global da fibrilação atrial e acidente vascular cerebral: uma revisão sistemática da epidemiologia da fibrilação atrial em regiões fora da América do Norte e Europa. *Chest*. 2012;142(6):1489–1498.
24. Hier D, Foulkes M, Swiontoniowski M, Sacco RL, Gorelick P, Mohr J, et al. Recidiva de AVC no prazo de 2 anos após o infarto isquêmico. *Stroke*. 1991;22(2):155–61.

25. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, Homma S, Kamel H, Sacco RL, Elkind MS. Aumento da aurícula esquerda e recorrência de acidente vascular cerebral: Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015;46:1488–1493.