

ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DABIGATRANA COMO ANTICOAGULANTE EM IDOSOS COM FIBRILAÇÃO ATRIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA –

Kaique de Souza Gomes ¹
Diones David da Silva ²
Vinnicius de Sousa ³
Antonio Bonildo Freire Viana ⁴
Saulo Rios Mariz ⁵

RESUMO

A fibrilação atrial (FA) é umas das arritmias mais frequentes em pacientes idosos. Essa complicação pode desencadear outras patologias a exemplo do acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo venoso (TEV) e embolia sistêmica (ES), sendo necessária anticoagulação oral. Nesse contexto, o presente estudo tem o objetivo de analisar a eficácia da dabigatrana na terapia anticoagulante (TA) em idosos com FA. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa, realizada nos bancos de dados BVS, *PubMed* e *Cochrane Libary* com os descritores de busca: *dabigatran, atrial fibrillation, elderly, benefits*. Esses descritores de busca foram previamente validados na plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, no idioma inglês, com texto integral disponível gratuitamente. Os resultados indicaram que a dabigatrana está associada à redução do risco de AVC, assim como, com menores taxas de fenômenos tromboembólicos em idosos com FA. Foi constatado também que a dabigatrana reduz o risco de hemorragia intracraniana durante a terapia anticoagulante (TA), quando comparado a antagonistas da vitamina K, como a varfarina; entretanto, aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal. Portanto, é evidente que os benefícios desse fármaco superam seus riscos na TA em idosos portadores de FA, o que indica que ele é um fármaco efetivo e relativamente seguro em meio aos métodos tradicionais de tratamento. No entanto, ainda perdura a necessidade de ensaios clínicos mais abrangentes que analisem esses aspectos.

Palavras-chave: Dabigatrana. Fibrilação Atrial. Idoso. Anticoagulante. Sangramento.

INTRODUÇÃO

¹ Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, sdkaiquegomes@gmail.com;

² Graduado pelo Curso de medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, dionesdavid.med@gmail.com

³ Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de campina Grande - UFCG, vsousa2196@gmail.com;

⁴ Graduando do Curso de Mediciana da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, antoniobfv1@gmail.com

⁵ Docente dos Cursos de Enfermagem e Medicina (CCBS-UFCG). Doutor em Farmacologia. Tutor do Grupo PET – Fitoterapia. E-mail: sjmariz22@hotmail.com.

Nos últimos anos, tem-se observado uma transição demográfica que se reflete em uma transição epidemiológica no Brasil, determinando uma nova realidade social, que implica em grandes necessidades de investigações no sentido de contribuir para uma melhor qualidade de vida do idoso. Nesse contexto, destaca-se a relevância clínica das complicações relacionadas com a fibrilação atrial (FA), que é uma patologia frequente no público da terceira idade (ESTIVAL et al., 2014).

Como fator preditivo independente a FA é considerada a principal fonte emboliogênica de origem cardíaca de que se tem conhecimento. Os trombos formados podem ser deslocados de seu local de origem e alcançar a circulação sistêmica, sendo comum a ocorrência de AVCs decorrentes deste processo (MAGALHÃES et al., 2016).

Quanto à prevalência de FA em idosos, observa-se que, em pacientes com menos de 60 anos, ela é inferior a 0,1%, ao passo que, nos acima de 80 anos, ela é de 8% (MAGALHÃES et al., 2016). Ademais, prevê-se que a predominância em idosos deve aumentar nos próximos anos, considerando-se um estudo norte-americano que projetou 15,9 milhões de pacientes com FA até o ano de 2050, sendo que mais de metade, desses pacientes, terá mais de 80 anos de idade (PATEL et al., 2014). Esse é um quadro significativo, já que a idade é um fator de risco para AVC tromboembólico, segundo os escores de predição clínica que estimam o risco de AVC em pacientes com fibrilação atrial não valvar (CHADS2 e CHA2DS2-VASc) (MAGALHÃES et al., 2016).

Os antagonistas da vitamina K (AVKs) têm sido utilizados por décadas no tratamento anticoagulante citado, sendo considerados eficazes na redução de AVC cardioembólico em FA não valvar. Entretanto, os AVKs têm estreita faixa terapêutica, frequentemente interagem com alimentos e outras drogas e seu metabolismo é determinado geneticamente. Essas limitações levaram ao desenvolvimento de novos anticoagulantes orais de ação direta (NOACs), os quais visam etapas específicas na cascata de coagulação. Esses novos fármacos, têm a vantagem de serem administrados por via oral em dosagens fixas com menor necessidade de monitoramento laboratorial. Dois tipos de NOACs têm sido internacionalmente utilizados na clínica em distúrbios tromboembólicos, a saber: inibidores do fator Xa (apixabana, edoxabana e rivaroxabana) e o inibidor de trombina (ou fator IIa), a dabigatrana (FRANCHINI et al., 2016).

A dabigatrana é um inibidor direto da trombina (ou fator II). É uma medicação administrada por via oral, ingerida na forma de pró-droga, sem interação com a alimentação. Seu início de ação ocorre 2 h após a administração, e sua meia-vida é de 12-17 h. Como 80% da sua excreção é por via renal, seu uso é contraindicado em pacientes com *clearance* de

creatinina < 30 ml/min. Sua biodisponibilidade é de 3-7% da dose ingerida (Heidbuchel H. et al, 2013)

Nesse cenário, é possível observar que NOACs, como a dabigatrana, constitui uma alternativa promissora na terapia anticoagulante. Entretanto, o uso dessa estratégia é recente e seus impactos futuros são desconhecidos, principalmente em humanos mais velhos com FA . Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia e a segurança da dabigatrana na terapia anticoagulante em idosos com FA, através do levantamento dos principais resultados de artigos científicos recentes que abordam esse tema.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa. Esse tipo de revisão, busca a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis sobre a temática em pauta, sendo o seu produto final o estado atual do conhecimento sobre o assunto, bem como a identificação de lacunas que direcionam para o desenvolvimento de futuras pesquisas (MENDES et al., 2008).

O processo de elaboração dessa revisão foi composto por seis etapas: 1) elaboração da pergunta norteadora, 2) definição dos descritores para busca na literatura, 3) coleta de dados, 4) análise crítica dos estudos incluídos, 5) discussão dos resultados e 6) apresentação da revisão integrativa.

A pergunta norteadora do estudo foi “A dabigatrana é um fármaco realmente eficaz e seguro na prevenção de desfechos clínicos durante seu uso na terapia anticoagulante em idosos com fibrilação atrial?”

A busca na literatura foi realizada em maio de 2019, por meio do levantamento das produções científicas feito nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Conchrane Libary* e *PubMed*. A busca foi concretizada por meio da articulação dos descritores “*dabigatran*”, “*atrial fibrillation*”, “*elderly*” e “*benefits*”, obtidos na consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Optou-se por utilizar os termos na língua inglesa e o operador booleano “AND”. Em seguida, foram utilizados os seguintes filtros de pesquisa: estudos publicados nos últimos cinco anos, realizados em humanos e em língua inglesa.

Para compor a amostra, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos que incluíam o dabigatrana como objeto de pesquisa e estudos feitos em idosos com fibrilação atrial e artigos com texto completo e de livre acesso. Foram excluídos artigos duplicados, revisões de

literatura, meta-análises, relatos de caso, estudos que fugiam ao objetivo da pesquisa e artigos que não apresentavam texto completo disponível na íntegra.

A Figura 1 mostra as etapas de todo o processo de seleção dos artigos que foram analisados.

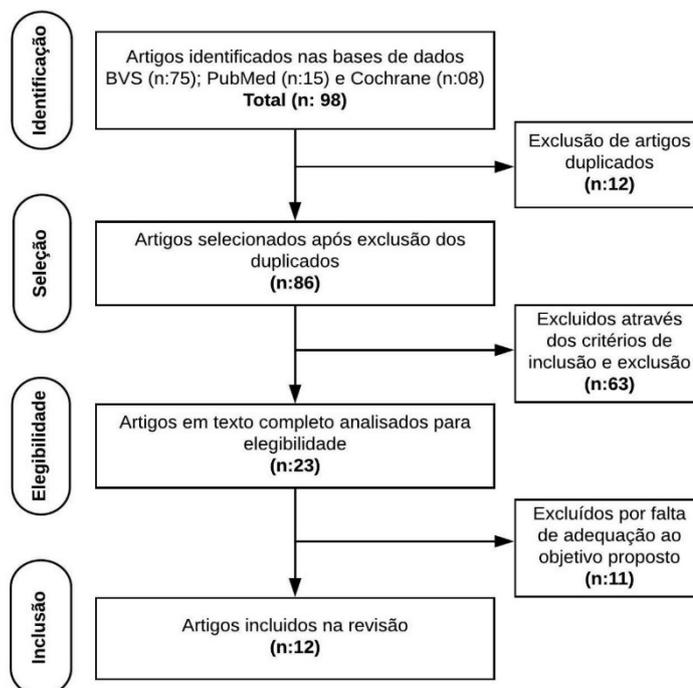


Figura 1. Fluxograma do resultado da busca, aplicação dos filtros e dos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1. Apresentação das principais características dos artigos selecionados para análise.

Título do artigo	Autor e ano	Desenho de estudo	Periódico	Propósito
Eficácia comparativa de dabigatrana e rivaroxabana versus varfarina no tratamento de fibrilação atrial não valvar.	Bengtson et al, 2017	Estudo de coorte retrospectivo	Jornal de cardiologia	Investigar a eficácia sobre dabigatrana e rivaroxabana, versus varfarina para prevenção de AVC em fibrilação atrial não valvular (NVAF).

Quadro 1. Apresentação das principais características dos artigos selecionados para análise. (Continuação).

Eficácia e segurança de dabigatrana, rivaroxabana e varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes chineses com fibrilação atrial: o Hong Kong Atrial Fibrillation Project	<u>Li, Wen-Hua</u> , et al, 2016	Estudo observacional	Clinical Cardiology	Comparar a eficácia e a segurança do bom controle da terapia com varfarina, dabigatrana e rivaroxabana em pacientes chineses com FA não valvular em um cenário clínico do mundo real.
Desfechos trombóticos e hemorrágicos após interrupção perioperatória de anticoagulantes orais diretos em pacientes com doença tromboembólica venosa	<u>Shaw, J.</u> et al, 2017	Estudo de coorte retrospectivo	Journal of thrombosis and haemostasis	Avaliar a taxa de recorrência de TEV e complicações hemorrágicas maiores após a interrupção da anticoagulação oral direta em pacientes com eventos trombóticos venosos prévios.
Riscos Tromboembólicos, Hemorrágicos e Mortais de Rivaroxabana e Dabigatrana em Asiáticos com Fibrilação Atrial Não Valvular	Chan Hsin-Yi et al., 2017	Estudo de coorte retrospectivo	Science Direct	O objetivo deste estudo foi comparar o risco de eventos tromboembólicos, sangramento e mortalidade associados à rivaroxabana e dabigatrana versus varfarina em asiáticos com NVAF.
Riscos e benefícios dos anticoagulantes orais diretos versus varfarina em um cenário do mundo real: estudo de coorte na atenção primária	Vinogradova Y. et al, 2018	Estudo de coorte prospectivo.	The BMJ	Investigar as associações entre NOACs e riscos de sangramento, acidente vascular cerebral isquêmico, tromboembolismo venoso e mortalidade por todas as causas em comparação com a varfarina.

Quadro 1. Apresentação das principais características dos artigos selecionados para análise. (Continuação)

Novos anticoagulantes orais versus Antagonistas da Vitamina K: benefícios na qualidade de vida em pacientes com fibrilação atrial.	<u>Alegret, Josep M.</u> , 2014.	Estudo de coorte populacional	International Journal of Medical Scienc	Avaliar e comparar o impacto dos NOACs na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) com o impacto do tratamento convencional baseado em AVK em um grupo de pacientes portadores de FA submetidos à cardioversão elétrica que iniciaram recentemente o tratamento anticoagulante.
Eficácia e custo-efetividade do etexilato de dabigatrana versus varfarina na fibrilação atrial em diferentes subgrupos etários.	Clemens Andreas et al, 2014	Estudo de coorte	American Journal of Cardiology.	Investigar a relação custo-efetividade da dabigatrana com dose de 150 mg duas vezes ao dia versus varfarina em pacientes com FA nos quais a anticoagulação é apropriada, em coortes iniciando tratamento antes dos 75 anos (<75), aqueles iniciando com ou após 75 anos de idade.
Efeitos do Dabigatrana de acordo com idade em casos de Fibrilação Atrial	Mandy et al., 2017	Ensaio clínico randomizado	British Heart Journal	Estimar os efeitos do dabigatrana comparativamente com Varfarina, em AVC's, hemorragia e mortalidade em pacientes com fibrilação atrial, de acordo com a idade.
Efeito da adesão à Anticoagulantes Orais no risco de derrames e sangramento em pacientes com fibrilação atrial.	<u>Yao, et al</u> ,2016	Estudo de coorte retrospectivo	Journal of the American Heart Association	Avaliar se existe vantagens da varfarina em relação aos os NOACs e se essas vantagens se traduzem em melhora da adesão e se a adesão está associada a melhores resultados em pacientes com FA.
Rivaroxabana e dabigatrana em pacientes submetidos à ablação por cateter da fibrilação atrial.	Providência Rui et al, 2014.	Estudo prospectivo observacional	EP Europace	Observar a mudança no padrão de prescrição de anticoagulantes em pacientes encaminhados para ablação por cateter da FA em um centro de saúde desde a introdução do NOAC. E também avaliar a eficácia e segurança de dabigatrana e rivaroxabana em pacientes encaminhados para ablação por cateter de FA em comparação com AVK.

Quadro 1. Apresentação das principais características dos artigos selecionados para análise. (Continuação)

Estudo prospectivo sobre anticoagulantes orais e risco de dano hepático em pacientes com fibrilação atrial.	Alvaro Alonso et al, 2017.	Estudo de Coorte Prospectivo	British Heart Journal	Avaliar o risco de hospitalização por dano hepático em pacientes com fibrilação atrial após início do tratamento com NOAC's ou varfarina, além de determinar possíveis preditores de dano hepático nessa população.
Adesão ao tratamento com Dabigatrana e desfechos longitudinais nos pacientes. Percepções da administração de Saúde de veteranos.	Shore S. et al, 2014.	Estudo de coorte populacional	American Heart Journal	Descrever a adesão à dabigatrana no primeiro ano após o início de uso e avaliar a associação entre a não adesão à dabigatrana e os desfechos clínicos em um grande sistema de saúde integrado.

Quadro 2. Apresentação do resumo dos resultados dos artigos selecionados para análise.

Autor e ano	Resultados dos estudos
Bengtson et al, 2017	Concluiu-se que os riscos de hemorragia intracraniana e acidente vascular cerebral isquêmico foram menores entre os usuários de dabigatrana em comparação com usuários de varfarina. Os resultados fornecem informações sobre o perfil de segurança do dabigatrana e podem ajudar os médicos e pacientes a tomar decisões assertivas ao selecionar um anticoagulante oral para a prevenção tromboembólica na FA.
Li, Wen-Hua. et al, 2016	Constatou-se que existe incidência de AVC isquêmico maior em pacientes que usam varfarina seguidos por aqueles com rivaroxabana, enquanto os pacientes com dabigatrana tiveram a menor incidência de acidente vascular cerebral isquêmico. Foi observado também que a incidência de HIC foi menor em pacientes com dabigatrana em comparação com rivaroxabana e varfarina.
<u>Shaw, J.</u> et al, 2017	Os resultados revelam que interrupção perioperatória dos DOACs, com base na meia-vida estimada e o risco subjacente de sangramento associado ao procedimento, parecem ser eficazes e seguros em pacientes com doença trombolítica venosa (TEV) prévio.
Chan Hsin-Yi et al., 2017	Os resultados apresentados mostram que a dabigatrana foi associada à redução do risco de acidente vascular cerebral isquêmico ou embolia sistêmica, hemorragia intracraniana e mortalidade por todas as causas sem aumento dos riscos de infarto do miocárdio, em comparação com os outros
Vinogradova Y. et al, 2018	Observou-se que comparado com a varfarina a dabigatrana foi associado com uma diminuição do risco de sangramento intracraniano em pacientes com FA. A dabigatrana e apixabana também foram associados a menores riscos de sangramento intracraniano do que a varfarina. No entanto, a dabigatrana e a rivaroxabana foram relacionadas a maiores riscos para todas as hemorragias gastrointestinais em comparação com a apixabana.
<u>Alegret, Josep M.</u> , 2014.	Os resultados apresentados mostram que pacientes mais jovens apresentaram níveis mais baixos de QVRS relacionados ao tratamento anticoagulante do que os pacientes mais velhos. Os NOACs, principalmente a dabigatrana, foram associados com melhor QVRS quando comparados com o uso da varfarina.

Quadro 2. Apresentação do resumo dos resultados dos artigos selecionados para análise.(Continuação)

Clemens Andreas et al, 2014	Concluiu -se que, o tratamento com dabigatrana foi associado a um menor risco de acidente vascular cerebral em todas as pontuações do CHADS, quando comparado com a varfarina, para coortes etárias iniciando tratamento antes dos 75 anos ou após 75 anos. E ainda, foi revelado que com a dose de dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia os pacientes <75 anos apresentaram menores taxas de hemorragia intracraniana (HIC) e hemorragia extracraniana (ECH) do que aqueles tratados com varfarina.
Lauw et al., 2017	Os resultados indicaram uma significativa associação entre idade e tratamento para sangramento intracraniano, mostrando menores taxas de sangramento, para o uso de dabigatrana se comparado com varfarina em pacientes mais novos e taxas similares ou maiores em pacientes com idade mais avançada (>80 anos).
Yao, et al,2016	Concluiu-se que, pacientes com escore CHA2DS2-VASc 2 ou 3 apresentaram risco aumentado de AVC quando não estavam em uso de anticoagulação. Nos pacientes com idade ≥ 75 anos, com escore CHA2DS2-VASc ≥ 2 , a não adesão não foi associada à hemorragia intracraniana. Entre pacientes com escore CHA2DS2-VASc 0 ou 1, o tempo sem anticoagulação não se associou a acidente vascular encefálico, mas não tomar anticoagulação ≥ 3 meses foi associada a redução significativa do sangramento.
Providência Rui et al, 2014.	Observou-se que, o uso do NOACs em pacientes submetidos à ablação por cateter da FA evoluiu rapidamente (sete vezes) em um ano. Estes dados preliminares sugerem que a rivaroxabana e a dabigatrana no contexto da ablação por cateter da FA são eficientes e seguras, em comparação com o AVK tradicional.
Alvaro Alonso et al, 2017.	Os resultados mostraram, dentre hospitalizações com identificação de dano hepático, maior incidência entre usuários de varfarina, seguido de rivaroxabana, apixabana e dabigatrana. Portanto, NOACs em geral se mostraram mais seguros com menor risco de dano hepático, sendo dabigatrana o mais seguro no grupo de NOACs.
Shore S. et al, 2014.	Concluiu-se que, a maioria dos pacientes que iniciaram o tratamento com dabigatrana tiveram adesão satisfatória. Entretanto, mais de um quarto não apresentaram adesão à farmacoterapia em questão, e a baixa aderência esteve associada a um maior risco de acidente vascular cerebral/morte.

Os estudos avaliados mostraram que a dabigatrana é eficaz na prevenção de AVC e de fenômenos tromboembólicos em idosos com FA. Os NOACs, principalmente, a dabigatrana tem um potencial anticoagulante semelhante ao dos antagonistas da vitamina K, como a varfarina, contribuindo para a prevenção AVC, TEV e ES em pacientes com FA. Em um estudo foi observado que, de um total de 41 desfechos hemorrágicos, apenas 7 indivíduos da amostra faziam uso dos NOACs, enquanto que 34 restantes faziam uso de varfarina, o que demonstra a maior eficácia daqueles na terapia anticoagulante, quando analisado o aspecto de risco de sangramentos. Mais especificamente, a dabigatrana se mostrou o fármaco mais eficaz e seguro para utilização na farmacoterapia anticoagulante, se comparado com outros anticoagulantes do mesmo grupo, como apixabana e a rivaroxabana. (CLEMENS et al., 2014; LI WEN-HUA et al., 2016; CHAN et al., 2016; SHAW et al., 2017).

Os novos anticoagulantes orais, incluindo o dabigatrana, têm sido demonstrados em grandes estudos controlados randomizados, como tão eficazes quanto a varfarina na redução do

AVC, mas com menor risco de HIC. As pesquisas mostraram uma diminuição do risco de sangramentos maiores associados ao uso dos NOACs em comparação com a varfarina, sendo a taxa de sangramento intracraniano, significativamente, menor entre os usuários de dabigatrana. Em outro estudo realizado no qual teve como objetivo comparar riscos e benefícios dos NOACs com varfarina, os resultados obtidos mostraram alguns aspectos comparativos em relação a segurança de ambos os grupos de anticoagulantes estudados, entre eles o dabigatrana, juntamente com apixabana, foram associados a um menor risco de sangramento intracraniano em relação a varfarina. Dessa maneira, o risco correspondente ao HIC nos NOACs chega a ser de apenas metade do risco da varfarina, e dentre eles a incidência de HIC foi menor em pacientes tratados com dabigatrana. Foi constatado também que pacientes tratados com esse anticoagulate, com idade menor que 75 anos, o risco de sangramentos é menor do que os tratados com varfarina. Nesse cenário, o ensaio randomizado de avaliação a longo prazo de terapia anticoagulante (RE-LY), reforça a significativa diferença dos efeitos do uso de dabigatrana entre as diferentes idades dos pacientes, quando sangramentos maiores são analisados, mostrando uma grande interação entre idade e o tratamento com esse fármaco. Em pacientes mais novos, foram observadas menores taxas de sangramentos em relação aos usuários de varfarina, entretanto, em pacientes mais velhos (> 80 anos), foram observadas taxas similares ou maiores de incidência de sangramentos extracranianos. Nos casos de hemorragia intracraniana, os benefícios da dabigatrana em relação a varfarina foram consistentes em todas as faixas etárias analisadas (VINOGRADOVA Y. et al., 2018; Li, WEN-HUA. et al., 2016; BENGTON et al., 2017; LAUW et al., 2017; CLEMENS et al., 2014).

Nesse contexto, mesmo com a diminuição dos eventos tromboembólicos, através do uso da dabigatrana, os usuários desse fármaco mostraram um risco particularmente aumentado de sangramento gastrointestinal em comparação com os pacientes que tomam varfarina (TURAGAM et al., 2015).

A terapia com utilização de anticoagulantes objetivando a prevenção de AVCs nos pacientes com fibrilação atrial se constitui um grande desafio na clínica médica, tendo em vista possíveis desfechos como por exemplo hemorragia intracraniana e sangramentos do trato gastrointestinal, decorrentes da condição frágil e do alto risco de quedas dos indivíduos idosos, sendo agravados pelo uso de fármacos anticoagulantes como varfarina. O dabigatrana, vem se estabelecendo como alternativa terapêutica de melhor adesão e monitoramento e, de acordo com diversos estudos observacionais, eles se mostram mais seguros e eficazes, e com um menor

risco de eventos hemorrágicos, se comparado a outros fármacos (CHAN et al., 2016; ALEGRET et al., 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, os resultados analisados responde o questionamento levantado no início da pesquisa a respeito da eficiência e segurança da utilização da dabigatrana na terapia anticoagulante de forma positiva. No geral, a dabigatrana é um anticoagulante eficaz e seguro na terapia em idosos com FA, uma vez que os resultados indicaram que a dabigatrana está associada à redução do risco de AVC, assim como, com menores taxas de fenômenos tromboembólicos em idosos com FA, quando comparada com a varfarina. Além disso, foi constatado também que o dabigatrana reduz o risco de HIC em aproximadamente 50%, em relação com a varfarina.

Para que os idosos com FA estejam mais seguros das complicações intrínsecas dessa arritmia e dos efeitos adversos das medicações, deve-se investir em medidas para diminuir o risco da terapia anticoagulante, orientando detalhadamente medidas de prevenção de quedas, rever prescrição de medicamentos desnecessários, além do monitoramento constante.

Estudos futuros devem avaliar intervenções com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento com a dabigatrana, bem como a questão da eficácia e segurança das doses associadas com as idades dos usuários. Ainda, é importante que novos estudos priorizem eventos adversos relacionados aos NOACs. Tendo em vista que devido às alterações fisiológicas do envelhecimento, como diminuição da filtração glomerular renal e mudanças na composição corporal, além do uso de polifarmácia e a presença de múltiplas comorbidades, há uma maior preocupação do uso dos anticoagulantes na população idosa.

REFERÊNCIAS

1. ALEGRET et al. New Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists: Benefits for Health-Related Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation. **International Journal Of Medical Sciences**. ..., p. 680-684. maio 2014. Disponível em: <<http://www.medsci.org/v11p0680.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2019.
2. ALONSO A. et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. **British Heart Journal**, Inglaterra, p. 809-811, fevereiro 2017. Disponível em: <<https://heart.bmj.com/content/103/11/834.full>>. Acesso em: 26 maio 2019
3. BENGTON; LINDSAY G.s. et al. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. **Journal** (83) 3322.3222

- Of Cardiology**. Estados Unidos, p. 868-876. ago. 2016. Disponível em: <[https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087\(16\)30193-9/pdf](https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087(16)30193-9/pdf)>. Acesso em: 26 maio 2019
4. CHAN, Y. et al. Thromboembolic, Bleeding, and Mortality Risks of Rivaroxaban and Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. **Journal Of The American College Of Cardiology**. Estados Unidos, p. 1389-1401. jun. 2016. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109716346678?token=B075D01D25E309A94C23AD9370CE25D3F63554D289A56FBCD8AA5144497341D03CA941B382A5AC2A6A55E969E0DEAFCD>>. Acesso em: 26 maio 2019.
 5. CLEMENS, A. et al. Efficacy and Cost-Effectiveness of Dabigatran Etxilate Versus Warfarin in Atrial Fibrillation in Different Age Subgroups. **The American Journal of Cardiology**. Estados Unidos, p. 849-855, setembro 2014. Disponível em: <<https://www.ajconline>>
 6. ESTIVAL, M. M. et al. Fatores associados à qualidade de vida de idosos que frequentam uma unidade de saúde do Distrito Federal. **Revista Brasileira de Geriatria**, Brasília, Df, p.395-405, 04 fev. 2014.
 7. FRANCHINI, M. L.; BONFANTI, C.; LIPPI G. The evolution of anticoagulant therapy. **Blood Transfusion**. Itália, p. 175-184, março 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781787/>>. Acesso em: 26 maio 2019.
 8. HEIDBUHEL H. et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. **European Heart Journal**, volume 34, edição 27 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625209>>. Acesso em: 10 maio 2019.
 9. LAUW, MN. et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. **British Heart Journal**, Inglaterra, p. 977-978, março 2017. Disponível em: <<https://heart.bmj.com/content/103/13/1015>>. Acesso em: 26 maio 2019.
 10. LI, WEN-HUA et al. Efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation: the Hong Kong Atrial Fibrillation Project. **Clinical Cardiology**. Estados Unidos, p. 222-229. 31 out. 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/clc.22649>>. Acesso em: 26 maio 2019
 11. MAGALHÃES, LP. et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Brasil, abril 2016. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/02_II%20DIRETRIZ_FIBRILACAO_ATRIAL.pdf>. Acesso em: 26 maio 2019.
 12. MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, CM. Integrative literature review: **a research method to incorporate evidence in health care and nursing**. Texto Contexto Enferm, Florianópolis, 2008 Out-Dez; 17(4): 758-64. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2019.
 13. PANTEL, NJ. et al. Contemporary Trends of Hospitalization for Atrial Fibrillation in the United States through . **Circulation**, Estados Unidos, p. 2371–2379, junho 2014. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201>>. Acesso em: 26 maio 2019
 14. PROVIDÊNCIA, R. et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. **EP Europace**, França, p. 1137-1144, agosto 2014.

- Disponível em: <<https://academic.oup.com/europace/article/16/8/1137/548822>>. Acesso em: 26 maio 2019
15. SHAW, J. et al. Thrombotic and bleeding outcomes following perioperative interruption of direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolic disease. **Journal Of Thombosis And Haemostasis**, Austrália, p.925-930, maio 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13670>>. Acesso em: 26 maio 2019.
 16. SHORE, S. et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. **American Heart Journal**, Estados Unidos, p. 810-817, abril 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5381802/>>. Acesso em: 26 maio 2019.
 17. TURAGAM, M. K; VELAGAPUDI, P.; FLAKER, G. C. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin /K antagonist oral anticoagulants. **Dovepress Journal: Clinical Interventions in Aging**. Reino Unido, p. 1431-1444. set. 2015. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/stroke-prevention-in-the-elderly-atrial-fibrillation-patient-with-como-peer-reviewed-article-CIA>>. Acesso em: 08 jun. 2019.
 18. VINOGRADOVA, Y. et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: **cohort study in primary care**. *The Bmj*. Reino Unido, p. 1-16. jul. 2018. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/bmj/362/bmj.k2505.full.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2019.
 19. YAO, X. et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. **Journal of the American Heart Association**. Estados Unidos, fevereiro 2016. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.115.003074>>. Acesso em: 26 maio 2019
 20. ZONI-BERRISSO, M.; LERCARI, F. CARAZZA, T. DIMENICUCCI, S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. **Clinical Epidemiology**, Inglaterra, p. 213-220, junho 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064952/>>. Acesso em: 26 maio 2019.