

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS E WARFARINA EM FIBRILAÇÃO ATRIAL: REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 01/10/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Estevão Ferreira de Oliveira Lucas

Gabriel Fontanezi Campos Albuquerque

Universidade de Vassouras Vassouras -
Rio de Janeiro

Ramon Fraga de Souza Lima

Prof. Orientador - Universidade de
Vassouras Vassouras - Rio de Janeiro

redução de hospitalizações e complicações. Em resumo, a apixabana é uma opção valiosa e segura para o manejo de anticoagulação em diversos subgrupos de pacientes, oferecendo um equilíbrio entre eficácia, segurança e praticidade.

PALAVRAS-CHAVE: Apixabana; warfarin, tratamento.

RESUMO: A apixabana é um anticoagulante oral amplamente utilizado na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial (FA) e tromboembolismo venoso (TEV). Sua ação inibe diretamente o fator Xa, eliminando a necessidade de monitoramento constante, como o INR exigido pela varfarina. Estudos mostraram que a apixabana reduz significativamente o risco de AVC, embolia sistêmica e sangramentos maiores em comparação com a varfarina, especialmente em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com insuficiência renal. Além disso, a apixabana é eficaz em diferentes cenários clínicos, como a combinação com terapias antitrombóticas e em procedimentos de revascularização. Embora tenha um custo direto superior, sua relação custo-efetividade se destaca pela

COMPARISON OF THE EFFICACY AND SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS AND WARFARIN IN ATRIAL FIBRILLATION: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Apixaban is a widely used oral anticoagulant for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolism (VTE). Its action directly inhibits factor Xa, eliminating the need for constant monitoring, such as INR required for warfarin. Studies have demonstrated that apixaban significantly reduces the risk of stroke, systemic embolism, and major bleeding compared to warfarin, particularly in vulnerable populations like the elderly and patients with renal impairment. Additionally, apixaban proves effective in various clinical contexts, such as in combination with

antithrombotic therapies and in revascularization procedures. Although its direct cost is higher, its cost-effectiveness is highlighted by reducing hospitalizations and complications. In summary, apixaban is a valuable and safe option for anticoagulation management in various patient subgroups, offering a balance between efficacy, safety, and practicality.

KEYWORDS: Apixaban; warfarin; treatment.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum e está associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) e eventos tromboembólicos sistêmicos. A principal abordagem para a prevenção dessas complicações é o uso de anticoagulantes orais, que reduzem significativamente o risco de formação de coágulos sanguíneos, melhorando o prognóstico clínico dos pacientes. A varfarina, um antagonista da vitamina K, foi por décadas o padrão de cuidado; no entanto, apresenta limitações como a necessidade de monitoramento frequente do INR (razão normalizada internacional) e múltiplas interações medicamentosas e alimentares (CARNICELLI ET AL., 2022). Nesse contexto, novos anticoagulantes orais diretos (NOACs), como a apixabana, emergiram como alternativas promissoras, oferecendo perfis de eficácia e segurança superiores em determinados cenários clínicos.

A apixabana, um inibidor direto do fator Xa, destaca-se entre os NOACs por seu uso na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA não valvular e tromboembolismo venoso (TEV). Estudos clínicos, como o ARISTOTLE e o AMPLIFY, compararam a eficácia e segurança da apixabana com a varfarina, evidenciando sua superioridade na redução do risco de AVC e eventos hemorrágicos (COHEN ET AL., 2021). Além disso, a apixabana apresentou vantagens significativas em termos de menor risco de sangramentos graves, especialmente em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com obesidade (COHEN ET AL., 2021; ZEITOUNI ET AL., 2020).

A comparação entre a apixabana e a varfarina tem sido um tema amplamente estudado em ensaios clínicos randomizados. No estudo ARISTOTLE, a apixabana mostrou uma redução significativa no risco de AVC e embolia sistêmica em comparação com a varfarina, além de uma diminuição nas taxas de sangramento maior e mortalidade geral (ZEITOUNI ET AL., 2020). De maneira semelhante, o estudo AMPLIFY, focado no tratamento de TEV, revelou que a apixabana foi tão eficaz quanto a varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos recorrentes, com um risco significativamente menor de sangramentos maiores (COHEN ET AL., 2019).

A eficácia da apixabana em diferentes populações, como idosos e pacientes com alto índice de massa corporal, tem sido amplamente avaliada. Em pacientes obesos, por exemplo, a apixabana demonstrou manter sua eficácia na prevenção de TEV, com perfil de segurança consistente, como observado no estudo AMPLIFY (COHEN ET AL., 2021). Em idosos, a apixabana tem se destacado por reduzir significativamente o risco de

sangramento intracraniano em comparação com a varfarina (LOPES ET AL., 2017), sendo uma escolha preferencial em muitos casos.

No manejo clínico da apixabana, ajustes de dose são indicados em pacientes com insuficiência renal, baixo peso corporal ou idade avançada, conforme evidenciado no estudo ARISTOTLE (ZEITOUNI ET AL., 2020). Além disso, o manejo de complicações hemorrágicas, que podem ocorrer durante o tratamento com anticoagulantes, exige atenção especial, especialmente em pacientes com alto risco de sangramento. Estudos têm mostrado que a reversão dos efeitos da apixabana pode ser realizada com o uso de agentes específicos, como o andexanet alfa, em casos de sangramento maior ou necessidade de reversão urgente (CARNICELLI ET AL., 2022).

A apixabana também tem sido investigada em contextos específicos, como na prevenção de eventos tromboembólicos após ablação cardíaca. O estudo AEIOU, por exemplo, mostrou que o uso contínuo de apixabana durante o procedimento de ablação foi seguro e eficaz, reduzindo o risco de complicações tromboembólicas em comparação com a interrupção temporária do anticoagulante (REYNOLDS ET AL., 2018). Além disso, a apixabana tem sido cada vez mais utilizada no tratamento do tromboembolismo pulmonar submaciço, com resultados favoráveis em termos de eficácia e segurança (GROETZINGER ET AL., 2018).

Do ponto de vista econômico, a apixabana também apresenta vantagens em relação à varfarina. Estudos de custo-efetividade indicam que, embora o custo direto da apixabana seja maior, sua utilização está associada a uma redução significativa nos custos relacionados a hospitalizações e complicações hemorrágicas (WEYCKER ET AL., 2018). Um estudo observacional realizado nos Estados Unidos mostrou que pacientes com FA tratados com apixabana apresentaram menores taxas de hospitalização e custos médicos gerais em comparação com aqueles tratados com outros anticoagulantes orais (AMIN ET AL., 2018).

Dado o impacto positivo da apixabana na redução de eventos tromboembólicos e complicações hemorrágicas em uma ampla gama de pacientes, torna-se crucial a contínua avaliação de seu uso na prática clínica. Estudos recentes reforçam a importância de se considerar fatores individuais, como idade, função renal e presença de comorbidades, para otimizar a terapia anticoagulante (CARNICELLI ET AL., 2022). Ao abordar o papel da apixabana no tratamento da FA e TEV, este artigo tem como objetivo revisar e discutir os dados clínicos mais relevantes, oferecendo uma visão abrangente sobre sua eficácia e segurança em diferentes populações.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais diretos (AODs) em comparação com a warfarina no tratamento de pacientes com fibrilação atrial. A fibrilação atrial é uma condição comum que aumenta o risco de acidente vascular cerebral, e a escolha do anticoagulante adequado é crucial para otimizar os resultados clínicos.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “apixaban”; “warfarin”; “treatment”; considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2011 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 425 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 13 anos (2011-2024), resultou em um total de 422 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 44 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 44 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 20 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

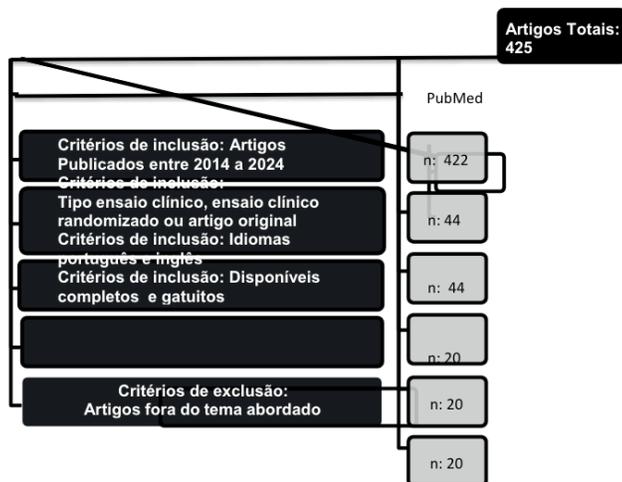


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

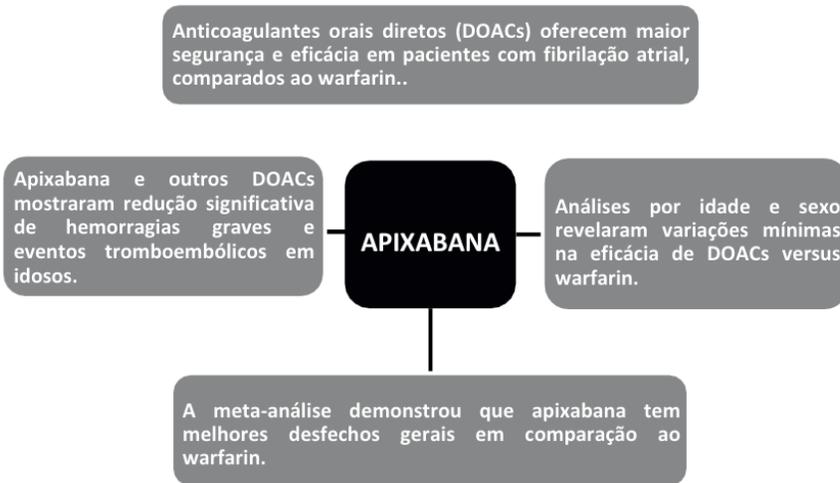


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A apixabana é um anticoagulante oral amplamente utilizado no manejo de condições tromboembólicas, sendo uma das principais alternativas aos antagonistas da vitamina K, como a varfarina. Seu mecanismo de ação envolve a inibição direta do fator Xa, um componente crucial na via final comum da cascata de coagulação, resultando em uma redução efetiva na formação de trombos sem a necessidade de monitoramento rotineiro de parâmetros laboratoriais, como o INR (International Normalized Ratio), o que confere uma maior comodidade para pacientes e profissionais de saúde (GRANGER et al., 2011). Além disso, a apixabana tem demonstrado uma eficácia consistente na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não valvular, além de oferecer um perfil de segurança favorável em termos de menores taxas de sangramento quando comparada à varfarina, como evidenciado no estudo ARISTOTLE (GRANGER et al., 2011).

Em relação à sua eficácia em pacientes com fibrilação atrial, a apixabana tem sido amplamente estudada em ensaios clínicos randomizados. O estudo ARISTOTLE, por exemplo, demonstrou que a apixabana reduziu significativamente o risco de AVC e embolia sistêmica em comparação com a varfarina, além de estar associada a uma menor incidência de hemorragia major e mortalidade geral (DE CATERINA et al., 2016). Esses achados são reforçados por análises subsequentes, como a realizada por Bahit et al. (2017), que confirmam o benefício da apixabana na redução do risco de sangramentos não maiores em pacientes com fibrilação atrial, sem comprometer a eficácia anticoagulante. Isso destaca o potencial da apixabana como uma escolha segura e eficaz para o manejo de longo prazo

da anticoagulação em populações de alto risco.

Outro aspecto importante da apixabana é sua aplicabilidade em subgrupos de pacientes específicos, como aqueles com insuficiência renal. O ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal moderado é uma estratégia comum e aceita na prática clínica, e estudos como o de Zeitouni et al. (2020) destacam que o ajuste de dose com base na função renal não compromete a eficácia do tratamento, mantendo um perfil de segurança adequado. Isso é particularmente relevante, uma vez que a insuficiência renal é uma comorbidade comum entre pacientes com fibrilação atrial, e a preservação da segurança nesse grupo é essencial para garantir o uso continuado do anticoagulante. Assim, a apixabana se destaca como uma opção versátil e adaptável às necessidades clínicas individuais dos pacientes.

Além disso, a apixabana tem sido investigada no contexto da obesidade, uma condição que tradicionalmente representa um desafio para a anticoagulação, devido à variação no metabolismo dos medicamentos. Cohen et al. (2021) exploraram o impacto da obesidade no uso de apixabana em pacientes com tromboembolismo venoso (TEV) e concluíram que o anticoagulante mantém sua eficácia e segurança em indivíduos com alto índice de massa corporal, sem a necessidade de ajustes significativos na dose. Esses achados são importantes, pois destacam que a apixabana oferece uma alternativa eficaz para pacientes obesos, que frequentemente apresentam um risco aumentado de eventos tromboembólicos e podem não ser candidatos ideais para outros anticoagulantes, como a varfarina, que requer ajustes frequentes de dose com base nos parâmetros de coagulação.

A apixabana também foi avaliada em pacientes com condições clínicas complexas, como aqueles com necessidade de terapias antitrombóticas concomitantes. No estudo AMPLIFY, Cohen et al. (2019) investigaram a combinação de agentes antiplaquetários com anticoagulantes em pacientes com TEV, e observaram que o uso concomitante de apixabana foi associado a menores taxas de eventos hemorrágicos em comparação com a varfarina, sem comprometer a eficácia do tratamento. Esse estudo destaca a segurança da apixabana em cenários clínicos que exigem terapias combinadas, como em pacientes com doença arterial coronariana concomitante. Assim, a apixabana se apresenta como uma opção vantajosa em situações clínicas complexas, onde o risco de sangramento é uma preocupação significativa. Em termos de prática clínica, a apixabana tem sido amplamente utilizada no contexto ambulatorial para o manejo de TEV. Um estudo retrospectivo de Weycker et al. (2018) mostrou que o uso de apixabana na prática clínica dos Estados Unidos está associado a menores taxas de recorrência de TEV e hospitalizações quando comparado à varfarina, além de apresentar um perfil de segurança superior, com menores taxas de complicações hemorrágicas. Esses dados reforçam os achados de ensaios clínicos controlados e sublinham a eficácia e a segurança da apixabana em populações de pacientes do mundo real, incluindo aqueles que não foram amplamente representados em ensaios clínicos.

Outro estudo que destaca a superioridade da apixabana em relação à varfarina é o trabalho de Berglund et al. (2020), que introduziu o conceito de ganho de tempo livre de eventos adversos como uma nova métrica para avaliar o impacto clínico do tratamento anticoagulante. Segundo os autores, a apixabana proporcionou um ganho substancial de tempo livre de eventos, em comparação com a varfarina, o que reforça a ideia de que, além de reduzir os eventos tromboembólicos, a apixabana também melhora a qualidade de vida dos pacientes ao minimizar o risco de complicações e intervenções relacionadas ao tratamento. Esse conceito é inovador e oferece uma nova perspectiva sobre a comparação entre anticoagulantes orais, destacando os benefícios da apixabana para a prática clínica.

A apixabana também foi estudada no contexto da trombólise dirigida por cateter em pacientes com embolia pulmonar submaciça. Groetzinger et al. (2018) demonstraram que a apixabana, quando comparada à varfarina, foi igualmente eficaz na prevenção de recorrências tromboembólicas em pacientes submetidos à trombólise, com um perfil de segurança semelhante. Esses achados sugerem que a apixabana pode ser uma alternativa viável para pacientes que necessitam de estratégias de revascularização invasiva, além de destacar sua eficácia em cenários clínicos de alto risco, onde a escolha do anticoagulante é crítica para o sucesso do tratamento e para a prevenção de complicações.

Por fim, o estudo de Lopes et al. (2017) investigou a incidência de hemorragia intracraniana em pacientes com fibrilação atrial tratados com apixabana em comparação com outros anticoagulantes. Os resultados mostraram que a apixabana estava associada a uma menor taxa de hemorragia intracraniana, um dos eventos adversos mais temidos no uso de anticoagulantes. A redução do risco de hemorragia intracraniana é um benefício importante, uma vez que esse tipo de evento está associado a uma alta mortalidade e morbidade, especialmente em pacientes idosos e com comorbidades, que representam uma grande parcela da população tratada com anticoagulantes.

Em conclusão, a apixabana emergiu como uma alternativa altamente eficaz e segura à varfarina no tratamento e prevenção de condições tromboembólicas, como fibrilação atrial e tromboembolismo venoso. Seus benefícios incluem uma menor necessidade de monitoramento laboratorial, um perfil de segurança superior em termos de risco de sangramento, e uma aplicabilidade em diversos subgrupos de pacientes, como aqueles com insuficiência renal, obesidade, ou que necessitam de terapias antitrombóticas combinadas. A evidência acumulada em ensaios clínicos randomizados e estudos de vida real fortalece a posição da apixabana como um dos principais anticoagulantes orais disponíveis atualmente, oferecendo benefícios clínicos substanciais para a prática médica moderna (GRANGER et al., 2011; DE CATERINA et al., 2016; COHEN et al., 2019).

CONCLUSÃO

A apixabana tem se consolidado como uma alternativa eficaz e segura à

varfarina no tratamento de condições tromboembólicas, como a fibrilação atrial (FA) e o tromboembolismo venoso (TEV). Um dos principais diferenciais da apixabana é a sua capacidade de inibir diretamente o fator Xa, o que resulta em uma ação anticoagulante previsível sem a necessidade de monitoramento constante do INR, conferindo maior praticidade para pacientes e profissionais de saúde. Além disso, a apixabana tem se destacado por apresentar menores taxas de sangramento em comparação com a varfarina, especialmente em subgrupos vulneráveis, como idosos, pacientes com insuficiência renal e obesidade. Estudos como o ARISTOTLE e o AMPLIFY forneceram evidências robustas de que a apixabana é superior ou equivalente à varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos e na redução de complicações hemorrágicas graves, mantendo um perfil de segurança consistente em diversas populações. Isso a torna uma escolha preferencial em muitos cenários clínicos, incluindo o manejo de pacientes com FA não valvular e TEV, especialmente em situações onde o risco de sangramento é uma preocupação relevante. Outro aspecto importante é que a apixabana tem sido investigada em contextos clínicos complexos, como a combinação de terapias antitrombóticas em pacientes com doença arterial coronariana, bem como em situações de revascularização invasiva, como a trombólise dirigida por cateter em pacientes com embolia pulmonar. Esses estudos reforçam a versatilidade da apixabana e sua eficácia em diferentes abordagens terapêuticas, consolidando-a como uma opção viável para o manejo de anticoagulação em pacientes de alto risco. Do ponto de vista econômico, apesar de seu custo direto ser superior ao da varfarina, a apixabana tem demonstrado ser custo-efetiva a longo prazo, com uma redução significativa nas hospitalizações e complicações hemorrágicas. Assim, o seu uso contínuo pode proporcionar benefícios tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde, destacando-se como uma escolha financeiramente viável em diversas realidades clínicas. Em resumo, a apixabana oferece um equilíbrio entre eficácia, segurança e praticidade, com uma ampla gama de aplicações terapêuticas. Sua capacidade de reduzir o risco de eventos tromboembólicos e complicações hemorrágicas, aliada à sua conveniência de uso, faz dela uma ferramenta valiosa no manejo de condições tromboembólicas, especialmente em pacientes com comorbidades e aqueles com maior risco de complicações relacionadas à anticoagulação.

REFERÊNCIAS

CARNICELLI, A. P. et al. **Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex.** *Circulation*, v. 145, n. 4, p. 242-255, 2022.

COHEN, A. T. et al. **Efficacy, Safety, and Exposure of Apixaban in Patients with High Body Weight or Obesity and Venous Thromboembolism: Insights from AMPLIFY.** *Adv Ther*, v. 38, n. 6, p. 3003-3018, 2021.

- ZEITOUNI, M. et al. **Clinical and Pharmacological Effects of Apixaban Dose Adjustment in the ARISTOTLE Trial.** *J Am Coll Cardiol*, v. 75, n. 10, p. 1145-1155, 2020.
- BERGLUND, E. et al. **Effects of apixaban compared with warfarin as gain in event-free time - a novel assessment of the results of the ARISTOTLE trial.** *Eur J Prev Cardiol*, v. 27, n. 12, p. 1311-1319, 2020.
- COHEN, A. T. et al. **Characteristics and Outcomes in Patients with Venous Thromboembolism Taking Concomitant Anti-Platelet Agents and Anticoagulants in the AMPLIFY Trial.** *Thromb Haemost*, v. 119, n. 3, p. 461-466, 2019.
- WEYCKER, D. et al. **Effectiveness and Safety of Apixaban versus Warfarin as Outpatient Treatment of Venous Thromboembolism in U.S. Clinical Practice.** *Thromb Haemost*, v. 118, n. 11, p. 1951-1961, 2018.
- AMIN, A. et al. **A Real-World Observational Study of Hospitalization and Health Care Costs Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Prescribed Oral Anticoagulants in the U.S. Medicare Population.** *J Manag Care Spec Pharm*, v. 24, n. 9, p. 911-920, 2018.
- REYNOLDS, M. R. et al. **A Prospective Randomized Trial of Apixaban Dosing During Atrial Fibrillation Ablation: The AEIOU Trial.** *JACC Clin Electrophysiol*, v. 4, n. 5, p. 580- 588, 2018.
- GROETZINGER, L. M. et al. **Apixaban or Rivaroxaban Versus Warfarin for Treatment of Submassive Pulmonary Embolism After Catheter-Directed Thrombolysis.** *Clin Appl Thromb Hemost*, v. 24, n. 6, p. 908-913, 2018.
- STEINBERG, B. A. et al. **Factors associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new-onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II).** *Am Heart J*, v. 189, p. 40-47, 2017.
- LOPES, R. D. et al. **Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy.** *Blood*, v. 129, n. 22, p. 2980-2987, 2017.
- BAHIT, M. C. et al. **Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.** *Heart*, v. 103, n. 8, p. 623-628, 2017.
- JASPERS FOCKS, J. et al. **Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial.** *BMJ*, v. 353, p. i2868, 2016.
- DE CATERINA, R. et al. **History of bleeding and outcomes with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial.** *Am Heart J*, v. 175, p. 175- 183, 2016.
- LIU, X. et al. **Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial.** *J Am Heart Assoc*, v. 4, n. 12, p. e002340, 2015.
- RAO, M. P. et al. **Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial.** *J Am Heart Assoc*, v. 4, n. 12, p. e002015, 2015.

VAN NIEUWENHUIZEN, K. M. et al. **Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial.** *Trials*, v. 16, p. 393, 2015.

FLAKER, G. et al. **Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial.** *J Am Coll Cardiol*, v. 64, n. 15, p. 1541-1550, 2014.

AMIN, A. et al. **Comparison of Medical Costs of Patients With Atrial Fibrillation Unsuitable for Warfarin Treatment With Apixaban or Aspirin Based on AVERROES Trial.** *Clin Appl Thromb Hemost*, v. 21, n. 3, p. 235-240, 2015.

GRANGER, C. B. et al. **Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.** *N Engl J Med*, v. 365, n. 11, p. 981-992, 2011.