ARRITMIAS CARDÍACAS NA SALA DE EMERGÊNCIA E UTI. ANTICOAGULAÇÃO DO PACIENTE COM FA AGUDA SUBMETIDO A CARDIOVERSÃO: JÁ PODEMOS CONTAR COM OS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS?

*CARDIAC ARRHYTHMIAS IN THE EMERGENCY ROOM AND ICU.
ANTICOAGULATION OF THE PATIENT WITH ACUTE AF UNDERGOING
CARDIOVERSION: CAN WE RELY ON THE NEW ORAL ANTICOAGULANTS?*

RESUMO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum na população com uma prevalência de 1-2%, além disso, está associada a um risco, aproximadamente cinco vezes maior de acidente vascular cerebral do que na população em geral. A anticoagulação é a melhor maneira de prevenir os eventos tromboembólicos. A varfarina é utilizada há décadas como uma droga segura e eficaz, desde que rigorosamente controlada. Nos últimos anos, foram desenvolvidas novas classes de anticoagulantes orais: inibidores diretos da trombina e inibidores do fator Xa, conhecidos como anticoagulantes orais de ação direta (DOACs). Tanto a cardioversão elétrica quanto a cardioversão farmacológica estão associadas a um maior risco de eventos tromboembólicos durante o primeiro mês após o procedimento (5-7%). No entanto, com a utilização de anticoagulantes essa taxa é inferior a 1%. No presente artigo, faremos uma revisão das principais evidências científicas relacionadas ao uso da dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana durante a cardioversão e uma abordagem prática com o manejo antitrombótico em diferentes cenários clínicos (cardioversão em pacientes com uso prévio de DOACs, cardioversão em pacientes com FA com duração maior ou menor que 48 horas sem anticoagulação).

Descritores: Fibrilação atrial; Acidente vascular cerebral; Cardioversão; Varfarina; Anticoagulantes.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice with a prevalence of 1-2%, and is associated with an almost 5-fold increase in the risk of stroke compared to the general population. Anticoagulation is the best way to prevent thromboembolic events. Warfarin has been used for decades as a safe and effective drug, provided it is strictly controlled. In recent years, new classes of oral anticoagulants have been developed: direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors, known as direct oral anticoagulants (DOACs). Both electrical and pharmacological cardioversion are associated with an increased risk of thromboembolic events during the first month after the procedure (5-7%). However, with the use of anticoagulants, this rate is less than 1%. In this article, we will review the main scientific evidence related to the use of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban during cardioversion and a practical approach with antithrombotic management in different clinical scenarios (cardioversion of patients in previous use of DOACs, cardioversion of patients not using oral anticoagulants with episodes of AF longer or shorter than 48 h).

Keywords: Atrial fibrillation; Stroke; Cardioversion; Warfarin; Anticoagulants.

Antonio Carlos Bacelar
Nunes Filho¹

Angelo Amato Vicenzo
de Paola²

Renato Delascio Lopes³

1. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil
2. Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) São Paulo, SP, Brasil
3. Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, NC, Estados Unidos

Correspondência:
Renato Delascio Lopes
Duke Clinical Research Institute,
Box 3850, 2400 Pratt Street,
Durham, NC 27705.
renato.lopes@dm.duke.edu.

Recebido em 20/06/2018,
Aceito em 01/08/2018

INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum na população com uma prevalência de 1-2% e está associada a um risco aproximadamente 5 vezes maior de acidente

vascular cerebral (AVC) do que a população em geral.¹ Além disso, devido ao crescente envelhecimento populacional, a FA tornou-se um importante problema de saúde pública,

com grande consumo de recursos em saúde (como aumento de internações hospitalares e custos associados ao tratamento).²⁻⁴ Apresenta importante repercussão na qualidade de vida, em especial devido a suas consequências clínicas, fenômenos tromboembólicos e alterações cognitivas.⁵

Dados epidemiológicos recentes sugerem aumento significativo da prevalência de FA, assim como da sua associação com AVC.⁵ Em 2014 nos Estados Unidos, o percentual de AVC relacionado à FA foi de 20,4% contra 16,4% em 2003, representando um aumento absoluto de 4%.⁶ Além disso, os AVCs decorrentes de eventos tromboembólicos são mais incapacitantes e apresentam maior mortalidade.⁵

A anticoagulação é a melhor maneira de prevenir os eventos tromboembólicos.²⁻⁴ A varfarina tem sido usada há décadas como uma droga segura e eficaz, desde que rigorosamente controlada. No entanto, a manutenção da Relação Normalizada Internacional (INR) na faixa terapêutica é difícil e dependente de inúmeros fatores. A maioria dos efeitos adversos estão relacionados ao ajuste da dose, período no qual o paciente fica exposto à fenômenos trombóticos e hemorrágicos.⁷ Essas dificuldades fazem com que ela seja subutilizada na prática clínica.⁸ Nos últimos anos, com o intuito de melhorar o perfil de eficácia e segurança foram desenvolvidas novas classes de anticoagulantes orais: inibidores diretos da trombina e os inibidores do fator Xa, conhecidas como anticoagulantes orais de ação direta (DOACs).⁹ A dabigatrana (inibidor direto da trombina), rivaroxabana, apixabana e edoxabana (inibidores do fator Xa) são medicações com segurança e eficácia superior à varfarina e com inúmeras vantagens em relação à mesma.¹⁰⁻¹⁴ Dessa forma, observamos um aumento significativo da utilização de anticoagulantes na prática clínica e os DOACs já superaram à varfarina como terapia antitrombótica mais prescrita no mundo.¹⁵

No manejo dos pacientes portadores de FA, além da prevenção de fenômenos tromboembólicos, é importante a discussão sobre as estratégias para controle de ritmo versus frequência cardíaca.^{16,17} Geralmente a estratégia para controle do ritmo é reservada para aqueles pacientes que permanecem sintomáticos a despeito do controle adequado da frequência cardíaca. Tanto a cardioversão elétrica (CVE) quanto a cardioversão farmacológica (CVF) estão associadas a um risco maior de eventos tromboembólicos durante o primeiro mês após o procedimento, especialmente nos primeiros 10 dias.¹⁸ Estudos observacionais demonstram que sem a utilização de anticoagulação, a taxa de AVC e embolia sistêmica é cerca de 5-7%, mas pode chegar a 9,8% em pacientes de alto risco (idosos, insuficiência cardíaca e diabetes).¹⁹ No entanto, com a utilização de anticoagulantes essa taxa é menor que 1%.²⁰

Baseado em dados observacionais e mecanismos fisiopatológicos, é recomendado a utilização de anticoagulação adequada três semanas antes da cardioversão e manutenção por no mínimo quatro semanas após independente do CHA₂DS₂-VASc do paciente.²¹ O CHA₂DS₂-VASc é o escore clínico mais utilizado para a predição de fenômenos tromboembólicos em pacientes com FA e serve como guia para avaliar a indicação de anticoagulação nesses pacientes.²⁻⁴ Nos casos de FA com duração menor que 48 horas ou quando se realiza ecocardiograma transesofágico (ETE) pode-se encurtar o tempo da cardioversão.²⁻⁴

Nesse cenário, a varfarina tem sido a terapia padrão durante décadas. No entanto, com as facilidades do uso e crescente evidência científica da eficácia e segurança dos DOACs durante a cardioversão, dados de mundo real tem demonstrado um aumento significativo da sua utilização na prática clínica.²²

No presente artigo, faremos uma revisão das principais evidências científicas relacionadas ao uso de DOACs durante a CV e uma abordagem prática com o manejo antitrombótico em diferentes cenários clínicos.

Para avaliar a eficácia e segurança da dabigatrana contra a varfarina no cenário de CV, foi realizada uma análise *post hoc* do estudo RE-LY²³ Continuous treatment with study drug for ≥ 22653 weeks before cardioversion was lower in D110 (76.4%). Foram realizadas 1983 cardioversões (86% CVE e 14% CVF) em 1270 pacientes de um total 18113 incluídos no estudo. As doses de dabigatrana de 110 e 150 mg duas vezes ao dia foram comparadas à varfarina. A realização de ETE antes do procedimento foi deixado a critério do investigador e ocorreu em 25,5%, 24,1% e 13,3% nos grupos dabigatrana 110 mg, dabigatrana 150 mg e varfarina, respectivamente. Não foi observada diferença na incidência de trombos intracavitários entre os grupos. As taxas de AVC e embolia sistêmica nos primeiros 30 dias após a CV foram baixas e semelhantes entre os grupos (0,8% para dabigatrana 110 mg, 0,3% para dabigatrana 150 mg e 0,8% para varfarina). As taxas de sangramento maior também foram semelhantes entre os grupos (0,6%).²³

Um estudo dinamarquês de mundo real, avaliou 1230 pacientes (dabigatrana n = 456, varfarina n = 774) com primeiro episódio de FA e virgens de terapia anticoagulante no período entre 2011 e 2012.²² A mediana de tempo para a cardioversão foi de quatro e sete semanas no grupo dabigatrana e varfarina, respectivamente. O desfecho composto por AVC, sangramento ou morte em 30 semanas ocorreu em 1,0% no grupo dabigatrana e 2,0% no grupo varfarina [Hazard Ratio (HR) 1,33; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,33-5,42].²⁴

A eficácia e segurança da rivaroxabana foi comparada à varfarina numa análise *post hoc* do estudo ROCKET AF.²⁵ A dose da rivaroxabana utilizada no estudo foi de 20 mg uma vez ao dia (ou 15 mg uma vez ao dia se clearance de creatinina entre 30-49 ml/min). Do total de 14264 pacientes incluídos no estudo com acompanhamento médio de 2,1 anos, foram realizados 375 CV em 285 pacientes (48,2% CVE e 51,8% CVF) e 85 ablações em 79 pacientes. As taxas de AVC ou embolia sistêmica foram semelhantes entre os grupos, sendo de 1,88% no grupo rivaroxabana e de 1,86% com a varfarina.²⁵

Diante das limitações do estudo observacional, foi realizado o estudo X-Vert, um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto que comparou a eficácia e segurança da rivaroxabana contra a varfarina no cenário da CV.²⁶ Foram incluídos 1504 pacientes na proporção de 2:1 para receber rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia (ou 15 mg uma vez ao dia se clearance de creatinina 30-49 ml/min) ou varfarina (INR 2-3). Eram possíveis duas estratégias de CV: a precoce (1-5 dias após randomização) com a utilização obrigatória de ETE ou a tardia (3-8 semanas após randomização). O desfecho primário composto por AVC, embolia sistêmica, infarto ou morte cardiovascular aconteceu em 0,51% no grupo da rivaroxabana comparado a 1,02% no grupo da varfarina

(RR 0,5; IC95%: 0,15-1,73). A incidência de sangramento maior foi de 0,6% e 0,8% no grupo rivaroxabana e varfarina, respectivamente (RR 0,76; IC95%: 0,21-2,67). Entre os pacientes que realizaram a CV tardia, aqueles que receberam rivaroxabana conseguiram realizar a CV de forma mais precoce (média de 25 dias) quando comparados aos que receberam varfarina (média de 34 dias) ($p < 0,001$).²⁶

Estudo observacional recente avaliou a taxa de resolução de trombo no átrio ou apêndice atrial esquerdo em pacientes com FA ou flutter atrial após a utilização de seis semanas de rivaroxabana. A resolução do trombo, confirmada por ETE, foi observada em 41,5% dos pacientes, semelhante ao observado no registro retrospectivo CLOT-AF de 62,5% com a utilização da varfarina.²⁷

Para avaliar a eficácia e segurança da apixabana no cenário da CV, foi realizada uma análise *post hoc* do estudo ARISTOTLE que incluiu 201 pacientes.¹² Foram realizadas 743 CV em 540 pacientes (apixabana $n = 265$, varfarina $n = 275$). Após 30 dias de acompanhamento, não foram observados a ocorrência de nenhum AVC ou embolia sistêmica em ambos os grupos. A incidência de sangramento maior também foi semelhante entre os grupos (0,3% com apixabana e 0,2% com varfarina).²⁸

Em 2018 foi publicado o estudo EMANATE, um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto que comparou a eficácia e segurança da apixabana na dose de 5 mg duas vezes ao dia (reduzido para 2,5 mg duas vezes ao dia na presença de 2 de 3 critérios a saber: idade ≥ 80 anos, peso ≤ 60 Kg ou creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL) com a terapia padrão heparina/varfarina em pacientes submetidos CVE.²⁹ Era permitido, a critério do investigador, a realização da dose de ataque de 10 mg de apixabana, seguido de 5 mg duas vezes ao dia ($n = 342$) ou a realização de ETE ($n = 855$) antes da CVE. Foram incluídos 1500 pacientes. Do total, foram realizadas 1038 CVE, 300 cardioversões espontâneas e 168 pacientes não foram cardiovertidos. Ocorreram seis episódios de AVC ou embolia sistêmica no grupo heparina/varfarina (6/747) e nenhum no grupo apixabana (0/753) (RR 0; IC 95% 0-0,64; $p = 0,015$). Não houve diferença entre os grupos em relação a incidência de sangramento maior ou clinicamente relevante (14 eventos no grupo apixabana e 18 com a varfarina).

A prevalência de trombo atrial ou no apêndice atrial esquerdo nos 855 pacientes submetidos ao ETE foi de 7,1%. A taxa de resolução do trombo após 37 dias de anticoagulação foi semelhante entre os grupos (52% com apixabana e 55% com varfarina).²⁹

Para avaliar a eficácia e segurança da edoxabana contra a varfarina no cenário de CV, foi realizada uma análise *post hoc* do estudo ENGAGE-AF.²⁸ Durante o estudo, foram realizadas 832 CVE. No entanto, foram excluídas 200 CVE que aconteceram após três dias da última dose do anticoagulante. As doses de edoxabana de 60 e 30 mg uma vez ao dia foram comparadas à varfarina. Após 30 dias de acompanhamento, não foram observados AVC ou embolia sistêmica no grupo de 60 mg de edoxabana e no grupo da varfarina e dois eventos no grupo de 30 mg de edoxabana. Não foi observado nenhum episódio de sangramento maior nos três grupos.³⁰

Diante das limitações dessa análise retrospectiva *post hoc*, foi realizado o estudo ENSURE-AF,²⁹ um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto com adjudicação cega dos eventos

clínicos, que comparou a eficácia e segurança da edoxabana 60 mg uma vez ao dia (reduzido para 30 mg/dia na presença de um dos fatores a saber: clearance de creatinina 15-50 ml/min, peso ≤ 60 Kg ou uso concomitante de inibidor da glicoproteína P) contra a enoxaparina/varfarina no cenário da CVE. Entre março de 2014 e outubro de 2015 foram incluídos 2199 pacientes (edoxabana $n = 1095$, enoxaparina/varfarina $n = 1104$). O desfecho primário composto por AVC, embolia sistêmica, infarto ou morte cardiovascular ocorreu em cinco pacientes ($< 1\%$) no grupo edoxabana contra 11 pacientes (1%) no grupo enoxaparina/varfarina (OR 0,46; IC 95%: 0,12-1,43). A incidência de sangramento maior ou clinicamente relevante foi semelhante entre os grupos [1,5% edoxabana e 1% enoxaparina/varfarina (OR 1,48; IC95%: 0,64-3,55)].³¹

Em 2017 foi publicada uma metanálise que incluiu pacientes submetidos a CV das análises *post hoc* dos estudos RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE e ENGAGE-AF e os estudos randomizados X-Vert e ENSURE-AF.³² Foram incluídos 6148 pacientes que realizaram 6864 cardioversões. Não houve diferença entre os DOACs e a varfarina na incidência de AVC ou embolia sistêmica (RR 0,82; IC 95% 0,38-1,75) e na incidência de sangramentos maiores (RR 0,98; IC 95% 0,51-1,87). Uma análise secundária não demonstrou heterogeneidade significativa entre os seis estudos.³²

Na Tabela 1 podemos observar o resumo dos principais estudos comparativos entre DOACs e varfarina na cardioversão.

MANEJO DA CARDIOVERSÃO COM OS ANTICOAGULANTES ORAIS DE AÇÃO DIRETA

De acordo com as principais diretrizes, pacientes com FA com duração maior que 48 horas ou de tempo indeterminado que serão submetidos à CV necessitam de um mínimo de três semanas de anticoagulação adequada antes da cardioversão ou a realização de ETE para descartar a presença de trombo no átrio esquerdo.²⁻⁴ Após a cardioversão é mandatório a continuação da anticoagulação por pelo menos quatro semanas, independente do escore de CHA_2DS_2-VASc do paciente.²⁻⁴ Pacientes com CHA_2DS_2-VASc elevado (≥ 2 em homens e ≥ 3 em mulheres) devem receber anticoagulação de forma permanente, independentemente do sucesso da cardioversão.³³

Durante a cardioversão, podemos ter diferentes situações clínicas. Por exemplo, precisamos diferenciar os pacientes que já fazem uso prévio de um DOAC e necessitam de cardioversão daqueles com diagnóstico recente de FA e virgens de tratamento anticoagulante.³³

CARDIOVERSÃO EM PACIENTES EM USO DE PRÉVIO DE DOAC (≥ 3 SEMANAS)

Diversos estudos mencionados previamente nesse artigo^{23,25,26,28-31} sugerem a segurança da realização da cardioversão em pacientes em uso de pelo menos três semanas de anticoagulação com um DOAC sem a necessidade da utilização de ETE antes do procedimento. No entanto, como não é realizado nenhum exame laboratorial de rotina para avaliar a efetividade da anticoagulação, é fundamental avaliar a adesão do paciente ao DOAC nas últimas semanas e deixar

Tabela 1. Estudos comparando DOACs vs. Varfarina na Cardioversão.

Estudo	Desenho	Intervenção	Pacientes	CVE ¹	Eficácia DOAC ² vs. Varfarina	Sangramento Maior DOAC vs. Varfarina
Nagarakanti et al (2011) ²³	RE-LY, análise retrospectiva	Dabigatrana vs. Varfarina	1983 CV em 1270 pacientes	83.6%	AES ³ :0,3% vs. 0,6 (p=0,40)	0,6% vs. 0,6% (P = 0,99)
Piccini et al (2013) ²⁵	ROCKET AF, análise retrospectiva	Rivaroxabana vs. Varfarina	375 CV em 285 pacientes + 85 ablações	48,2%	AES ³ :1,9% vs. 1,9 (p>0,05)	18,8% vs. 13,0% (P = 0,58)
Cappato et al (2014) ²⁶	X-VerT, randomizado, prospectivo, aberto	Rivaroxabana vs. Varfarina	CV em 1504 pacientes	97,6%	AVC, AIT, IAM, morte CV: 0,51% vs. 1,02% (p>0,05)	0,61% vs. 0,80% (P > 0,05)
Flaker et al (2014) ²⁸	ARISTOTLE, análise retrospectiva	Apixabana vs. Varfarina	743 CV em 540 pacientes	desconhecido	AES ³ :0 vs. 0	0,3% vs. 0,2%
Plitt et al (2016) ³⁰	ENGAGE-AF, análise retrospectiva	Edoxabana vs. Varfarina	632 CV em 365	100%	AES ³ :0 vs. 0	Sem sangramentos
Goette et al (2016) ³¹	ENSURE-AF, randomizado, prospectivo, aberto	Edoxabana vs. Varfarina	CV 2022 pacientes	100%	AVC, AIT, IAM, morte cardíaca: 0,46% vs. 1,0% (p>0,05)	1% vs. 1% (P > 0,05)
Ezekowitz et al. (2018) ²⁹	EMANATE, randomizado, prospectivo, aberto	Apixabana vs. Varfarina	CV em 1504 pacientes	100%	AES ³ e morte:0 vs. 0,8% (p=0,015)	0,4% vs. 0,8% (p>0,05)

1. Cardioversão elétrica; 2. Anticoagulante Oral de Ação Direta; 3. Acidente Vascular Cerebral e Embolia Sistêmica. CV: Cardioversão; AVC: Acidente Vascular Cerebral; AIT: Ataque Isquêmico Transitório; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio.

registrado em prontuário. Caso o paciente seja não aderente ou se existe dúvida sobre a aderência é recomendado a realização do ETE antes da cardioversão, em especial naqueles pacientes com alto risco tromboembólico.³³ Na subanálise do estudo RE-LY, a taxa de trombo atrial nos pacientes submetidos ao ETE variou de 1,1-1,8%.²³ Estudos recentes demonstram que a taxa de trombo em átrio ou apêndice atrial esquerdo pode chegar a 3,6% mesmo na vigência de anticoagulação adequada.^{34,35}

CARDIOVERSÃO EM PACIENTES COM FA COM DURAÇÃO MAIOR QUE 48 HORAS SEM ANTICOAGULAÇÃO

Os ensaios clínicos X-VerT,²⁶ ENSURE-AF³¹ e EMANATE²⁹ que avaliaram a rivaroxabana, edoxabana e apixabana, respectivamente, forneceram dados clínicos robustos da eficácia e segurança dos DOACs no cenário de CVE em pacientes virgens de tratamento anticoagulante. Nessa situação, duas estratégias são possíveis: cardioversão precoce com a utilização de ETE ou a cardioversão tardia após três-oito semanas de anticoagulação adequada. No geral, não houve diferença estatisticamente significativa em relação a eficácia e segurança dos DOACs comparado à varfarina em nenhuma das estratégias (cardioversão precoce ou tardia). No entanto, é importante ressaltar que nenhum dos estudos teve poder estatístico para avaliar criteriosamente a não-inferioridade dos DOACs em relação a varfarina tanto para os desfechos de eficácia como de segurança.^{29,31}

Na estratégia da cardioversão precoce, pode-se administrar a dose do DOAC pelo menos quatro horas antes do procedimento associada a realização do ETE para descartar a presença de trombo atrial esquerdo. A outra possibilidade, é administrar pelo menos três semanas de DOAC e realizar a cardioversão nos pacientes aderentes sem a necessidade de ETE (cardioversão tardia).³³

CARDIOVERSÃO EM PACIENTES COM FA COM DURAÇÃO MENOR QUE 48 HORAS SEM ANTICOAGULAÇÃO

Estudos observacionais sugerem menores taxas de eventos tromboembólicos em pacientes com FA aguda após cardioversão que receberam anticoagulação.^{36,37} A evidência para utilização de DOAC nesse cenário é muito escassa. No entanto, dado a consistência dos resultados dos estudos clínicos comprovando a eficácia e segurança dos DOACs em pacientes com FA com duração maior que 48 horas aliado a farmacocinética e farmacodinâmica semelhantes às heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina), pode-se considerar a administração de uma dose de DOAC quatro horas antes da cardioversão sem a necessidade do ETE. Entretanto, naqueles pacientes com alto risco tromboembólico ou se tem dúvida quanto a duração da FA deve-se considerar a realização do ETE ou utilizar no mínimo três semanas de anticoagulação antes do procedimento.³³

Em resumo, a descoberta dos DOACs e sua adoção na prática clínica representam uma nova era da anticoagulação, facilitando e aprimorando o tratamento de pacientes sob risco de eventos isquêmicos em diferentes cenários clínicos. Particularmente, os estudos que avaliaram a eficácia e segurança dos DOACs no contexto da cardioversão demonstraram taxas semelhantes de eventos tromboembólicos e sangramentos quando comparados à varfarina. Portanto, os DOACs apresentam uma alternativa atraente à varfarina com o potencial de reduzir o tempo necessário até a cardioversão.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente com a elaboração do manuscrito. ACB e RDL foram os principais contribuintes na redação do manuscrito. AP foi responsável pela revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2245–80.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962.
4. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 Supl. 2):1–22.
5. Xian Y, O'Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC, et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *Jama*. 2017;317(10):1057–67.
6. Alkhouli M, Alqahtani F, Aljohani S, Alvi M, Holmes DR. Burden of Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke in the United States. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(5):618–25.
7. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT2R2score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146(3):719–26.
8. Biria M, Batrash A, Piallarissetti J, Vacek J, Berenbom L, Lakkireddy D. Underutilization of Warfarin Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation - Fear or False Sense of Security! *J Atr Fibrillation*. 2008;1(3):119.
9. Nunes Filho ACB, Vianna FF, Braga VCSP. Novos anticoagulantes orais – parte I – Fibrilação atrial. *einstein: Educ Contin Saude*. 2011;9(4 Pt 2):209–11.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviotti SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104.
14. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–62.
15. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(4):307–14.
16. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825–33.
17. van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingman JH, Kamp O, Kingma T, et al. A Comparison Of Rate Control And Rhythm Control In Patients With Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834–40.
18. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol*. 1998;82(12):1545–7, A8.
19. Airaksinen KE, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancarfi F, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: The FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1187–92.
20. Itäinen S, Lehto M, Vasankari T, Mustonen P, Kotamäki M, Numminen A, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients undergoing elective cardioversion. *Europace*. 2018;20(4):565–8.
21. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: A comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731–8.
22. Femia G, Fetahovic T, Shetty P, Lee A. Novel Oral Anticoagulants in Direct Current Cardioversion for Atrial Fibrillation. *Hear Lung Circ*. 2018;27(7):798-803.
23. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123(2):131–6.
24. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Hansen ML, Schjerning AM, Olesen JB, Staerk L, et al. Cardioversion and Risk of Adverse Events with Dabigatran versus Warfarin—A Nationwide Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141377.
25. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1998–2006.
26. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346–55.
27. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126–34.
28. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1082–7.
29. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2959-71.
30. Pliatt A, Ezekowitz MD, De Caterina R, Nordio F, Peterson N, Giugliano RP, et al. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol*. 2016;39(6):345–6.
31. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin—warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995–2003.
32. Renda G, Ricci F, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Cardioversion in Atrial Fibrillation: An Updated Meta-analysis. *Am J Med*. 2017;130(4):457–61.
33. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.
34. Schaeffer B, Rüden L, Salzbrunn T, Pinnschmidt HO, Akbulak RÖ, Moser JM, et al. Incidence of intracardiac thrombus formation prior to electrical cardioversion in respect to the mode of oral anticoagulation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(4):537–47.
35. Bertaglia E, Anselmino M, Zorzi A, Russo V, Toso E, Peruzza F, et al. NOACs and atrial fibrillation: Incidence and predictors of left atrial thrombus in the real world. *Int J Cardiol*. 2017;249:179–83.
36. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*. 2015;17(1):18–23.
37. Grönberg T, Hartikainen JEK, Nuotio I, Biancarfi F, Ylitalo A, Airaksinen KE. Anticoagulation, CHA2DS2VASc Score, and Thromboembolic Risk of Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation (from the FinCV Study). *Am J Cardiol*. 2016;117(8):1294–8.