UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

MARCEL DE PAULA PEREIRA

Análise de custo-efetividade entre duas estratégias de anticoagulação (varfarina versus rivaroxabana) em fibrilação atrial nova no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio: estudo TASK-POAF

São Paulo

2024

MARCEL DE PAULA PEREIRA

Análise de custo-efetividade entre duas estratégias de anticoagulação (varfarina versus rivaroxabana) em fibrilação atrial nova no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio: estudo TASK-POAF

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Gomes Lima

São Paulo
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Marcel de Paula

Análise de custo-efetividade entre duas estratégias de anticoagulação (varfarina versus rivaroxabana) em fibrilação atrial nova no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio : estudo TASK-POAF / Marcel de Paula Pereira; Eduardo Gomes Lima, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Fibrilação atrial 2. Complicações pós-operatórias 3. Rivaroxabana 4. Anticoagulação 5. Revascularização miocárdica 6. Custo-efetividade I. Lima, Eduardo Gomes, orient. II. Título

USP/FM/DBD-151/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: Marcel de Paula Pereira

Título: Análise de custo-efetividade entre duas estratégias de anticoagulação (varfarina versus rivaroxabana) em fibrilação atrial nova no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio – Estudo TASK-POAF

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Gomes Lima
Instituição: _____Assinatura:_____

Prof. Dr._____Instituição:_____
Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____Instituição:_____
Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____Instituição:_____
Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____Instituição:_____
Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____Instituição:_____
Julgamento:_____Assinatura:_____

DEDICATÓRIA

Agradeço a Deus e aos espíritos amigos por me guiarem durante toda a minha vida e por me auxiliarem nos desafios do dia a dia.

À minha amada esposa, Pâmela, que sempre apoiou os meus projetos, assim como teve muita paciência e solidariedade nos momentos de tensão e aflição. E à nossa filha Giovana que tanto amo e que me dá forças para continuar todos os dias.

Aos meus pais Rubens e Marta que foram minha base e foram fundamentais para construção da minha educação, persona e carreira e por oferecerem toda a estrutura para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Ao meu irmão Matheus pelo companheirismo da vida e todos familiares que me apoiaram durante todo o processo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Eduardo Gomes Lima, que muito me ensinou desde a residência em cardiologia até a fase final da defesa de tese. Seu dinamismo e maestria foram fundamentais na minha jornada.

À toda Unidade de Aterosclerose do Incor por todo apoio desde o início do projeto, na coleta de dados, nos cafezinhos e no auxílio em todas as funções relacionadas ao doutorado. Em especial, ao professor Dr. Carlos Serrano e Fabio Pitta pelo apoio na construção do projeto e Simone, Monique e Paula por serem pontos de apoio em todos os momentos, incluindo na comunicação com os pacientes. Dedico também a todos os assistentes envolvidos na enfermaria e ambulatório na avaliação e seguimento dos pacientes.

Aos pacientes por confiarem no projeto, na instituição, na ciência e no meu trabalho.

Aos meus colegas e professores de faculdade que me incentivaram à busca do conhecimento através de metodologia ativa (PBL), assim como todos os meus colegas de residência, fellows e assistentes do Incor e HCFMUSP, com os quais aprendi bastante durante toda a minha jornada dentro do complexo Incor / HC.

RESUMO

Pereira MP. Análise de custo-efetividade entre duas estratégias de anticoagulação (varfarina versus rivaroxabana) em fibrilação atrial nova no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio. Estudo TASK -POAF [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: Fibrilação atrial nova no pós-operatório é a complicação clínica mais comum após cirurgias de revascularização do miocárdio. Está associada com aumento do risco de acidente vascular encefálico (AVC) e morte, assim como aumenta o tempo de internação hospitalar e custos. Apesar destes dados, nenhum estudo randomizado avaliou anticoagulantes neste cenário. **Métodos:** Estudo unicêntrico, randomizado, prospectivo e aberto. O estudo foi realizado no Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Pacientes que apresentaram fibrilação atrial nova no pós-operatório foram randomizados para varfarina associado a ponte com enoxaparina ou rivaroxabana. O desfecho primário foi a custo-efetividade avaliada pela qualidade de vida ajustada por anos de vida (QALY), utilizando o questionário SF-6D. O desfecho secundário foi o composto de morte, AVC, infarto agudo do miocárdio, embolização sistêmica, infecções, sangramento, reinternações e reintervenção cirúrgica. O desfecho de segurança avaliou qualquer sangramento utilizado o escore da sociedade internacional de trombose e hemostasia (ISTH). O período de seguimento foi de 30 dias após a alta hospitalar. **Resultados:** Foram analisados 324 pacientes e 53 foram randomizados. A mediana de custo-efetividade foi de R$ 7116,20 no grupo varfarina e R$ 2934,40 no grupo rivaroxabana (p=0,002). A mediana de custos foi menor no grupo rivaroxabana, R$ 2251,35 versus R$ 4736,90 (p < 0,001). O desfecho secundário foi semelhante em ambos os grupos, sendo 44,4% no grupo varfarina e 38,5% no grupo rivaroxabana (p = 0,65). Sangramento aconteceu em 25,9% no grupo varfarina e 11,5% no grupo rivaroxabana (p = 0,18). **Conclusão:** A estratégia de anticoagulação com rivaroxabana foi mais custo-efetiva quando comprada com a estratégia de anticoagulação com varfarina associado a ponte com enoxaparina em pacientes com fibrilação atrial nova no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.

Palavras-chave: Fibrilação atrial. Complicações pós-operatórias. Rivaroxabana. Anticoagulação. Revascularização miocárdica. Custo-efetividade.

ABSTRACT

Pereira MP. Cost-effectiveness analysis between two anticoagulation strategies (warfarin versus rivaroxaban) in postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass. TASK-POAF trial. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

Introduction: Postoperative atrial fibrillation (POAF) is the most common clinical complication after coronary artery bypass graft surgery (CABG). It is associated with a high risk of both stroke and death and increases the length of hospital stay and costs. Despite these data, no randomized study has evaluated anticoagulants in POAF. **Methodology:** A single-center, randomized, prospective, and open-label study. The trial was conducted in Heart Institute at University of São Paulo. Patients who developed POAF were randomized to anticoagulation with warfarin plus enoxaparin bridging or rivaroxaban. The primary objective was the cost-effectiveness evaluated by QALY, using the SF-6D questionnaire. The secondary endpoint was the combination of death, stroke, myocardial infarction, thromboembolic events, infections, bleeding, readmissions, and surgical reinterventions. The safety endpoint was any bleeding using the ISTH score. Follow-up period was 30 days after hospital discharge. **Results:** We analyzed 324 patients and 53 patients were randomized. The median cost-effectiveness was R$ 7116,20 in the warfarin group versus R$ 2934,40 in the rivaroxaban group ($p = 0.002$). The median cost was lower in the rivaroxaban group, R$ 2251,35 versus R$ 4736,90 ($p < 0.001$). The secondary outcome was similar in both groups, 44.4% in warfarin group versus 38.5% in rivaroxaban group ($p = 0.65$). Bleeding occurs in 25.9% in warfarin group versus 11.5% in rivaroxaban group ($p = 0.18$). **Conclusion:** Rivaroxaban was more cost-effective when compared to warfarin associated with enoxaparin bridging in POAF after isolated CABG.

Keywords: Atrial fibrillation. Postoperative complications. Rivaroxaban. Anticoagulation. Myocardial revascularization. Cost-effectiveness

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gráfico esquemático exibindo os braços terapêuticos do presente estudo e os momentos de intervenção 28

Figura 2 - Gráfico de fluxo de seleção e seguimento dos pacientes 42

Figura 3 - Análise de custo-efetividade entre as estratégias de anticoagulação..... 48

Figura 4 - Análise de custo-minimização entre as estratégias de anticoagulação..... 48

Figura 5 - Gráfico de custos desmembrados com análise de microcustos..... 49

Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa do desfecho secundário 51

Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de desfecho de infecção..... 52

Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de desfecho de qualquer sangramento..... 52

Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de desfecho de reinternação..... 53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Custos de acordo com a saúde suplementar 35

Tabela 2 - Comorbidades, uso de medicamentos e exames relevantes prévios à randomização dos pacientes 44

Tabela 3 - Características intraoperatórias e da fibrilação/flutter atrial novo .. 45

Tabela 4 - Dados referentes à prescrição de anticoagulação 46

Tabela 5 - Dados referentes aos custos desmembrados, SF-6D e QALY de ambos os grupos 49

Tabela 6 - Desfecho secundário..... 51

Tabela 7 - Classificação de sangramento de acordo com o escore ISTH 53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Aspirina
ACC	Antagonista dos canais de cálcio
AVC	Acidente vascular cerebral
BBloq	Betabloqueadores
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina II
CEC	Circulação extracorpórea
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doenças cardiovasculares
DOACs	Anticoagulantes de ação direta
FA	Fibrilação / flutter atrial
FAPO	Fibrilação / flutter atrial nova pós-operatório
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
INCOR	Instituto do Coração
INR	*International normalized ratio*
ISTH	*International Society on Thrombosis and Haemostasis*
PCR	Proteina C reativa
QALY	*Quality-adjusted life-years*
SCA	Síndrome coronariana aguda

SCC	Síndrome coronariana crônica
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TP	Tempo de protrombina
UTI	Unidade de terapia intensiva
VAC	Instalação de curativo a vácuo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16

1.1 Definição e fisiopatologia da FAPO 16

1.2 Prevenção da FAPO 18

1.3 Riscos associados à FAPO 19

1.4 Uso de anticoagulantes em FAPO 21

2 OBJETIVO 25

3 MÉTODOS 27

3.1 Desenho do estudo 27

3.2 Seleção dos participantes 28

3.3 Critérios de inclusão 28

3.4 Critérios de exclusão 29

3.5 Desfechos clínicos considerados 29

3.6 Revascularização do miocárdio 30

3.7 Fibrilação / Flutter atrial novo 31

3.8 Tratamento da doença arterial coronariana 31

3.9 Intervenções terapêuticas / terapia anticoagulante 33

3.10 Seguimento dos pacientes 34

3.11 Custos 35

3.12 Qualidade de vida relacionado à saúde 36

3.13 Custo-efetividade 37

3.14 Analise de custo-minimização 37

3.15 Definição dos desfechos secundários 37

3.16 Cálculo amostral 38

3.17 Análise estatística 40

4 RESULTADOS 42

4.1 Seleção e seguimento dos pacientes 42

4.2 Comorbidades, uso de medicamentos e exames relevantes prévios à randomização dos pacientes 43

4.3 Características intraoperatórias e da fibrilação/flutter atrial novo 45

4.4 Resultados referentes à prescrição de anticoagulação 46

4.5 Desfecho primário 47

4.6 Desfecho secundário e exploratório 50
5 DISCUSSÃO 55
6 CONCLUSÃO 61
REFERÊNCIAS 63
ANEXOS 72
Anexo 1 - Questionário SF-6D 72
Anexo 2 - Equivalência entre pontuação no questionário SF-6D e QALY 75
Anexo 3 - Classificação conforme ISTH – Adaptado de Rodeghiero et al.[59] 76

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição e fisiopatologia da FAPO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no mundo, com incremento de morte em dados norte-americanos a partir do ano de 2010. Dentre elas, destaca-se a doença arterial coronariana (DAC) como principal causa de morte, correspondendo a 40% das causas de óbitos entre as mortes por DCV[1,2]. O tratamento da DAC inclui múltiplas estratégias, como mudanças no estilo de vida, uso contínuo de medicações e em certas ocasiões são necessárias estratégias de revascularização coronariana, como por exemplo a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

A fibrilação atrial / flutter atrial (FA) é uma complicação reconhecida de pacientes submetidos às intervenções de revascularização cirúrgica com prevalência de 15-40% e é considerada a complicação clínica mais comum relacionada a este procedimento e ao mesmo tempo é considerada como a principal causa secundária de FA[2-6]. A fibrilação / flutter atrial nova pós-operatória (FAPO) apresenta diversas definições. Definição bastante utilizada é a da diretriz americana de manejo perioperatório de FAPO[7], a qual define FAPO como FA com duração maior que 30 segundos. FAPO clinicamente significativa é a FA: (a) que necessita de intervenção medicamentosa ou via cardioversão elétrica para controle de ritmo e/ou frequência cardíaca ou (b) FA com necessidade de anticoagulação ou (c) FA que aumenta o tempo de internação.

O pico de incidência acontece entre o 2º e 4º dia pós-operatório com episódios de recorrência ao longo da internação e após a alta hospitalar. A patogênese envolve diversos mecanismos[6-10]. O primeiro mecanismo envolvido se refere a substratos preexistentes do paciente, os quais favorecem e/ou aumentam a chance do surgimento da arritmia. Estes substratos são: remodelamento atrial prévio, aumento do tamanho ou volume do átrio, idade avançada, principalmente maior que 70 anos, sexo masculino, insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (ICFER), doenças pulmonares crônicas, diabetes e obesidade. O segundo mecanismo envolvido se refere a eventos intraoperatórios, como injuria atrial secundária à manipulação atrial pela canulação ou atriotomia durante o ato cirúrgico, com consequente alteração no sistema de condução favorecendo reentradas, taquiarritmias supraventriculares e FA. O tempo de isquemia miocárdica, o tempo de circulação extracorpórea (CEC) e o tempo de anoxia também estão relacionados ao surgimento de FAPO. Além disso, a ocorrência de pericardite estéril pela inflamação local também está relacionada com o surgimento de arritmias atriais no pós-operatório. O terceiro mecanismo está relacionado com os fatores pós-operatórios. A presença de estresse catecolaminérgico, com vasoplegia aumentada e o uso de drogas vasoativas favorecem o aparecimento de FAPO por aumento da excitabilidade e automaticidade atrial. Outras complicações pós-operatórias como aumento de sangramento, infecções, dor, distúrbios hidroeletrolíticos, ventilação mecânica prolongada e disfunção ventricular pós-operatória também favorecem o surgimento da arritmia. Marcadores inflamatórios como leucocitose e proteica C reativa (PCR) costumam também ter pico entre 2º e 4º dia pós-operatório e a inflamação pericárdica no pós-operatório com consequente ativação da cascata

da coagulação e aumento do estresse oxidativo local, tem sido considerada como outro fator fundamental para ocorrência de FAPO, tal como a presença de derrame ou sangramento intrapericárdico.

1.2 Prevenção da FAPO

A importância do uso de medicações para redução de FAPO se deve ao fato das inúmeras complicações relacionadas à esta arritmia. Medicamentos da classe dos betabloqueadores (Bbloq) são a terapia padrão para prevenção de FAPO, com diminuição relevante da incidência desta arritmia, sem mudanças em desfechos clínicos[11]. Apresenta ampla indicação de uso em diretrizes[3,4,6]. Entretanto, muitas vezes esta medicação é suspensa no pós-operatório imediato, visto necessidade de vasopressores, risco de bradicardia ou demais complicações. Outra medicação com bastante evidência de uso profilático pré-operatório é a amiodarona. Metanálise prévia[12] também demonstrou benefício do uso dessa medicação em redução de FAPO, por diversos mecanismos, como redução de atividades ectópicas atriais e reentradas e também apresenta ampla indicação de uso em diretrizes[3,4,6]. Outras medicações antiarrítmicas têm uso limitado como profilaxia de FAPO, assim como há dados controversos quanto ao uso de sulfato de magnésio, colchicina, corticoides e estatinas na prevenção de FAPO[3,4].

O uso de *overdrive atrial pacing* tem benefício na redução de FAPO[13]. Entretanto, o seu uso na prática clínica é complexo por interferir no ritmo próprio do paciente, assim como manter o paciente dependente de marcapasso.

A realização de pericardiotomia posterior esquerda durante o ato cirúrgico permite a drenagem do pericárdio para o espaço pleural. Considerando o mecanismo fisiopatológico de inflamação pericárdica e acúmulo de marcadores inflamatórios no saco pericárdico no pós-operatório, considerou-se avaliar esta intervenção cirúrgica para redução de FAPO. Em estudo recente[14] com 420 pacientes randomizados, a realização de pericardiotomia posterior durante a cirurgia reduziu a incidência de FAPO em 56% quando comparado com a não intervenção.

Apesar de termos diversas estratégias para redução de FAPO, muitas vezes elas não são amplamente utilizadas e mesmo quando utilizadas, muitos pacientes desenvolvem tal arritmia no pós-operatório.

1.3 Riscos associados à FAPO

A presença de FAPO é reconhecida como risco independente de acidente vascular cerebral (AVC) e morte[15-19]. Registro multicêntrico prévio[20] com mais de 16 mil pacientes incluídos que realizaram CRM demonstrou presença de FAPO em 18% da população, sendo que no seguimento médio de 6 anos demonstrou aumento de mortalidade de 21% no grupo FAPO quando comparado com o grupo que não apresentou tal arritmia. Em metanálises[17,18] publicadas em 2015 e 2019, incluindo mais de 2 milhões de pacientes, houve associação de maior risco de AVC e mortalidade na avaliação de 30 dias e no seguimento de longo prazo desses pacientes. Goyal e colaboradores também demonstraram que em pacientes que desenvolveram FAPO, houve aumento da incidência de hospitalização por IC nova, em pacientes que não tinham história prévia de IC[21].

O estudo contemporâneo EXCEL[22] comparou as estratégias de revascularização percutânea versus cirúrgica em pacientes com lesões em tronco de coronária esquerda. Publicada subanálise dos pacientes que apresentaram fibrilação atrial nova no grupo cirúrgico. Resultados de analise multivariada mostraram que FAPO era o principal fator de risco independente para morte e AVC no seguimento de 3 anos[23]. Em metanálise[24] publicada em 2023 com avaliação de 57 estudos e mais de 246 mil pacientes, a presença de FAPO no pós-operatório de cirurgia cardíaca estava associada com diversas complicações no período perioperatório e no seguimento de longo prazo, como AVC, mortalidade, infarto agudo do miocárdio (IAM), disfunção renal, custos e também com a recorrência da arritmia no futuro.

A FA como complicador da CRM leva a aumento no tempo de internação, incluindo nas unidades de terapia intensiva (UTI), e gera aumento nos custos relacionados à internação. Estudo retrospectivo com mais de 49 mil pacientes que realizaram cirurgias cardíacas demonstrou que 19% desenvolveram FAPO. Nos pacientes que realizaram CRM, FAPO esteve associada ao aumento de mortalidade, AVC, tempo de internação em UTI em mais de 47 horas, custos de UTI em mais de US$ 2700,00 e custos de internação total em mais de US$ 7600,00[25]. Outro estudo[26] avaliou os custos estimados nos Estados Unidos da América com FAPO e suas sequelas, demonstrando custos de aproximadamente 1 bilhão de dólares anualmente.

1.4 Uso de anticoagulantes em FAPO

Pacientes com FA apresentam maior risco de eventos tromboembólicos e o uso de anticoagulantes deve ser prescrito em pacientes que apresentam risco elevado, definido pelo escore CHA_2DS_2- VASc ≥ 2 em homens e ≥ 3 em mulheres[3.4]. Na população geral, deve-se dar preferência para os anticoagulantes de ação direta (*DOACs*), dentre eles rivaroxabana, dabigatrana, apixabana e edoxabana. Estudos prévios[27-30] demonstraram melhor perfil de segurança no uso dessas medicações em relação à varfarina (inibidor do fator VII) na população geral com FA. Os *DOACs* são contraindicados em pacientes com próteses metálicas valvares e em pacientes com estenose mitral. Apesar de vasta evidência em pacientes com FA *lato sensu*, poucos dados existem sobre o uso de anticoagulantes no cenário de FAPO, principalmente em relação aos *DOACs*.

No cenário de FAPO, as recomendações atuais são de que estes pacientes recebam alta hospitalar com prescrição de anticoagulação[4,31,32] por pelo menos 4 semanas e o escore CHA_2DS_2-VASc deve ser levado em consideração, assim como o risco de sangramento. O uso da anticoagulação deve ser iniciada durante a internação e a ponte com enoxaparina ou heparina não fracionada é recomentada. Apesar das recomendações atuais, o uso de anticoagulantes neste cenário ainda é escasso. Alguns estudos retrospectivos publicaram que a taxa de prescrição de anticoagulação é baixa e predominantemente com varfarina, mesmo em publicações mais recentes quando os *DOACs* já eram amplamente utilizados em outros cenários[20,23,33-36]. Em análise retrospectiva antes da era dos *DOACs*, com pacientes avaliados de

1997 a 2007, demonstrou-se que a prescrição de varfarina era baixa, próximo a 20%[20]. Em análise de estudo mais contemporâneo[23], após a ampla utilização de *DOACs* em outros cenários, também se demonstrou baixa prescrição de anticoagulantes, sendo que a prescrição de varfarina foi de 10% e nenhum paciente fez uso de *DOACs*. Em outras duas análises de banco de dados com grande número de pacientes[33,34], a prescrição de qualquer classe de medicações anticoagulantes foi próxima a 25%.

Entretanto, apesar da baixa prescrição de anticoagulantes nesse cenário, é evidente que o número de prescrição das medicações anticoagulantes (varfarina e *DOACs*), tem aumentado, tanto no cenário pós CRM quanto em outras cirurgias cardíacas[35].

Vranckx e colaboradores[36] fizeram análise relevante do uso de anticoagulantes no pós-operatório de cirurgias cardíacas em 16 centros de 14 países diferentes. Foi demonstrado que a maioria dos pacientes (81,3%) que fizeram uso de varfarina fizeram ponte com enoxaparina ou heparina não-fracionada. Já em relação ao uso de *DOACs*, 25% dos centros nunca utilizaram esta classe medicamentosa neste cenário e 56,3% dos pacientes não realizaram ponte com anticoagulantes venosos ou subcutâneos. Este mesmo estudo demonstrou que o início da terapia anticoagulante era bastante variável em ambas as estratégias.

Estudo retrospectivo prévio[37] comparou *DOACs* versus varfarina em pacientes com FAPO, sendo que 72 pacientes receberam anticoagulantes (27 pacientes em uso de *DOACs*). Este estudo demonstrou que não houve diferença em relação a desfecho de sangramento e que houve diminuição de custos

próximo a 50% ao se utilizar à terapia com *DOACs* quando comparado à terapia com varfarina.

Assim, temos que, a despeito de FAPO ser entidade frequente na prática clínica e, sabidamente associada a pior prognóstico, ainda persiste como entidade subtratada em relação à terapia anticoagulante. A terapia mais prescrita até o momento e considerada padrão neste cenário é a varfarina, mesmo em estudos mais contemporâneos, dada a escassez na literatura de uso de *DOACs* nesse cenário, bem como de dúvidas acerca de possíveis benefícios dessa estratégia. Ademais, a prescrição da terapia anticoagulante é heterogênea, com diversas estratégias utilizadas, (a) tanto no momento de quando iniciar, (b) assim como qual melhor esquema terapêutico e (c) por quanto tempo manter. Finalmente, até o presente momento, nenhum estudo avaliou de forma prospectiva e randomizada o uso de anticoagulantes, incluindo *DOACs* neste cenário[35].

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

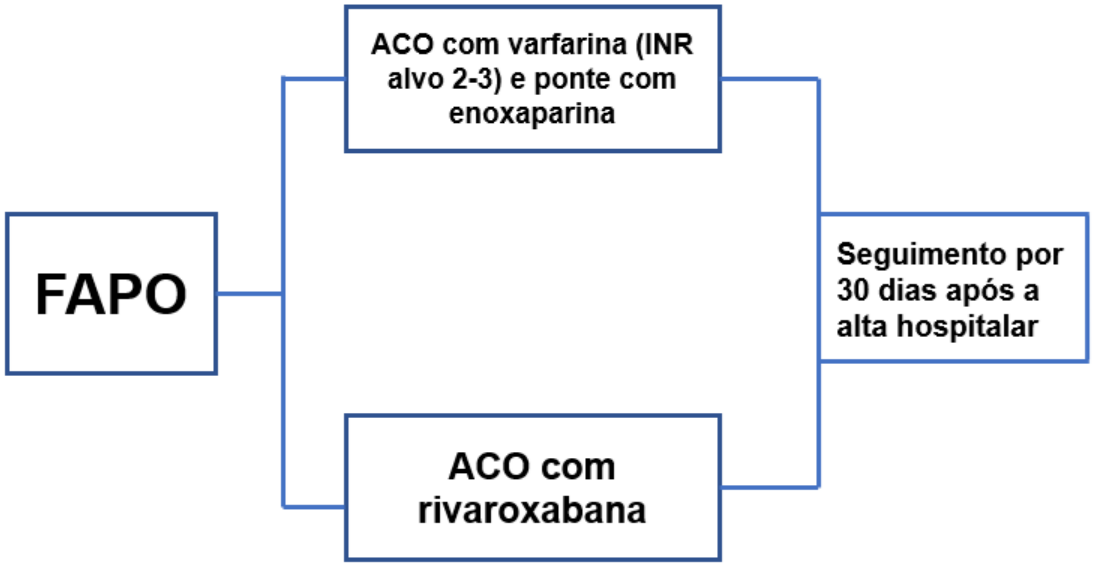
Comparar custo-efetividade entre ambas as estratégias de anticoagulação: varfarina associada a ponte com enoxaparina (grupo 1) versus rivaroxabana (grupo 2) em pacientes que apresentaram FAPO, durante o período de internação hospitalar com seguimento por 30 dias. Foi utilizado o questionário de qualidade de vida SF-6D e a partir dele feito o cálculo do *quality-adjusted life-years* (QALY) e, com os dados de custo e da QALY, realizou-se o cálculo de custo-efetividade.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo unicêntrico, prospectivo, aberto, intervencionista, controlado e randomizado. O estudo está registrado na plataforma clinicaltrials.gov com identificador NCT05300555. Foi realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo teve aprovação no comitê de ética e pesquisa do hospital. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Após randomização, o paciente incluído iniciava a terapia anticoagulante varfarina associada a ponte com enoxaparina (grupo 1) ou rivaroxabana (grupo 2) em até 24 horas. O seguimento foi de 30 dias após a alta hospitalar. O objetivo primário avaliou a custo-efetividade entre as terapias, conforme descrito na Figura 1.



ACO (anticoagulação)
FAPO (fibrilação/flutter atrial novo pós-operatório)
INR (*International normalized ratio)*

Figura 1 – Gráfico esquemático exibindo os braços terapêuticos do presente estudo e os momentos de intervenção

3.2 Seleção dos participantes

Os pacientes selecionados e randomizados foram aqueles que realizaram CRM e apresentaram FAPO. Pacientes incluídos tinham CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 em homens e ≥ 3 em mulheres. Após a randomização, iniciava-se a medicação anticoagulante em até 24 horas durante a internação hospitalar.

3.3 Critérios de inclusão

A) Paciente que apresentaram FAPO e preenchiam pelo menos um dos critérios abaixo:

- FAPO com duração maior que 12 horas **e/ou**

- FAPO com duração maior que 30 segundos com necessidade de intervenção para controle de ritmo ou frequência cardíaca **e/ou**
- 2 ou mais episódios paroxísticos de FAPO

B) Todos os indivíduos de ambos os sexos com idade maior que 18 anos.

3.4 Critérios de exclusão

- Incapacidade de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
- Contraindicação à terapia anticoagulante;
- Pacientes com FA / Flutter prévio;
- Disfunção renal com taxa de filtração glomerular (TFG) < 30ml/min/1,73m² ou em terapia dialítica;
- Cirurgia valvar concomitante;
- Gestação em curso.

3.5 Desfechos clínicos considerados

Desfecho primário: O desfecho primário considerado foi a custo-efetividade, avaliada pelo QALY, dos tratamentos em ambos os grupos terapêuticos (varfarina e rivaroxabana) no período de internação com seguimento por 30 dias após a alta hospitalar.

Desfecho secundário: O desfecho secundário foi considerado o desfecho composto dos seguintes eventos: (a) mortalidade; (b) acidente vascular cerebral; (c) infarto agudo do miocárdio; (d) reinternação; (e) embolização sistêmica; (f); reintervenção cirúrgica; (g) sangramento utilizando o escore da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH); (h) infecção;

Desfecho segurança: O desfecho considerado foi a avaliação de sangramento conforme escore de sangramento do ISTH.

3.6 Revascularização do miocárdio

O procedimento de revascularização cirúrgica do miocárdio foi realizado de modo eletivo ou no cenário após síndrome coronariana aguda (SCA), com ou sem o uso de circulação extracorpórea (CEC). As cirurgias foram realizadas por cirurgiões com ampla experiência e todos os procedimentos foram realizados no InCor. As técnicas cirúrgicas foram as convencionais. Realizou-se esternotomia mediana em todos os pacientes para exposição do coração. Utilizou-se o protocolo de heparina para as cirurgias e a protamina foi utilizada para reversão da anticoagulação nos pacientes submetidos à circulação extracorpórea. O protocolo anestésico foi o padrão. Para as cirurgias sem uso de CEC, foi usado o estabilizador Octopus® (Medtronic, Inc), cujas extremidades distais dos 2 braços de sucção foram colocadas no coração batendo em ambos os lados da artéria coronária alvo. As extremidades proximais foram fixadas na mesa de operação. Temperatura central não inferior a 35°C era mantida e caso necessário os pacientes eram aquecidos.

Houve padronização da CEC, com uso de oxigenador de membrana, de uma bomba de rolete e sem o uso de sucção de cardiotomia. Resfriava-se os pacientes rotineiramente até 34°C para operações com 3 enxertos e 32°C para 4 ou mais enxertos. Foi usada solução cardioplégica cristaloide gelada com administração anterógrada direto na raiz da aorta.

3.7 Fibrilação / Flutter atrial novo

Foram definidos como FAPO a presença de arritmia identificada no cenário pós-operatório, avaliada pelo monitor do paciente com duração maior que 30 segundos ou quando documentada por eletrocardiograma de 12 derivações. Foram consideradas àquelas arritmias que aconteciam enquanto paciente internado no período de até no máximo 7 dias após a cirurgia.

3.8 Tratamento da doença arterial coronariana

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento medicamentoso otimizado com uso de medicações necessárias para obtenção de valores adequados de pressão arterial, controle lipídico, controle de demais comorbidades e de sintomas, de acordo com as diretrizes e protocolos nacionais e internacionais e de acordo com as medicações disponíveis no sistema único de saúde (SUS). O arsenal terapêutico foi composto por medicamentos como aspirina (AAS), clopidogrel, inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRA), Bbloq, antagonistas dos canais de cálcio (ACC) e inibidores da hidroximetilglutaril-

coenzima A redutase (estatinas de alta potência). O objetivo da terapia foi a obtenção de alívio sintomático e atuação na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. Todos os fármacos, com exceção da rivaroxabana, foram fornecidas, através do SUS, pelo InCor de maneira gratuita conforme feito habitualmente com todos os pacientes do hospital. A rivaroxabana foi fornecida pelo departamento de aterosclerose do InCor, sem ônus aos pacientes.

Em relação ao uso de antiplaquetários administrados após randomização:

1) Para os pacientes que tiveram síndrome coronariana aguda (SCA) em tempo inferior a 12 meses da randomização ou que realizaram angioplastia eletiva em tempo inferior a 6 meses: o uso do antiplaquetário foi preferencialmente o clopidogrel 75mg por dia em monoterapia, exceto se contraindicações. Neste caso, foi utilizado AAS 100mg por dia. Além disso, o paciente usou a medicação anticoagulante do grupo em que foi randomizado.

2) Para os pacientes que tiveram síndrome coronariana aguda (SCA) em tempo superior a 12 meses, ou que realizaram angioplastia eletiva com tempo superior a 6 meses ou que realizaram a cirurgia em caráter eletivo: a medicação antiplaquetária foi suspensa, mantendo desta forma, a medicação anticoagulante do grupo em que o paciente foi randomizado.

As recomendações quanto ao uso de antitrombóticos (antiplaquetários e anticoagulantes) foram baseadas em diretrizes internacionais de FA ou DAC[3,4,38].

3.9 Intervenções terapêuticas / terapia anticoagulante

Após elegibilidade considerando os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram selecionados e randomizados em dois grupos terapêuticos (conforme Figura 1). Após randomização, a medicação anticoagulante foi iniciada em até 24 horas, enquanto paciente internado.

No grupo 1, os pacientes receberam anticoagulação com varfarina com alvo da *international normalized ratio* (INR) entre 2,0 e 3,0, associada a ponte de anticoagulação com enoxaparina na dose de 1mg/kg de 12/12 horas. O protocolo de prescrição de varfarina iniciava-se com 5mg por dia e caso paciente tivesse dificuldade em atingir nível terapêutico após 4 doses da medicação, era sugerido para a equipe clínica aumentar a dose para 7,5 ou 10mg/dia a depender do peso do paciente e INR do dia.

No grupo 2, os pacientes receberam anticoagulação com rivaroxabana. A dose de rivaroxabana foi de 15mg por dia nos pacientes com TFG entre 30 e 50ml/min/1,73m². Nos pacientes com TFG > 50ml/min/1,73m² a dose foi de 20mg por dia.

A randomização e, consequentemente, a medicação anticoagulante era realizada quando o paciente não estava mais na UTI e após retirada de drenos cirúrgicos e/ou fio de marcapasso e quando o paciente já não apresentava alto risco de sangramento relacionado à cirurgia.

A duração do tratamento anticoagulante foi de 30 dias após a alta hospitalar. Em relação à manutenção da medicação anticoagulante após este período, foi sugerido para a equipe assistente que caso o paciente apresentasse com evidência clínica, eletrocardiográfica ou no holter de FA ou se padrões

ecocardiográficos sugestivo de remodelamento ou aumento atrial, a medicação anticoagulante fosse mantida. Caso contrário, a medicação foi suspensa e o tratamento habitual para DAC mantido. Nos casos em que o paciente apresentou sangramento ou complicações relacionadas à terapia anticoagulante, a medicação foi suspensa baseando-se no risco-benefício de cada situação envolvida. Caso a medicação anticoagulante fosse suspensa em qualquer momento, o retorno de AAS era sugerido, mantendo-se o tratamento habitual para DAC.

3.10 Seguimento dos pacientes

Neste estudo, os pacientes incluídos foram seguidos regularmente com avaliação clínica rigorosa durante a internação hospitalar e em consulta pós-operatória de 30 dias após a alta. Os eventos clínicos foram considerados a partir da data de inclusão no estudo. No caso de pacientes em que a internação index foi prolongada e com duração maior que 30 dias após a randomização, o seguimento se encerrava neste momento e o questionário SF-6D era aplicado. Pacientes que tiveram alta hospitalar e tiveram novas internações no intervalo de tempo da primeira alta e do retorno ambulatorial de 30 dias, foram avaliados na reinternação hospitalar até a data do 30º dia de randomização, momento no qual se encerrava o seguimento.

3.11 Custos

Os custos hospitalares foram calculados de acordo com os valores da saúde suplementar cobrados no hospital do estudo. Já para o cálculo dos custos de medicamentos ambulatoriais foi utilizada a média de valores de venda das medicações em 3 farmácias na cidade de São Paulo. Todas as medicações anticoagulantes tiveram cálculos baseados em doses utilizadas. A análise de custos comparou os custos cumulativos de cada estratégia terapêutica ao longo do seguimento do paciente. Também foi realizada a análise de microcusteio por itens separadamente[39]. Os recursos analisados na internação index foram: (a) número de dias internados após randomização; (b) preço das medicações de intervenção. No caso de reinternações entre o período de alta hospitalar e o retorno ambulatorial, foram calculados os seguintes custos: (a) complicações relacionadas e uso de recursos relacionados a reinternação; (b) exames complementares realizados; (c) número de dias internados;

Na Tabela 1, destacam-se os custos relacionados.

Tabela 1 - Custos de acordo com a saúde suplementar

Item	Valor R$
Diária internação	507,50
Medicações	
Enoxaparina (dose)	104,52
Rivaroxabana (dose)	6,71
Varfarina (dose)	0,94
Exames laboratoriais por dia (reinternação)	58,92
Exames de imagem (reinternação)	
Tomografia com contraste	1695,03

continua

Tabela 1 - Custos de acordo com a saúde suplementar

Item	Valor R$
Tomografia sem contraste	1105,03
Ultrassom de tórax	64,69
Ultrassom de abdome	160,40
Ecocardiograma	279,38
Procedimentos (reinternação)	
Instalação de curativo a vácuo (VAC)	175,74
Toracocentese	285,06
Transfusão de concentrado de hemácias	927,49
Transfusão de plasma fresco congelado	1047,40

conclusão

3.12 Qualidade de vida relacionado à saúde

SF36 é um questionário genérico de qualidade de vida, formado por 36 questões. O questionário SF-6D, derivado do SF36, já foi validado no Brasil[40,41] e avalia os domínios físico e emocional, conforme anexo 1. O escore é composto por 6 perguntas com múltiplas alternativas em cada, sendo que o paciente marca apenas uma alternativa em cada pergunta. A melhor pontuação, ou seja, a "melhor qualidade de vida do paciente" corresponde a 6 pontos e a pior pontuação, ou seja, a "pior qualidade de vida" corresponde a 31 pontos.

O Anexo 2, demonstra de forma prática como se dá a equivalência da pontuação obtida no questionário SF-6D em QALY. O melhor status funcional (pontuação 6 no questionário SF-6D) equivale a QALY 1 e o pior status funcional (pontuação 31 no questionário SF-6D) equivale a QALY 0 (zero)[42].

Dessa forma, a partir da análise do SF-6D torna-se possível o cálculo do QALYs. QALYs são obtidos pela sobrevida do indivíduo no tempo analisado, multiplicado pela qualidade de vida, aferida por meio de questionários

específicos. Sua vantagem é de que fornece uma unidade comum de custo-efetividade de diferentes intervenções de saúde[43-45].

O questionário SF-6D foi aplicado ao fim do seguimento dos pacientes.

3.13 Custo-efetividade

Na análise de custo-efetividade, os custos são medidos em unidades monetárias e a efetividade em QALY. Os resultados são expressos por um quociente, em que o numerador é o custo e o denominador a efetividade, com o resultado em unidade monetária, conforme demonstrado abaixo:

$$\text{Custo efetividade} = \frac{\text{CUSTO}}{\text{QALY}}$$

3.14 Analise de custo-minimização

Análise de custo-minimização é realizada quando há forte evidência de efetividade equivalente entre as alternativas concorrentes, e apenas quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários[43].

3.15 Definição dos desfechos secundários

- Mortalidade: Morte por todas as causas;
- Acidente vascular cerebral: Déficit neurológico persistente por mais de 24 horas e evidência de alteração em exame de neuroimagem;

- Infarto agudo do miocárdio: Definido conforme a 4ª definição universal de infarto[46], em que há elevação da troponina acima do percentil 99 e pelo menos alguma outra condição dentre: sintomas sugestivos de angina ou isquemia miocárdica evidenciada por alteração de eletrocardiograma compatível com isquemia ou exame de imagem demonstrando alteração segmentar compatível ou exame anatômico demonstrando trombose coronariana;
- Reinternação: Reinternação hospitalar que ocorreu entre a alta hospitalar e o retorno ambulatorial de 30 dias;
- Embolização sistêmica: Evidência de alteração em exame de imagem compatível com evento embólico;
- Reintervenção cirúrgica: Foi considerada realização de nova cirurgia por complicações cardiovasculares;
- Infecção: Foi considerada qualquer infecção, incluindo infecções relacionadas ao sítio cirúrgico (ferida operatória), assim como infecções relacionados à assistência (pneumonia, infecção urinária, covid-19, dentre outras);
- Sangramento: Qualquer sangramento utilizando o escore ISTH. O anexo 3 demonstra os critérios de sangramento e suas respectivas classificações.

3.16 Cálculo amostral

Por tratar-se de estudo pioneiro direcionado à comparação de custo-efetividade entre estratégias de anticoagulação com varfarina e rivaroxabana em

curto prazo, há poucos dados publicados com desenho semelhante, sendo boa parte das análises de custo ou custo-efetividade direcionadas para a população portadora de FA *lato sensu* e/ou direcionados para seguimento de longo prazo[47-51]. Em estudo retrospectivo comparando desfechos clínicos e custos entre duas estratégias de anticoagulação em FAPO (*DOACs* versus varfarina) no período de 2013-2015, Anderson e colaboradores[37] demonstraram redução de cerca de 51% nos custos hospitalares em 30 dias na estratégia utilizando *DOACs* comparada à estratégia convencional utilizando varfarina e controle de INR periódico. Assumindo-se uma redução de 50% nos custos hospitalares em 30 dias, conforme essa análise retrospectiva, estimamos que uma população de 24 pacientes seria necessária para um alfa de 0,05 e um poder de 95%. Entendendo, possíveis variações dessa magnitude de redução de custos em nossa realidade, bem como assumindo uma taxa habitual de perda de pacientes, entendemos que 50 pacientes seriam necessários para a presente análise. Tal número de pacientes demonstraria com poder de 95% e alfa de 0,05 uma redução de 35% de custos associada a estratégia com uso de rivaroxabana. Considerando-se que não há dados na literatura de custo-efetividade entre *DOACs* versus varfarina no cenário de FAPO no curto prazo, e que dados prévios na FA *lato sensu* mostraram efetividade semelhante entre a estratégia de varfarina versus rivaroxabana[52,53] no seguimento de longo prazo, assumimos, para fins do cálculo amostral, que a efetividade seja a mesma no período de 30 dias.

3.17 Análise estatística

A avaliação da distribuição das variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios padrões ou medianas e intervalos interquartis. As variáveis qualitativas foram expressas como frequências absolutas e relativas.

A comparação das médias das variáveis quantitativas foi realizada utilizando-se o teste t de Student. Quando a normalidade foi rejeitada, foi utilizado o método de Mann-Whitney. A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi realizada utilizando-se o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

As taxas de eventos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre os grupos utilizando-se o teste do log-rank e análises de regressão logística e método de Cox para estabelecimento do risco para ocorrência de eventos entre os grupos.

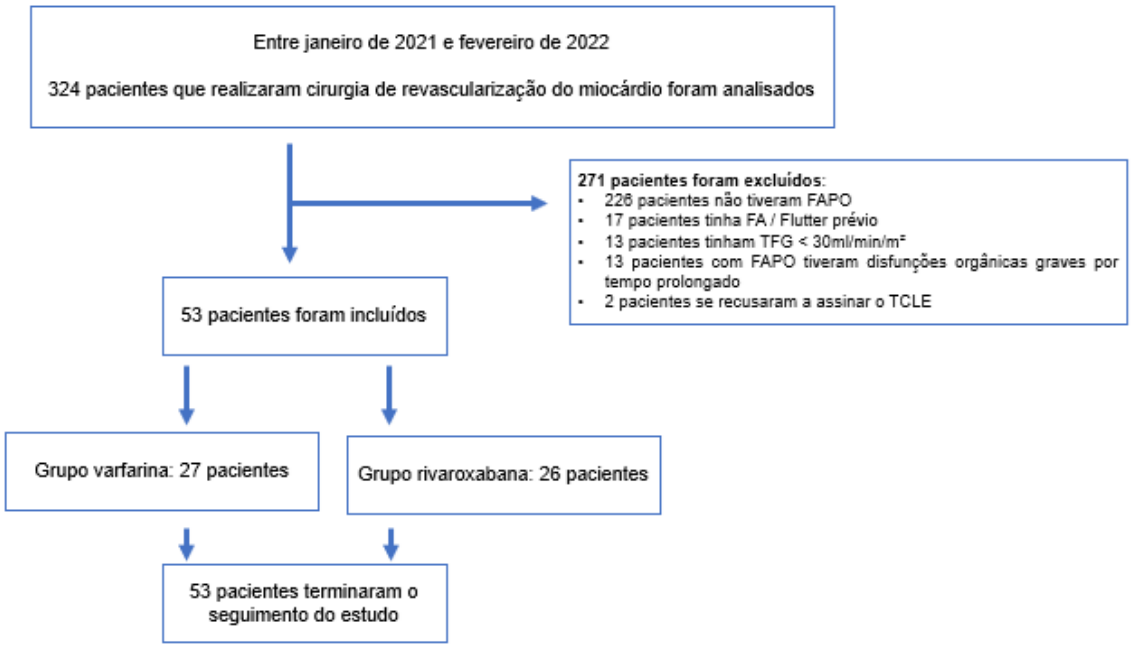
Na análise estatística foi utilizado software SPSS versão 21.0 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Seleção e seguimento dos pacientes

No período compreendido entre janeiro de 2021 e fevereiro de 2022 foram avaliados 324 pacientes que realizaram cirurgia de revascularização miocárdica. Dessa amostra, foram incluídos e randomizados 53 pacientes que preenchiam todos os critérios de inclusão e não tinham critérios de exclusão. Todos os pacientes foram seguidos até o término do estudo e realizaram o questionário SF-6D. A Figura 2 demonstra o gráfico de fluxo da seleção de pacientes.



FA (Fibrilação atrial)
FAPO (Fibrilação / flutter atrial novo pós-operatório)
TCLE (Termo de consentimento livre e esclarecido)
TFG (Taxa de filtração glomerular)

Figura 2 - Gráfico de fluxo de seleção e seguimento dos pacientes

4.2 Comorbidades, uso de medicamentos e exames relevantes prévios à randomização dos pacientes

As características basais dos pacientes estão demonstradas na Tabela 2. A média de idade dos pacientes foi de aproximadamente 66 anos em ambos os grupos. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, correspondendo a 73,5% da população (85,2% no grupo varfarina e 61,5% no grupo rivaroxabana, p = 0,051). A presença de diabetes foi de 54,7% na amostra, sendo 44,4% no grupo varfarina (grupo 1) e 65,4% no grupo rivaroxabana (grupo 2), p = 0,12. A média da taxa de filtração glomerular foi de aproximadamente 69ml/min/1,73m² em ambos os grupos. O tamanho atrial médio foi de 42mm e a média da função ventricular era preservada em ambos os grupos. O uso de medicações prévias era semelhante nos dois grupos e a taxa de uso de AAS e estatina foi de 100% da população do estudo. A cirurgia no cenário de síndrome coronariana crônica (SCC), ou seja, cirurgia de forma eletiva, predominou. Cirurgia em contexto de síndrome coronariana aguda (SCA) ocorreu em 33,3% no grupo varfarina e 34,5% no grupo rivaroxabana.

O escore CHA_2DS_2-VASc médio era semelhante em ambos os grupos, sendo 3,85 no grupo varfarina e 3,88 no grupo rivaroxabana. O escore HAS-BLED teve mediana de 1 em ambos os grupos.

Tabela 2 - Comorbidades, uso de medicamentos e exames relevantes prévios à randomização dos pacientes

Dados basais	**Varfarina (N = 27)**	**Rivaroxabana (N = 26)**	**Valor de P**
Sexo	Masculino = 85,2% Feminino = 14,8%	Masculino = 61,5% Feminino = 38,5%	P = 0,051
Idade (DP)	67 ± 7	65 ± 7	P = 0,85
Hipertensão	92,6%	92,3%	P = 0,96
Diabetes	44,4%	65,4%	P = 0,12
Dislipidemia	100%	100%	P = 1,0
Doença arterial obstrutiva periférica	3,7%	7,7%	P = 0,53
Doença pulmonar obstrutiva crônica	0%	0%	P = 1,0
Acidente vascular cerebral prévio	14,8%	7,7%	P = 0,41
Tabagista	33,3%	23,1%	P = 0,40
Taxa de filtração glomerular em ml/min/1,73m² (DP)	68,8 ± 24,2	70,5 ± 28	P = 0,81
Escores			
CHA_2DS_2-VASc (DP)	3,85 ± 1,35	3,88 ± 1,45	P = 0,96
Has-bled (IQR)	1 (1 - 2)	1 (1 – 1)	P = 0,02
Ecocardiograma			
Tamanho átrio esquerdo em mm (DP)	42 ± 7	42 ± 7	P = 0,95
Volume átrio esquerdo em ml/m² (DP)	38 ± 9	40 ± 12	P = 0,68
Fração de ejeção em % (DP)	53 ± 12%	58 ± 10%	P = 0,10
Medicações de uso prévio			
Inibidores SGLT2	3,7%	3,8%	P = 0,97
Agonista GLP1	0%	0%	P = 1,0
Insulina	7,4%	38,5%	P = 0,07
Metformina	44,4%	65,4%	P = 0,12
Amiodarona	0%	3,8%	P = 0,30
Betabloqueador	85,2%	57,7%	P = 0,02
Inibidor P2Y12	29,6%	38,5%	P = 0,49
AAS	100%	100%	P = 1,0
Diurético tiazídico	14,8%	34,6%	P = 0,09
Estatina	100%	100%	P = 1,0
IECA/BRA	74,1%	76,9%	P = 0,81
Contexto cirúrgico			
SCC	66,7%	65,5%	
SCASSST	14,8%	23,0%	P = 0,62
SCACSST	18,5%	11,5%	

BRA (bloqueador do receptor da angiotensina II)
DP (desvio-padrão)
IECA (inibidor da enzima conversora da angiotensina)
IQR (intervalo interquartil)
ISGLT2 (Inibidor da sodium glucose linked transporter)
GLP1 (glucagon-like peptide-1)
SCASSST (síndrome coronariana aguda sem supra de ST)
SCACSST (síndrome coronariana aguda com supra de ST)
SCC (síndrome coronariana crônica)

4.3 Características intraoperatórias e da fibrilação/flutter atrial novo

A maioria dos pacientes realizaram cirurgia com circulação extracorpórea (CEC) e o tempo de CEC e anoxia foram semelhantes em ambos os grupos. Um paciente não fez uso de enxerto da artéria torácica interna esquerda e o número de enxertos venosos ocorreu em aproximadamente 80% dos pacientes, sendo que a maioria dos pacientes receberam 2 enxertos venosos, 59,3% no grupo varfarina e 50% no grupo rivaroxabana (p = 0,57). O pico de incidência de FAPO aconteceu entre o 2º e 3º dia pós-operatório e a mediana de duração foi de 14 horas no grupo varfarina e 26 horas no grupo rivaroxabana (p = 0,17). A conduta de controle de ritmo com amiodarona predominou nos pacientes incluídos. A Tabela 3 demonstra os dados acima descritos.

Tabela 3 - Características intraoperatórias e da fibrilação/flutter atrial novo

Dados basais	**Varfarina (N = 27)**	**Rivaroxabana (N = 26)**	**Valor de P**
Cirurgia			
CEC	85,2%	80,8%	P = 0,66
Tempo de CEC em min (DP)	98 ± 28	99 ± 21	P = 0,89
Tempo de anoxia em min (DP)	82 ± 26	87 ± 21	P = 0,51
Enxerto arterial	Zero – 0% 1 – 100% 2 – 0%	Zero – 3,8% 1 – 92,3% 2 – 3,8%	P = 0,34
Enxerto venoso	Zero – 18,5% 1 – 18,5% 2 – 59,3% 3 – 3,7%	Zero – 19,2% 1 – 30,8% 2 – 50,0% 3 – 0%	P = 0,57
Dados FAPO			
Duração da FAPO em horas (IQR)	14 (4 – 44)	26 (9 – 72)	P = 0,17
Dia da incidência da FAPO (DP)	3,41 ± 2,0	2,62 ± 0,85	P = 0,17
Amiodarona na FAPO	100%	100%	P = 1,0
Cardioversão elétrica na FAPO	0%	0%	P = 1,0
Beta-bloqueador na FAPO	0%	0%	P = 1,0

CEC (circulação extracorpórea)
DP (desvio-padrão)
FAPO (fibrilação/flutter atrial novo pós-operatório)
IQR (intervalo interquartil)

4.4 Resultados referentes à prescrição de anticoagulação

A prescrição das medicações anticoagulantes teve mediana de início no 7º dia pós-operatório no grupo varfarina e no 8º dia no grupo rivaroxabana (p = 0,83). A mediana de dias internados após a randomização foi de 5 dias no grupo varfarina e 2 dias no grupo rivaroxabana (p = 0,01). A média de dias de uso de varfarina até chegar no INR alvo foi de 5,42 e a média de dias de uso de rivaroxabana durante a internação foi de 3,54 dias. A média de exames com INR no alvo após a alta hospitalar foi de 55,2%. A prescrição de antiplaquetários concomitante a terapia anticoagulante foi de 44,4% no grupo 1 e 30,8% no grupo 2 (p = 0,30). A Tabela 4 demonstra as informações acima.

Tabela 4 - Dados referentes à prescrição de anticoagulação

Dados basais	**Varfarina (N = 27)**	**Rivaroxabana (N = 26)**	**Valor de P**
Prescrição de anticoagulante			
Dia pós cirurgia de início de ACO (IQR)	7 (6 - 8)	8 (7 - 8)	P = 0,83
Dias internados após randomização (IQR)	5 (4 – 7)	2 (1 – 5)	P = 0,01
Dias de uso varfarina até INR alvo (DP)	5,42 ± 3,59	-	
Doses enoxaparina utilizadas na internação (DP)	9,81 ± 6,02	-	-
Dias de uso de rivaroxabana utilizadas na internação (DP)	-	3,54 ± 2,48	-
Quantidade de TP realizados após alta hospitalar (DP)	2,2 ± 0,93	-	-
Porcentagem de TP na meta terapêutica após alta hospitalar (DP)	55,2% ± 29,5	-	-
Antiplaquetários prescritos (DP)	44,5%	30,8%	P = 0,30

ACO (anticoagulação)
DP (desvio-padrão)
INR *(International normalized ratio*)
QR (intervalo interquartil)
TP (tempo de protrombina)

4.5 Desfecho primário

O desfecho primário demonstrou que a estratégia de anticoagulação com rivaroxabana (grupo 2) foi mais custo-efetiva quando comparada com o grupo varfarina (grupo 1). A mediana do grupo 1 foi de R$ 7116,20 e no grupo 2 foi de R$ 2934,40 (p = 0,002), conforme demonstrado na Figura 3. A análise de custo-minimização demonstrou redução de custos em R$ 2485,55, ou seja, em 52,4% ao se utilizar a estratégia de anticoagulação com rivaroxabana quando comparada com a estratégia de anticoagulação com varfarina associado a ponte com enoxaparina, visto que os custos tiveram mediana de R$ 4736,90 no grupo varfarina e R$ 2251,35 no grupo rivaroxabana, conforme Figura 4. O questionário de qualidade de vida SF-6D e consequente o QALY foi semelhante em ambos os grupos, conforme descrito na Tabela 5.

Ao se analisar os custos desmembrados (Tabela 5), observa-se que os principais fatores que levaram a maiores custos em ambos grupos foram os dias da internação index, o custo das medicações utilizadas e os custos relacionados com as diárias de internação das reinternações. Os custos referentes a exames gerais, exames laboratoriais e procedimentos foram poucos relevantes quando comparados ao montante total e não houve diferença estatística quando se compara ambos os grupos.

Ao se comparar os custos relacionados à prescrição das medicações em ambos os grupos, houve maior custo no grupo varfarina com mediana de R$ 841,80 versus mediana de R$ 221,30 no grupo rivaroxabana (p < 0,001). A mediana de tempo de internação após a randomização no grupo varfarina foi de 5 dias versus 2 dias no grupo rivaroxabana (p = 0,01), o que levou a maiores

custos relacionados à internação hospitalar no grupo varfarina. A Figura 5 mostra o gráfico comparativo do desmembramento de custos entre ambas as estratégias de anticoagulação em FAPO.

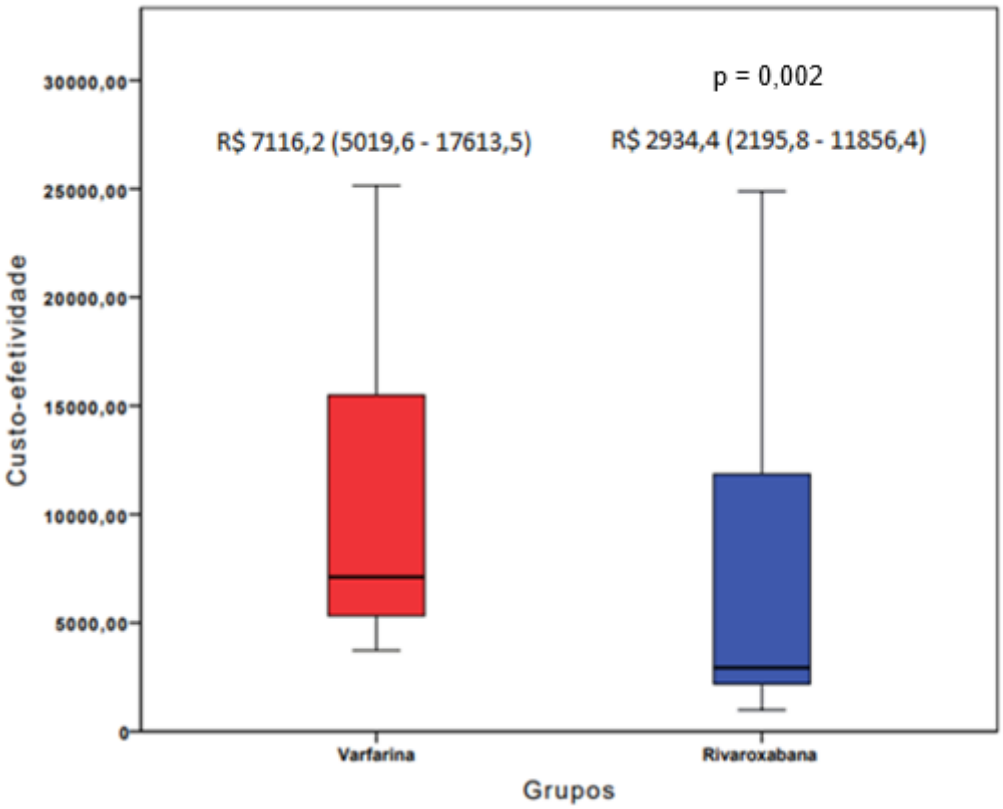


Figura 3 - Análise de custo-efetividade entre as estratégias de anticoagulação

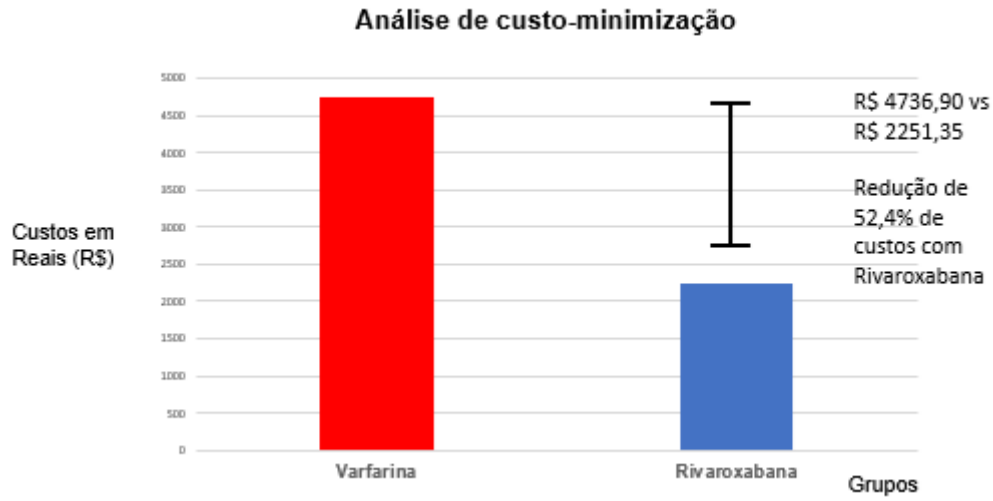


Figura 4 - Análise de custo-minimização entre as estratégias de anticoagulação

Tabela 5 - Dados referentes aos custos desmembrados, SF-6D e QALY de ambos os grupos

Dados basais	**Varfarina (N = 27)**	**Rivaroxabana (N = 26)**	**Valor de P**
Pontuação no questionário SF-6D	12 (10 – 15)	14 (11 – 18,7)	P = 0,23
QALY (DP)	0,7 ± 0,21	0,62 ± 0,24	P = 0,22
Custos desmembrados			
Custo total em R$ (IQR)	4736,90 (3496,90 – 8224,50)	2251,35 (1737,20 – 3760,50)	P < 0,001
Medicações (IQR)	841,80 (659,0 – 1289,90)	221,30 (214,70 – 228,10)	P < 0,001
Internação index (IQR)	3552,50 (3045,0 – 5075,0)	2030,0 (1522,50 – 3552,50)	P = 0,002
Reinternação (DP)	921,02 ± 2368,02	78,08 ± 398,12	P = 0,15
Exames gerais (DP)	368,40 ± 1158,24	42,50 ± 398,12	P = 0,16
Exames laboratoriais (DP)	106,92 ± 274,91	9,06 ± 46,20	P = 0,15
Instalação de terapia a vácuo (DP)	39,05 ± 140,70	0	P = 0,16
Outros custos (DP)	283,67 ± 1474,01	10,96 ± 55,89	P = 1,0

DP (desvio padrão)
IQR (intervalo interquartil)

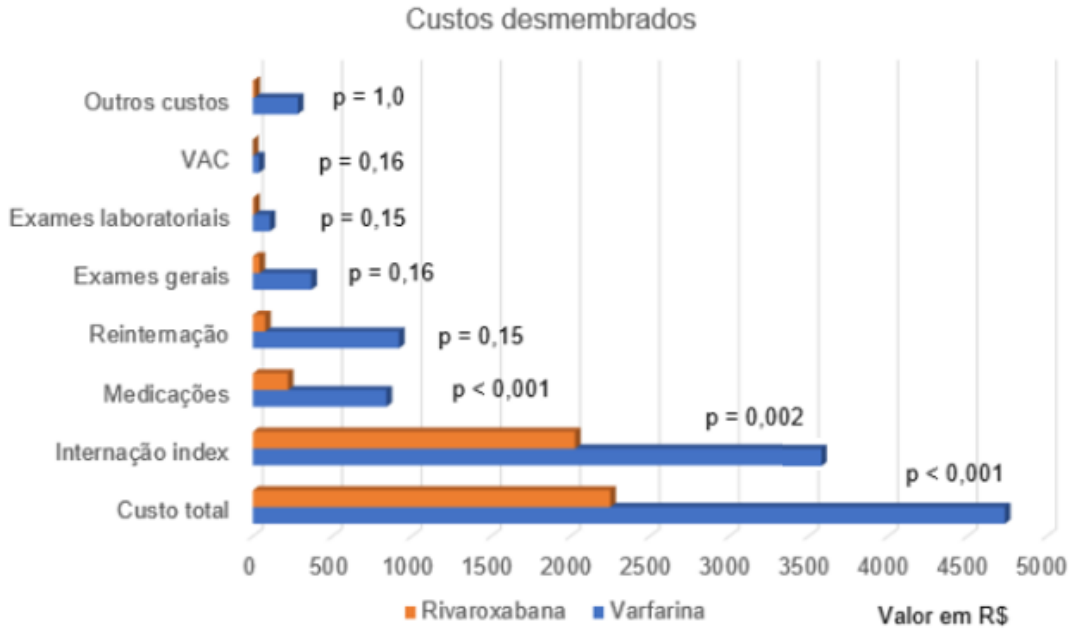
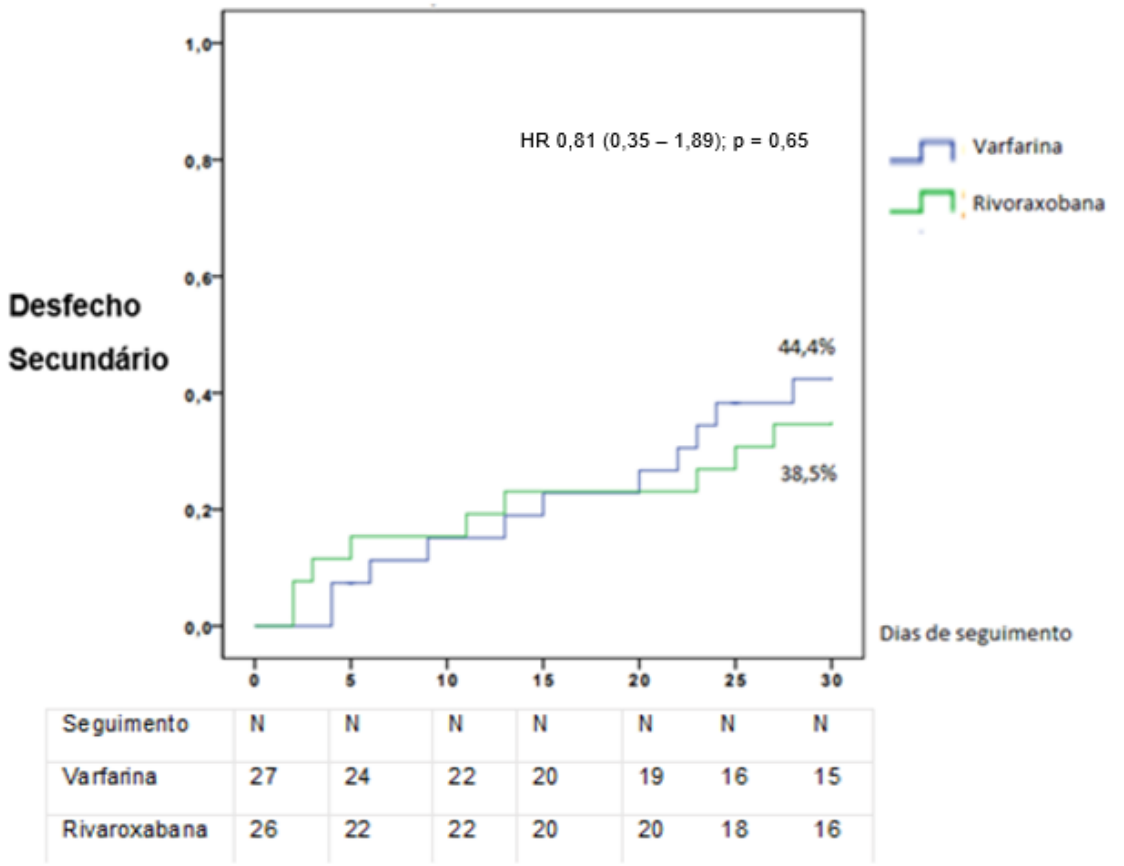


Figura 5 - Gráfico de custos desmembrados com análise de microcustos

4.6 Desfecho secundário e exploratório

O desfecho composto de morte, IAM, AVC, eventos tromboembólicos, sangramento, infecção, reinternação e reintervenção cirúrgica foi semelhante em ambos os grupos, com taxa de 44,4% no grupo varfarina e 38,5% no grupo rivaroxabana (p = 0,65), conforme Figura 6 e Tabela 6. No estudo não houve morte, IAM, AVC ou eventos tromboembólicos. A taxa de infecção foi de 29,6% no grupo 1 e 23,1% no grupo 2, p = 0,58 (Figura 7). Dentre os 8 pacientes infectados no grupo varfarina, 7 apresentaram infecção de ferida operatória, sendo que 3 pacientes necessitaram de instalação de curativo a vácuo (VAC) para melhor controle infeccioso. Dentre os 6 pacientes que apresentaram infecção no grupo rivaroxabana, 5 apresentaram infecção de ferida operatória, sendo que 1 paciente necessitou de instalação de VAC para melhor controle infeccioso. Um paciente no grupo rivaroxabana apresentou infecção por COVID-19 durante o seguimento.

Um paciente no grupo varfarina necessitou de reintervenção cirúrgica. A presença de qualquer sangramento, definido pelo escore ISTH foi de 25,9% no grupo 1 e 11,5% no grupo 2 (p = 0,18), conforme Figura 8, e a classificação de sangramento conforme o escore ISTH não teve diferença entre os grupos (Tabela 7). Dois pacientes no grupo varfarina apresentaram sangramento grave (ISTH 3 ou 4) e nenhum paciente no grupo rivaroxabana apresentou sangramento grave. Três pacientes necessitaram de reinternação no grupo 1 e um paciente no grupo 2 (p = 0,31), conforme Figura 9.



Seguimento	N	N	N	N	N	N	N
Varfarina	27	24	22	20	19	16	15
Rivaroxabana	26	22	22	20	20	18	16

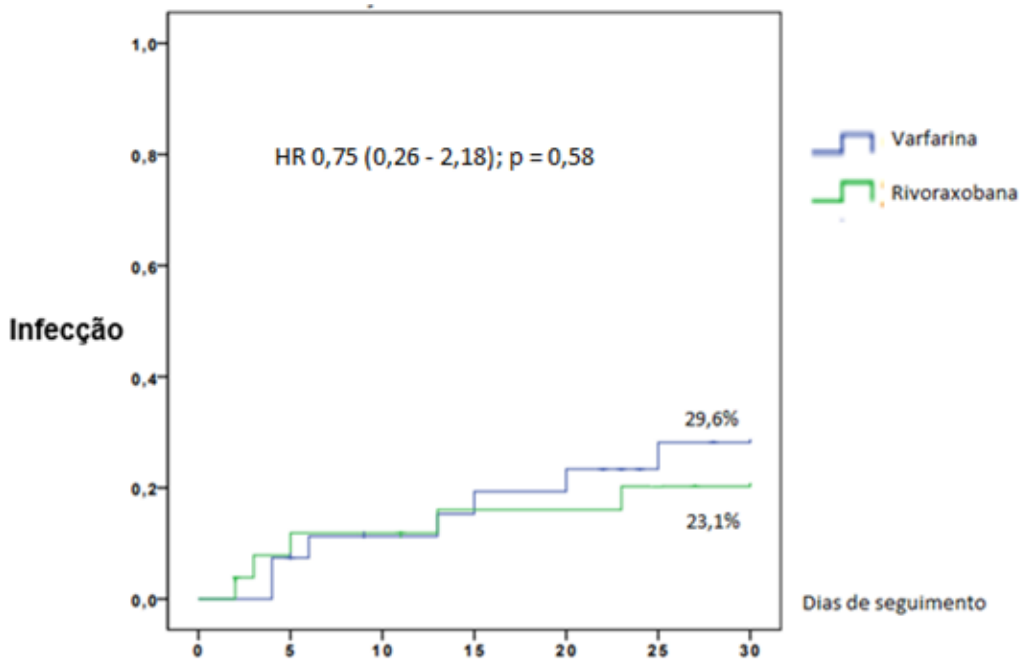
(desfecho combinado de morte, IAM, AVC, eventos tromboembólicos, reintervenção cirúrgica, reinternação, infecção e sangramento)

Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa do desfecho secundário

Tabela 6 - Desfecho secundário

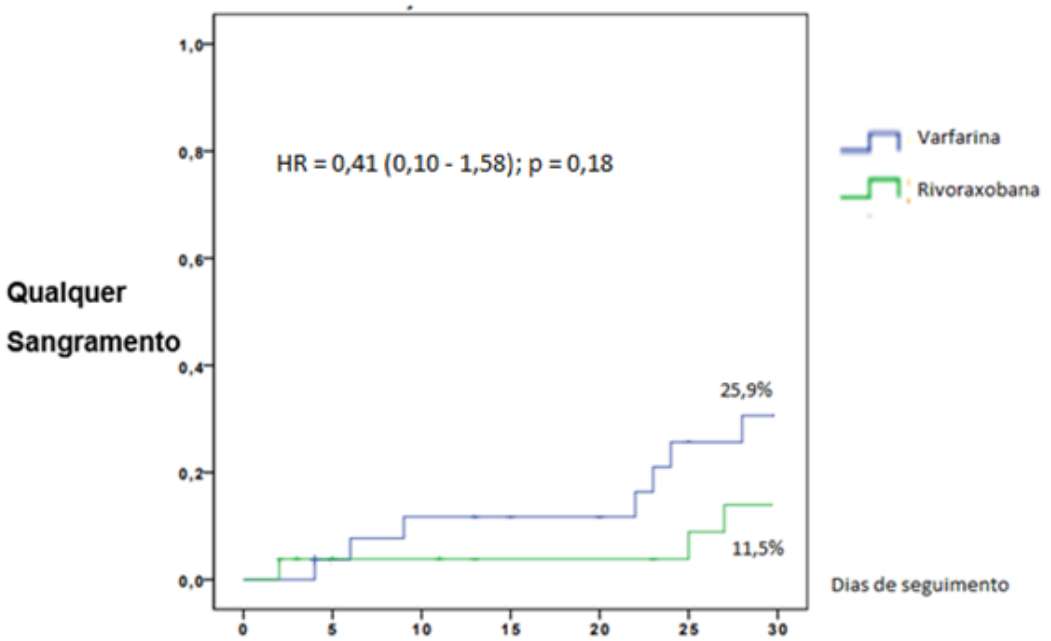
Dados basais	**Varfarina (N = 27)**	**Rivaroxabana (N = 26)**	**Valor de P**
Desfecho secundário (%)	12 (44,4%)	10 (38,5%)	P = 0,65
Morte	0	0	P = 1,0
IAM	0	0	P = 1,0
AVC	0	0	P = 1,0
Eventos tromboembólicos	0	0	P = 1,0
Infecção (%)	8 (29,6%)	6 (23,1%)	P = 0,58
Qualquer sangramento (%)	7 (25,9%)	3 (11,5%)	P = 0,18
Reinternação (%)	3 (11,1%)	1 (3,8%)	P = 0,31
Reintervenção cirúrgica (%)	1 (3,7%)	0	P = 0,32

IAM (infarto agudo do miocárdio)
AVC (acidente vascular cerebral)



Seguimento	N	N	N	N	N	N	N
Varfarina	27	25	24	22	21	20	19
Rivaroxabana	26	23	23	22	22	21	20

Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de desfecho de infecção

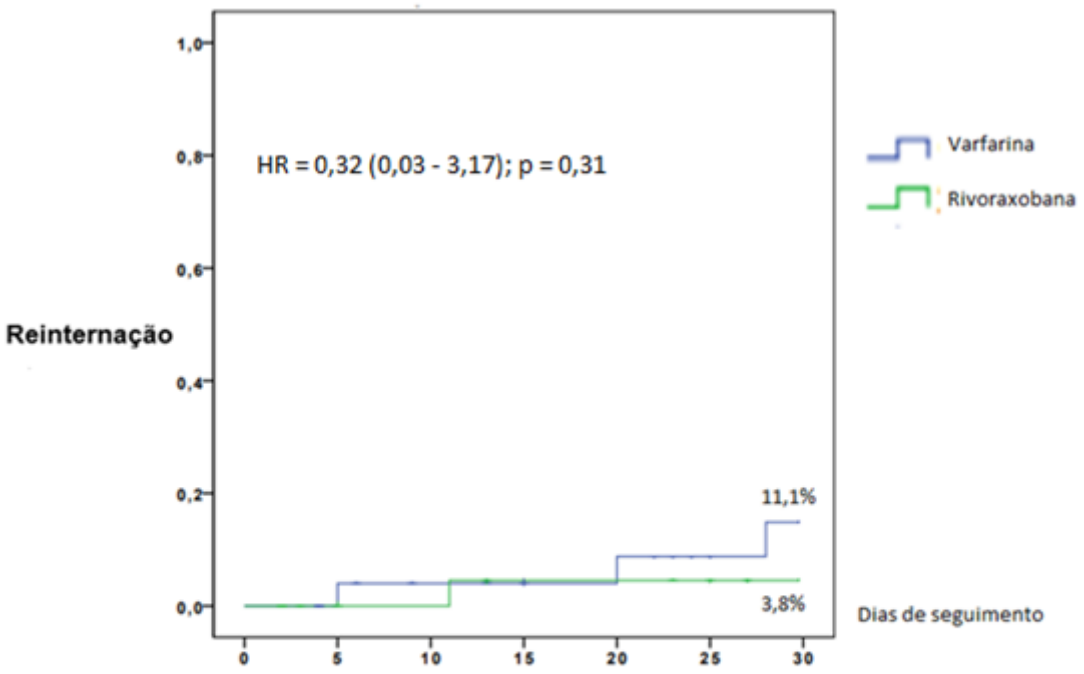


Seguimento	N	N	N	N	N	N	N
Varfarina	27	26	24	24	24	21	20
Rivaroxabana	26	25	25	25	25	24	23

Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de desfecho de qualquer sangramento

Tabela 7 - Classificação de sangramento de acordo com o escore ISTH

	Varfarina (N = 27)	**Rivaroxabana (N = 26)**	**Valor de P**
Classificação ISTH	Zero = 74,1% 1 = 3,7% 2 = 14,8% 3 = 3,7% 4 = 3,7%	Zero = 88,5% 1 = 7,7% 2 = 3,8% 3 = 0% 4 = 0%	P = 0,36



Seguimento	N	N	N	N	N	N	N
Varfarina	27	26	26	26	25	25	24
Rivaroxabana	26	26	26	25	25	25	25

Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de desfecho de reinternação

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O estudo atual demonstrou que a estratégia de anticoagulação com rivaroxabana foi mais custo-efetiva quando comparada com a estratégia de anticoagulação com varfarina associada a ponte com enoxaparina em pacientes que desenvolveram FAPO após CRM. Os custos foram menores no grupo rivaroxabana, principalmente pelos menores custos associados ao uso desta medicação, devido a não necessidade de controle com o exame de tempo de protrombina (TP), o qual é necessário em pacientes que realizam o uso de varfarina para atingir o alvo terapêutico desejado. A necessidade de atingir o alvo terapêutico leva a maiores dias de internação, assim como a necessidade de ponte com enoxaparina gera aumento de custos no grupo varfarina. A mediana de internação foi de 5 dias no grupo varfarina versus 2 dias no grupo rivaroxabana e estes 3 dias a mais aumentaram significativamente os custos hospitalares. Na análise de microcustos, tanto o tempo de internação aumentado quanto o uso da enoxaparina levaram a maiores custos no grupo varfarina. Desta forma, o uso da estratégia com rivaroxabana diminuiu os custos em 52,4%. No nosso estudo não houve nenhum evento cardiovascular maior em nenhum dos grupos e a taxa de sangramento foi semelhante em ambos os grupos. Além disso, o questionário SF-6D e a QALY foram semelhantes em ambos os grupos, demonstrando que a efetividade das intervenções é semelhante neste estudo.

A importância em reduzir custos em pacientes com FAPO se deve ao fato de que esta é considerada a principal complicação clínica após CRM, e ao mesmo tempo tem grandes impactos nos sistemas de saúde por aumentar

custos consideravelmente quando comparados com pacientes que não desenvolveram tal arritmia[24-26].

Diversas estratégias para redução da incidência de FAPO já foram testadas e tem ampla evidência na literatura, principalmente com o uso de Bbloq ou amiodarona no período pré-operatório. Entretanto, mesmo adotando tais estratégias, a presença da arritmia ainda é comum. Quanto ao manejo da arritmia no período pós-operatório, pode-se notar que apesar de comum, ainda existem poucos dados concretos e/ou grandes estudos randomizados para condução desta entidade, fator que leva a heterogeneidade de condutas / tratamento, incluindo grande variedade no uso de anticoagulantes nos estudos, os quais apresentam baixa taxa de prescrição neste cenário.

Estudo prévio[5] avaliou a estratégia de controle de ritmo versus frequência cardíaca em pacientes com FAPO após cirurgias cardíacas. Não houve diferença no desfecho primário de tempo de internação. Este mesmo estudo demonstrou que aproximadamente 90% dos pacientes estavam em ritmo sinusal no momento da alta hospitalar. Este dado pode ser interpretado como possível transitoriedade da arritmia durante a internação. Entretanto, outros estudos demonstraram que a recorrência de FA é maior no grupo FAPO quando comparado com o grupo controle[24,54]. Ahlsson[54] avaliou a recorrência da arritmia em 5 anos em pacientes que realizaram pelo menos um eletrocardiograma durante o seguimento, demonstrando risco de recorrência de 8 vezes maior no grupo FAPO quando comparado com grupo controle, com incidência de FA de 25,5% versus 3,5%. Metanálise[55] avaliou a recorrência da arritmia em pacientes que tiveram monitorização mais frequente. Esta monitorização incluía telemetria duas vezes ao dia ou telemetria contínua ou realização de eletrocardiograma

diário várias vezes ao dia ou uso de monitorização implantável contínua. Quando se avaliou pacientes com monitorização não-invasiva a recorrência de FA era de 28,3% durante o seguimento de 2-4 semanas após a alta hospitalar, porém nos pacientes que tiveram monitorização contínua, FA foi detectada em 60-100% dos pacientes, mesmo que a maioria fosse assintomática.

Desta forma, é evidente que mesmo que muitos pacientes retornem ao ritmo sinusal durante a internação ou no momento da alta hospitalar, a presença de FA paroxística é comum e aumenta os riscos cardiovasculares no futuro, incluindo morte e eventos tromboembólicos como AVC no curto e longo prazo.

Considerando o risco aumentado de AVC nesta população, há a recomendação de anticoagulação por pelo menos 30 dias após a alta hospitalar[4,31,32], sempre considerando o risco de sangramento e o escore CHA_2DS_2-VASc. O esquema anticoagulante deve ser iniciado durante a internação hospitalar com medicações intravenosas ou subcutâneas, tais como heparina não-fracionada ou enoxaparina com posterior realização de ponte com medicações via oral. Apesar de tais recomendações, a taxa de prescrição é baixa[20,23,33-36]. Este dado pode ser explicado pela impressão inicial de que a arritmia é transitória e ao mesmo tempo pelos potenciais riscos de sangramento no pós-operatório de cirurgias tão complexas, visto que estes pacientes podem desenvolver derrame pericárdico, ou pela presença de drenos cirúrgicos ou fios de marcapasso, dentre outros riscos associados.

Naik e colaboradores[56] compararam o uso de varfarina versus *DOACs* em 194 pacientes com FAPO, sendo o início da anticoagulação em até 7 dias após a realização de cirurgias cardíacas. Houve baixa taxa de sangramento maior (4,1% no grupo varfarina versus 2,1% no grupo *DOACs*) sem diferença entre os

grupos. Sangramento maior foi definido pelo escore do ISTH. Outro estudo[57] também avaliou o uso de *DOACs* retrospectivamente com baixa taxa de sangramento maior nesta população. Vranckx e colaboradores[36] demonstraram média de sangramento pericárdico de 2,4%. A taxa de sangramento nesses estudos foi semelhante ao do estudo atual.

O fato da rivaroxabana e dos *DOACs* não necessitarem de alvo terapêutico ou de controle de TP ou uso de ponte anticoagulante, torna essa medicação atrativa e bem estabelecida na FA em outros contextos. Especificamente no período pós-operatório, esta terapia poderia reduzir o tempo de internação hospitalar, visto a não necessidade de atingir o alvo terapêutico clássico da varfarina. Ademais, o fato da rivaroxabana apresentar antídoto específico[58], torna esta opção de anticoagulação importante neste cenário caso haja sangramento com rápida reversão do efeito anticoagulante. O uso do antídoto pode ser mais efetivo do que múltiplas transfusões que seriam necessárias caso haja sangramento em pacientes utilizando varfarina e/ou enoxaparina e caso reoperações sejam necessárias, com correção dos fatores de coagulação mais rapidamente e, portanto, mais segurança para o paciente.

O estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o desfecho primário avaliou a custo-efetividade em curto prazo. Publicações prévias avaliaram custo-efetividade utilizando o questionário QALY no cenário de longo prazo e/ou na FA *lato sensu.* Entretanto, nosso estudo foi pioneiro na avaliação de curto prazo e a avaliação de microcustos demonstrou diminuição de custos associados a *DOACs* e que não houve diferença nas médias do questionário SF-6D em ambos os grupos. Segundo, o estudo não tem poder para avaliação de desfechos cardiovasculares e/ou sangramento, visto população pequena do estudo. Assim,

estudos com grandes populações deverão ser feitos para análise de desfechos cardiovasculares e/ou para avaliação se há benefício de anticoagulação nesta população, ou seja, comparar a estratégia de anticoagular versus não anticoagular pacientes com FAPO no cenário de curto e longo prazo. Terceiro, o estudo foi realizado durante a pandemia global pelo COVID-19, limitando o seguimento de longo prazo, assim como houve redução do número de cirurgias realizadas neste período. Quarto, nosso estudo somente avaliou FAPO em pacientes pós CRM e dessa forma, nossos resultados não podem ser extrapolados para outros procedimentos em pós-operatórios de cirurgias cardíacas.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O estudo atual foi o primeiro estudo randomizado e prospectivo que comparou estratégias de anticoagulação no cenário de FAPO em CRM, incluindo a avaliação de *DOACs*. Ademais, este estudo piloto sugere que os *DOACs* são uma possibilidade nesta população quando comparado com varfarina associada a ponte com enoxaparina e que a estratégia de anticoagulação com rivaroxabana diminuiu os custos, tempo de internação hospitalar e foi mais custo-efetiva, com menor oneração no sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Gibbs BB, Beaton AZ, Boehme AK, Commodore-Mensah Y, Currie ME, Elkind MSV, Evenson KR, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Johansen MC, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Liu J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Perman SM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Tsao CW, Urbut SM, Van Spall HGC, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Palaniappan LP, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 heart disease and stroke statistics: A report of US and Global data from the American Heart Association. *Circulation*. 2024 Feb 20;149(8):e347-e913.

2. Lilly LS. *Braunwald's Heart Disease Review and Assessment*. 11th ed. Elsevier; 2018.

3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.

4. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, Eckhardt LL, Goldberger ZD, Gopinathannair R, Gorenek B, Hess PL, Hlatky M, Hogan G, Ibeh C, Indik JH, Kido K, Kusumoto F, Link MS, Linta KT, Marcus GM, McCarthy PM, Patel N, Patton KK, Perez MV, Piccini JP, Russo AM, Sanders P, Streur MM, Thomas KL, Times S, Tisdale JE, Valente AM, Van Wagoner DR, Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. Epub 2023 Nov 30.

5. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith 2nd RL, Kern JA,

Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan RF, Argenziano M, Moquete EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijns AC, O'Gara PT, Mack MJ, CTSN. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1911-21.

6. Gaudino M, Di Franco A, Rong LQ, Piccini J, Mack M. Postoperative atrial fibrillation: from mechanisms to treatment. *Eur Heart J*. 2023 Mar 21;44(12):1020-39.

7. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, Calkins H, Aranki S, Kaneko T, Cassivi S, Smith Jr SC, Darbar D, Wee JO, Waddell TK, Amar D, Adler D, American Association for Thoracic Surgery. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of Peri-Operative Atrial Fibrillation and Flutter (POAF) for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Sep;148(3):e153–e193.

8. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Jul;16(7):417-36.

9. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, Samiei N, Ghavidel AA, Dehghani MR, Haghjoo M, Hosseini S. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Feb;20(1):19-49.

10. Gaudino M, Di Franco A, Rong LQ, Cao D, Pivato CA, Soletti GJ, Chadow D, Cancelli G, Olaria RP, Gillinov M, DiMaio JM, Girardi LN. Pericardial Effusion Provoking Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jun 28;79(25):2529-39.

11. Kim SH, Jang MJ, Hwang HY. Perioperative beta-blocker for atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Mar;69(2):133-40.

12. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013 Aug;36(8):1017-23.

13. Ruan Y, Robinson NB, Naik A, Silva M, Hameed I, Rahouma M, Oakley C, Di Franco A, Zamvar V, Girardi LN, Gaudino M. Effect of atrial pacing on postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: pairwise and network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2020 Mar 1:302:103-7.

14. Gaudino M, Sanna T, Ballman KV, Robinson NB, Hameed I, Audisio K, Mohamed R, Di Franco A, Soletti GJ, Lau C, Rong LQ, Massetti M, Gillinov M, Ad N, Voisine P, DiMaio JM, Chikwe J, Fremes SE, Crea F, Puskas JD, Girardi L, PALACS Investigators. Posterior left pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an adaptive, single-centre, single-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2075-83.

15. Thoren E, Wernroth ML, Christersson C, Grinnemo KH, Jideus L, Ståhle E. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. *Clin Res Cardiol*. 2020 Oct;109(10):1232-42.

16. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP. Management of Postoperative Atrial Fibrillation and Subsequent Outcomes in Contemporary Patients Undergoing Cardiac Surgery: Insights From the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol*. 2014 Jan;37(1):7-13.

17. Phan K, Ha HSK, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Dec;48(6):817-24.

18. Lin NH, Kamel H, Singer DE, Wu YL, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality A Meta-Analysis. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1364-71.

19. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of Postoperative Atrial Fibrillation as an Independent Predictor for Worse Early and Late Outcomes After Isolated Coronary Artery Bypass Grafting (Multicenter Australian Study of 19,497 Patients). *Am J Cardiol*. 2012 Jan 15;109(2):219-25.

20. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1370-6.

21. Goyal P, Kim M, Krishnan U, Mccullough SA, Cheung JW, Kim LK, Pandey A, Borlaug BA, Horn EM, Safford MM, Kamel H. Post-operative atrial fibrillation and risk of heart failure hospitalization. *Eur Heart J*. 2022 Aug 14;43(31):2971-80.

22. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown 3rd WM, Taggart DP, Banning A,

Merkely B, Horkay F, Boonstra P, van Boven AJ, Ungi I, Bogáts G, Mansour S, Noiseux N, Sabaté M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Pagé P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP, EXCEL Trial Investigators. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2223-35.

23. Ioanna Kosmidou, Shmuel Chen, MD, A. Pieter Kappetein, Patrick W. Serruys, Gersh BJ, Puskas JD, Kandzari DE, Taggart DP, Morice MC, Buszman PE, Bochenek A, Schampaert E, Pagé P, Sabik 3rd JF, McAndrew T, Redfors B, Ben-Yehuda O, Stone GW. New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease The EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 20;71(7):739-48.

24. Caldonazo T, Kirov H, Rahouma M, Robinson NB, Demetres M, Gaudino M, Doenst T, POAF-MA Group. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023 Jan;165(1):94-103.e24.

25. Lapar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner Jr E, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg*. 2014 Aug;98(2):527-33.

26. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Cousper GS, VanderVliet M, Collins Jr JJ, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):390-7.

27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner D, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.

28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.

29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin

L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

30. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.

31. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):5-33.

32. Gaudino M, Benesch C, Bakaeen F, DeAnda A, Fremes SE, Glance L, Messé SR, Pandey A, Rong LQ, American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Stroke Council; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Considerations for Reduction of Risk of Perioperative Stroke in Adult Patients Undergoing Cardiac and Thoracic Aortic Operations: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Oct 6;142(14):e193-e209.

33. Matos JD, McIlvaine S, Grau-Sepulveda M, Jawitz OK, Brennan JM, Khabbaz KR, Sellke FW, Yeh R, Zimetbaum P. Anticoagulation and amiodarone for newatrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: Prescription patterns and 30-day outcomes in the United States and Canada. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Aug;162(2):616-24.

34. Riad FD, Grau-Sepulveda M, Jawitz OK, Vekstein AM, Sundaram V, Sahadevan J, Habib RH, Jacobs JP, O'Brien S, Thourani VH, Vemulapalli S, Xian Y, Waldo AL, Sabik J. Anticoagulation in new-onset postoperative atrial fibrillation: An analysis from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Heart Rhythm O2*. 2022 Jun 16;3(4):325-32.

35. Beller JP, Krebs ED, Hawkins RB, Mehaffey JH, Quader MA, Speir AM, Kiser AC, Joseph M, Yarboro LT, Teman NR, Ailawadi G. Non-vitamin K oral anticoagulant use after cardiac surgery is rapidly increasing. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Nov;160(5):1222-31.

36. Vranckx P, Potpara T, Dagres N, Heidbuchel H. Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation after cardiac surgery: the results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2016 Jul;18(7):1113-6.

37. Anderson E, Johnke K, Leedahl D, Glogoza M, Newman R, Dyke C. Novel oral anticoagulants versus warfarin for the management of post-operative

atrial fibrillation: clinical outcomes and cost analysis. *Am J Surg*. 2015 Dec;210(6):1095-102.

38. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-77.

39. Smith MW, Barnett PG, Phibbs CS, Wagner TH. *Microcost methods of determining VA healthcare costs*. Menlo Park, CA: Health Economics Resource Center; 2010.

40. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validity of the SF-6D index in Brazilian patientis with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;27(2):237-45.

41. Cruz LN, Camey AS, Hoffman JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, Polanczyk CA. Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S108-14.

42. Scudeler TL, Hueb WA, Farkouh ME, Maron DJ, Soarez PC, Campolina AG, Takiuti ME, Rezende PC, Godoy LC, Hueb AC, Lima EG, Garzillo CL, Ramires JAF, Kalil Filho R. Cost-effectiveness of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting for patients with coronary artery disease: results from the MASS III trial. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 15:273:63-8.

43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas:* Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

44. Russel LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA*. 1996 Oct 9;276(14):1172-7.

45. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002 Mar;21(2):271-92.

46. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69.

47. Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, Meshkat N, Morra D. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):240-8.

48. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients With Atrial Fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 May;4(3):313-20.

49. Delaney JA, Yin X, Fontes JD, Wallace ER, Skinner A, Wang N, Hammill BG, Benjamin EJ, Curtis LH, Heckbert SR. Hospital and clinical care costs associated with atrial fibrillation for Medicare beneficiaries in the Cardiovascular Health Study and the Framingham Heart Study. *SAGE Open Med*. 2018 Feb 20:6:2050312118759444.

50. Peterson ED, Ashton V, Chen YW, Wu B, Spyropoulos AC. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidity obese patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2019 Jun:212:113-9.

51. Wang G, Joo H, Tong X, George MG. Hospital costs associated with atrial fibrillation for patients with ischemic stroke aged 18–64 years in the United States. *Stroke*. 2015 May; 46(5):1314-20.

52. Lopez-Lopez JA Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28:359:j5058.

53. Hori M, Tanahashi N, Akiyama S, Kiyabu G, Dorey J, Goto R. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in the Japanese healthcare setting. *J M Econ*. 2020 Mar;23(3):252-61.

54. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jun;37(6):1353-9.

55. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Mar 1;26(3):504-11.

56. Naik KD, Whitson BA, McLaughlin EM, Matre NB, Rozycki AJ. Safety of apixaban and rivaroxaban compared to warfarin after cardiac surgery. *J Card Surg*. 2022 Dec;37(12):4740-7.

57. Sezai A, Taoka M, Osaka S, Kitazumi Y, Suzuki K, Kamata K, Tanaka M. A comparative prospective observational study on the use of direct oral anticoagulants after cardiac surgery for the management of atrial fibrillation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Jun 20;27(3):191-9.

58. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson M, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling Jr TJ, ANNEXA-4 Investigators. Full study report of Andexanet Alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1326-35.

59. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, Neunert C, Lillicrap D, ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep;8(9):2063-5.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1 - Questionário SF-6D

Capacidade Funcional
1. □ Sua saúde não dificulta que você faça atividades vigorosas 2. □ Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades vigorosas 3. □Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades moderadas 4. □Sua saúde dificulta muito que você faça atividades moderadas 5. □Sua saúde dificulta um pouco para você tomar banho ou vestir-se 6. □ Sua saúde dificulta muito para você tomar banho ou vestir-se
Limitação Global
1. □ você não teve problemas com o seu trabalho ou alguma outra atividade diária regular como consequência de sua saúde física ou algum problema emocional 2. □ você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como consequência de sua saúde física 3. □ você realizou menos tarefas do que você gostaria como consequência de algum problema emocional 4. □ você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como consequência de sua saúde física e realizou menos tarefas do que você gostaria como consequência de algum problema emocional

Aspectos Sociais

1. □ Sua saúde física ou problemas emocionais não interferiram em suas atividades sociais em nenhuma parte do tempo
2. □ Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais em uma pequena parte do tempo
3. □Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais em alguma parte do tempo
4. □ Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais na maior parte do tempo
5. □ Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais todo o tempo

Dor

1. □ você não teve nenhuma dor no corpo
2. □ você teve dor, mas a dor não interferiu de maneira alguma em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
3. □ você teve dor que interferiu um pouco em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
4. □ você deve dor que interferiu moderadamente em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
5. □ você teve dor que interferiu bastante em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
6. □ você teve dor que interferiu extremamente em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)

Saúde Mental

1. □ você nunca tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida
2. □ você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida em uma pequena parte do tempo
3. □ você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida em alguma parte do tempo
4. □ você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida na maior parte do tempo
5. □ você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida todo o tempo

Vitalidade

1. □ você tem se sentido com muita energia todo o tempo
2. □ você tem se sentido com muita energia na maior parte do tempo
3. □ você tem se sentido com muita energia em alguma parte do tempo
4. □ você tem se sentido com muita energia em uma pequena parte do tempo
5. □ você tem se sentido com muita energia nunca

Anexo 2 - Equivalência entre pontuação no questionário SF-6D e QALY

Pontuação	6	7	8	9	10	11	12	13
QALY	1	0,96	0,92	0,88	0,84	0,80	0,76	0,72

Pontuação	14	15	16	17	18	19	20	21
QALY	0,68	0,64	0,60	0,56	0,52	0,48	0,44	0,40

Pontuação	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
QALY	0,36	0,32	0,28	0,24	0,20	0,16	0,12	0,08	0,04	0

Anexo 3 - Classificação conforme ISTH – Adaptado de Rodeghiero et al.[59]

Sintomas	Escore				
	0	1	2	3	4
Epistaxe	Nenhum	>5 por ano ou mais de 10 minutos	Necessário atendimento	Necessário tamponamento ou cauterização ou antifibrinolitico	Transfusão sanguínea ou necessidade de hemostático ou desmopressina
Cutâneo	Nenhum	5 ou mais hematomas > 1cm em áreas expostas	Necessário atendimento	Extensivo	Hematoma espontâneo que necessitam transfusão sanguínea
Feridas leves	Nenhum	>5 no ano ou mais de 10 minutos	Necessário atendimento	Hemostasia cirúrgica	Transfusão sanguínea ou desmopressina
Cavidade oral	Nenhum	Presente	Necessário atendimento	Hemostasia cirúrgica ou antifibrinolitico	Transfusão sanguínea ou desmopressina
Trato gastrintestinal	Nenhum	Presente (não associado a ulcera ou hipertensão portal, hemorroida)	Necessário atendimento	Hemostasia cirúrgica ou antifibrinolitico	Transfusão sanguínea ou desmopressina
Hematúria	Nenhum	Presente (macroscópica)	Necessário atendimento	Hemostasia cirúrgica ou reposição de ferro	Transfusão sanguínea ou desmopressina
Extração dentária	Nenhum	<25% de todo procedimento, sem intervenção	>25% de todo procedimento, sem intervenção	Tamponamento ou ressutura	Transfusão sanguínea ou desmopressina
Cirurgia	Nenhum	<25% de todo procedimento, sem intervenção	>25% de todo procedimento, sem intervenção	Hemostasia cirúrgica ou antifibrinolitico	Transfusão sanguínea ou desmopressina
Sangramento vaginal	Nenhum	Necessário atendimento ou troca de absorvente mais frequente que a cada 2 horas ou coagulo ou escore PBAC > 100	Falta escola ou trabalho ou antifibrinolitico ou reposição hormonal ou reposição de ferro	Necessário terapia combinada hormonal ou antifibrinolitico	Hemorragia aguda com necessidade de hospitalização ou necessidade de transfusão sanguínea ou desmopressina ou curetagem ou ablação endometrial ou histerectomia

Hemorragia pós-parto	Nenhum ou mínima	Necessário atendimento ou uso de ocitocina ou lóquios > 6 semanas	Reposição de ferro ou antifibrinoliticos	Transfusão sanguínea ou desmopressina ou necessidade de procedimento com anestesia ou balão uterino	Procedimento com necessidade de UTI ou intervenção cirúrgica (histerectomia, ligamento da artéria ilíaca ou embolização da artéria uterina
Hematoma muscular	Nenhum	Após trauma, sem terapia	Espontâneo, sem terapia	Espontâneo ou traumático com necessidade de desmopressina ou reposição de ferro	Espontâneo ou traumático com intervenção cirúrgica ou transfusão sanguínea
Sangramento de sistema nervoso central	Nenhum	----------	----------	Subdural com qualquer intervenção	Intracerebral com qualquer intervenção
Outros sangramentos	Nenhum	Presente	Necessário atendimento	Hemostasia cirúrgica ou antifibrinoliticos	Transfusão sanguínea ou desmopressina