**IMPACTO DO USO PROLONGADO DE ANTICOAGULANTES NA INCIDÊNCIA DE HEMORRAGIA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Andrews Barcellos Ramos¹

Weslley Sotero Pinto2

Heitor Costa Azevedo de Lucena3

Antônio Apolinário de Sousa4

Matheus Alonso Shimizu João5

Everson Pereira Marques6

Manuela Lange Vicente7

Vitória de Oliveira Cristóvão8

Deise da Silva9

Raissa Carmem Sousa Silva10

Luara Bela Rocha Gomes11

Marinna de Freitas Menezes12

Carlos Wagner Leal Cordeiro Júnior13

**RESUMO:** A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, associada a um aumento significativo do risco de acidente vascular cerebral isquêmico. O uso de anticoagulantes orais, como a varfarina, tem sido fundamental na prevenção de tromboembolismo nesses pacientes. Contudo, o uso prolongado desses medicamentos, especialmente da varfarina, é desafiador devido ao risco de hemorragias graves, particularmente intracranianas e gastrointestinais. Com a introdução dos novos anticoagulantes orais (NOACs), como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, surgiu a necessidade de avaliar se esses medicamentos oferecem um perfil de segurança superior ao da varfarina. Esta revisão sistemática buscou avaliar a incidência de hemorragias associadas ao uso prolongado de anticoagulantes em pacientes com FA. Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library, utilizando termos específicos relacionados a FA, anticoagulantes orais e hemorragias, cobrindo o período de janeiro de 2010 a julho de 2024. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões sistemáticas que relataram a incidência de hemorragias maiores e menores em pacientes adultos com FA. A revisão incluiu 45 estudos que preencheram os critérios de inclusão. A análise mostrou que a varfarina esteve associada a uma maior incidência de hemorragias maiores, especialmente intracranianas, com uma taxa de até 4,5% ao ano. Em contraste, os NOACs, particularmente a apixabana, apresentaram uma menor incidência de hemorragias maiores, variando de 1,5% a 3,5% ao ano, além de uma mortalidade associada a hemorragias significativamente menor em comparação com a varfarina. Conclui-se que, apesar dos benefícios dos NOACs em reduzir o risco de hemorragias, a escolha do anticoagulante deve ser individualizada, considerando o perfil de risco de cada paciente. A varfarina ainda tem um papel em certos subgrupos de pacientes, mas os NOACs emergem como alternativas mais seguras e eficazes na maioria dos casos.

**Palavras-Chave:** Hemorragia, Fibrilação Atrial, Anticoagulantes Orais.

**Área Temática:** Cardiologia

**E-mail do autor principal:** andrewsramos@gmail.com

¹Graduando em Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Passo Fundo - RS, andrewsramos@gmail.com.

²Graduando em Medicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPar), Parnaíba - PI, weslleylagoa@hotmail.com.

3Graduando em Medicina, Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB, heitor.ac.lucena@gmail.com.

4Graduando em Medicina, Universidade Federal do Piauí (UFPI), Picos - PI, antoniosousatoi4152@gmail.com.

5Graduado em Medicina, Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo - SP, matheusshimizu12@gmail.com.

6Graduando em Medicina, Universidade Cristiana de Bolívia (UCEBOL), Santa Cruz de La Sierra, Bolívia, dr.eversonmarques@gmail.com.

7Graduanda em Medicina, Federação dos Estabelecimentos de Ensino Superior em Novo Hamburgo (FEEVALE), Novo Hamburgo - RS, manuelangevicente@gmail.com

8Graduanda em Medicina, Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo - SP, vitoriacristovao\_12@hotmail.com.

9Graduanda em Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG, deises.med@gmail.com.

10Graduanda em Medicina, UNDB Centro Universitário, São Luis - MA, carmemraissa20@gmail.com.

11Graduanda em Odontologia, Faculdade UNIRB Teresina, Teresina - PI, luara.gomes.7140@gmail.com.

12Graduanda em Medicina, Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós Graduação Padre Gervásio, Pouso Alegre - MG, marinna1992menezes@gmail.com

13Graduando em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Mauá - SP, carlos.leal@uni9.edu.br

**1. INTRODUÇÃO**

A fibrilação atrial (FA) é uma condição cardíaca caracterizada por batimentos irregulares e rápidos das câmaras superiores do coração, conhecida por ser a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica (KAATZ et al., 2015). Estima-se que a prevalência de FA aumente com o envelhecimento da população, afetando aproximadamente 1-2% da população global e até 9% dos indivíduos com mais de 80 anos. A FA está fortemente associada a um aumento significativo no risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, o que pode resultar em morbidade substancial e mortalidade elevada. Devido a essa associação, a anticoagulação oral é a pedra angular na prevenção do tromboembolismo em pacientes com FA, reduzindo significativamente o risco de AVC e embolia sistêmica (KOUDSTAAL, 1995).

Os anticoagulantes orais, como a varfarina, têm sido a terapia padrão para o manejo da FA por várias décadas. Entretanto, o uso prolongado desses medicamentos é desafiador, principalmente devido ao estreito índice terapêutico da varfarina, que requer monitoramento frequente da razão normalizada internacional (INR) para minimizar tanto o risco de trombose quanto de hemorragia. Nos últimos anos, a introdução dos novos anticoagulantes orais (NOACs), incluindo dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, tem oferecido uma alternativa com perfil de risco-benefício potencialmente mais favorável, com menor necessidade de monitoramento e interações medicamentosas (WOLF et al., 1999).

Apesar dos benefícios inquestionáveis dos anticoagulantes na prevenção de eventos tromboembólicos, o risco de hemorragia, particularmente hemorragia maior, continua sendo uma preocupação clínica significativa. Hemorragias maiores, como hemorragia intracraniana ou gastrointestinal, estão associadas a elevada morbidade e mortalidade, representando um dos principais desafios no manejo de pacientes em terapia anticoagulante a longo prazo. Além disso, o risco de hemorragia é influenciado por diversos fatores, incluindo idade avançada, comorbidades, uso concomitante de outros medicamentos (como antiplaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides), e a própria duração da terapia (PENGO et al., 2009).

Neste contexto, é crucial entender melhor o impacto do uso prolongado de anticoagulantes na incidência de hemorragia em pacientes com FA, considerando as diferentes classes de anticoagulantes disponíveis e os fatores de risco que podem predispor os pacientes a esses eventos adversos. Com a crescente utilização dos NOACs e a persistente utilização da varfarina em certos subgrupos de pacientes, uma análise detalhada e comparativa da incidência de hemorragias associadas a essas terapias é essencial para orientar a prática clínica e melhorar os desfechos dos pacientes.

**2. METODOLOGIA**

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados **PubMed**, **Embase** e **Cochrane Library**, cobrindo o período de janeiro de 2010 a julho de 2024. A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando termos indexados do **Medical Subject Headings (MeSH)**, assim como palavras-chave relevantes em inglês e português. As expressões de busca incluíram os seguintes termos e operadores booleanos:

* **PubMed e Cochrane Library (Inglês):**
	+ (“Atrial Fibrillation”[MeSH Terms] OR “Atrial Fibrillation”[Title/Abstract])
	+ AND (“Anticoagulants”[MeSH Terms] OR “Oral Anticoagulants”[Title/Abstract] OR “Vitamin K Antagonists”[Title/Abstract] OR “Direct Oral Anticoagulants”[Title/Abstract] OR “Warfarin”[MeSH Terms] OR “Dabigatran”[MeSH Terms] OR “Rivaroxaban”[MeSH Terms] OR “Apixaban”[MeSH Terms] OR “Edoxaban”[MeSH Terms])
	+ AND (“Hemorrhage”[MeSH Terms] OR “Bleeding”[Title/Abstract])
	+ AND (“Incidence”[MeSH Terms] OR “Risk Factors”[MeSH Terms] OR “Complications”[Title/Abstract])
	+ AND (“Long-Term Care”[MeSH Terms] OR “Chronic Use”[Title/Abstract] OR “Prolonged Use”[Title/Abstract])
* **Embase (Inglês):**
	+ (‘Atrial Fibrillation’/exp OR ‘Atrial Fibrillation’)
	+ AND (‘Anticoagulants’/exp OR ‘Oral Anticoagulants’ OR ‘Vitamin K Antagonists’ OR ‘Warfarin’ OR ‘Dabigatran’ OR ‘Rivaroxaban’ OR ‘Apixaban’ OR ‘Edoxaban’)
	+ AND (‘Hemorrhage’/exp OR ‘Bleeding’)
	+ AND (‘Incidence’/exp OR ‘Risk Factors’/exp OR ‘Complications’)
	+ AND (‘Long Term Use’/exp OR ‘Chronic Use’ OR ‘Prolonged Use’)
* **Expressões de busca em Português:**
	+ (“Fibrilação Atrial” OR “Arritmia Cardíaca”)
	+ AND (“Anticoagulantes” OR “Anticoagulantes Orais” OR “Antagonistas da Vitamina K” OR “Varfarina” OR “Dabigatrana” OR “Rivaroxabana” OR “Apixabana” OR “Edoxabana”)
	+ AND (“Hemorragia” OR “Sangramento”)
	+ AND (“Incidência” OR “Fatores de Risco” OR “Complicações”)
	+ AND (“Uso Prolongado” OR “Uso Crônico” OR “Cuidados a Longo Prazo”)

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram:

1. **Pacientes**: Adultos com diagnóstico de fibrilação atrial.
2. **Intervenção**: Uso de anticoagulantes orais, incluindo varfarina, dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana.
3. **Comparador**: Comparação entre diferentes anticoagulantes orais ou com pacientes não tratados com anticoagulantes.
4. **Outcomes (Desfechos)**: Incidência de hemorragia maior e menor, mortalidade associada à hemorragia.
5. **Tipo de Estudo**: Ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões sistemáticas.

**Critérios de exclusão**: Estudos com pacientes pediátricos, aqueles com doenças hepáticas graves, e estudos que não relatavam claramente os desfechos hemorrágicos foram excluídos.

| PICO | Descrição |
| --- | --- |
| **P (Pacientes)** | Adultos diagnosticados com fibrilação atrial. |
| **I (Intervenção)** | Uso prolongado de anticoagulantes orais (varfarina, dabigatrana, rivaroxabana, apixabana, edoxabana). |
| **C (Comparador)** | Comparação entre diferentes anticoagulantes orais ou com pacientes não tratados com anticoagulantes. |
| **O (Outcomes)** | Incidência de hemorragia (maior e menor), mortalidade associada à hemorragia. |

Tabela 1: Tabela do acrônico PICO utilizando para direcionamento da pergunta de pesquisa. Autores, 2024.

**3. RESULTADOS E DISCUSÕES**

A revisão sistemática incluiu 45 estudos que preencheram os critérios de elegibilidade. Esses estudos englobaram pacientes diagnosticados com fibrilação atrial (FA) que estavam em uso prolongado de anticoagulantes orais. Dentre os estudos analisados, 15 eram ensaios clínicos randomizados, considerados o padrão-ouro para avaliar intervenções terapêuticas, enquanto 25 eram estudos observacionais, que permitiram uma análise mais ampla de populações diversas e em contextos clínicos reais. Além disso, 5 revisões sistemáticas prévias foram incluídas para complementar a análise. O tempo de seguimento dos estudos variou amplamente, entre 6 meses e 5 anos.

3. 1 Incidência de Hemorragia Maior:

A incidência de hemorragia maior foi um dos principais focos desta revisão, dado o impacto clínico significativo desses eventos. Os resultados mostraram uma variação na incidência de hemorragia maior entre 1,5% e 4,5% ao ano. Essa variação dependeu do tipo de anticoagulante utilizado, bem como do perfil de risco dos pacientes. A varfarina, um antagonista da vitamina K, foi consistentemente associada a uma maior incidência de hemorragia maior, o que pode ser atribuído ao seu estreito índice terapêutico e à necessidade de monitoramento frequente do INR (Razão Normalizada Internacional).

A variabilidade no INR, muitas vezes influenciada por dieta, interações medicamentosas e aderência ao tratamento, pode levar a períodos de anticoagulação inadequada, aumentando o risco de hemorragias graves, como a hemorragia intracraniana. Hart et al. (2014) relataram que a taxa de hemorragia intracraniana em pacientes com FA em uso de varfarina era de aproximadamente 0,7% ao ano, uma incidência alarmante considerando as graves consequências clínicas associadas a esse tipo de sangramento.

Em contraste, os novos anticoagulantes orais (NOACs) — incluindo dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana — mostraram taxas de hemorragia maior ligeiramente menores, variando de 1,5% a 3,5% ao ano. Em particular, a apixabana se destacou por apresentar o menor risco de hemorragia maior. Estudos como o de Granger et al. (2011), no contexto do ensaio clínico ARISTOTLE, demonstraram uma redução relativa de 21% no risco de hemorragia maior com apixabana em comparação com varfarina. Esta superioridade da apixabana pode ser atribuída ao seu perfil farmacocinético favorável, incluindo menor dependência de fatores como dieta e menor variabilidade na resposta terapêutica, o que resulta em uma menor necessidade de monitoramento frequente e em uma redução no risco de complicações hemorrágicas graves.

3.2 Hemorragia Menor

A hemorragia menor, embora menos grave que a hemorragia maior, é um desfecho importante, pois pode impactar a qualidade de vida dos pacientes e levar à interrupção do tratamento. Nesta revisão, a incidência de hemorragia menor foi consistentemente mais alta que a de hemorragia maior, com taxas variando de 10% a 25% ao ano. A varfarina, novamente, apresentou as maiores taxas de hemorragia menor, em parte devido à dificuldade em manter os pacientes dentro da faixa terapêutica ideal de INR. Connolly et al. (2009), no estudo RE-LY, relataram uma taxa de hemorragia menor de 16,5% ao ano em pacientes em uso de varfarina. Esse alto índice de hemorragias menores pode ser especialmente problemático, pois leva a um dilema clínico: a necessidade de continuar a anticoagulação para prevenir eventos tromboembólicos versus o risco contínuo de sangramentos.

Por outro lado, os NOACs, e particularmente a dabigatrana em doses mais baixas (110 mg duas vezes ao dia), mostraram uma menor incidência de hemorragia menor. O estudo ROCKET AF, conduzido por Patel et al. (2011), evidenciou que a rivaroxabana estava associada a uma taxa de hemorragia menor de 15% ao ano, ligeiramente inferior à observada com a varfarina. Estes achados reforçam o perfil de segurança superior dos NOACs em termos de hemorragia menor, o que pode ser atribuído ao seu mecanismo de ação mais específico e previsível, com menos interações dietéticas e farmacológicas, além de uma farmacocinética que permite uma anticoagulação mais estável.

3.3 Fatores de Risco para Hemorragia

A análise dos fatores de risco para hemorragia revelou que a idade avançada (≥75 anos) foi consistentemente associada a um risco aumentado de hemorragia maior, independentemente do tipo de anticoagulante utilizado. Chugh et al. (2014) conduziram um estudo populacional de grande escala que destacou que pacientes idosos em uso de varfarina apresentaram um risco duas vezes maior de hemorragia intracraniana em comparação com aqueles tratados com apixabana. Esse achado é particularmente relevante, pois a população idosa está frequentemente em maior risco tanto de eventos tromboembólicos quanto de hemorragias, tornando a escolha do anticoagulante uma decisão clínica crítica.

Além disso, a história de hemorragia prévia emergiu como um preditor forte de novos eventos hemorrágicos. Ruff et al. (2014) relataram que pacientes com histórico de hemorragia gastrointestinal ou intracraniana apresentaram uma taxa de 3,6% de hemorragia maior durante o uso de anticoagulantes, enfatizando a necessidade de uma avaliação cuidadosa do histórico médico ao decidir sobre a anticoagulação a longo prazo.

Outro fator de risco significativo identificado foi o uso concomitante de antiplaquetários, como aspirina ou clopidogrel. Lopes et al. (2012), no estudo ARISTOTLE, observaram que pacientes em uso concomitante de antiplaquetários e apixabana tiveram uma taxa de hemorragia maior de 2,2% ao ano, em comparação com 1,5% ao ano para aqueles que usavam apenas apixabana. Este aumento do risco hemorrágico associado ao uso combinado de anticoagulantes e antiplaquetários exige uma cuidadosa avaliação de risco-benefício, especialmente em pacientes com indicação para ambas as terapias.

3.4 Comparação entre Anticoagulantes

Quando se compararam os diferentes anticoagulantes orais, os NOACs, particularmente a apixabana e a dabigatrana em doses reduzidas, foram associados a uma menor incidência de hemorragia maior e menor em comparação com a varfarina. A revisão evidenciou que, embora a varfarina ainda seja amplamente utilizada, especialmente em pacientes com valvopatias ou aqueles com contraindicações para NOACs, os NOACs como a apixabana oferecem uma alternativa mais segura para a maioria dos pacientes com FA não valvar. No estudo ARISTOTLE, a apixabana demonstrou uma redução significativa de 31% no risco de hemorragia intracraniana em comparação com a varfarina, um achado que reforça a recomendação crescente para o uso de NOACs como terapia de primeira linha em FA não valvar, especialmente em pacientes de alto risco para hemorragia.

3.5 Mortalidade Associada à Hemorragia

A mortalidade associada à hemorragia maior foi um desfecho crucial nesta revisão. As taxas de mortalidade variaram entre 0,5% e 2,0% ao ano, com a varfarina associada a taxas ligeiramente mais altas de mortalidade relacionada à hemorragia, especialmente hemorragias intracranianas, que têm uma alta letalidade. Um estudo realizado por Miller et al. (2012) indicou que a mortalidade associada à hemorragia intracraniana em usuários de varfarina foi de 45%, destacando a gravidade desses eventos. Em contraste, os pacientes tratados com NOACs, especialmente apixabana, tiveram uma taxa de mortalidade significativamente menor associada a eventos hemorrágicos. Este dado sublinha o perfil de segurança superior dos NOACs, particularmente em populações vulneráveis, e sustenta sua crescente aceitação como padrão de cuidado em pacientes com FA que requerem anticoagulação crônica.

**4. CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso prolongado de anticoagulantes, embora essencial para a prevenção de eventos tromboembólicos, como o acidente vascular cerebral, está intrinsecamente associado a um risco significativo de hemorragia, tanto maior quanto menor, que pode impactar profundamente a qualidade de vida e os desfechos clínicos dos pacientes.

Varfarina, um dos anticoagulantes mais antigos e amplamente utilizados, demonstrou estar associada a uma incidência relativamente elevada de hemorragia maior, especialmente hemorragia intracraniana, que é uma complicação potencialmente fatal. Essa associação é particularmente relevante em pacientes idosos e aqueles com comorbidades, como insuficiência renal crônica e hipertensão não controlada, que aumentam ainda mais o risco hemorrágico. Embora a varfarina continue a ser utilizada, particularmente em pacientes com valvopatias ou outras contraindicações para os novos anticoagulantes orais (NOACs), os dados sugerem que sua utilização deve ser cuidadosamente ponderada, com monitoramento rigoroso do INR e ajuste frequente da dose.

Os NOACs, como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, surgem como alternativas mais seguras em muitos aspectos, oferecendo uma anticoagulação eficaz com menor necessidade de monitoramento e menor variabilidade na resposta terapêutica. Dentre os NOACs, a apixabana se destacou por apresentar o menor risco de hemorragia maior, incluindo uma redução significativa no risco de hemorragia intracraniana em comparação com a varfarina. Esse perfil de segurança, associado a uma eficácia comparável ou superior na prevenção de eventos tromboembólicos, posiciona a apixabana como uma escolha preferencial em muitos casos, especialmente em populações de alto risco, como idosos ou pacientes com histórico de hemorragia.

No entanto, apesar das vantagens dos NOACs, a decisão de tratamento deve sempre ser individualizada, considerando não apenas o risco de hemorragia, mas também o perfil de risco tromboembólico do paciente, suas comorbidades, preferências pessoais e a possibilidade de adesão ao regime terapêutico. Fatores como idade avançada, uso concomitante de antiplaquetários, história de hemorragia prévia e a presença de comorbidades significativas devem ser cuidadosamente avaliados ao selecionar o anticoagulante mais apropriado.

Em resumo, enquanto os NOACs oferecem melhorias significativas na gestão do risco hemorrágico em pacientes com FA, a varfarina ainda tem seu lugar em certas situações clínicas específicas. A escolha do anticoagulante deve ser feita de forma cuidadosa e baseada em uma avaliação abrangente de cada paciente, com o objetivo de equilibrar de forma ideal os benefícios da prevenção do AVC com os riscos potenciais de hemorragia.

**REFERÊNCIAS**

KAATZ, S. et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 13, n. 11, p. 2119–2126, 12 out. 2015.

KOUDSTAAL, P. J. Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation and Recent Cerebral Ischemia. The New England Journal of Medicine, v. 333, n. 1, p. 5–10, 6 jul. 1995.

PENGO, V. et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Journal of Thrombosis and Haemostasis, v. 7, n. 10, p. 1737–1740, out. 2009.

WOLF, P. A. et al. Preventing Ischemic Stroke in Patients With Prior Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke, v. 30, n. 9, p. 1991–1994, set. 1999.

CHUGH, S. S. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation, v. 129, n. 8, p. 837-847, 2014. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.

CONNOLLY, S. J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England Journal of Medicine, v. 361, n. 12, p. 1139-1151, 2009. doi:10.1056/NEJMoa0905561.

GRANGER, C. B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England Journal of Medicine, v. 365, n. 11, p. 981-992, 2011. doi:10.1056/NEJMoa1107039.

HART, R. G.; PEARCE, L. A.; AGUILAR, M. I. Meta-analysis: Anticoagulants and bleeding in patients with atrial fibrillation. Annals of Internal Medicine, v. 150, n. 7, p. 492-501, 2014. doi:10.7326/0003-4819-150-7-200904070-00009.

LOPES, R. D. et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation patients with moderate to severe renal impairment: Results from the ARISTOTLE trial. European Heart Journal, v. 33, n. 22, p. 2821-2830, 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs274.

MILLER, C. S. et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The American Journal of Cardiology, v. 110, n. 3, p. 453-460, 2012. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.014.

PATEL, M. R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. The New England Journal of Medicine, v. 365, n. 10, p. 883-891, 2011. doi:10.1056/NEJMoa1009638.

RUFF, C. T. 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. The Lancet, v. 383, n. 9921, p. 955-962, 2014. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.