



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Evolução dos Hábitos de Prescrição de Terapêutica Anticoagulante na FA: impacto da introdução dos DOACs

Nilton Viegas Mestre

Orientado por:

Prof. Doutor Patrício Ricardo da Terra Aguiar

JUNHO '2023

Resumo

A Fibrilhação Auricular (FA) constitui a arritmia cardíaca mais prevalente, afetando cerca de 9% da população portuguesa com 65 ou mais anos. O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a complicação mais frequentemente relacionada com a FA e a principal causa prevenível de morbi-mortalidade nestes doentes, sendo a recomendação de anticoagulantes orais (ACO), preferencialmente os anticoagulantes orais diretos (DOACs) em relação aos antagonistas da vitamina K (AVK), a estratégia de prevenção primária *major* para esta complicação. De acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia, têm recomendação para ACO todos os doentes com um score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 no homem e ≥ 3 na mulher. Visto que a incidência de episódios de AVC de origem cardioembólica triplicou nas últimas décadas e vários estudos revelam ainda uma taxa subótima de anticoagulação nos doentes com FA, torna-se imperiosa a necessidade de estudar os hábitos de prescrição de ACO em doentes com FA. **Objetivos:** Investigar os hábitos de prescrição de ACO em doentes com FA, no período após a introdução dos DOACs na prática clínica, bem como explorar fatores que influenciem a escolha terapêutica. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo. Foram incluídos 348 doentes internados em um Serviço de Medicina de um hospital universitário e terciário, com o diagnóstico de FA, durante o período compreendido entre janeiro e dezembro de 2018. Os dados foram recolhidos através da consulta de notas de alta. Definido como *outcome* primário calcular a taxa de prescrição de ACO, em concordância com as recomendações, no momento de alta médica dos doentes internados. **Resultados e discussão:** Apurou-se que 70,7% dos doentes com recomendação, de acordo com o score CHA₂DS₂-VASc, tiveram alta com ACO, sendo a prescrição de DOACs dominante (69,5% doentes), principalmente do apixabano, e a prescrição de AVK menos relevante (25%). A idade, o grau de dependência e a existência de diagnóstico de FA prévia/de novo influenciaram a taxa de ACO à alta. **Conclusão:** Apesar da maioria dos doentes ter alta anticoagulada, conclui-se que ainda existe uma importante margem para melhorar os hábitos de prescrição de ACO, principalmente quanto ao início de terapêutica anticoagulante.

Palavras-chave: Fibrilhação Auricular; Acidente Vascular Cerebral; Anticoagulantes orais diretos; Antagonistas da vitamina K; Prescrição.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Atrial Fibrillation (AF) is the most prevalent cardiac arrhythmia, affecting around 9% of the Portuguese population aged 65 or over. Stroke is the most common complication related to AF and the main preventable cause of morbidity and mortality in these patients, and the recommendation of oral anticoagulants (OACs), preferably direct oral anticoagulants (DOACs) over vitamin K antagonists (VKAs), is the major primary prevention strategy for this complication. According to European Society of Cardiology guidelines, all patients with a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 in men and ≥ 3 in women are recommended for OAC. Given that the incidence of cardioembolic stroke episodes has tripled in recent decades and several studies still show a suboptimal rate of anticoagulation in patients with AF, it is paramount to study the patterns of OAC prescription in patients with AF. **Objectives:** To investigate OAC prescription patterns in patients with AF, in the period after the introduction of DOACs in clinical practice, as well as to explore factors that modulate the therapeutic choice. **Methods:** Observational, retrospective study. We included 348 patients admitted to a Medicine Department of an University and tertiary Hospital with the diagnosis of AF during the period between January and December 2018. Data were collected by consulting discharge summary. The primary outcome was to calculate the rate of OAC prescription, according to recommendations, at the time of patient discharge. **Results and discussion:** It was found that 70.7% of patients with a recommendation, according to the CHA₂DS₂-VASc score, were discharged with OAC, with the prescription of DOACs in the majority (69.5% patients) (mainly apixaban) and the prescription of VKAs in 25% of the patients. Age, performance status and previous/"de novo" AF diagnosis influenced the OAC rate at discharge. **Conclusion:** Although most patients were discharged hypocoagulated, it can be concluded that there is still the need for improvement in OAC prescription patterns, especially regarding the initiation of anticoagulant therapy.

Keywords: Atrial Fibrillation; Stroke; Direct oral anticoagulants; Vitamin K antagonists; Prescription.

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Índice	4
Índice de Figuras	5
Índice de Tabelas	6
Lista de Siglas e Abreviaturas	7
Introdução	8
Métodos	13
1. População e desenho do estudo	13
2. Definições e colheita de dados	13
3. <i>Outcomes</i> primário, secundários e exploratórios.....	14
4. Análise Estatística	15
Resultados	16
1. Caracterização da população	16
2. Caracterização do Score CHA ₂ DS ₂ -VASc da população em estudo	18
3. Caracterização do Score HAS-BLED da população em estudo	19
4. Terapêutica anticoagulante na admissão do internamento.....	20
5. Terapêutica anticoagulante à alta do internamento	22
Discussão	29
1. Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	29
2. Presença de fatores de risco cardiovasculares	30
3. Terapêutica anticoagulante prévia	31
4. Terapêutica anticoagulante à alta	31
5. Preferência sobre o ACO.....	33
6. Fatores influenciadores da anticoagulação à alta	35
7. Limitações.....	37
Conclusão	38
Agradecimentos	39
Bibliografia	40

Índice de Figuras

Figura 1. Dimensão da amostra com diagnóstico de Fibrilhação Auricular.....	16
Figura 2. Distribuição do score CHA ₂ DS ₂ -VASc obtido na amostra em estudo.....	19
Figura 3. Atitude clínica perante status de diagnóstico prévio de Fibrilhação Auricular.	24
Figura 4: Hábitos de prescrição de terapêutica anticoagulante à alta.....	25

Índice de Tabelas

Tabela 1. <i>Caraterísticas demográficas, clínicas e prescrições da população.....</i>	17
Tabela 2. <i>Score CHA2DS2–VASc: estatística descritiva</i>	18
Tabela 3. <i>Score HAS-BLED: estatística descritiva</i>	20
Tabela 4. <i>Caraterização da amostra de acordo com o status de anticoagulação prévio ...</i>	21
Tabela 5. <i>Distribuição da terapêutica anticoagulante prévia de acordo com o tipo de anticoagulante e a relação com o sexo</i>	21
Tabela 6. <i>Relação entre o status diagnóstico e terapêutica anticoagulante prévia</i>	22
Tabela 7. <i>Caraterização da amostra quanto à terapêutica anticoagulante à alta</i>	23
Tabela 8. <i>Comparação dos hábitos de prescrição terapêutica anticoagulante prévios e alta... </i>	26
Tabela 9. <i>Outros fatores de risco influenciadores da anticoagulação à alta.....</i>	27
Tabela 10. <i>Fatores de risco analíticos influenciadores da anticoagulação à alta</i>	28

Lista de Siglas e Abreviaturas

AC – Anticoagulante

ACO – Anticoagulantes orais

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

AIT – Acidente isquêmico transitório

AVC – Acidente vascular cerebral

AVK – Antagonistas da vitamina K

CHA₂DS₂-VASc – score de avaliação de risco de acidente vascular cerebral nos doentes com fibrilhação auricular.

Cr – creatinina sérica

DCV – Doença Cerebrovascular

DOACs – Anticoagulantes orais diretos

DP – Desvio padrão

ECG – Eletrocardiograma

ECOG *Performance Status* – *Eatern Cooperative Oncology Group Performance Status*

ESC – *European Society of Cardiology*

EU – *European Union*

EUA – Estados Unidos da América

FA – Fibrilhação auricular

FHS – *Framingham Heart Study*

HAS-BLED – score de avaliação dos fatores de risco hemorrágico

Hb – hemoglobina

HGI – Hemorragia gastrointestinal

HPBM – Heparina de baixo peso molecular

IC – Insuficiência Cardíaca

IIQ – Intervalo interquartil

INR – *International Normalized Ratio*

n – Frequência absoluta

TCE – Traumatismo crânio-encefálico

TIT – Tempo no intervalo terapêutico

Introdução

A Fibrilhação Auricular (FA) constitui a arritmia cardíaca mais frequente, afetando 33,5 milhões de pessoas a nível global, e aproximadamente 9% da população portuguesa com 65 ou mais anos (Chugh et al., 2014; Monteiro, 2018). Apesar do avanço da medicina contribuir para uma sobrevivência crescente de doentes crónicos, o aumento da esperança média de vida tem condicionado o aumento da prevalência de FA que, segundo os dados do estudo *Framingham Heart Study (FHS)*, triplicou nos últimos 50 anos (Kornej et al., 2020; Schnabel et al., 2015). As recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia indicam o rastreio regular de FA a todos os doentes com 65 ou mais anos. Contudo, cerca de 1/3 dos doentes ainda permanecem não diagnosticados e a mortalidade associada à FA continua a crescer, tendo duplicado entre 1990 e 2010. (Chugh et al., 2014; Hindricks et al., 2021; Monteiro, 2018).

Do ponto de vista etiológico, na sua maioria, existe uma correlação entre o desenvolvimento de FA e o sinergismo entre a presença de fatores de risco cardiovasculares e a existência de doenças cardiovasculares prévias, grupo de doenças bastante prevalente e que constitui ainda a principal causa de mortalidade a nível mundial (World Health Organization, 2020). Adicionalmente, uma vez instituída, a FA contribui para a incidência de doenças cardíacas, agravando a morbilidade e mortalidade associada às mesmas (Kornej et al., 2020).

A FA é responsável por um aumento em 4 a 5 vezes do risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) (Wolf et al., 1991), constituindo este a complicação mais frequentemente relacionada com a FA e a principal causa prevenível de morbilidade e mortalidade nestes doentes (Hindricks et al., 2021). Os fatores de risco cardiovasculares, de salientar a hipertensão arterial, o tabagismo, a diabetes *mellitus* e a dislipidemia, têm um papel major no curso da FA, não só participando no aumento da incidência da arritmia e de doenças cardíacas coexistentes, como predispondo à ocorrência de complicações embólicas. A FA, gerando um estado pro-trombótico, facilita a formação de trombos auriculares e posterior embolização, afetando maioritariamente a circulação cerebrovascular através de eventos isquémicos potencialmente graves para o doente – AVC ou Acidente Isquémico Transitório (AIT)(Jame & Barnes, 2020; Kornej et al., 2020). Os doentes com episódios de AVC

isquémico/AIT decorrentes de FA apresentam maior mortalidade, morbidade e tempo de internamento do que os com episódios de outra etiologia (López-López et al., 2017). Apesar da incidência e mortalidade das doenças cerebrovasculares ter diminuído, a incidência de episódios de AVC de origem cardioembólica triplicou nas últimas décadas (Yiin et al., 2014). Assim, torna-se fundamental realçar a importância da prevenção precoce do tromboembolismo e intervenção sobre os fatores de risco modificáveis como as mais relevantes formas de atuar na redução do risco de FA, diminuir a mortalidade e morbidade associadas, e reduzir os custos associados à doença (Kornej et al., 2020).

Uma das recomendações para a prevenção primária de AVC isquémico na FA é a prescrição de Anticoagulantes orais (ACO), apoiada nos resultados de vários ensaios clínicos aleatorizados, que revelaram superioridade destes fármacos em relação à toma de ácido acetilsalicílico ou placebo (Albers et al., 2001). Apesar da comprovada eficácia dos Antagonistas da Vitamina K (AVK), e do seu pioneiro papel major na prevenção tromboembólica na FA, é notória a dificuldade clínica em manter o fármaco na janela terapêutica adequada (INR: 2–3) e minimizar o risco hemorrágico. Neste contexto, entre 2009 e 2013, quatro ensaios clínicos, aleatorizados e com dupla-ocultação, vieram propor uma alternativa aos AVK, demonstrando individualmente o dabigatrano, rivaroxabano, edoxabano e apixabano, uma maior segurança a longo prazo quando comparados com os AVK (Connolly et al., 2009; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Atualmente, segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia, na prevenção do tromboembolismo na FA, recomendam-se preferencialmente os Anticoagulantes orais diretos (DOACs) relativamente aos AVK (excluindo os doentes com próteses valvulares mecânicas cardíacas ou com estenose mitral moderada a grave)(Hindricks et al., 2021).

Múltiplos modelos foram desenvolvidos para estimar o risco individual de AVC isquémico ou tromboembolismo sistémico e segregar os doentes em categorias quanto ao benefício da terapêutica anticoagulante. Proposto por Lip et al. (2010), o score CHA₂DS₂-VASc surgiu como um aperfeiçoamento ao amplamente utilizado score CHADS₂, diminuindo o impacto clínico das suas limitações e a incerteza na orientação terapêutica anticoagulante. O score CHA₂DS₂-VASc compreende os seguintes fatores de risco: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial, idade ≥75 anos, diabetes

mellitus, doença cerebrovascular (DCV) prévia, doença vascular arterial, idade entre 64 e 75 anos e sexo feminino. A cada variável é atribuído 1 ponto, se presente, à exceção das variáveis idade ≥ 75 anos e DCV, às quais são atribuídos 2 pontos, podendo o resultado do score variar entre 0 e 9.

O score CHA₂DS₂-VASc divide os doentes em 3 categorias quanto ao risco de tromboembolismo: baixo risco (score CHA₂DS₂-VASc igual a 0 no homem e 1 na mulher), risco moderado (score CHA₂DS₂-VASc igual a 1 no homem e 2 na mulher) e alto risco (score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 no homem e ≥ 3 na mulher). A todos os doentes de alto risco é recomendado, com elevado grau de evidência, a toma de ACO (classe I, nível de evidência A). O score CHA₂DS₂-VASc superioriza-se em relação ao score CHADS₂ no que diz respeito à sua maior capacidade de identificação de doentes com risco extremamente baixo, para os quais não é recomendada a prescrição de ACO (classe I, nível de evidência A), como também num maior rigor na seleção de doentes com risco moderado, selecionando menos doentes para esta categoria, em que a recomendação da prescrição de ACO não demonstra máximo grau de evidência (classe IIa, nível de evidência B), e onde permanecem dúvidas na orientação terapêutica. (Chen et al., 2013; Hindricks et al., 2021).

Outro ponto forte do score CHA₂DS₂-VASc reside no realce dos fatores de risco cardiovasculares, que, decisivos na indução do tromboembolismo, são passíveis de controlo através de medidas farmacológicas e não farmacológicas, como a adoção de um estilo de vida saudável (Kornej et al., 2020).

Em Portugal, de acordo com o Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares, aponta-se como principal explicação para a redução da mortalidade associada ao AVC isquémico, o aumento da prescrição de ACO para prevenção de AVC isquémico/AIT (R.C. Ferreira et al., 2017).

Com o objetivo de estudar a abordagem clínica e terapêutica da FA na população idosa portuguesa, surgiu o Estudo SAFIRA, publicado em 2018. Este estudo recrutou 7500 indivíduos, com 65 ou mais anos, representativos da população idosa residente em Portugal continental, provenientes de todas as Administrações Regionais de Saúde, bem como de centros séniores, e nos quais foram avaliados dados epidemiológicos, clínicos e farmacológicos, bem como realizado a cada um, um ECG ou um Holter 24h ou a implantação registador de eventos durante sete dias a fim de aferir a presença de FA.

No que diz respeito à aplicação clínica do score CHA₂DS₂-VASc e a taxa de anticoagulação, os resultados do estudo SAFIRA revelaram expressamente uma taxa subótima de anticoagulação nos doentes com FA: a taxa de anticoagulação era 25,3% naqueles com uma pontuação CHA₂DS₂-VASc entre 1 e 3; apenas 50,1% nos doentes com uma pontuação de 4 ou 5; e de forma mais marcante, apenas 18,6% dos doentes com uma pontuação igual ou superior a 6 (Monteiro, 2018).

Outro estudo realizado, *Oxford Vascular Study*, desenvolvido no Reino Unido, entre 2002 e 2012, também revelou uma importante taxa subótima de anticoagulação nos doentes com FA. Dos doentes com idade superior a 80 anos e com diagnóstico prévio de FA, admitidos por AVC isquémico ou evento embólico sistémico, apenas 9% estavam medicados com ACO previamente ao evento, apesar de a maioria apresentar um score CHADS₂ elevado e baixo risco hemorrágico (Yiin et al., 2014).

Desde 2010, com a introdução dos DOACs na prática clínica, para prevenção tromboembólica dos doentes com FA não valvular, vários estudos surgiram não só com o objetivo de demonstrar a prescrição crescente destes fármacos, como também estudar os fatores que influenciam a escolha de DOAC versus AVK. Contudo, a maioria dos estudos focava-se apenas no dabigatrano e no rivaroxabano, em comparação com os AVK, bem como apresentavam uma amostra reduzida (Lauffenburger et al., 2015; Schoof et al., 2014). Assim, desenvolvido nos Estados Unidos da América, entre 2010 e 2017, um estudo que englobou 112,187 participantes com FA não valvular, revelou que dos doentes que em 2017 iniciaram ACO, 78,9% fizeram-no com DOACs e 21,1% com AVK, e relativamente aos DOACs, 3,8% foram medicados com dabigatrano, 25,0% com rivaroxabano e 50,1% com apixabano. Dos fatores influenciadores da orientação terapêutica, os DOACs foram tendencialmente menos prescritos para indivíduos mais velhos, doentes com alto risco de AVC/AIT ou alto risco hemorrágico e doentes com maiores comorbilidades, e nestes, entre os DOACs, a escolha recaiu principalmente no apixabano (Zhu et al., 2010).

A adesão à ACO também é um tópico atualmente descrito como influenciador da prevenção tromboembólica. A ausência de um acompanhamento médico frequente e do controlo regular do INR, bem como os maiores custos associados à terapêutica com DOACs, contribuem para que a adesão aos AVK seja superior do que aos DOACs (Brízido et al., 2021; Morgado, n.d.; Solla-Ruiz et al., 2019).

Desta forma, considera-se que é essencial estudar os hábitos de prescrição de ACO, e a prescrição de uns ACOs em detrimento de outros, e averiguar se a prática clínica (portuguesa) evoluiu, nos últimos anos, numa maior coerência entre a prescrição destes fármacos e o risco tromboembólico.

O presente estudo pretende investigar os hábitos de prescrição terapêutica anticoagulante em doentes com o diagnóstico de FA no período após a introdução dos DOACs na prática clínica, bem como explorar possíveis fatores que influenciem a escolha terapêutica, em contexto de internamento numa enfermaria de Medicina Interna.

Métodos

1. População e desenho do estudo

Tratou-se de um estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico.

A população do estudo consistiu numa amostra aleatorizada, obtida a partir de todos os doentes com diagnóstico codificado de FA, internados num Serviço de Medicina Interna de um Hospital Universitário, e que presta cuidados de saúde terciários, no período compreendido entre janeiro e dezembro de 2018 (representativo do período posterior à introdução dos DOACs). Foram excluídos do estudo: os doentes com morte durante o internamento, os doentes transferidos para outras unidades hospitalares e os doentes com alta contra parecer médico.

2. Definições e colheita de dados

Os dados foram obtidos através da análise de notas de alta e da consulta dos processos clínicos dos doentes. Os mesmos foram de imediato anonimizados e tratados de acordo com o Regulamento de Proteção de Dados (EU) 2016/679, tendo o trabalho sido aprovado pela Comissão de Ética local.

No estudo foram colhidos dados para caracterização da amostra, que incluíram o sexo, idade, o status de diagnóstico da fibrilhação auricular à admissão no internamento, bem como a medicação prévia e qual o anticoagulante. Para estudo dos fatores que possam ter contribuído para não iniciar os anticoagulantes orais, procurou-se saber: grau de dependência; antecedentes de hemorragia intra-craniana; existência de diagnóstico de demência; último valor de hemoglobina, plaquetas e creatinina no internamento; se medicação anti-agregante simultânea; epilepsia; cirurgia major no último mês; poli-trauma no último mês; fratura do fémur nos últimos 6 meses; traumatismo crânio-encefálico no último mês; hemorragia digestiva. Com o objetivo de estudar as mudanças na terapêutica, avaliou-se a medicação prévia ao internamento e a prescrição à alta, bem como, o tipo de anticoagulante utilizado em ambas.

Calculou-se o score CHA₂DS₂-VASc, score baseado em fatores de risco que contribuem para ocorrência de AVC isquêmico em doentes com FA e que define quais os que beneficiam de terapêutica anticoagulante para prevenção desta complicação (Lip et al., 2010).

Calculou-se o score HAS-BLED para definição do risco hemorrágico aquando do início de terapêutica anticoagulante, que é fundamental para identificar fatores de risco hemorrágico modificáveis e otimizar a segurança da terapêutica anticoagulante (Hindricks et al., 2021).

Definiu-se como critério de prescrição apropriada para terapêutica anticoagulante na fibrilhação auricular, um score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 no homem e ≥ 3 na mulher, segundo as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (classe IA de evidência) (Hindricks et al., 2021). De acordo com as mesmas recomendações, foram consideradas contraindicações absolutas aos DOACs: próteses valvulares mecânicas cardíacas ou estenose mitral moderada a grave.

Interpretou-se o grau de dependência da amostra segundo a escala de avaliação ECOG Performance Status de acordo com a informação disponível nas notas de alta (ECOG Performance Status Scale - ECOG-ACRIN Cancer Research Group, n.d.).

3. Outcomes primário, secundários e exploratórios

Considerou-se como *outcome* primário a taxa de prescrição de ACO no momento de alta médica dos doentes internados com diagnóstico de FA, no período supramencionado, e com recomendação de terapêutica anticoagulante.

Foram definidos os seguintes *outcomes* secundários: percentagem de doentes anticoagulados sem indicação de acordo o score CHA₂DS₂-VASc (CHA₂DS₂-VASc igual a 0 no homem e 1 na mulher); avaliar os fatores que influenciam a não prescrição de ACO, bem como, apurar se o diagnóstico de FA "de novo" modulou a prescrição de ACO no momento de alta. Tendo em conta as normas atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia (2021), que recomendam como terapêutica anticoagulante preferencial nos doentes com FA os DOACs, em detrimento dos AVKs, pretendeu-se ainda avaliar quais

os fatores que, no período posterior à introdução dos DOACs, influenciam a prescrição de AVK.

Selecionaram-se como *outcomes* exploratórios, estudar os fatores que modulam a prescrição dos diferentes DOACs, bem como do grau de dependência dos doentes em estudo.

4. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa IBM SPSS Statistics® (Statistical Package for the Social Sciences versão 28.0). Não foi efetuado um cálculo formal do tamanho amostral.

As variáveis contínuas foram descritas através da mediana e do intervalo interquartil, bem como a partir da média e do desvio-padrão, e as variáveis categóricas por número e percentagem. A distribuição normal das variáveis contínuas foi testada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis categóricas, o teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparar a distribuição de variáveis entre grupos. Para variáveis contínuas, a comparação de médias / medianas foi realizada com recurso ao teste T de Student para variáveis com distribuição normal ou aos testes de Mann-Whitney / related samples Wilcoxon signed rank para variáveis com distribuição não normal. Para variáveis qualitativas com duas ou mais categorias, um teste de ANOVA (análise post-hoc com correção de Bonferroni) foi utilizado para variáveis com distribuição normal e um teste de Kruskal-Whallis para variáveis com distribuição não normal.

Para avaliar a correlação entre variáveis, foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman.

Considerou-se estatisticamente significativo um p value < 0,05.

Resultados

1. Caracterização da população

Durante o período compreendido entre janeiro de 2018 e dezembro de 2018, tiveram alta do serviço em análise 1083 doentes com o diagnóstico de FA codificado na nota de alta, dos quais foi aleatorizada uma amostra de 400 doentes. Destes, 52 doentes foram excluídos do estudo por se inserirem nos critérios de exclusão supramencionados (vide *População e desenho do estudo*), o que resultou numa amostra final em análise de 348 doentes (figura 1).

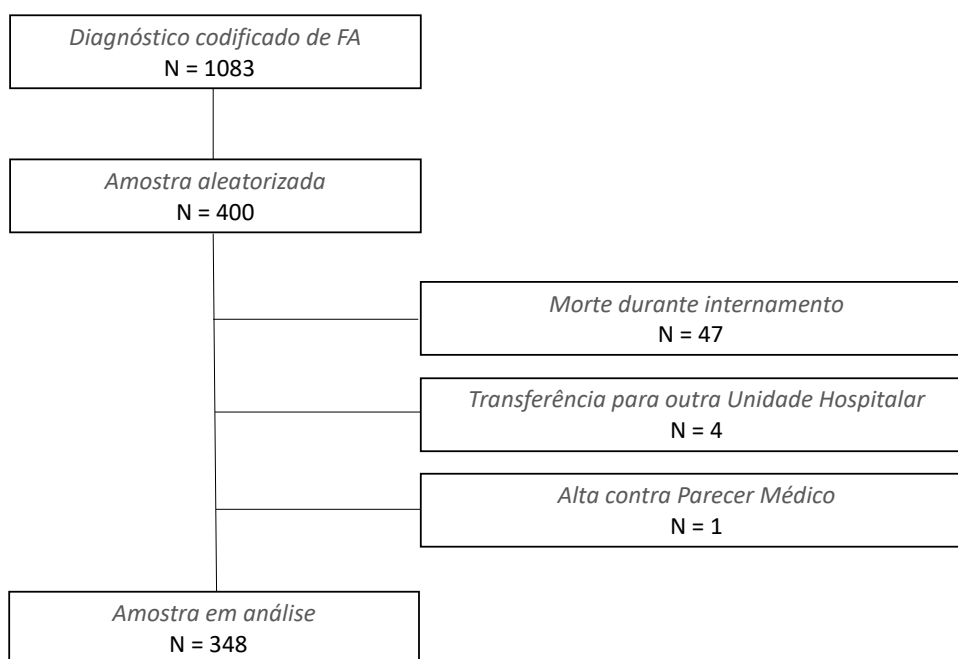


Figura 1. Dimensão da amostra com diagnóstico de Fibrilhação Auricular

A mediana das idades dos participantes foi 83 anos, variando entre os 42 e os 107 anos. A maioria dos participantes pertencia ao sexo feminino (n=202, 58,0%), com uma diferença de idade estatisticamente significativa entre sexos (mediana de idades de 85 e 81 anos, no sexo feminino e masculino, respetivamente; $p < 0,001$). A maioria dos doentes (84,5%) apresentava diagnóstico prévio de FA (Tabela 1).

Relativamente à prevalência de fatores que pudessem influenciar o risco associado à terapêutica anticoagulante/risco hemorrágico, destaca-se como mais prevalentes a presença de demência em 24,1% e a presença de antiagregação simultânea em 12,9% dos doentes.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e prescrições da população

Variável		Valor
Idade		
Anos - mediana (IIQ)		83,0 (11)
Sexo		
Feminino – nº doentes/nº total (%)		202/348 (58)
Diagnóstico de FA		
Prévio - nº doentes/nº total (%)		294/348 (84,5)
De novo - nº doentes/nº total (%)		55/348 (15,5)
Terapêutica anticoagulante prévia - nº doentes/nº total (%)		221/348 (63,5)
	AVK	65/221 (29,4)
	Dabigatrano	18/221 (8,1)
	Rivaroxabano	39/221 (17,6)
	Apixabano	86/221 (38,9)
	Edoxabano	6/221 (2,7)
	HBPM	7/221 (3,2)
Potenciais fatores de risco para o uso de terapêutica ACO - nº doentes/nº total (%)		
	Demência	84/348 (24,1)
	Hemorragia intracraniana prévia	13/348 (3,7)
	Antiagregação simultânea	45/348 (12,9)
	Epilepsia	13/348 (3,7)
	Politrauma nos últimos 6 meses	2/348 (0,6)
	Fratura do Fémur nos últimos 6 meses	7/348 (2)
	Traumatismo craniano no último mês	11/348 (3,2)
	Trauma Vascular	8/348 (2,3)
	Cirurgia major no último mês	7/348 (2)
	Intoxicação prévia com ACO	5/348 (1,4)
	Hemorragia gastrointestinal no último mês	16/348 (4,6)
IIQ – intervalo interquartil; AVK – antagonistas da vitamina K; HBPM – heparina de baixo peso molecular; ACO – anticoagulantes orais;		

2. Caracterização do Score CHA₂DS₂-VASc da população em estudo

Relativamente ao score CHA₂DS₂-VASc obtido na população em estudo, a mediana foi de 5 pontos (IIQ 2), com uma distribuição gráfica praticamente normal (Tabela 2 e Figura 2). Apesar da média do score ser superior no sexo feminino (5,43 ± 1,52) do que no sexo masculino (4,64 ± 1,63), com uma diferença estatisticamente significativa (p<0,001), deve-se ter em conta que esta diferença é concordante com a diferença de 1 ponto, de acordo com a diferenciação entre sexos intrínseca ao score. Para além disso, apenas 6 doentes (1,7% da amostra em estudo) apresentavam um CHA₂DS₂-VASc ≤ 1 no homem e ≤2 na mulher.

Tabela 2. Score CHA₂DS₂-VASc: estatística descritiva

Variável	Valor
Mediana / IIQ	5 / 2
Mínimo	0
Máximo	9
Sexo	
Feminino – Média (± desvio-padrão)	5,43 (± 1,52)
Masculino - Média (± desvio-padrão)	4,64 (± 1,63)
Fatores de Risco - nº doentes/nº total (%)	
Insuficiência Cardíaca	227/348 (65,2)
Hipertensão Arterial	295/348 (84,8)
Idade ≥75 anos	279/348 (80,2)
Diabetes <i>Mellitus</i>	124/348 (35,6)
Doença cerebrovascular	96/348 (27,6)
Doença Vascular Arterial	130/348 (37,4)
idade 64 - 75 anos	52/348 (14,9)

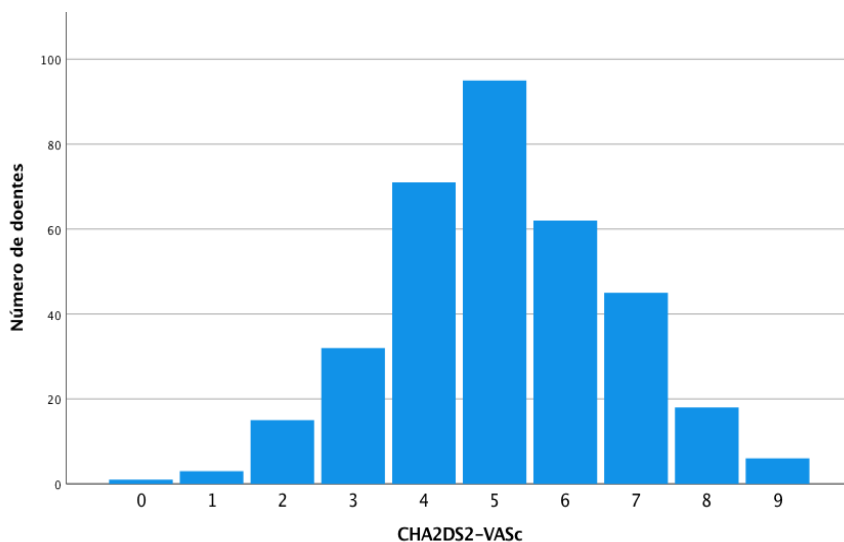


Figura 2. Distribuição do score CHA₂DS₂-VASc obtido na amostra em estudo.

Quanto à prevalência de fatores de risco cardiovasculares: 84,8% dos doentes eram hipertensos, 80,2% tinham uma idade superior a 75 anos e 65,2% apresentavam insuficiência cardíaca congestiva.

3. Caracterização do Score HAS-BLED da população em estudo

Quanto ao risco hemorrágico, avaliado através do score HAS-BLED (Tabela 3), a mediana obtida foi de 2 (IIQ 2), apresentando uma média superior no sexo masculino ($2,31 \pm 1,22$) em relação ao sexo feminino ($2,07 \pm 1,13$), com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,049$). Dos fatores de risco hemorrágico, o mais prevalente foi a idade superior a 65 anos ou fragilidade extrema (fator de risco não modificável) presente em 91,7% dos doentes, seguido da alteração da função renal e/ou hepática em 48% destes.

Tabela 3. Score HAS-BLED: estatística descritiva

Variável	Valor	
Mediana / IIQ	2 / 2	
Mínimo / Máximo	0 / 7	
Sexo		
Feminino – Média (\pm desvio-padrão)	2,07 (\pm 1,13)	p-value = 0,049
Masculino - Média (\pm desvio-padrão)	2,31 (\pm 1,22)	
Fatores de Risco - nº doentes/nº total (%)		
Hipertensão Arterial não controlada	19/348 (5,5%)	
Alteração Função Renal e/ou Hepática	167/348 (48%)	
Acidente Vascular Cerebral	103/348 (29,5%)	
História ou predisposição para Hemorragia	64/348 (18,4%)	
INR lábil ou TIT < 60%	28/284 (9,9%)	
Idade > 65 anos ou Fragilidade	319/348 (91,7%)	
Fármacos ou consumo excessivo de álcool	52/348 (15%)	

Uma vez que, os fatores de risco cardiovasculares participam tanto no aumento do risco trombótico como risco hemorrágico, pretendeu-se avaliar a correlação entre o score CHA₂DS₂-VAsC e o HAS-BLED, o que revelou uma fraca correlação positiva (ρ de spearman = 0,365), apesar desta ser estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

4. Terapêutica anticoagulante na admissão do internamento

À data de admissão no internamento, 63,5% dos doentes estavam medicados com terapêutica anticoagulante, não existindo uma diferença estatisticamente significativa quanto à taxa de anticoagulação prévia entre os sexos ($p = 0,735$). Ainda assim, os doentes previamente anticoagulados eram tendencialmente mais novos que os não anticoagulados, com uma mediana de idades de 83 (IIQ 12) e 85 anos (IIQ 10), respetivamente ($p=0,003$)(tabela 4).

Tabela 4. Caracterização da amostra de acordo com o status de anticoagulação prévio

Terapêutica anticoagulante prévia - nº doentes/nº total (%)		Idade (anos) – Mediana (IIQ)	Por sexo - nº doentes/nº total (%)	
			Fem. (N=202)	Masc. (N=145)
Sim	221/348 (63,5)	83 (12)	130/202 (64,4)	91/145 (62,7)
Não	127/348 (36,5)	85 (10)	72/202 (35,6)	54/145 (37,3%)
	p-value	0,003	0,735	
Fem. – sexo feminino; Masc. – sexo masculino				

Em relação à terapêutica anticoagulante prévia, 38,9% dos doentes estavam medicados com apixabano, seguido dos AVK em 29,4% dos doentes, e sendo o anticoagulante menos prescrito o edoxabano (2,7%). A prescrição destes apresentava-se de uma forma muito semelhante para ambos os sexos, à exceção do rivaroxabano, que encontrava-se mais prescrito no sexo feminino que no sexo masculino, com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,039$)(tabela 5).

Tabela 5. Distribuição da terapêutica anticoagulante prévia de acordo com o tipo de anticoagulante e a relação com o sexo

Anticoagulação prévia por sexo - nº doentes/nº total (%)		Tipo de anticoagulante - nº doentes/nº total (%)					
		AVK - 65/221 (29,4)	Dabig.- 18/221 (8,1)	Rivarox. - 39/221 (17,6)	Apix. - 86/221 (38,9)	Edox. - 6/221 (2,7)	HBPM - 7/221 (3,2)
Feminino	130/202 (64,4)	33/130 (25,4)	11/130 (8,5)	31/130 (23,8)	46/130 (35,4)	4/130 (3,1)	5/130 (3,8)
Masculino	91/145 (62,7)	32/91 (35,1)	7/91 (7,7)	8/91 (8,8)	40/91 (44,0)	2/91 (3,0)	2/91 (3,0)
	p-value	0,039					
AVK – antagonista da vitamina K; Dabigatrano; Rivaroxabano; Apixabano; Edoxabano; HBPM – heparina de baixo peso molecular							

Para além disso, verificou-se que dos indivíduos com diagnóstico prévio de FA, 27,6% não estavam medicados previamente, e que paradoxalmente, dos indivíduos sem diagnóstico prévio, 17% encontrava-se a fazer terapêutica anticoagulante (Tabela 6).

Tabela 6. Relação entre o status diagnóstico e terapêutica anticoagulante prévia

		Terapêutica anticoagulante prévia	
		Sim	Não
Diagnóstico de FA - nº doentes/nº total (%)			
Prévio	293/346 (84,5)	212/293 (72,4)	81/293 (27,6)
De novo	53/346 (15,5)	9/53 (17)	44/53 (83)

5. Terapêutica anticoagulante à alta do internamento

A maioria dos doentes teve alta com terapêutica anticoagulante prescrita (70,6%), sendo a taxa de prescrição de AC no momento de alta médica dos doentes internados com diagnóstico de FA, e com recomendação de acordo com o score CHA₂DS₂-VAsC, definido por CHA₂DS₂-VAsC ≥ 2 no homem e ≥ 3 na mulher, de 70,7% (*outcome* primário)(tabela 7). Tendo em conta que a taxa de anticoagulação prévia ao internamento, nos doentes com diagnóstico prévio de FA era 72,4%, existiu uma diminuição de 1,7% no número de doentes sob AC, com o internamento. Ainda assim, há a realçar que, por outro lado, 29,3% dos doentes tiveram alta sem prescrição anticoagulante apesar de recomendação de acordo com o score CHA₂DS₂-VAsC. Curiosamente, comparando a taxa de prescrição de terapêutica anticoagulante no grupo dos indivíduos com indicação (70,7%), com o grupo de doentes sem indicação (66,6%), concluiu-se que não houve uma diferença estatisticamente significativa desta taxa entre ambos os grupos ($p=0,832$). Contudo há que ter em conta que a amostra de doentes sem recomendação clara para terapêutica anticoagulante (com score CHA₂DS₂-VAsC ≤ 1 no homem e ≤ 2 na mulher) apenas contemplava 6 doentes (1,7%).

A análise obtida revelou que fatores como a idade e o grau de dependência pareceram influenciar a estratégia terapêutica anticoagulante ($p<0,001$ e $p=0,023$, respetivamente), no sentido que os doentes com prescrição terapêutica anticoagulante à alta eram tendencialmente mais novos (mediana de 82 anos vs. 86 anos). O mesmo se verificou em relação ao grau de dependência, estando os doentes com melhor *performance status* tendencialmente medicados com terapêutica anticoagulante em relação aos com pior *performance status*, diferença essa estatisticamente significativa. Já fatores como o sexo e a pontuação obtida no score CHA₂DS₂-VAsC não pareceram

influenciar os hábitos de prescrição no sentido de estar em conformidade com as recomendações ($p=0,716$ e $p=0,396$, respetivamente).

Tabela 7. Caracterização da amostra quanto à terapêutica anticoagulante à alta

		Terapêutica anticoagulante à alta		
		Sim	Não	
Idade (em anos) - Mediana / IIQ		82 / 10		86 / 8
		p-value		
		<0,001		
CHA ₂ DS ₂ -VASc - Mediana / IIQ		5 / 2		5 / 2
		p-value		
		0,396		
Grau de dependência - Média (\pm desvio-padrão)		2,63 (\pm 1,19)		2,88 (\pm 1,3)
		p-value		
		0,023		
Recomendação para AC* - n° doentes/n° total (%)				
	Sim	334/340 (98,2)	236/334 (70,7)	98/334 (29,3)
	Não	6/340 (29,4)	4 / 6 (66,6)	2 / 6 (33,3)
		p-value		
		0,832		
Doentes com recomendação para AC* - n° doentes/n° total (%)				
Terapêutica anticoagulante prévio	Sim	212/334 (63,5)	198/212 (93,4)	14/212 (6,6)
	Não	122/334 (36,5)	38/122 (31,1)	84/122 (68,9)
			p-value	
		<0,001		
Diagnóstico de FA	Prévio	282/334 (84,4)	207/282 (73,4)	75/282 (26,6)
	De novo	52/334 (15,6)	29/52 (55,8)	23/52 (44,2)
			p-value	
		0,010		
(*) - recomendação de terapêutica anticoagulante de acordo com o score CHA ₂ DS ₂ -VASc , definido por CHA ₂ DS ₂ -VASc \geq 2 no homem e \geq 3 na mulher.				

Com especial foco no grupo de doentes com recomendação para terapêutica anticoagulante de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia para a abordagem da FA, objetivou-se que tanto a taxa de anticoagulação, como o diagnóstico de FA prévios foram influenciadores da taxa de anticoagulação à alta ($p<0,001$ e $p=0,010$, respetivamente). Dos indivíduos que previamente não estavam medicados, a maioria continuou não anticoagulada (68,9%), enquanto os doentes previamente anticoagulados tendencialmente tiveram alta com prescrição de terapêutica anticoagulante (93,4%), e portanto existindo uma diferença estatisticamente significativa da taxa de anticoagulação à alta entre os anteriores grupos ($p<0,001$). Para além disso, existiu uma maior prescrição de terapêutica anticoagulante

nos doentes que apresentavam diagnóstico de FA a priori (73,4%), comparando com aqueles que tinham sido diagnosticados de novo no internamento estudado (55,8%).

Quanto à atitude clínica acerca da prescrição de terapêutica anticoagulante segundo recomendação e perante o *status* de diagnóstico de FA, a atitude dominante naqueles com diagnóstico prévio foi manutenção da anticoagulação (67,7%), enquanto nos doentes com diagnóstico de novo, foi iniciar a anticoagulação (43,1%)($p < 0,001$). (Figura 3). Houve um balanço positivo entre os doentes que iniciaram anticoagulação (n=38) e os suspenderam anticoagulação (n=14), o que revela que dos indivíduos que previamente não estavam medicados com anticoagulantes (N=122), em quase 1/3 destes houve uma atitude médica ativa em iniciar terapêutica anticoagulante (31,1%).

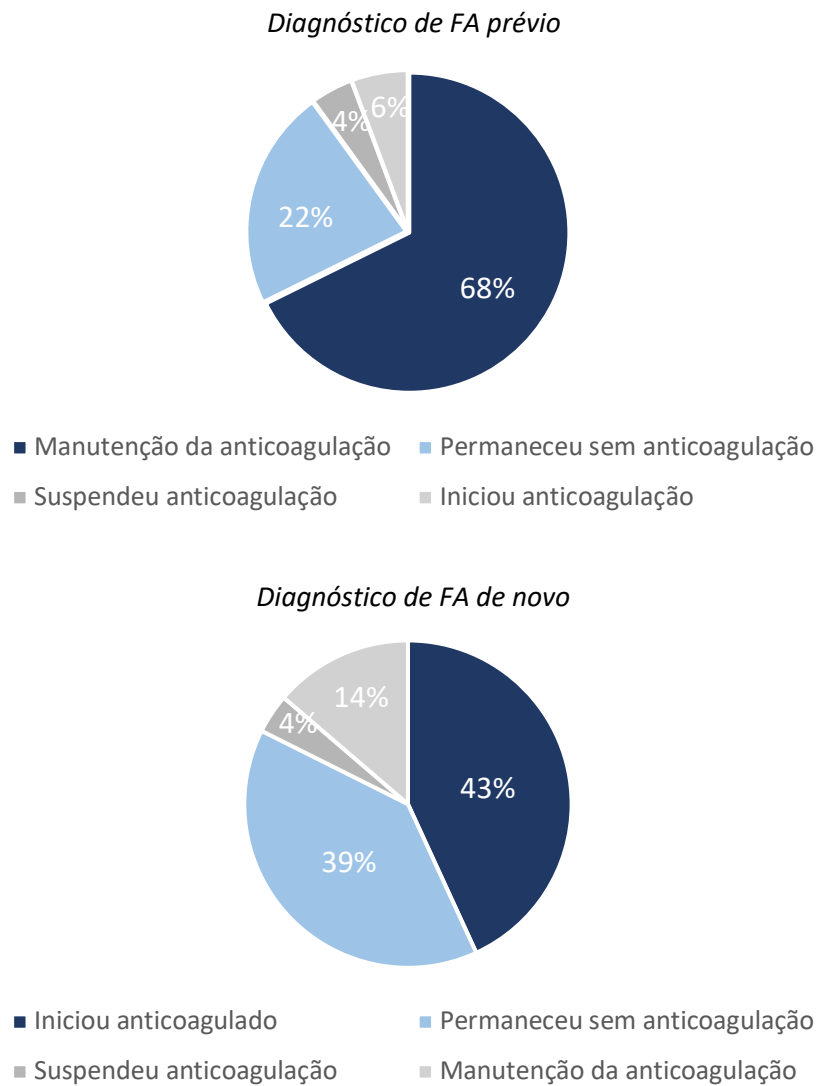


Figura 3. Atitude clínica perante status de diagnóstico prévio de Fibrilhação Auricular

Quanto à classe do anticoagulante prescrito, 69,5% dos doentes tiveram alta anticoagulados com DOACs e 25% com AVK. Tanto nos doentes em que se manteve terapêutica anticoagulante como naqueles que iniciaram, os AC preferidos foram os DOACs em 54,7% e 73,7% dos doentes, seguidos dos AVK em 22% e 15,8% dos doentes, respetivamente. Nos doentes em que houve switch do anticoagulante, esta também foi a favor do início dos DOACs em detrimentos dos AVK (Figura 4).

Relativamente à prescrição dos diferentes DOACs, a distribuição foi muito semelhante àquela que foi observada na terapêutica prévia, mantendo-se uma prescrição preferencial do apixabano (61,2% dos doentes aos quais foram prescritos DOACs), seguido do rivaroxabano (24,4%) e sendo o menos prescrito o edoxabano (5,5%). Adicionalmente, foi possível observar que o DOAC que mais decresceu na sua taxa de prescrição foi o dabigatrano (redução de 3,6%). Em relação aos fatores que modularam a prescrição dos diferentes DOACs, há apenas a salientar que a ocorrência de hemorragia gastrointestinal no mês anterior limitou a escolha à prescrição de apixabano (principalmente) e Rivaroxabano.

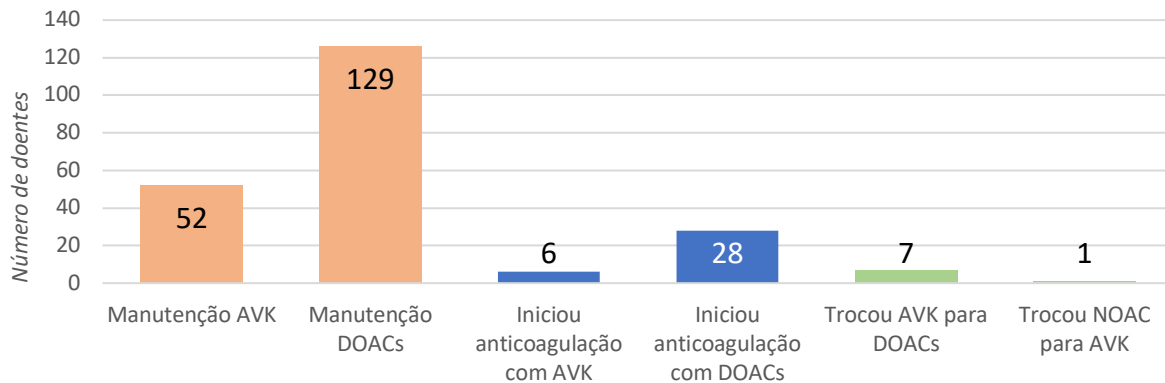


Figura 4: Hábitos de prescrição de terapêutica anticoagulante à alta (AVK – antagonista da vitamina K; DOACs – anticoagulantes orais diretos).

Tabela 8. Comparação dos hábitos de prescrição terapêutica anticoagulante prévios e alta

	Tipo de anticoagulante - nº doentes/nº total (%)			
	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Terapêutica anticoagulante prévia - nº doentes/nº total (%)	18/149 (12,1)	39/149 (26,2)	86/149 (57,7)	6/149 (4)
Terapêutica anticoagulante à alta - nº doentes/nº total (%)	14/164 (8,5)	40/164 (24,4)	101/164 (61,2)	9/164 (5,5)
Idade – média (±DP)(em anos)	83 (± 6)	81 (± 7)	82 (± 6)	79 (± 9)

Outros fatores influenciadores da prescrição de AC à data da alta

Para clarificar outros fatores influenciadores do risco associado à terapêutica anticoagulante/risco hemorrágico e, por consequência, potencialmente moduladores dos hábitos de prescrição de terapêutica anticoagulante na FA, elaborou-se a Tabela 9 e 10.

Os indivíduos não anticoagulados à alta apresentavam um score HAS-BLED mais alto ($2,44 \pm 1,24$) comparativamente aos com prescrição anticoagulante ($2,08 \pm 1,13$)($p=0,020$).

Os fatores/co-morbilidades estudadas mais prevalentes foram a presença de demência e antiagregação simultânea, em 24,1% e 12,9% dos doentes, respetivamente (Tabela 9). Destes, a referir que demência, antiagregação simultânea, fratura do fémur nos 6 meses prévios e hemorragia gastrointestinal no última mês, apresentaram uma associação estatisticamente significativa quanto à decisão clínica sobre anticoagular ou não os doentes à alta, tendo em conta que, no grupo de doentes com a presença de fator de risco houve um decréscimo estatisticamente significativo da taxa de anticoagulação em relação ao grupo de doentes sem essa comorbilidade. Por outro lado, comorbilidades como epilepsia, hemorragia intracraniana prévia, TCE no último mês, trauma vascular, cirurgia major no último mês e intoxicação prévia a AC orais, não pareceram influenciar a taxa da terapêutica anticoagulante à alta nestes doentes (com $p>0,05$).

Quanto a parâmetros analíticos, a grande maioria dos doentes apresentava uma hemoglobina superior a 9,9 g/dL (74,4%) e apenas 2,1% apresentavam contagem plaquetária inferior a $50 \times 10^9 /L$ (Tabela 10). Ainda assim, 57,3 % dos doentes

apresentavam provável disfunção renal com creatinina superior a 1 mg/dL ou sob hemodiálise. De uma maneira geral, resultados analíticos concordantes com baixa hemoglobina (Hb<9,9g/dL), baixa contagem plaquetária (<100x10⁹/L) e com disfunção renal (Cr ≥ 3 mg/dL ou hemodializado) relacionaram-se com a escolha de não anticoagular os doentes (p- value igual a 0,044; 0,048 e 0,005, respetivamente).

Tabela 9. Outros fatores de risco influenciadores da anticoagulação à alta

	Terapêutica anticoagulante à alta		p-value
	Sim	Não	
Score HAS-BLED - Média (± DP)	2,08 ±1,13	2,44 ±1,24	0,020
Fatores de risco - nº doentes/nº total (%)			
Demência	49/84 (58)	35/84 (42)	0,006
Hemorragia intracraniana prévia	7/13 (54)	6/13 (46)	0,174
Antiagregação simultânea	24/45 (53)	21/45 (47)	0,004
Epilepsia	9/13 (69)	4/13 (31)	0,908
Politrauma nos últimos 6 meses	1/2 (50)	1/2 (50)	-
Fratura do Fémur nos últimos 6 meses	2/7 (28,6)	5/7 (71,4)	0,013
Traumatismo craniano no último mês	6/11 (54,5)	5/11 (45,5)	0,233
Trauma Vascular	5/8 (62,5)	3/8 (37,5)	0,608
Cirurgia major no último mês	6/7 (85,7)	1/7 (14,3)	0,377
Intoxicação prévia com ACO	4/5 (80)	1/5 (20)	0,848
Hemorragia gastrointestinal no último mês	5/16 (32)	11/16 (68)	0,001
Neoplasia	24/46(52)	22/46 (48)	0,003
DP – desvio-padrão; p-value – referente à diferença da prescrição de anticoagulantes orais na presença do fator de risco.			

Tabela 10. Fatores de risco analíticos influenciadores da anticoagulação à alta

			Na população estudada	Terapêutica anticoagulante à alta		p-value
				Sim	Não	
Fatores de risco analíticos						
Hemoglobina (últ. valor internamento)	Média (±DP) (em g/dL)	Sexo femin.	11,0±1,76	11,61 ± 2,02	10,83 ± 1,97	0,002
		Sexo masc.	11,8±2,34			
	Por valor Hb - nº doentes/nº total (%)	Hb < 8 g/dL	9/348 (2,6)	5/9 (55,6)	4/9 (44,4)	0,044
		Hb 8 – 9,9 g/dL	80/348 (23)	48/80 (60)	32/80 (40)	
Hb > 9,9 g/dL	259/348 (74,4)	193/259 (74,5)	66/259 (25,5)			
Plaquetas (últ. valor internamento)	Média (±DP) (emx10 ⁹ /L)		223 ± 92	224 ± 88	219 ± 89	0,983
	Plaquetas < 100x10⁹/L - nº doentes/nº total (%)		20/348 (6)	10/20 (50)	10/20 (50)	0,048
Creatinina (últ. valor internamento)	De acordo com valor - nº doentes/nº total (%)	0,2<Cr ≤1 mg/dL	149/348 (42,8)	106/149 (71,1)	43/149 (28,9)	0,005
		1 < Cr < 3 mg/dL	170/348 (48,9)	128/170 (75,3)	42/170 (24,7)	
		Cr ≥ 3 mg/dL	11/348 (3,2)	4/11 (36,4)	7/11 (63,6)	
		Hemodializado	18/348 (5,2)	8/18 (44,4)	10/18 (55,6)	
DP – desvio-padrão; Hb – Hemoglobina; Cr – creatinina sérica; p-value – referente à distribuição da prescrição de anticoagulantes orais na presença do fator de risco.						

Discussão

A FA é responsável por um aumento em 4 a 5 vezes do risco de AVC, constituindo esta a complicação mais frequentemente relacionada com a FA e a principal causa prevenível de morbidade e mortalidade nestes doentes. O conhecimento dos fatores de risco cardiovasculares é fundamental para a decisão de anticoagular os doentes e, apesar das recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia serem claras quanto à instituição de terapêutica anticoagulante em doentes com score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 no homem e ≥ 3 na mulher, como principal estratégia de prevenção de eventos cardioembólicos, uma grande percentagem de doentes ainda continua não anticoagulada.

Com o presente estudo pretendia-se estudar quais os fatores de risco cardiovasculares, seja pró-trombóticos ou pró-hemorrágicos, que maior impacto têm na decisão de tratar, se a atitude clínica portuguesa relativa a este tópico era concordante com as recomendações atuais, bem como explorar quais os anticoagulantes mais prescritos, de modo a melhorar a abordagem global destes doentes.

1. Score CHA₂DS₂-VASc

A grande maioria dos doentes (98,3%) apresentava um score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 no homem e ≥ 3 na mulher, tendo indicação formal, segundo as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia, para terapêutica anticoagulante (classe IA de evidência). Por contraste, apenas 1,7% (6 doentes) apresentavam um score inferior. Por este ser um subgrupo reduzido e por a análise ter sido obtida a partir de doentes internados, com maior probabilidade de terem outras comorbilidades e que elevam o score, admite-se que este subgrupo não seja representativo da população geral, limitando a discussão e aplicabilidade destes resultados fora do ambiente de internamento hospitalar. Para além disso, visto que a mediana de idades da amostra foi 83 anos, e com esta idade existe automaticamente indicação para anticoagular, bem como, trata-se de uma população selecionada a partir do internamento, logo com mais comorbilidades, admite-se que esta também tenha sido uma provável explicação para a elevada percentagem de doentes com score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 no homem e ≥ 3 na

mulher, na amostra, assim como, a mediana do score ter sido 5 (com IIQ de 2), superior à que tinha sido obtida no estudo SAFIRA, cuja mediana era 3,5 (IIQ de 1,2)(Monteiro, 2018).

2. Presença de fatores de risco cardiovasculares

Quanto à prevalência dos fatores de risco na amostra estudada, estas foram tendencialmente mais elevadas do que os dados estatísticos já publicados.

Hipertensão arterial em 84,8% doentes, superior aos dados obtidos no *Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico* do Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge – 2015, que revelava uma prevalência nacional estimada de 71,3% na população idosa (*Artigo: Prevalência de Hipertensão Arterial Em Portugal – Resultados Do Primeiro Inquérito Nacional Com Exame Físico (INSEF 2015) - INSA, n.d.*)

Em relação à insuficiência cardíaca (IC), a evidência é clara sobre a influência mútua entre a IC e a FA, estando a coexistência destas condições associada a maior morbi-mortalidade, com necessidade de internamentos. A prevalência de IC nesta amostra de doentes internados foi de 65,2% dos doentes, largamente superior à prevalência nacional estimada de cerca de 15% na população mais idosa (Fonseca et al., 2018).

Já 35,6% dos doentes apresentava diabetes *mellitus*, dados também um pouco superiores quando comparados com o Relatório do Observatório Nacional da Diabetes entre 2016-2018, que apontava uma prevalência de 13,6%. Contudo, mais similares àqueles obtidos no estudo SAFIRA que estimava uma prevalência de diabetes *mellitus* de 23% em doentes com FA (*Revista Portuguesa de Diabetes, n.d.*).

Desta forma, os resultados apontaram para uma maior prevalência dos principais fatores de risco cardiovasculares nos doentes internados com o diagnóstico FA, comparados com a média nacional, merecendo o controlo destes, tanto para redução do risco trombótico como do risco hemorrágico. Este controlo, em associação à terapêutica anticoagulante, quando indicada, contribuem para a melhoria dos outcomes relacionados com a FA.

3. Terapêutica anticoagulante prévia

Dos 348 doentes incluídos no estudo, a maioria (63,5%) estava medicada com terapêutica anticoagulante previamente ao internamento. Contudo, para estudar os hábitos de prescrição de ACO, importa apurar que naqueles em que o diagnóstico havia sido estabelecido *a priori* (84,5% dos doentes), e tendo em conta que, praticamente a totalidade tinha indicação para ACO de acordo com as recomendações, a taxa de anticoagulação correspondia a 72,4%. Um valor substancialmente superior à taxa de anticoagulação apontada no estudo SAFIRA (um dos poucos estudos mais recentes em Portugal) que era 43,7%. Contudo há que salientar que o estudo SAFIRA apresentava uma amostra de 7500 doentes provenientes de todas as regiões de Portugal, ao contrário do presente estudo, cuja amostra era proveniente de uma área mais provida de acesso à saúde, o que poderá justificar a maior taxa obtida e possivelmente menos representativa de toda a população. Para além disso, uma das razões possíveis para a alta taxa de anticoagulação prévia obtida poderá ter sido a distribuição do score CHA₂DS₂-VASc na amostra, em que a mediana foi 5 de pontos, e a maioria dos doentes (64,9%) apresentavam um score ≥ 5 , podendo as comorbilidades associadas terem sido um sinal de alerta para o clínico da necessidade da anticoagulação nestes doentes.

Já os doentes com diagnóstico de FA *de novo*, 9 doentes (17%) já estavam previamente medicados, sendo que, na ausência de diagnóstico prévio, os autores apontam, como hipótese mais plausível, já estarem anticoagulados por outra indicação médica.

4. Terapêutica anticoagulante à alta

O expectável seria os doentes com um score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 no homem e ≥ 3 na mulher terem alta com prescrição de terapêutica anticoagulante. Porém, a taxa de prescrição de ACO no momento de alta médica dos doentes internados com diagnóstico de FA e com recomendação foi apenas 70,7% (*outcome* primário), o que significa que quase um terço dos doentes não saíram anticoagulados apesar de indicação. Não obstante, de acordo com os estudos publicados até 2018, relativos a Portugal (em que

a taxa de anticoagulação variava entre 38 e 44%) e estudos internacionais (de destacar uma meta-análise da Sociedade Europeia de Cardiologia, que revelava uma taxa de anticoagulação de 78%), a taxa obtida no presente estudo parece representar uma melhoria, mais em consonância com os resultados obtidos em estudos internacionais (Bonhorst et al., n.d.; Grymonprez et al., n.d.; Monteiro, 2018).

Comparando a taxa de prescrição de terapêutica anticoagulante no grupo dos indivíduos com indicação (70,7%) daqueles sem indicação (66,6%), concluiu-se que não houve uma diferença estatisticamente significativa desta taxa entre ambos os grupos, o que permitiria concluir que se hipocoagula tanto os doentes com indicação como sem indicação. Contudo os autores realçam dois pontos importantes a ter em conta: os doentes sem recomendação formal, de acordo com as recomendações (score CHA₂DS₂-VASc <2 no homem e <3 na mulher) foram apenas 6, e portanto sem garantia de representatividade da população; não foi recolhida informação sobre outras possíveis indicações para estes doentes estarem anticoagulados que não a FA, o que põe em causa a relação anteriormente estabelecida.

Foi demonstrada uma maior tendência para anticoagular os doentes com diagnóstico de FA prévio. Nos doentes com diagnóstico de FA *de novo*, houve uma maior permissividade/inércia em não anticoagular os doentes à alta (com taxa de 55,8% versus a de 73,4% dos doentes com diagnóstico prévio). Dado a taxa de ACO à alta ter sido 70,7%, a diferença anterior deve ter contribuído para a redução da taxa de anticoagulação em 1,7% em relação à taxa de anticoagulação prévia naqueles que já apresentavam diagnóstico (72,4%). Ainda assim, a atitude mais frequente nos doentes com diagnóstico de novo foi iniciar terapêutica anticoagulante, que se reconhece requerer maior atenção e raciocínio por parte do clínico para a melhor escolha terapêutica, enquanto nos com diagnóstico prévio foi manter a terapêutica (que pode não depender diretamente de um papel ativo do médico numa reavaliação da terapêutica).

A escolha de não anticoagular relacionou-se com alguns fatores de risco/condições associadas a um maior risco hemorrágico (tópico desenvolvido a seguir), sendo apontada como principal hipótese explicativa o receio associado a eventos/efeitos adversos, risco este ainda potenciado pelas comorbilidades e antiagregação simultânea.

5. Preferência sobre o ACO

De acordo com uma meta-análise da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), publicada em 2022, que incluiu dados desde 2010 (período desde que começaram a ser aprovados os DOACs) a 2018 e que pretendia estudar o padrão de prescrição de anticoagulantes orais na FA, a taxa de anticoagulação nos doentes elegíveis quase duplicou entre 2010 e 2018, tendo aumentado de 42% para 78%. Ao longo do período do estudo, foi também observado que a preferência sobre o uso DOACs foi crescente, sendo os preferidos no que concerne ao início de ACO nos doentes com diagnóstico *de novo*, enquanto o uso de AVK tendencialmente diminuiu. Dadas as recomendações da ESC, que, a partir de 2016, passaram a recomendar preferivelmente o uso de DOACs em detrimento dos AVK, em 2017, a taxa de prescrição de DOACs ultrapassou a taxa de anticoagulação com AVK. Entre as várias razões apontadas para a quase duplicação da taxa de anticoagulação, o estudo revelou que a introdução dos DOACs teve um papel fulcral, principalmente à custa da preferência dos DOACs nos doentes com diagnóstico *de novo* ou que anteriormente não toleravam os AVK (Grymonprez et al., n.d.).

No presente estudo, foi possível apurar que os anticoagulantes orais preferidos, tanto na terapêutica prévia como à alta, foram os DOACs (67,3% e 69,5%, respetivamente), o que seria a opção expectável. Nos doentes em que houve um switch do anticoagulante (3,4% dos doentes), esta também foi a favor do início dos DOACs em detrimentos dos AVK. Relativamente ao impacto do internamento em estudo na evolução das taxas de anticoagulação com DOACs vs. AVK (terapêutica prévia com AVK em 29,4% e à alta em 25%), apurou-se que a tendência foi concordante com a meta-análise antes descrita e com os estudos que têm surgido sobre os hábitos de prescrição de ACO na FA, a revelar um crescente uso dos DOACs.

No grupo dos doentes com prescrição de DOACs à alta, a prescrição preferencial recaiu sobretudo no apixabano em 61,2% dos doentes, seguido do rivaroxabano em 24,4%, o dabigatrano em 8,5% e sendo o menos prescrito o edoxabano em 5,5%. Esta ordem de preferência pelos DOACs foi semelhante à observada na terapêutica anticoagulante prévia. Adicionalmente, comparando a variação da taxa de prescrição dos DOACs com o internamento estudado, foi possível observar que aquele que mais

aumentou foi apixabano (subiu 3,5%), e o DOAC que mais decresceu na sua taxa de prescrição foi o dabigatran (redução de 3,6%).

Tendo em conta os dados obtidos, e comparando com um estudo desenvolvido nos Estados Unidos da América, entre 2010 e 2017, que englobou 112,187 participantes com FA, este revelou que dos doentes que em 2017 iniciaram DOACs (78,9%), 4,8% foram medicados com dabigatran, 31,7% com rivaroxabano e 63,5% com apixabano (distribuição semelhante à observada no presente estudo). Por outro lado, um estudo realizado num serviço de Cardiologia em Portugal, entre 2016 e 2018, revelava que, de uma amostra de 264 doentes seguidos em consulta por FA, 24% faziam dabigatran, 41% apixabano, 45% rivaroxabano e 13% edoxabano (Brízido et al., 2021; Zhu et al., 2010).

No grupo dos doentes com prescrição de AVK à alta (25%), foi possível observar que a quase totalidade destes (88,1%) derivou de manutenção da terapêutica. Assim, os autores apontam como prováveis razões para a taxa de anticoagulação com AVK (excetuando aqueles com contraindicação aos DOACs), a inércia do clínico na mudança terapêutica, o possível receio pela diminuição da adesão do doente com a mudança do fármaco e os maiores custos associados.

Um dos *outcomes* exploratórios propostos foi estudar os fatores que modulam a prescrição dos diferentes DOACs. Dos resultados obtidos, foi possível concluir a relação entre existência de hemorragia gastrointestinal (GI) no mês anterior e a escolha preferencial por prescrição de apixabano (principalmente) e rivaroxabano. Apesar dos DOACs, enquanto classe, apresentarem maior risco de hemorragia GI que os AVK, segundo as recomendações, o risco associado ao uso de apixabano ou dabigatran 110 mg é semelhante ao risco dos AVK (Hindricks et al., 2021). Por outro lado, o rivaroxabano parece estar associado a maior risco destes eventos que os AVK, ainda assim potencialmente seguro e daí poderem explicar-se os resultados obtidos (Ruff et al., 2014). Quanto à idade, esta parece não influenciar a escolha do DOAC. Uma vez que se tratou de um estudo retrospectivo e observacional, totalmente dependente da quantidade e qualidade dos dados que constavam em notas de alta e nos processos clínicos, houve uma dificuldade, por parte dos autores, em identificar outros fatores influenciadores da escolha dos diferentes DOACs.

Tendo em conta todos os argumentos supracitados e a literatura existente, os DOACs deram, efetivamente, início a uma nova era na abordagem da anticoagulação na FA, com impacto no aumento da taxa de anticoagulação e melhorando os *outcomes* globais.

6. Fatores influenciadores da anticoagulação à alta

i. Idade e Sexo

A idade avançada é o mais importante fator de risco não modificável para a FA, estando tanto associada ao aumento do risco de FA permanente como ao aumento do risco de complicações tromboembólicas. Para além disso, o AVC é uma doença do envelhecimento (ocorrendo, a maioria, em pessoas com 65 ou mais anos). Apesar de maior prevalência de fatores de risco que aumentam o risco trombótico, estes também acrescem o risco hemorrágico. Embora a taxa de incidência de AVC seja superior no sexo masculino em praticamente todas as faixas etárias, são as mulheres, pela maior esperança média de vida, que mais têm AVC's em idades avançadas. Vários estudos já revelaram necessidade de abordagem diferenciada da FA entre sexos, havendo diferenças significativas quanto à fisiopatologia, resposta ao tratamento e risco de complicações tromboembólicas (Kornej et al., 2020).

Com o presente estudo comprovou-se que evidentemente a FA é uma doença do envelhecimento, com uma amostra maioritária de mulheres (58%), sendo as mulheres também mais velhas que os homens (85 anos e 81 anos, respetivamente). Quanto à terapêutica anticoagulante, tanto aqueles que estavam previamente anticoagulados como os anticoagulados à alta eram estatisticamente mais novos, o que está de acordo com os estudos até data, e que revela o receio em prescrever terapêutica anticoagulante devido ao possível e acrescido risco hemorrágico, uma vez que se trata de uma população com idade avançada. Não obstante, apesar desta ser uma preocupação rotineira, existem diversas meta-análises, bem como a indicação nas recomendações da ESC que suportam o uso de ACO neste grupo etário e a revelar que

o risco hemorrágico associado à fragilidade, comorbilidades e risco de queda não ultrapassa os benefícios da ACO (Ruff et al., 2014).

Já o sexo não pareceu influenciar a taxa de anticoagulação.

ii. Grau de dependência

Os doentes mais idosos são tendencialmente mais dependentes, e o receio acerca da prescrição de ACO neste grupo etário prende-se com a sua segurança. O presente estudo revelou que os doentes com melhor performance status são mais medicados com terapêutica anticoagulante em relação aos com pior performance status. Vários estudos comparam a fragilidade e grau de dependência com a segurança da terapêutica ACO, nomeadamente os DOACs, revelando que, tal como a idade, essas condições não se associam a um risco acrescido em relação à restante população (Grymonprez et al., n.d.; Proietti et al., 2022). Ainda assim, carecem os estudos que investiguem a taxa de prescrição de acordo com o grau de dependência com base na ECOG *performance status*, tal como no presente estudo, limitando a nossa discussão.

iii. Fatores de risco hemorrágico

Ao iniciar-se uma terapêutica anticoagulante, é mandatário a avaliação de fatores de risco hemorrágico, pois podem aumentar sinergicamente o risco de eventos hemorrágicos e assim obrigar à interrupção da terapêutica anticoagulante. A identificação destes fatores não é uma contraindicação à terapêutica (exceto aqueles com contraindicações absolutas aos ACO), tendo sim como objetivo identificar e tratar os fatores de risco modificáveis de forma a diminuir este risco (Hindricks et al., 2021).

De acordo com a literatura, vários fatores de risco/condições têm sido associados à não prescrição de ACO na FA, tais como alto risco hemorrágico (por história de hemorragia GI ou hemorragia major prévia), risco de AVC subestimado (especialmente em jovens), população predominantemente idosa (com risco de quedas, fragilidade, demência e poli-farmácia), abuso de álcool, FA paroxística e controlo de ritmo após cardioversão ou ablação (Grymonprez et al., n.d.).

Na amostra em estudo, os fatores de risco mais prevalentes foram a idade superior a 65 anos ou fragilidade extrema (fator de risco não modificável e

potencialmente modificável, respetivamente) presente em 91,7% dos doentes, seguido da alteração da função renal e/ou hepática em 48% destes, com um score HAS-BLED médio de 2 fatores de risco (significativamente maior no homem que na mulher). Dos fatores de risco modificáveis, os mais prevalentes foram o uso simultâneo de antiagregantes ou AINEs e/ou o consumo excessivo de álcool.

Dos fatores de risco hemorrágico estudados, a maioria modificou a atitude clínica sobre a anticoagulação, de destacar a fratura do fémur nos últimos 6 meses e a hemorragia GI no último mês, em que a grande maioria saiu não anticoagulada, o que está de acordo com o conhecimento que a hemorragia GI é a mais frequente complicação hemorrágica major associada aos ACO (Xu & Siegal, 2021).

Ainda assim, apesar de uma parte dos fatores elencados não ter demonstrado associação significativa com a escolha de não anticoagular, o que inclui alguns que são contra-indicações relativas à ACO (hemorragia intracraniana prévia, TCE no último mês, trauma vascular, cirurgia major no último mês e intoxicação prévia a AC orais), possivelmente este facto deveu-se à amostra reduzida de doentes com estas comorbilidades, que não permitiu uma análise estatística adequada.

7. Limitações

Considerou-se que o desenho do estudo (retrospectivo e observacional), dependente da análise de notas de alta e da informação clínica que nelas constava, foi um entrave a uma maior amplitude e robustez do estudo. Adicionalmente, a amostra ter sido constituída apenas por doentes internados num serviço de medicina, conduziu a uma amostra mais envelhecida e com múltiplas comorbilidades influenciando as decisões terapêuticas, limitando a representatividade dos resultados a um grupo mais específico e possivelmente afastando-as da população em geral com FA. Praticamente a totalidade da amostra ter apresentado recomendação para anticoagulação, limitou uma discussão mais aprofundada nos indivíduos sem recomendação.

Conclusão

A taxa de prescrição de ACO no momento de alta médica dos doentes internados com diagnóstico de FA e com recomendação foi 70,7%. Verificou-se uma tendência para o cumprimento das recomendações de terapêutica anticoagulante, tanto no caso dos doentes com diagnóstico *de novo* e que iniciaram terapêutica durante o internamento como para aqueles que mantiveram a terapêutica em caso de haver uma prescrição prévia, contudo constatando-se que ainda existe uma importante margem para melhorar os hábitos de prescrição, principalmente no que concerne o início de terapêutica e o esforço inerente ao equilíbrio entre risco hemorrágico e risco trombótico. Os indivíduos mais velhos, tendem, aparentemente a estar menos anticoagulados. Destaca-se também a evolução crescente da prescrição de DOACs, sendo o mais prescrito o apixabano, ao contrário dos AVK, que são cada vez menos prescritos.

Tendo em conta os resultados obtidos e a discrepância relativa a estudos prévios, como o estudo SAFIRA que incluiu participantes de todas as regiões de Portugal, os autores recomendam a necessidade de estudos mais abrangentes das várias regiões de Portugal, a fim de mostrar quais as regiões que menos seguem as recomendações atuais.

Agradecimentos

Um agradecimento a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho:

Dra. Inês Pinto,

Dra. Ana Elisa Dias.

Dra. Beatriz Gonzaga,

Dra. Bárbara Queiroz,

Dr. João Aguiar,

Dra. Inês Silva,

Dra. Margarida Sá Machado,

Dr. Pedro Varandas,

Dra. Filipa Gonçalves,

Dra. Inês Araújo,

Dr. Gonçalo Peres.

Um especial agradecimento ao meu orientador Prof. Doutor Patricio Aguiar por toda a ajuda disponibilizada, e à minha família e amigos, por toda a motivação e apoio incondicional.

Bibliografia

- Albers, G. W., Dalen, J. E., Laupacis, A., Manning, W. J., Petersen, P., & Singer, D. E. (2001). Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Chest*, *119*(1), 194S-206S. https://doi.org/10.1378/CHEST.119.1_SUPPL.194S
- Artigo: Prevalência de hipertensão arterial em Portugal – resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015) - INSA. (n.d.). Retrieved March 28, 2023, from <https://www.insa.min-saude.pt/artigo-prevalencia-de-hipertensao-arterial-em-portugal-resultados-do-primeiro-inquerito-nacional-com-exame-fisico-insef-2015/>
- Bonhorst, D., Mendes, M., Adragão, P., Sousa, J. de, Primo, J., Leiria, E., & Rocha, P. (n.d.). Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study - *PubMed*. Retrieved March 29, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20635561/>
- Brízido, C., Ferreira, A. M., Lopes, P., Strong, C., Mendes, G. S., Gama, F. F., Durazzo, A., Rodrigues, G. R., Matos, D., Guerreiro, S., Madeira, S., Ferreira, J., Adragão, P., & Mendes, M. (2021). Adesão à terapêutica com anticoagulantes diretos em doentes com fibrilhação auricular não valvular – uma análise de mundo real. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, *40*(9), 669–675. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2020.10.017>
- Chen, J. Y., Zhang, A. D., Lu, H. Y., Guo, J., Wang, F. F., & Li, Z. C. (2013). CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Geriatric Cardiology : JGC*, *10*(3), 258–266. <https://doi.org/10.3969/J.ISSN.1671-5411.2013.03.004>
- Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., Gillum, R. F., Kim, Y. H., McAnulty, J. H., Zheng, Z. J., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Mensah, G. A., Ezzati, M., & Murray, C. J. L. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*, *129*(8), 837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119/-/DC1>
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., & Wallentin, L. (2009). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *361*(12), 1139–1151. https://doi.org/10.1056/NEJMOA0905561/SUPPL_FILE/NEJM_CONNOLLY_1139SA1.PDF
- Diabetes Factos & Números – Os anos de 2016, 2017 e 2018 – *Revista Portuguesa de Diabetes*. (n.d.). Retrieved March 28, 2023, from <http://www.revportdiabetes.com/diabetes-factos-numeros-os-anos-de-2016-2017-e-2018/>
- ECOG Performance Status Scale - *ECOG-ACRIN Cancer Research Group*. (n.d.). Retrieved February 14, 2023, from <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- Fonseca, C., Brás, D., Araújo, I., & Ceia, F. (2018). Insuficiência cardíaca em números: estimativas para o século XXI em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, *37*(2), 97–104. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2017.11.010>

- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., ... Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *369*(22), 2093–2104. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1310907/SUPPL_FILE/NEJMOA1310907_DISCLOSURES.PDF
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., ... Wallentin, L. (2011). Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *365*(11), 981–992. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1107039/SUPPL_FILE/NEJMOA1107039_DISCLOSURES.PDF
- Grymonprez, M., Simoens, C., Steurbaut, S., De Backer, T. L., & Lahousse, L. (n.d.). *Worldwide trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation from 2010 to 2018: a systematic review and meta-analysis*. <https://doi.org/10.1093/europace/euab303>
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., ... Zakirov, N. U. (2021). 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. *European Heart Journal*, *42*(5), 373–498. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAA612>
- Jame, S., & Barnes, G. (2020). Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, *106*(1), 10–17. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2019-314898>
- Kornej, J., Börschel, C. S., Börschel, C. S., Benjamin, E. J., Benjamin, E. J., Schnabel, R. B., & Schnabel, R. B. (2020). Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circulation Research*, 4–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340/FORMAT/EPUB>
- Lauffenburger, J. C., Farley, J. F., Gehi, A. K., Rhoney, D. H., Brookhart, M. A., & Fang, G. (2015). Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States. *The American Journal of Cardiology*, *115*(8), 1095–1101. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2015.01.539>
- Lip, G. Y. H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., Crijns, H. J. G. M., Andresen, D., Camm, A. J., Davies, W., Capucci, A., Olsson, B., Aliot, E., Cobbe, S., Le Heuzey, J. Y., Santini, M., Vardas, P., Manini, M., Bramley, C., Laforest, V., Taylor, C., ... Randjelovic, M. (2010). Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*, *137*(2), 263–272. <https://doi.org/10.1378/CHEST.09-1584>

- López-López, J. A., Sterne, J. A. C., Thom, H. H. Z., Higgins, J. P. T., Hingorani, A. D., Okoli, G. N., Davies, P. A., Bodalia, P. N., Bryden, P. A., Welton, N. J., Hollingworth, W., Caldwell, D. M., Savovic, J., Dias, S., Salisbury, C., Eaton, D., Stephens-Boal, A., & Sofat, R. (2017). Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*, *359*, 5058. <https://doi.org/10.1136/BMJ.J5058>
- Monteiro, P. (2018). The SAFIRA study: A reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7500 elderly subjects. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, *37*(4), 307–313. <https://doi.org/10.1016/J.REPCE.2017.08.006>
- Morgado, M. (n.d.). *ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS*.
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A., & Califf, R. M. (2011). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *365*(10), 883–891. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1009638/SUPPL_FILE/NEJMOA1009638_DISCLOSURES.PDF
- Proietti, M., Romiti, G. F., Vitolo, M., Harrison, S. L., Lane, D. A., Fauchier, L., Marin, F., Năbauer, M., Potpara, T. S., Dan, G. A., Maggioni, A. P., Cesari, M., Boriani, G., Lip, G. Y. H., Zēra, E., Ekmeçiu, U., Papparisto, V., Tase, M., Gjergo, H., ... Pitt-Kerby, T. (2022). Epidemiology and impact of frailty in patients with atrial fibrillation in Europe. *Age and Ageing*, *51*(8). <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFAC192>
- R.C. Ferreira, E.M. Macedo, C.R. Neves, & et al. (2017). Programa Nacional para as Doenças Cérebro-cardiovasculares. *Direção Geral Da Saúde*. <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-882061-pdf.aspx?v=%3d%3dDwAAAB%2bLCAAAAAAABAARYszltzVUy81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAAA>
- Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*, *383*(9921), 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- Schnabel, R. B., Yin, X., Gona, P., Larson, M. G., Beiser, A. S., McManus, D. D., Newton-Cheh, C., Lubitz, S. A., Magnani, J. W., Ellinor, P. T., Seshadri, S., Wolf, P. A., Vasan, R. S., Benjamin, E. J., & Levy, D. (2015). 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet (London, England)*, *386*(9989), 154–162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8)
- Schoof, N., Schnee, J., Schneider, G., Gawlik, M., Zint, K., Clemens, A., & Bartels, D. B. (2014). Characteristics of patients with non-valvular atrial fibrillation using dabigatran or warfarin in the US. *Current Medical Research and Opinion*, *30*(5), 795–804. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.879529>
- Solla-Ruiz, I., Villanueva-Benito, I., Paredes-Galán, E., Salterain-González, N., Oria-González, G., de La Cuesta-Arzamendi, F., & Querejeta-Iraola, R. (2019). Differences between patient-

driven adherence to vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. Do few missed doses matter? ACO-MEMS Study. *Thrombosis Research*, 179, 20–27.
<https://doi.org/10.1016/J.THROMRES.2019.04.023>

Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983–988.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>

World Health Organization. (2020). *The top 10 causes of death*.
<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Xu, Y., & Siegal, D. M. (2021). Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 19(10), 2383–2393.
<https://doi.org/10.1111/JTH.15466>

Yiin, G. S. C., Howard, D. P. J., Paul, N. L. M., Li, L., Luengo-Fernandez, R., Bull, L. M., Welch, S. J. V., Gutnikov, S. A., Mehta, Z., & Rothwell, P. M. (2014). Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: A population-based study. *Circulation*, 130(15), 1236–1244.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942>

Zhu, J., Alexander, G. C., Nazarian, S., Segal, J. B., & Wu, A. W. (2010). *Trends and Variation in Oral Anticoagulant Choice in Patients with Atrial Fibrillation HHS Public Access*.
<https://doi.org/10.1002/phar.2158>