

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Terapêutica anticoagulante na Fibrilhação Auricular não valvular – prática clínica

Berta Rita Martins Ramos

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016



Terapêutica anticoagulante na Fibrilhação Auricular não valvular – prática clínica

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Universidade do Porto

Aluna: Berta Rita Martins Ramos

Aluna do 6º Ano Mestrado Integrado em Medicina

Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Orientadora: Maria Gabriela Pinto de Oliveira Lopes

Assistente Graduada de Neurologia no Centro Hospitalar do Porto

Unidade de AVC, Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências do Centro Hospitalar do Porto, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Porto 2015/2016

Índice

Resumo	4
Abstract.....	6
Introdução	8
Métodos	11
Resultados.....	12
Discussão	17
Bibliografia.....	21
Anexos	
1. Tabela I.....	23
2. Tabela II.....	23
3. Autorização Comissão de Ética para a Saúde	24

Resumo

Introdução

A fibrilhação auricular é a arritmia cardíaca mantida mais comum, apresentando-se como uma causa importante de tromboembolismo. Os antagonistas da vitamina K são eficazes na prevenção do acidente vascular cerebral nestes doentes, embora com limitações como interações medicamentosas e alimentares, com necessidade de monitorização e ajustes frequentes da dose. O dabigatrano, rivaroxabano e apixabano são novos anticoagulantes orais que demonstraram semelhança ou superioridade em relação à varfarina na profilaxia do AVC, sendo recomendados preferencialmente aos antagonistas da vitamina K pelas *guidelines* americanas e europeias de 2012.

Objetivos

Avaliação da prática clínica relativamente à prescrição de terapêutica anticoagulante como profilaxia secundária de AVC em doentes com fibrilhação auricular não valvular, internados no Serviço de Neurologia do HGSA por AVC, nos anos de 2013 e 2014, após as *guidelines*.

Métodos

Estudo descritivo por consulta dos processos clínicos dos doentes com fibrilhação auricular não valvular internados por AVC no Serviço de Neurologia do HGSA nos anos 2013 e 2014.

Resultados

Foram incluídos 215 doentes, dos quais 126 (58,6%) tinham diagnóstico conhecido. Destes, apenas 67 (53,2%) estavam hipocoagulados, a maioria (85,1%) com fármacos dicumarínicos.

Após o AVC, o número de doentes com diagnóstico conhecido, não hipocoagulados e sem nenhuma contraindicação descrita, diminuiu de 71,2% para 11,5%.

Após o evento, 92 (63,0%) dos 146 doentes hipocoagulados iniciou ou manteve os fármacos dicumarínicos. A proporção de doentes hipocoagulados com os novos anticoagulantes aumentou de 14,9% para 37,0%.

Contudo, 62% dos doentes que ficaram medicados com fármacos dicumarínicos, apresentavam valores normais de creatinina.

Conclusões

Após a ocorrência de um AVC, há uma preocupação em fazer profilaxia secundária do AVC. Prescrevem-se mais os novos anticoagulantes atualmente, mas mantem-se a tendência para

hipocoagular com fármacos dicumarínicos, mesmo após o AVC. Existe cuidado no registo das contraindicações para a hipocoagulação; o mesmo não se verifica para a opção do fármaco. Grande parte destes doentes não apresentariam disfunção renal significativa e, como tal, deveria ter sido considerada a terapêutica com um novo anticoagulante.

Palavras-chave

Fibrilhação auricular, AVC, Prevenção, Hipocoagulação, Novos anticoagulantes orais

Abstract

Background

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia and an important cause of thromboembolism. Vitamin K antagonists are effective in preventing strokes in these patients, however with limitations such as drugs and food interactions, with frequent necessity of monitoring and doses adjustments. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban are the new oral anticoagulants that have shown similarity or superiority when compared to warfin on stroke prophylaxis, being recommended preferably to VKA by the 2012 European and American guidelines.

Objectives

Evaluation of anticoagulant therapy prescription for stroke prophylaxis in patients with nonvalvular atrial fibrillation, hospitalized for stroke at the Neurology Department of the Centro Hospitalar do Porto, in 2013 and 2014, after the publication of the guidelines.

Methods

Descriptive study using the clinical files of patients with nonvalvular atrial fibrillation, hospitalized for stroke at the Neurology Department of the Centro Hospitalar do Porto, in 2013 and 2014.

Results

From the 215 patients included, 126 (58,6%) had a known diagnosis of atrial fibrillation. Only 67 (53,2%) of these patients were hipocoagulated, the majority of them (85,1%) with dicumarinic drugs.

After the stroke, the number of patients with known diagnosis, non hipocoagulated and without any contraindication registered, decreased from 71,2% to 11,5%.

After the episode, 92 (63,0%) of the 146 hipocoagulated patients started or maintained dicumarinic drugs. The proportion of hipocoagulated patients taking new anticoagulants raised from 14,9% to 37,0%.

However, 62% of those medicated with dicumarinic drugs had normal creatinine values.

Conclusion

After a stroke, there is a concern in doing secondary prophylaxis of the stroke. NOACs have been more prescribed, although there is a trend to hipocoagulate with dicumarinic drugs, even

after stroke. The contraindications for hipocoagulation were carefully registered in the clinical files, but not the reasons drug choice. The majority of the patients apparently had no renal dysfunction and, therefore, therapy with a NOAC should have been considered.

Key-words

Atrial Fibrillation, Stroke, Prevention, Hipocoagulation, New oral anticoagulants

Introdução

A Fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mantida mais comum e um problema de saúde pública: ocorre em 1 a 2 % da população geral (1). Mais de 6 milhões de europeus sofrem desta arritmia e prevê-se que, com o envelhecimento da população, a prevalência aumente pelo menos 2,5 vezes nos próximos 50 anos (2).

A FA tem consequências frequentes e graves para os doentes, estando associada a um aumento de 5 vezes do risco de acidente vascular cerebral (AVC) e apresentando-se como uma importante causa de tromboembolismo sistémico (2). O AVC isquémico pode ocorrer como apresentação inicial da arritmia ou apesar da terapêutica anti-trombótica adequada. Nestes doentes, um êmbolo de origem cardíaca, mais comumente proveniente da aurícula esquerda, é a causa de AVC isquémico. Estes são habitualmente mais severos, e os acidentes isquémicos transitórios (AITs) mais ‘longos’ do que aqueles associados a êmbolos associados a doença carotídea. Como consequência, o risco de mortalidade e incapacidade, assim como o de AVC recorrente, é superior neste caso (1,2).

O uso apropriado de terapêutica antitrombótica, para além do controlo de outros fatores de risco vasculares reduz substancialmente o risco de AVC (3).

Todavia, nos doentes com FA a terapêutica antitrombótica deve ser individualizada tendo em conta a probabilidade de ocorrência de um AVC e de hemorragia e os valores e preferências do doente (3). O risco de AVC pode ser estimado com o uso de instrumentos de avaliação como o CHA₂DS₂-VASc (Tabela I). O risco hemorrágico avalia-se utilizando o score HAS-BLED (Tabela II) (4). Um valor deste score ≥ 3 não exclui doentes da terapêutica anticoagulante mas permite aos médicos uma avaliação informada do risco de hemorragia (4).

As atualizações mais recentes das *guidelines* da European Society of Cardiology (ESC) e da American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) recomendam a terapêutica de prevenção de AVCs para todos os doentes com FA não valvular que sofreram um AVC ou AIT prévios ou com o score CHA₂DS₂-VASc de 2 ou mais (2,5).

A terapêutica consiste em anticoagulação oral, quer com um antagonista da vitamina K (AVK) (INR(International Normalized Ratio) 2-3 em pelo menos 70% do tempo), quer com um dos novos anticoagulantes orais (NACOs) (5).

Os anticoagulantes orais derivados da 4-hidroxicumarina (acenocumarol e varfarina sódica) são eficazes na prevenção do AVC em doentes com FA não valvular por antagonizarem a ação da vitamina K e assim diminuírem a produção de proteínas da coagulação que dependem destes (6). Embora sejam fármacos relativamente económicos e com uma longa história de prescrição têm sido apontadas algumas problemáticas associadas ao seu consumo. Estas incluem o estreito

intervalo terapêutico (INR 2-3 em 70% do tempo), as interações medicamentosas e alimentares, a necessidade de monitorização e ajuste de dose frequentes, e o risco de hemorragia.

Os novos anticoagulantes orais têm como alvo proteínas da coagulação individuais, definindo-se como inibidores diretos da trombina (dabigatrano) e inibidores do fator Xa (rivaroxabano e apixabano) (7). Estes demonstraram semelhança ou superioridade em relação à varfarina na profilaxia secundária no AVC.

No ensaio clínico randomizado RE-LY (8) demonstrou-se que o dabigatrano, numa dose de 110mg 2/dia, está associado a taxas de AVC e tromboembolismo sistémico semelhantes às da varfarina, e a uma taxa inferior de hemorragia major. A dose de 150 mg 2/dia apresenta uma taxa menor de AVC e tromboembolismo sistémico e uma taxa semelhante de hemorragia major, mas com menor hemorragia intracraniana. Como a eliminação do fármaco é renal, doentes com uma função renal diminuída (clearance de creatinina [CrCl] <30 mL/min) foram excluídos do ensaio dado o risco aumentado de hemorragia. Assim, o dabigatrano, numa dose de 150mg 2/dia, foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) em 2010 e pela EMA (European Medicines Agency) em 2011 para a prevenção do AVC em doentes com FA não valvular. Para os indivíduos com função renal diminuída (CrCl entre 15 e 30 mL/min) a FDA aprovou uma dose de 75mg 2/dia (2).

O estudo ROCKET-AF (9) o rivaroxabano apresentou-se não inferior à varfarina na prevenção do AVC e tromboembolismo sistémico, associado a uma menor taxa de hemorragia intracraniana e morte por hemorragia. A FDA e EMA aprovaram em 2011 e 2012, respetivamente, o rivaroxabano em 20 mg/dia para a prevenção de AVC na FA não valvular. Em doentes com doença renal crónica (CrCl entre 30–49 mL/min) foi aprovada a dose de 15 mg (5).

O apixabano (ARISTOTLE) (10) mostrou-se superior à varfarina na prevenção do AVC e tromboembolismo sistémico, estando associado a menos hemorragias e menor mortalidade (9). O apixabano na dose de 5mg 2/dia foi aprovado em 2012 pela FDA e pela EMA para a prevenção de AVC em doentes com FA não valvular, tendo este NACO uma metabolização essencialmente hepática. Para doentes com idade igual ou superior a 80 anos, peso igual ou inferior a 60 quilos ou um valor sérico de creatinina maior ou igual a 1.5 mg/dL, foi recomendada a dose de 2,5mg 2/dia (5).

Os NACOs não requerem monitorização laboratorial ou ajuste da dose, têm perfis farmacológicos mais previsíveis, menos interações farmacológicas e alimentares e risco de hemorragia intracraniana menor que a varfarina (11). Tem um início de ação e tempo de vida breves e por isso o *bridging* com terapia anticoagulante parentérica não é necessária no início de terapêutica anticoagulante oral ou aquando de interrupção desta para procedimentos invasivos,

como no caso da varfarina (7). Contudo estas propriedades implicam que a falha na toma de uma dose resulte num período sem proteção para o tromboembolismo.

Um dos problemas associados aos uso de NACOs é que, ao contrário do antagonista da vitamina K para ao qual se pode administrar vitamina K ou plasma congelado, não existiam em 2013 e 2014 antídotos disponíveis (embora a curta semi-vida destes agentes conferisse alguma proteção).

Pela primeira vez em décadas, existem múltiplas escolhas de anticoagulantes para a prevenção de AVC em doentes com FA não valvular. Para alguns doentes, os NACOs mostram-se mais apelativos devido à sua eficácia igual ou superior e segurança provada. Contudo a curta experiência em manusear estes fármacos pode ser uma desvantagem em relação às décadas de experiência dos profissionais de saúde e doentes com os fármacos dicumarínicos. Atualmente a ACC/AHA e a ESC recomendam os NACOs como a melhor opção anticoagulante para prevenção do AVC na FA não valvular e como terapêutica alternativa em doentes que apresentam dificuldades na manutenção do INR dentro do intervalo desejável.

O presente trabalho visa avaliar a prática clínica no Serviço de Neurologia do HGSA relativamente à prescrição de terapêutica anticoagulante como profilaxia secundária em doentes que sofreram AVC no subgrupo com FA não valvular, após as novas recomendações.

Métodos

O presente trabalho é um estudo descritivo que inclui os doentes internados no Serviço de Neurologia do HGSA com FA que sofreram um AVC nos anos 2013 e 2014. Para tal, realizou-se a consulta da base de dados hospitalar do Serviço de Estatística, com base na codificação diagnóstica CID9 (427.31+431/433.x1/434.x1/435.x).

Consultaram-se os processos clínicos destes doentes, nomeadamente notas de admissão e alta, diários clínicos, notas de enfermagem e relatórios da consulta externa.

Foram recolhidos dados relativamente:

- à patologia que motivou o internamento – que tipo de AVC
- à existência de diagnóstico de FA anteriormente ao episódio
- à realização e justificação de terapêutica anticoagulante prévia ao AVC
- à função renal do doente, pela consulta de dados analíticos com os valores séricos da creatinina
- à terapêutica anticoagulante após fase aguda e após o internamento

Resultados

Foram consultados os processos clínicos de 229 doentes com FA e AVC. Destes foram excluídos 14 doentes por se tratarem de FA valvular. Foram encontrados 215 doentes com FA não valvular, e divididos em grupos consoante o tipo de episódio que motivou o internamento (3 AIT's, 10 AVCs isquémicos e estenose/oclusão de grandes vasos, 189 AVCs por estenose/oclusão de artérias intracranianas e 13 AVCs hemorrágicos) (Gráfico 1).

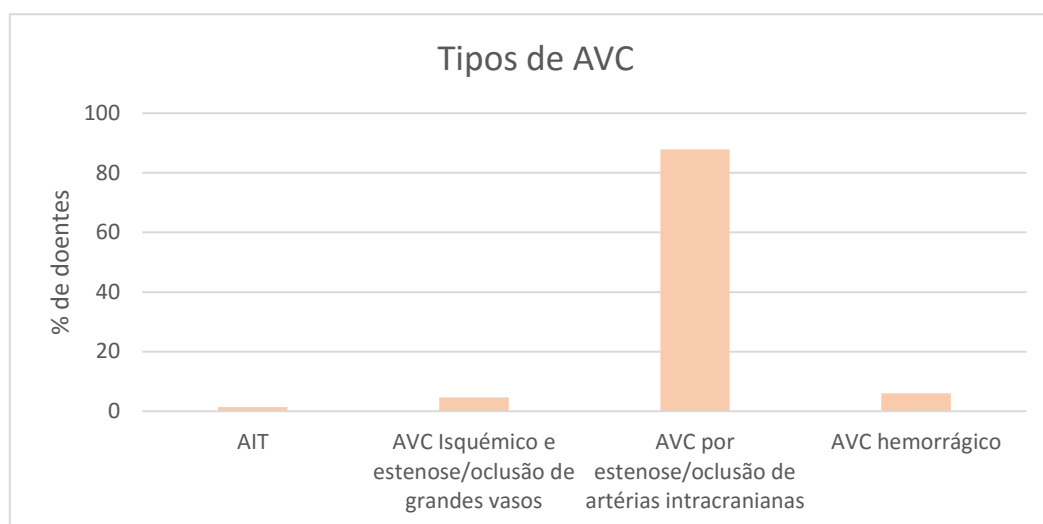


Gráfico 1. Distribuição da amostra total dos doentes por tipo de AVC

Dos três doentes que sofreram AIT's:

- Todos tinham FA conhecida
- Nenhum destes estava hipocoagulado, não sendo apontada nenhuma justificação para este facto.
- Todos iniciaram hipocoagulação: 2 com NACOs (dabigatrano) e 1 com acenocumarol. Todos apresentavam um valor de creatinina normal.

Dos 10 doentes com AVC isquémico e estenose/oclusão de grandes vasos:

- 7 doentes tinham diagnóstico conhecido de FA mas só 5 realizavam tratamento hipocoagulante, todos com fármacos dicumarínicos. Não foram apresentadas razões para que os doentes restantes não estivessem hipocoagulados
- O diagnóstico de FA foi realizado no internamento em 3 doentes.
- Nos 6 sobreviventes, os fármacos dicumarínicos foram a opção em todos embora apenas um tivesse valor sérico de creatinina alterado

Dos 189 doentes com AVC por estenose/oclusão de artérias intracranianas:

- Em 106 doentes o diagnóstico de FA era conhecido, mas apenas 54 estavam hipocoagulados (46 com fármacos dicumarínicos e 8 com dabigatrano)
 - Dos 46 hipocoagulados com fármacos dicumarínicos, 26 mantiveram a hipocoagulação com estes fármacos, 10 iniciaram NACOs (7 com dabigatrano e 3 com rivaroxabano) e 3 não foram hipocoagulados (1 por grande extensão do AVC e 2 sem justificação apontada).
 - Dos 8 doentes que realizavam hipocoagulação com dabigatrano, 7 iniciaram acenocumarol cronicamente e um doente foi transferido com indicação para hipocoagulação, não sendo sugerido nenhum fármaco. Dos 7 doentes, 6 tinham valor de creatinina normal. Para 1 doente foi apontado o incumprimento terapêutico como justificação de mudança para um fármaco dicumarínico.
 - 52 doentes com FA conhecida não se encontravam hipocoagulados. Em 16 doentes eram apontadas causas para não hipocoagular: 12 com risco hemorrágico aumentado (8 hemorragias ativas, 3 com anemia, 1 AVC hemorrágico recente), 3 por risco de quedas, e 1 sem indicação para hipocoagulação ($CHA_2DS_2-VASc=1$). Dos 40 doentes que sobreviveram e foi possível continuar o seguimento, 13 foram medicados com fármacos dicumarínicos, 12 com dabigatrano, 7 com rivaroxabano e 8 não iniciaram hipocoagulação visto apresentarem contra-indicações transitórias (4 com enfarte extenso), definitivas (3 com risco hemorrágico aumentado, 1 com anemia). Dois dos 4 doentes que sofreram um enfarte cerebral extenso faltaram à consulta, outro manteve-se não hipocoagulado por risco de queda, e para o quarto não foi apresentada nenhuma justificação. Dos 13 doentes que iniciaram hipocoagulação com fármacos dicumarínicos, 6 apresentavam valores de creatinina normais. Todos os doentes que iniciaram NACOs tinham valores de creatinina normais.

- Em 83 doentes a FA foi diagnosticada no internamento. A 36 foram prescritos fármacos dicumarínicos, a 12 dabigatrano e a 9 rivaroxabano. Foi decidido não hipocoagular 9 doentes: 5 doentes com enfarte extenso e 4 doentes com risco hemorrágico gastrointestinal aumentado.

- Nos 132 sobreviventes deste grupo com indicação para hipocoagulação, os fármacos dicumarínicos foram a opção em 82, embora apenas 31 tivessem um valor sérico de creatinina alterado. Apenas 3 doentes foram medicados com NACOs.

Nos 13 doentes internados por AVC hemorrágico:

- A FA era conhecido em 10 doentes. Oito encontravam-se hipocoagulados cronicamente: 6 com fármacos dicumarínicos, 2 com um NACO (dabigatrano). Dos 5 sobreviventes que realizavam fármacos dicumarínicos anteriormente ao evento, 3 doentes mantiveram esta terapêutica, 1 iniciou um NACO (dabigatrano) e 1 doente não ficou hipocoagulado (angiopatia amilóide). Dos 2 doentes que realizavam NACOs anteriormente, 1 manteve a terapêutica e o outro não iniciou nenhum fármaco anticoagulante, por grande extensão hemorrágica.
- Dois doentes não faziam hipocoagulação: 1 por risco aumentado de quedas, para o outro não eram apontadas razões. Estes mantiveram-se sem terapêutica anticoagulante, o primeiro com a mesma justificação e o segundo sem nenhuma apontada.
- Em 3 doentes o diagnóstico realizou-se à admissão. Destes 1 faleceu e os 2 restantes não iniciaram nenhum fármaco (angiopatia amilóide).
- No total dos 11 sobreviventes, cinco tinham contra-indicação para hipocoagulação. Dos 5 doentes hipocoagulados, foram medicados com fármacos dicumarínicos apenas aqueles que apresentavam valor sérico de creatinina alterado.

Na totalidade da amostra, 67 doentes (31,2%) encontravam-se hipocoagulados antes do evento: destes 57 (85,1%) com fármacos dicumarínicos e 10 (14,9%) com dabigatrano. Cinquenta e nove doentes (27,4%) com diagnóstico de FA conhecido encontravam-se não hipocoagulados embora apenas 17 tivessem uma contra-indicação descrita, ou seja 71,2% dos doentes com diagnóstico de FA estavam não hipocoagulados e não era apresentada nenhuma justificação. O diagnóstico de FA foi realizado à admissão em 89 doentes (41,4%) (Gráfico 2).

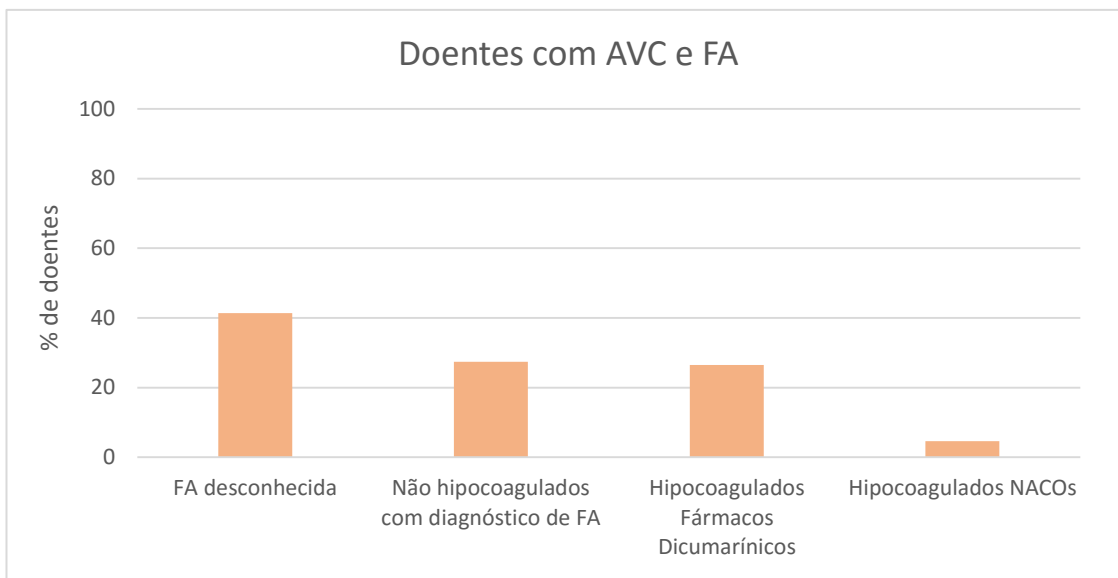


Gráfico 2. Distribuição dos doentes antes do AVC relativamente ao diagnóstico de FA e terapêutica anticoagulante

Foram excluídos 32 doentes que faleceram precocemente e os 11 doentes transferidos antes de ser tomada a decisão quanto à hipocoagulação. Após o evento, foi possível o seguimento de 172 doentes. Destes, 146 ficaram hipocoagulados: 92 (63,0%) com fármacos dicumarínicos e 54 (37,0%) com NACOs (35 com dabigatrano e 19 com rivaroxabano). Vinte e seis (15,1%) doentes ficaram não hipocoagulados, tendo sido apresentadas razões em 23 destes doentes, isto é, em apenas 3 (11,5%) destes doentes não hipocoagulados não foi encontrada nenhuma justificação aparente (Gráfico 3).

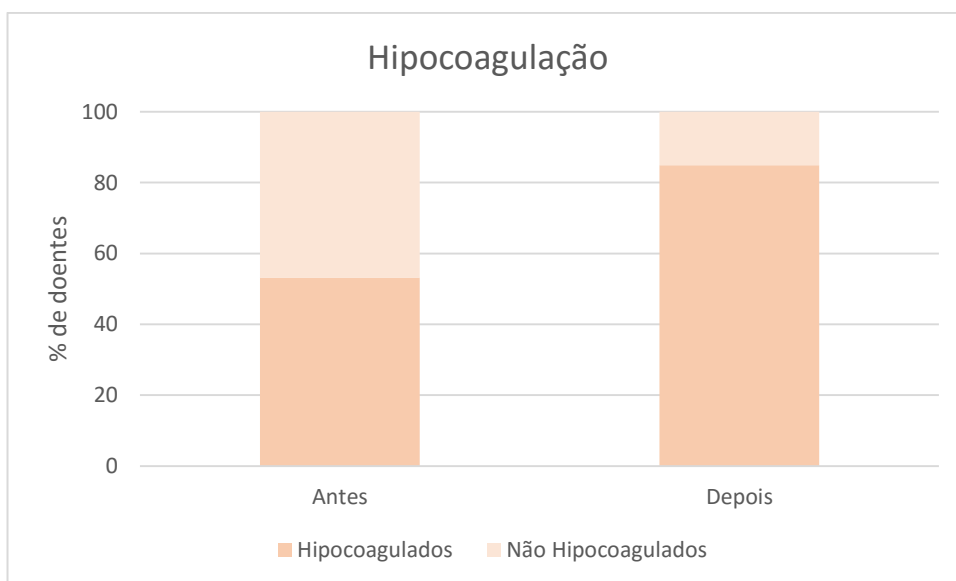


Gráfico 3. Hipocoagulação antes e depois do AVC

Dos 43 doentes que se encontravam hipocoagulados com fármacos dicumarínicos e que mantiveram indicação para hipocoagulação após o evento, 32 (74,4%) mantiveram

hipocoagulação com fármacos dicumarínicos, embora 17 (53,1%) destes tivessem valores de creatinina normais.

Dos 8 doentes que realizavam terapêutica com NACOs e que mantiveram indicação para hipocoagulação após o evento, 7 (87,5%) iniciaram terapêutica com fármacos dicumarínicos embora 6 (85,7%) destes tivessem o valor sérico de creatinina normal.

Dos 60 doentes cujo diagnóstico de FA foi realizado à admissão e que tinham indicação para hipocoagulação após o evento, 39 (65%) mantiveram hipocoagulação com fármacos dicumarínicos, embora 27 (66,7%) destes tivessem valores de creatinina normais.

Dos 35 indivíduos que não se encontravam hipocoagulados e que mantiveram indicação para hipocoagulação após o evento, 14 (40%) foram hipocoagulados com fármacos dicumarínicos embora 8 (57,1 %) tivessem valores séricos de creatinina normais.

No total 57 (62%) dos 92 doentes que iniciaram ou mantiveram terapêutica com fármacos dicumarínicos apresentavam um valor de creatinina normal.

Discussão

Os resultados deste trabalho oferecem dados importantes relativos à decisão médica na gestão da terapêutica anticoagulante na prevenção tromboembólica em doentes com FA não valvular.

O presente estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto do valor recolhido para avaliar a função renal não ser o valor da clearance da creatinina, tal como indicado pelas recomendações práticas. No entanto, nem a clearance da creatinina nem o peso dos doentes, necessário para o seu cálculo, se encontram registados na maioria dos processos clínicos eletrónicos.

O valor sérico da creatinina não permite uma avaliação precisa da função renal (1). Não obstante, um valor de creatinina estável e dentro dos valores de referência pode ser usado como estimativa da taxa de filtração glomerular (1). De igual modo, uma redução significativa da TFG reflete-se habitualmente numa elevação do nível sérico de creatinina. Deste modo pode assumir-se que a maioria destes doentes não apresentariam disfunção renal significativa.

Verificou-se que cerca de metade dos doentes com diagnóstico de FA conhecido antes do evento não se encontrava hipocoagulado e em um terço não havia aparente contraindicação. Depois do evento estes números reduziram bastante, o que denota uma melhor avaliação dos riscos tromboembólico e hemorrágico dos doentes.

Apesar das recomendações vigentes, observou-se que a maior parte dos doentes estava medicada com fármacos dicumarínicos. No entanto, após o internamento hospitalar, verificou-se que a maioria dos doentes manteve ou iniciou terapêutica com os mesmos fármacos (Gráfico 4). Em 62% destes doentes o valor de creatinina encontrava-se dentro dos valores de referência (Gráfico 5). De ressaltar que nos doentes medicados com NACOs antes do evento e naqueles em que o diagnóstico de FA foi realizado à admissão há uma percentagem particularmente grande de doentes medicados com fármacos dicumarínicos apesar do valor sérico de creatinina normal. Se no grupo dos doentes previamente tratados com fármacos dicumarínicos poder-se-ia aceitar a continuação destes pela existência de razões específicas embora não registadas, nestes dois grupos parece ocorrer alguma insegurança na prescrição inicial e manutenção da terapêutica com os novos fármacos.

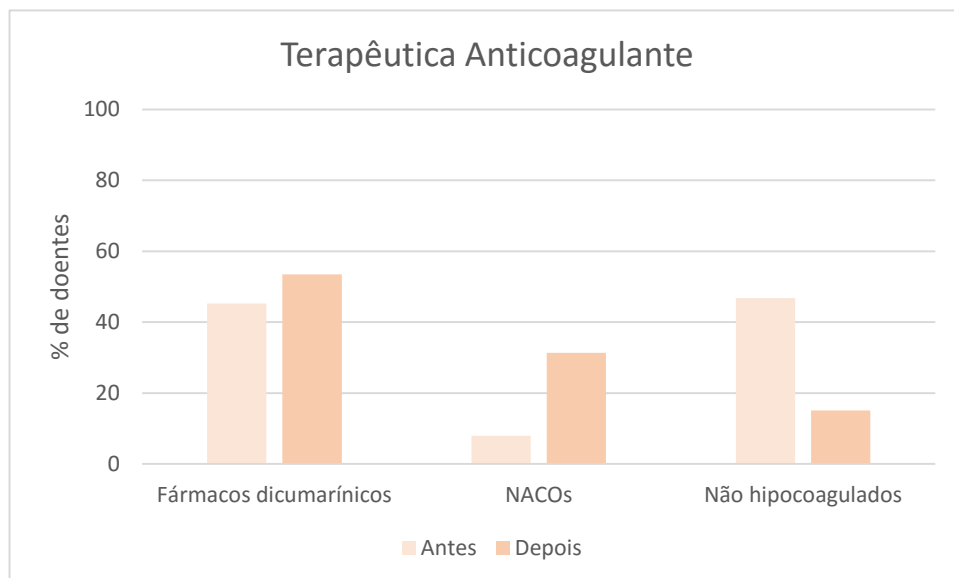


Gráfico 4. Terapêutica anticoagulante antes e depois do AVC nos doentes com diagnóstico de FA conhecido

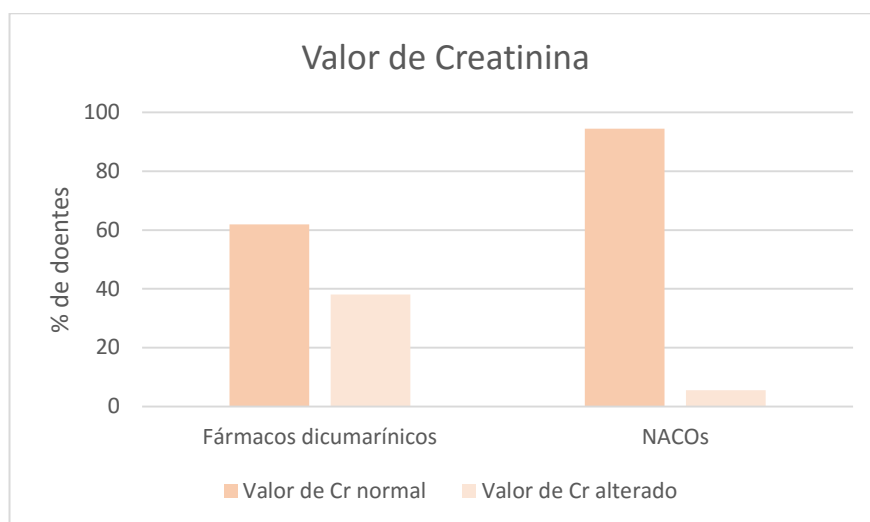


Gráfico 5. Valor de Creatinina nos doentes hipocoagulados após AVC

Para além do papel decisivo da função renal e das *guidelines* da ESC ou da AHA, existem porém, muito fatores que influenciam a decisão terapêutica (5). Naqueles doentes que não se encontravam a realizar nenhuma medicação (grupo em que a FA não conhecida e aqueles que não estavam hipocoagulados embora com diagnóstico) poder-se-ia ter optado por um NACO na maioria daqueles com valor de creatinina normal. Porém, o facto dos dicumarínicos serem fármacos com longa experiência de prescrição e do estudo se ter debruçado sobre os doentes que sofreram AVC nos dois anos após a atualização das *guidelines*, poderá ter favorecido a escolha destes.

O incumprimento terapêutico poderá ter igualmente contribuído para a escolha de um fármaco dicumarínico, no sentido em que uma monitorização com controlos de INR frequentes pode ter

um efeito persuasivo. Também não é de desprezar o sentimento de segurança do clínico por dispor de um meio de aferição do cumprimento terapêutico. Esta justificação pode ser transversal a todos os grupos e explicar particularmente a opção pelo fármaco dicumarínico nos doentes já medicados com este antes do evento.

A preferência do doente pode de igual modo influenciar a escolha do fármaco, tendo o custo do medicamento um papel preponderante. O dabigatrano parece ter uma boa taxa custo-eficácia para a maioria dos doentes, exceto naqueles que têm valores de INR bem controlados (5). Atualmente, em Portugal, os NACOs possuem custo mais elevado que os fármacos dicumarínicos (12) e como tal, a seleção do medicamento poderá ter sido em função dos recursos financeiros do doente, informação normalmente não descrita no processo clínico. Da mesma maneira, a idade muito avançada de alguns doentes pode influenciar estas decisões, sem que isso esteja expresso no processo clínico. Por serem fármacos recentes, existem efetivamente preocupações relativamente à aplicabilidade dos NACOs nas pessoas mais idosas, com múltiplas comorbilidades, polimedicadas, risco aumentado de hemorragia com o uso concomitante de terapêutica antiplaquetária (2,3). Contudo são fármacos de segurança comprovada, em especial nos grupos em que são frequentes as interações medicamentosas.

São poucos os estudos recentes que se debruçam sobre a prescrição de terapêutica anticoagulante. Todavia, verifica-se que após a publicação das *guidelines*, houve um aumento da prescrição de fármacos anticoagulantes documentados em alguns estudos (Taiwan (13), Índia (14)). Relativamente à adesão aos novos anticoagulantes, a informação é ainda mais escassa conquanto observou-se um aumento na prescrição dos últimos, ainda que a varfarina continue a destacar-se como o fármaco anticoagulante mais prescrito em diversos países (Japão (15), Canadá (16)). Da mesma forma, existem poucos dados que refletem a experiência e perceção dos doentes com os novos fármacos. Num estudo realizado em Espanha (17) sobre a perceção dos médicos relativamente aos fatores que influenciam a escolha da terapêutica anticoagulante, verificou-se que a insuficiência renal e a deterioração cognitiva, um risco hemorrágico baixo e um bom controlo prévio do INR favorecem a escolha de fármacos dicumarínicos; o fracasso deste tratamento, riscos trombótico e hemorrágico elevados predispõe à escolha de um NACO, o que não se verificou na nossa amostra.

Após a ocorrência de um AVC, há uma preocupação em fazer profilaxia secundária do AVC com tendência à hipocoagulação nos doentes com FA, exceto naqueles com contraindicações. Em poucas situações se considerou haver uma verdadeira contraindicação, mesmo nos doentes internados com AVC hemorrágico. Estas encontram-se descritas na maioria dos processos, demonstrando um maior cuidado nos registos clínicos.

Prescrevem-se mais NACOs atualmente mas mantem-se a tendência para hipocoagular com fármacos dicumarínicos, mesmo após o AVC. O NACO mais prescrito foi o dabigatrano e o apixabano nunca foi prescrito provavelmente por a sua comercialização em Portugal apenas se ter iniciado em Agosto de 2014. Grande parte dos doentes não apresentariam disfunção renal significativa e como tal poderiam ter sido medicados com NACOs segundo as indicações das *guidelines* pela AHA/ACC e ESC. Nesta amostra há um défice de registo sobre as razões de opção do fármaco. As razões habitualmente apontadas para o défice de prescrição dos NACOs podem ser consideradas.

Bibliografia

1. Michaud GF, Stevenson WG. Supraventricular Tachyarrhythmias. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th Edition. Ed. Mcgraw-hill; 2015
2. Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton K, Fagard R, Funck-Brentano C, David Hasdai, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti j, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Bogdan P, Reiner Z, Udo S, Sirnes P, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – ESC Guidelines. *European Heart Journal*. 2012; 33, 2719–2747
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky. 2010 Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420
4. Lane D., PhD; Lip G. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012;126:860-865
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;129
6. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993 Nov 20;342(8882):1255-62
7. Bauer K. Pros and cons of new oral anticoagulants - Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:464-70
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. RE-LY Steering

- Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139–1151
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM (2011) ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*; 365:883–891
 10. Granger , C. B., et al. "Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation." *New England Journal of Medicine* 2011 365(11): 981-992.
 11. Adisaksopha C., Crowther M.,1 Isayama T., Lim W. (2014) The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2450-8
 12. Anticoagulantes em Prontoário terapêutico on-line. Portugal: Infarmed; 2016 [atualizado Abril 2016,citado 30 de Maio 2006; cited 30 May 2006]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>
 13. Tze-Fan Chao, MD; Chia-Jen Liu, MD; Ta-Chuan Tuan, MD; Kang-Ling Wang, MD;Yenn-Jiang Lin, MD; Shih-Lin Chang, MD; Li-Wei Lo, MD; Yu-Feng Hu, MD; Tzeng-Ji Chen, MD; Chern-En Chiang, MD, PhD; Ming-Hsiung Hsieh, MD; Gregory Y.H. Lip, MD; and Shih-Ann Chen, MD. Impact on Outcomes of Changing Treatment Guideline Recommendations for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(5):567-574
 14. Gopalakrishnan S, Srinivasan Narayanan (2014) Current Indian Scenario on the Use of Oral Anticoagulants. *J Assoc Physicians India*. 2014 Jun;62(6 Suppl):28-9
 15. Tsuyoshi S, Miyoko N, Takehiko N, Maruyama K, Suzuki A, Murasaki K, Hagiwara N. Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study *Journal of Arrhythmia* 31(2015) 339–344
 16. Weitz J, Semchuk W, Turpie A, Fisher W, Kong C, Ciaccia A, Cairns J. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008–2014 *Clinical Therapeutics*/Volume 37, Number 11, 2015
 17. Anguita-Sánchez M, et al. Percepción de los médicos sobre los factores que influyen en la elección de un dicumarínico o de un nuevo anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Aten Primaria*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.11.004>

Anexos

Tabela I - Abordagem centrada nos factores de risco expressa num sistema de classificação por pontos designado CHA₂DS₂-VASc (Nota: a pontuação máxima é 9, uma vez que a idade pode contribuir com 0, 1 ou 2 pontos)

Fator de Risco	Pontuação
Insuficiência Cardíaca	1
Hipertensão	1
Idade (≥ 75 anos)	2
Diabetes Mellitus	1
AIT, AVC ou tromboembolismo prévio	2
Doença Vascular (EAM, Doença arterial periférica)	1
Idade (65-74 anos)	1
Género (ou seja, sexo feminino)	1

Tabela II - Características clínicas incluídas na classificação HAS-BLED do risco hemorrágico

Letra	Característica clínica	Pontuação
H	Hipertensão	1
A	Função renal e hepática anormal (1 ponto cada)	1 ou 2
S	AVC	1
B	Tendência ou predisposição para hemorragia	1
L	INRs lábeis (se o doente tomar AVK)	1
E	Idoso (por ex. idade > 65 anos, condição frágil)	1
D	Fármacos (aspirina, AINE concomitantes) ou álcool (1 ponto cada)	1 ou 2

Autorização Comissão de Ética para a Saúde



Exma. Sra. Berta Ramos
Aluna do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM - "Terapêutica anticoagulante na fibrilhação auricular não valvular - prática clínica" - N.º REF.º 2015.258(218-DEF/197-CES)

O Conselho de Administração do CHP autoriza a realização do estudo de investigação acima mencionado nesta Instituição, no Serviço de Neurologia, sendo Investigador Principal, a aluna do ICBAS, Berta Ramos.

O estudo de investigação foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde e pelo Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção Clínica, tendo obtido Parecer Favorável.

Cumprimentos,

Autorizado

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO

2016.02.10

Dr. BOLLARI ALBERTO	Dr. JÉLIA GOMES
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Presidente	Vogal
Dr. PAULO SALGADO	Dr. JOSÉ FERREIRO
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Deputado	Vogal Executivo
Dr.º EDUARDO ALVES	
<i>[Signature]</i>	
Interventor	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.



Hospital de Santo António - Maternidade e Júlio Diniz - Hospital Maria Pia

Largo Prof. Dr. Abel Salazar
4004-001 PORTO
www.hcpo.pt

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO - MIM

Título: "Terapêutica anticoagulante na fibrilhação auricular não valvular - prática clínica"		Ref.º: 2015.258(218-DEFI/197-CES)
		Investigador: Berta Ramos Aluna do ICBAS

<p>DIREÇÃO DE ENFERMAGEM:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL</p> <p>Data: _____</p>	<p>DIREÇÃO CLÍNICA:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL</p> <p>Data: Dr. PAULO BARBOSA Diretor Clínico - CHP Data: 02.02.2016</p>
--	--

Em conformidade. Pode ser autorizado

Prof.ª Bárbara Costa (assin.)
Diretora do DEFI

[Assinatura] 27/01/2016

Prof.ª Doutora Luisa Lobato
Diretora do DEFI

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

APRECIAÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 20.1.2016	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Terapêutica anticoagulante na fibrilhação auricular não valvular - prática clínica"		Ref.º: 2015.258(218-DEFI/197-CES)
Protocolo/Versão: MIM	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador: Berta Ramos Aluna do 6º Ano do MIM do ICBAS/UP

A Comissão de Ética para a Saúde – CES do CHP, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização de **MIM** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da CES presentes:

Presidente: Dr.ª Luisa Bernardo
Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr.ª Fernanda Manuela, Enf.ª Paula Duarte, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Maria Manuel Araújo Jorge, Dr. Jorge Andrade da Silva,
Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

AUTORIZADO
Dr. Severo Torres
Assessor do Diretor Clínico
Data: 20.1.2016

Data 20.1.2016

A Presidente da CES

Dr.ª Luisa Bernardo