

# **Abordagem Multifacetada da Fibrilhação Auricular em Contexto de Acidente Vascular Cerebral**

**Margarida Sousa Ornelas**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Celestina Blanco Torres  
Coorientadora: Prof. Doutora Bárbara Palos Saraiva

**Março 2024**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Margarida Sousa Ornelas, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41901 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28 /03 /2024



# **Dedicatória**

À minha mãe, pai e avós, por tanto que são e por me ensinarem a ser quem sou.



# Agradecimentos

Um muito obrigada à Dr<sup>a</sup> Celina e à Dr<sup>a</sup> Bárbara por terem aceitado embarcar neste desafio comigo e por toda a orientação e apoio que me proporcionaram ao longo deste projeto. Um agradecimento especial a essas duas profissionais de medicina, que me demonstraram verdadeiramente o significado de “empatia para com o doente” e que exemplificaram o que é ser um excelente clínico aliado a ser excelente pessoa. Obrigada por terem sido o melhor exemplo que tive ao longo destes seis anos e por tudo o que me ensinaram em sete semanas.

À minha mãe, por tudo, por tanto.

Obrigada, por todas as vezes que afincaste o pé para me fazeres superar a mim própria. Obrigada por me deixares voar e manteres-me debaixo da tua asa, com o equilíbrio exato que eu precisava e que só tu o sabias medir. Por seres sempre o meu porto de abrigo. Por seres o exemplo de mulher, de força e de superação. Mãe, finalmente vou ser médica de PESSOAS! Amo-te daqui até à lua, para sempre.

À minha irmã, metade de mim, tudo de mim.

Obrigada por caminhares sempre ao meu lado ao longo destes 25 anos e por seres a minha melhor amiga. Por mesmo estando longe, estares sempre perto. Mal posso esperar para começar a etapa em que vivemos na mesma cidade novamente, está para breve prometo. Porque uma vida contigo é mais colorida, por seres quem és e por teres essa luz que, mesmo que a vida a tenha tentado apagar por vezes, nunca se esgota. Brilhas muito. Amo-te daqui até à lua, para sempre.

Ao meu pai e ao meu mano, obrigada por todas as noites de cozinhados, de descontração e de mata-leões.

Pai, obrigada por seres o exemplo de ponderação, trabalho e conquista.

Mano, obrigada por seres a pessoa sensível, meiga e amigo que és.

Aos meus avós, que são um pilar para o que eu sou hoje.

Obrigada por estarem sempre lá e por nunca me terem falhado. Agradeço por todas as vezes que celebraram comigo as minhas conquistas, por mais pequenas que fossem e, por acreditarem em mim impulsionando-me a seguir em frente.

Ao avô, obrigada por todos os olhares que transmitiram mais do que palavras alguma vez puderam expressar.

À avó, que é uma força da natureza brutal, obrigada por todos os abraços, beijinhos e por ser um exemplo do que é ser uma mulher de garra.

Ao Fé.

Obrigada por me tornares uma pessoa genuinamente feliz ao teu lado e por melhorares os meus dias, todos os dias.

Aos jantares interativos, obrigada por se tornarem a minha família longe de casa e por todos os bons momentos que vivemos. Foi um prazer ver-vos crescer e crescer convosco.



# Resumo

A fibrilação auricular é a arritmia cardíaca mais prevalente a nível mundial e estima-se que esta continue a ter um aumento significativo com o aumento da esperança média de vida. Esta disritmia, é despoletada por diversos substratos arritmogénicos, como a fibrose, inflamação e comorbilidades que proporcionam no seu conjunto um estado pró-trombótico associado a esta patologia. Este estado, por sua vez, promove a formação de êmbolos e esta patologia cardíaca é um fator de risco independente para o desenvolvimento de acidentes vasculares cerebrais, com grande repercussão na qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, este estudo teve como principais objetivos analisar a prevalência desta patologia no hospital da Guarda, em Portugal, assim como a prevenção primária e secundária a realizar na população em estudo.

Os métodos deste trabalho consistiram na coleta retrospectiva de dados de doentes internados na Unidade de acidente vascular cerebral, no intervalo de um ano, com recurso a Grupos de Diagnósticos Homogéneos e através da consulta dos processos clínicos no sistema informático SClínico Hospitalar. As variáveis dos pacientes foram agrupadas numa folha do Microsoft Excel e posteriormente realizada a análise descritiva com recurso ao *software IBM SPSS Statistics*<sup>®</sup>.

Os resultados revelaram uma prevalência significativa de fibrilação atrial, alcançando 36,6%. Houve uma distribuição equitativa de FA entre os sexos, com a hipertensão arterial sendo a comorbidade mais comum, seguida por dislipidemia e diabetes mellitus. No que diz respeito ao tratamento, observou-se uma alta taxa de prescrição de anticoagulantes orais diretos, principalmente edoxabano, em conformidade com as diretrizes atuais. A mortalidade foi significativa, com 41 casos registados entre os pacientes estudados.

## Palavras-chave

FibrilhaçãoAuricular;AcidenteVascularCerebral;Prevenção;Anticoagulação



# Abstract

Atrial fibrillation is the most prevalent cardiac arrhythmia worldwide and it is estimated that it will continue to increase significantly as average life expectancy rises. This dysrhythmia is triggered by various arrhythmogenic substrates, such as fibrosis, inflammation and comorbidities, which together provide a pro-thrombotic state associated with this pathology. This state, in turn, promotes the formation of emboli and this cardiac pathology is an independent risk factor for the development of strokes, with major repercussions on patients' quality of life. Therefore, the main objectives of this study were to analyze the prevalence of this pathology in the Guarda hospital in Portugal, as well as the primary and secondary prevention to be carried out in the study population.

The methods used in this study consisted of retrospective data collection from patients admitted to the stroke unit over a one-year period, using Homogeneous Diagnosis Groups and consulting clinical files in the SClínico Hospital computer system. Patient variables were grouped on a *Microsoft Excel* sheet and descriptive analysis was then carried out using *IBM SPSS Statistics® software*.

The results revealed a significant prevalence of atrial fibrillation, reaching 36.6%. There was an equal distribution of AF between the sexes, with hypertension being the most common comorbidity, followed by dyslipidemia and diabetes mellitus. Regarding treatment, there was a high rate of prescription of direct oral anticoagulants, mainly edoxaban, in line with current guidelines. Mortality was significant, with 41 cases recorded among the patients studied.

## Keywords

AtrialFibrillation;Stroke;Prevention;Anticoagulation



# Índice

1. Introdução .....	1
1.1. Fisiopatologia.....	1
1.2. Fatores de risco .....	2
1.3. Diagnóstico .....	3
1.4. Tratamento da FA.....	4
4.1.1. A – Anticoagulação e Prevenção de AVC.....	4
4.1.2. B- <i>Better</i> /Melhor controlo dos sintomas.....	6
4.1.3. C - Otimização cardiovascular e de comorbilidades.....	8
2. Materiais e Métodos .....	9
3. Resultados .....	11
4. Discussão .....	17
5. Conclusão.....	25
6. Referências bibliográficas.....	27



# Lista de Figuras

Figura 1.- Seleção dos participantes do estudo. ....	9
--	---



# Lista de Gráficos

Gráfico 1. - Relação entre faixas etárias e prevalência de FA. ....	11
Gráfico 2.- Distribuição da totalidade dos pacientes por sexo. ....	11
Gráfico 3.- Distribuição dos pacientes com FA por sexo. ....	11
Gráfico 4. - Tipologia preponderante de acidente vascular cerebral. ....	12
Gráfico 5.- Medicação prévia ao internamento por fibrilhação auricular. ....	13
Gráfico 6.- Tratamento farmacológico iniciado em pacientes recém-diagnosticados com fibrilhação auricular. ....	13
Gráfico 7. - Análise comparativa do tratamento prévio e atual em pacientes com fibrilhação atrial. ....	14
Gráfico 8. - Distribuição da medicação entre todos os pacientes com fibrilhação auricular. ....	14



# Lista de Tabelas

Tabela 1.- Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc. ....	5
Tabela 2.- Escala HAS-BLED. ....	5
Tabela 3.- Prevalência de comorbidades entre os pacientes com diagnóstico de fibrilação atrial.....	12
Tabela 4.- Análise da mortalidade e das características demográficas e de saúde associadas. ....	15



## Lista de Acrónimos

AAE	Apêndice auricular esquerdo
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACO	Anticoagulante oral
AE	Aurícula esquerda
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIT	Acidente isquêmico transitório
ASA	<i>American Stroke Association</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVK	Antagonistas da vitamina K
DAC	Doença arterial coronária
dL	decilitro
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DOACs	Anticoagulantes orais diretos
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilhação auricular
FC	Frequência cardíaca
GDHs	Grupos de Diagnósticos Homogêneos
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HTA	Hipertensão arterial
IC	Insuficiência cardíaca
INR	<i>International normalized ratio</i>
kg	Kilograma
L	Litro
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
mg	Miligramma
mg	miligramma
min	Minutos
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mmol	Milimols
NOACs	Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K
SAOS	Síndrome de apneia obstrutiva do sono
UAVC	Unidade de acidente vascular cerebral



# Introdução

## Fisiopatologia

A fibrilhação auricular (FA) é reconhecida como a arritmia cardíaca supraventricular mais comum a nível mundial. Sendo uma patologia que tende a manifestar-se na população mais envelhecida, é expectável que esta apresente um crescimento da incidência e prevalência com o aumento da esperança média de vida da população. Adicionalmente, por ser associada a altas taxas de morbilidade e mortalidade, hospitalização recorrente e detioração da qualidade de vida, a FA acarreta consideráveis implicações económicas.(1)

A formação de um impulso elétrico ocorre mediante células marca-passo que controlam o ritmo cardíaco.(2) As alterações da condução ou da formação desse impulso podem desencadear arritmias, como a FA.(3) Esta caracteriza-se por despolarizações elétricas rápidas, irregulares e descoordenadas, fora do nó sinoauricular, que interferem com o automatismo cardíaco natural e culminam numa contração auricular ineficaz.(2–4) O local preferencial desta atividade ectópica são as veias pulmonares na aurícula esquerda.(2,3)

Outros mecanismos associados ao desenvolvimento da doença envolvem substratos arritmogénicos, como é o caso da reconfiguração dos canais iónicos, que contribui para a instabilidade elétrica cardíaca; a inflamação, que, através da libertação de citocinas, altera tanto a condução por meio de reorganização estrutural, como a formação do impulso por alterações eletrofisiológicas; e, por fim, a fibrose. O tecido fibrótico está associado a fenómenos de reentrada, bloqueio e diminuição da velocidade de condução do estímulo. Implicitamente, todos estes substratos agravam a condição subjacente ao desencadear remodelação auricular, perpetuando a FA e promovem um estado pró-trombótico.(5–7)

As diretrizes da *European Society of Cardiology* (4), de 2020, introduziram uma nova classificação para FA, de acordo com os seus padrões de expressão, nomeadamente a apresentação, a duração e a cessação espontânea dos episódios de arritmia. Esta classificação inclui cinco subtipos: a FA diagnosticada pela primeira vez, que refere-se à arritmia não diagnosticada previamente, independente da duração ou dos sintomas associados; a FA paroxística, caracterizada pela FA que termina espontaneamente ou com intervenção em até sete dias após o começo; a FA persistente: esta é sustentada por um período superior a sete dias e inclui os episódios que são terminados através de cardioversão (elétrica ou farmacológica) e que tiveram uma duração superior a sete dias; a FA persistente de longa duração, nesta os episódios têm uma duração superior a 12 meses e opta-se por adotar uma estratégia de controlo de ritmo e, por último, a FA permanente, onde o doente e o médico decidem aceitar a condição e não há uma tentativa de restaurar o ritmo cardíaco normal. Esta nova abordagem tem como objetivo simplificar a avaliação destes doentes e facilitar a comunicação entre a comunidade médica.(4,8)

## Fatores de risco

Como na maioria das doenças, o desenvolvimento desta taquiarritmia pode ser influenciada pelo meio envolvente. Existem, no entanto, fatores inerentes ao indivíduo e, embora contribuam para evolução da doença, não são passíveis de correção.

O sexo masculino está comumente associado a um fenótipo de maior suscetibilidade, especialmente devido à estatura corporal e ao tamanho da parede ventricular e da aurícula esquerda que estes possuem. Por esta razão apresenta uma maior incidência da doença em comparação com pessoas do sexo feminino. Contudo, a concentração de estrogénios está inversamente relacionada com o número e duração de episódios de FA, sugerindo que as hormonas sexuais são protetoras. Portanto, níveis mais baixos de testosterona ou diminuição dos estrogénios na menopausa na mulher, estão associados a um aumento do risco.(3) Simultaneamente, a idade é outro fator de risco não modificável significativo, com cerca de 70% de pacientes com FA entre os 65 e 85 anos.(9) Adicionalmente, os fatores genéticos também estão relacionados à predisposição para a doença.(6)

Os fatores de risco modificáveis, assim como as comorbilidades, desempenham um papel de extrema relevância no desenrolar da patologia. Por esse motivo, os distúrbios cardiovasculares têm sido minuciosamente explorados como possíveis impulsionadores da FA. Destaca-se, assim, a hipertensão arterial (HTA) como o fator de risco principal, aumentando o risco em 1,7 vezes.(4) Ademais, a HTA está muitas vezes associada a outras patologias cardíacas, tal como a valvulopatia, a insuficiência cardíaca (IC) e a doença cardíaca isquémica que também são elementos proeminentes na incidência da FA.(10) Outra doença relevante a ser considerada é a doença arterial coronária (DAC) que tanto pode promover como ser consequência da FA.(11) As múltiplas doenças mencionadas compartilham vias comuns de inflamação, as quais ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Para além disso, produzem espécies reativas de oxigénio, tornando-se, portanto, potenciadores de substratos arritmogénicos que induzem a fibrose cardíaca. Por sua vez, a taquicardia crónica favorece o aparecimento desta arritmia ao desencadear alterações dos canais iónicos.(12)

Aproximadamente metade dos indivíduos diagnosticados com FA também apresentam diabetes *mellitus* (DM), cuja presença amplifica tanto a gravidade, como as complicações microvasculares associadas à condição.(4) A obesidade está associada a uma maior carga sintomática, maior gravidade e aumenta o risco de perpetuação da arritmia, por meio da sua contribuição para a remodelação da aurícula esquerda.(6)

Outro problema de saúde associado à FA é a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS). Este distúrbio provoca paragens respiratórias que resultam em períodos intermitentes de hipoxemia. A hipoxemia, por sua vez, ativa o sistema simpático induzindo a inflamação, o *stress* oxidativo e outros fatores que aumentam o aparecimento de FA. A presença desta síndrome está

correlacionada com um aumento da recorrência da FA, pelo que deve ser devidamente tratada.(4,13) Outros fatores de risco incluem tabagismo, consumo de álcool, etnia caucasiana, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, distúrbios tiroideus e doença renal crônica.(4)

A estratégia para a prevenção da incidência e recorrência da FA, bem como minimizar a sua gravidade e sintomatologia, passa por modificações no estilo de vida, aliadas à gestão de comorbilidades. É essencial salientar a importância da prática regular de exercício físico, de perda de peso, da cessação tabágica, abstinência alcoólica e adesão à terapêutica.(4)

## Diagnóstico

A fibrilhação auricular manifesta-se com um padrão típico no eletrocardiograma (ECG) e para que esta seja corretamente diagnosticada é necessário que seja visualizado nas 12 derivações do ECG ou que o traçado tenha um registo por um período não inferior a 30 segundos. Os achados eletrofisiológicos que caracterizam a FA são as irregularidades nos intervalos R-R irregulares, a ausência ou impercetibilidade de ondas P e uma alternância elétrica observável.(3,4,13)

No contexto clínico os doentes podem não apresentar qualquer sintomatologia. Quando presente, geralmente referem palpitações, fadiga e dispneia relacionada com os esforços, outros sintomas menos frequentes incluem opressão torácica, sensação de desmaio, tonturas e distúrbios do sono. A magnitude dos sintomas está correlacionada com a gravidade da doença cardíaca, idade do paciente e resposta ventricular, exercendo uma influência significativa na qualidade de vida.(3,4,13)

## AVC

O acidente vascular cerebral (AVC) é definido pela *American Heart Association/The American Stroke Association* (AHA/ASA) (14) como um episódio súbito de déficit neurológico que perdura por um período igual ou superior a 24 horas, ou mesmo até a morte, possivelmente desencadeado por hemorragia ou isquémia. Este termo engloba uma ampla variedade de doenças cerebrais, entre os quais se destacam três grandes grupos: o AVC isquémico, a hemorragia intracerebral ou AVC hemorrágico e a hemorragia subaracnoídea.(15) O AVC isquémico (AVCi) é a condição mais comum, e esta ocorre quando um trombo provoca uma oclusão vascular, que resulta numa diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo ao cérebro.(16)

A FA é um fator de risco para o desenvolvimento de AVC, multiplicando o risco em aproximadamente cinco vezes.(4) Os substratos arritmogénicos, previamente mencionados, provocam alterações na aurícula esquerda (AE), principalmente na sua capacidade funcional, tamanho e configuração, proporcionando um estado pró-trombótico muitas vezes associado a esta patologia.(3) A predisposição à formação de trombos está associada à presença dos componentes da tríade de *Virchow*: lesão endotelial, fluxo sanguíneo anormal e hipercoagulabilidade. O defeito funcional, ou seja, a contração ineficaz, leva a estase sanguínea o que provoca alteração do fluxo sanguíneo intra-auricular. A inflamação, a libertação de citocinas

e a fibrose são responsáveis pela ativação da cascata de coagulação que, por sua vez, desencadeia um aumento dos fatores de coagulação (hipercoagulabilidade). A inflamação, assim como a diminuição da expressão de óxido nítrico e de óxido nítrico sintetase no endotélio, levam à lesão endotelial.(17)

Para além destes, o apêndice auricular esquerdo (AAE) tem sido várias vezes vinculado à formação de trombos. O AAE é uma pequena estrutura que se projeta da aurícula esquerda e o seu formato, estrutura e baixa contratilidade têm sido associados a esse fenómeno. Encontram-se, atualmente, estudadas variadas morfologias do AAE, de ressaltar a “asa de frango” por ser a mais comum e a menos associada a AVCs e a configuração em “couve-flor” por estar predominantemente ligada a eventos embólicos.(17,18)

No conjunto das complicações interligadas à FA, as mais preocupantes emergem de eventos tromboembólicos sistémicos ou dos AVCs. Esta patologia aumenta a morbidade, predominantemente devido à sua contribuição para 15% dos AVCs isquémicos e 30% da totalidade dos AVCs. Além disso apresenta uma mortalidade de 20%, acentuando ainda mais a sua relevância clínica e a necessidade de terapêuticas eficazes.(19)

## **Tratamento da FA**

O tratamento da FA tem 3 principais objetivos, apresentados como o “ABC” da Fibrilhação auricular. O “A” corresponde à anticoagulação e prevenção de AVC, o “B” à melhoria do controlo sintomático, que recebe essa letra devido à palavra *better*, do inglês, e o “C” à otimização cardiovascular e de comorbilidades concomitantes.(4)

### **A – Anticoagulação e Prevenção de AVC**

Seguindo o raciocínio de que a FA aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento de AVCs e de eventos tromboembólicos, é importante utilizar ferramentas para a estratificação desse risco.(20) A escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabela 1.), enfatiza os principais fatores de risco associados ao AVC que, na sua grande maioria, são compartilhados com os fatores de risco da FA. Este instrumento deve ser considerado durante a elaboração do plano terapêutico, tendo em conta que pontuações diferentes exigem planos distintos.(4) Enquanto pontuações superiores ou iguais a dois no sexo masculino ou pontuações superiores ou iguais a três no sexo feminino (Tabela 1.) orientam para a prescrição de anticoagulação oral crónica, resultados inferiores, indicativos de baixo risco, como 0 e 1, dispensam essa terapêutica.(3)

Devido à elevada complexidade dos doentes que apresentam esta arritmia, especialmente aqueles com idade avançada; presença de doenças cardiovasculares; função renal diminuída; combinação de múltiplas patologias; risco aumentado de quedas e demência, é crucial considerar diversos fatores antes de iniciar a terapia anticoagulante.(21) Após a identificação do risco de tromboembolismo, é fundamental determinar qual é o risco hemorrágico do paciente. Para este efeito, várias escalas de avaliação hemorrágica foram propostas, no entanto a escala HAS-BLED

(Tabela 2.) possui a maior evidência científica na previsão do risco de sangramento. O cerne dessa escala reside nos fatores de risco hemorrágicos modificáveis.(4,22)

Tabela 1.- Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. AVC- Acidente vascular cerebral. Adaptado de (23).

		Pontos
<b>C</b>	Insuficiência cardíaca congestiva	1
<b>H</b>	Hipertensão	1
<b>A</b>	Idade ≥ 75 anos ( <i>Age</i> )	2
<b>D</b>	Diabetes <i>mellitus</i>	1
<b>S</b>	AVC ( <i>Stroke</i> )	2
<b>V</b>	Doença vascular	1
<b>A</b>	Idade 65-74 anos ( <i>Age</i> )	1
<b>Sc</b>	Sexo feminino	1
<b>Total</b>		9

Tabela 2.- Escala HAS-BLED. AVC- Acidente vascular cerebral. INR- *International normalized ratio*. Adaptado de (24).

		Pontos
<b>H</b>	Hipertensão arterial não controlada	1
<b>A</b>	Alteração da função renal e/ou hepática	1 cada
<b>S</b>	AVC ( <i>Stroke</i> )	1
<b>B</b>	História ou predisposição para hemorragia	1
<b>L</b>	INR lábil	1
<b>E</b>	Doença vascular	1
<b>D</b>	Idade 65-74 anos ( <i>Age</i> )	1
<b>Sc</b>	Sexo feminino	1
<b>Total</b>		9

Importa frisar que as escalas previamente referidas devem ser utilizadas em conformidade com o contexto e a pontuação não deve ser o único elemento na decisão terapêutica. De igual modo, é fundamental sublinhar que os seres humanos sofrem mudanças ao longo do tempo, enfatizando a importância de revisar e atualizar frequentemente a pontuação das escalas. Posto isto, uma pontuação elevada na escala de HAS-BLED (Tabela 2.), quantificada como igual ou superior a três, não é impeditiva da terapia anticoagulante, desde que os benefícios superem o risco hemorrágico.(4)

O tratamento anticoagulante é o elemento principal utilizado nesse contexto e divide-se em dois grandes grupos: os antagonistas da vitamina K (AVK) e os anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOAC), também denominados anticoagulantes orais diretos (DOAC).

Os AVKs, como a varfarina, têm sido gradualmente substituídos pelos DOACs, exceto em pacientes com FA acompanhada por insuficiência mitral moderada/grave ou válvulas cardíacas mecânicas. Nesses casos, a terapia com AVK mantém-se como a preferida devido à falta de evidências robustas sobre a segurança e eficácia dos DOACs neste subgrupo específico. Uma das razões pelas quais a comunidade médica tem abandonado o uso dos AVKs diz respeito à estreita janela terapêutica destes medicamentos, sendo necessária uma monitorização apertada do *International normalized ratio* (INR) e consequente ajuste de dose. Por outro lado, os DOACs, mais precisamente o apixabano, dabigatrano, rivaroxabano e edoxabano, detêm uma eficácia semelhante na prevenção de AVCs quando comparados com os AVKs. Além disso, possuem uma maior segurança, pois não apresentam a estreita janela mencionada anteriormente. Evidenciam também um menor risco de AVCs, de embolias sistêmicas, de hemorragia intracraniana e reduções significativas de mortalidade por todas as causas. Resultados menos favoráveis, novamente em comparação com a varfarina, correspondem ao risco superior de sangramento gastrointestinal.(25) Outros tratamentos, como o ácido acetilsalicílico e outros antiplaquetários, que caíram em desuso por terem sido associados a um aumento de AVCi nos idosos.(4,25)

## **B- Better/Melhor controlo dos sintomas**

O controlo da frequência cardíaca (FC) e o restabelecimento do ritmo sinusal está na base do tratamento sintomático e na melhoria da qualidade de vida dos doentes com FA. Ao abordar a FC, é essencial destacar que a taquicardia não só provoca sintomas, como também pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da IC. Embora não haja consenso sobre o alvo de FC a atingir, foram propostas quatro situações em que é recomendada terapêutica: como tratamento de base para todos os doentes com FA estabelecida; pacientes assintomáticos ou com sintomatologia leve; após falha terapêutica no controlo de ritmo e quando os riscos do tratamento do ritmo superam os benefícios.

Para este efeito, foram propostos três fármacos de primeira linha no controlo da FC, os beta-bloqueantes, os bloqueadores de canais de cálcio não dihidropiridínicos e os glicosídeos cardíacos, que podem ser utilizados em monoterapia ou em combinação. Os beta-bloqueantes são geralmente a primeira escolha e atuam através do bloqueio da atividade simpática no nódulo auriculoventricular e reduzem, desta forma, a frequência ventricular. Tendo demonstrado um efeito mais pronunciado no controlo agudo da FC. Os bloqueadores de canais de cálcio não dihidropiridínicos, diminuem a FC ao retardar a condução no nódulo auriculoventricular, aumentando o período refratário. No entanto, eles são contraindicados em casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo devido aos seus efeitos inotrópicos negativos. Apesar disso, esses medicamentos proporcionam um controlo razoável da frequência cardíaca. Em comparação com os beta-bloqueantes, os bloqueadores de canais de cálcio não

dihidropiridínicos demonstraram melhorar os sintomas relacionados à FA. Por fim os glicosídeos cardíacos, como a digoxina, reduzem a condução auriculoventricular, embora a sua eficácia na atividade simpática seja limitada. A digoxina requer um uso cuidadoso devido à sua estreita faixa terapêutica e ao potencial de interação com outros medicamentos. O seu uso está relacionado, adicionalmente, a um aumento da mortalidade em pacientes com FA. Portanto, é recomendado o uso de doses mais baixas, já que estas estão associadas a um melhor prognóstico. A escolha entre esses fármacos deve ser individualizada, considerando as comorbilidades, sintomas e efeitos adversos dos doentes, além do estado hemodinâmico do paciente e da presença de patologia cardíaca concomitante, como a cardiopatia estrutural.(4,8)

No que concerne o controlo do ritmo, a intervenção deve ser realizada o mais precocemente possível. Esta abordagem tem revelado resultados promissores na manutenção do ritmo sinusal e na desaceleração do desenvolvimento e estabelecimento da FA, oferecendo a vantagem de reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos. Isso inclui uma menor mortalidade por causas cardiovasculares, diminuição do risco de AVC e menos hospitalizações devido à IC ou síndromes coronarianas. O controlo do ritmo é direcionado principalmente a pacientes sintomáticos ou àqueles que se espera que se beneficiem dessa estratégia.(4,8)

Existem duas estratégias principais para o controle do ritmo: cardioversão elétrica ou farmacológica e a ablação. A seleção deve ter por base o estado hemodinâmico do paciente, a terapia anticoagulante, a duração da FA e o risco tromboembólico. A cardioversão pode ser realizada de maneira urgente ou eletiva, dependendo da estabilidade hemodinâmica do paciente. Em situações de instabilidade, a cardioversão sincronizada é o método preferível por ser imediata e mais eficaz. Este procedimento requer sedação e monitorização contínua da pressão arterial e da oximetria. No entanto, é importante notar que um possível efeito adverso pode ser a ocorrência de queimaduras na pele. Quanto à posição dos elétrodos uns autores defendem que a posição anterior e posterior restauram o ritmo sinusal de forma mais eficaz, enquanto outros defendem que a posição específica dos elétrodos não é criticamente importante para o sucesso da cardioversão.(4,8) Para doentes estáveis, a abordagem pode envolver tanto a cardioversão elétrica quanto a farmacológica. Embora a cardioversão farmacológica com antiarrítmicos seja menos eficaz, ela oferece a vantagem de não necessitar de sedação. Em alguns casos, uma combinação de ambos os métodos pode ser recomendada, com a administração prévia de medicamentos antiarrítmicos para aumentar a eficácia da cardioversão sincronizada. A estratégia de observação e monitorização, com apenas medicação para controlar a FC e, se necessário, realizar cardioversão nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas, foi considerada segura e não inferior à cardioversão imediata. A escolha de um medicamento específico para a cardioversão farmacológica baseia-se no tipo e na gravidade da doença cardíaca associada. A flecainida é indicada em pacientes sem hipertrofia ventricular esquerda significativa, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou doença cardíaca isquémica esta proporciona uma rápida e segura restauração do ritmo sinusal, em mais da metade dos pacientes. A amiodarona intravenosa é mais segura, mas tem um efeito mais limitado e demorado sendo que pode diminuir a frequência

cardíaca dentro de 12 horas. O vernacalant intravenoso é o mais rápido, inclusive para pacientes com IC ou cardiopatia isquémica, e é mais eficaz que a amiodarona. Outros medicamentos, como dofetilide e ibutilide, têm seus próprios usos específicos na cardioversão. Em casos selecionados, doses orais de flecainida ou propafenona podem ser administradas em casa para episódios raros de fibrilação atrial paroxística.(4,8)

Existem diversos fatores que podem exercer uma influência negativa e aumentar a probabilidade de recorrência da FA. Entre eles estão a idade avançada, o sexo feminino, antecedente de cardioversão prévia, a presença de doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência renal, cardiopatia estrutural, maior índice de volume da AE e IC. É crucial garantir o tratamento das causas modificáveis previamente detalhadas, a fim de facilitar a manutenção ou o restabelecimento do ritmo cardíaco adequado.(4,8)

### **C - Otimização cardiovascular e de comorbilidades**

Este ponto tem como propósito a identificação e abordagem dos fatores de risco do paciente, bem como as suas comorbilidades, de forma a complementar a terapêutica em “A” e “B”. Deste modo o “C” acaba por ser um adjuvante da terapêutica, exercendo efeitos na prevenção de AVCs como também controlo sintomático. A intervenção no estilo de vida é realizada neste ponto, com foco no combate à obesidade e excesso de peso, ao consumo de substâncias como álcool e cafeína, ao sedentarismo e à dislipidemia. Relativamente às doenças coexistentes, é imprescindível obter o controlo tensional para valores alvo iguais ou inferiores a 130/80mmHg, tratar e estabilizar a diabetes *mellitus*, bem como outras doenças frequentemente associadas à FA, referidas anteriormente.

O presente estudo tem como propósito avaliar, num hospital distrital do centro de Portugal, a prevalência de fibrilação auricular entre pessoas internadas por evento cerebrovascular recente, bem como as comorbilidades associadas, comparando os resultados com a literatura atual. Para além disso, pretende também estudar o tratamento antitrombótico utilizado neste grupo de estudo, quer antes do AVC ou do Acidente isquémico transitório (AIT) como depois e indagar o porquê de terem sido, ou não, efetuadas alterações e a mortalidade.

## Materiais e Métodos

O presente estudo, consiste numa investigação observacional retrospectiva, que teve como objetivo analisar pacientes internados na Unidade de AVC do Hospital Sousa Martins, localizado na cidade da Guarda, no período compreendido entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2022. A recolha de dados foi realizada por meio da codificação dos Grupos de Diagnósticos Homogêneos (GDHs) e consulta dos processos clínicos no sistema informático SClínico Hospitalar, dos quais foram obtidos dados de 199 pacientes. Destes, foram excluídos 24 pacientes devido à escassez de registos clínicos adequados relativamente aos antecedentes patológicos de fibrilhação auricular, bem como à falta de um novo diagnóstico de FA. Desta forma, a amostra final incluiu 175 pacientes no estudo.

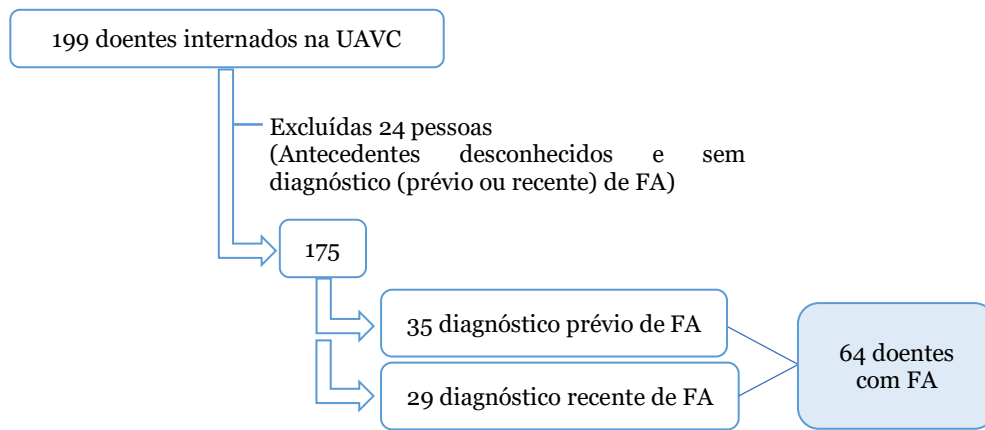


Figura 1.- Seleção dos participantes do estudo

Para cada paciente, foram registadas, numa tabela do *Microsoft Excel*, variáveis como sexo, idade, medicação habitual e antecedentes patológicos salientando-se a hipertensão arterial; a diabetes *mellitus*; a dislipidemia; o abuso do álcool e tabaco; a obesidade; os antecedentes de acidentes cerebrovasculares e a fibrilhação auricular. Do mesmo modo, foram reunidos dados referentes ao diagnóstico obtido na unidade de AVC (AVC isquémico, hemorrágico, AIT ou outros), taxa de mortalidade no intervalo de um ano, novas incidências de FA no internamento e a instituição ou adaptação de terapia anticoagulante.

A análise estatística das variáveis, foi realizada com recurso ao *software IBM SPSS Statistics®*, versão 29.0.1.0. A análise inicial envolveu estatísticas descritivas para caracterizar a amostra. Para este efeito, foram calculadas frequências e percentagens para variáveis categóricas, como o sexo, assim como medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas, como a idade. A prevalência de FA entre os pacientes internados por eventos cerebrais foi obtida pela soma dos pacientes com um diagnóstico prévio de FA, com os casos de incidência durante o internamento. De forma a avaliar a associação entre as diversas variáveis e a presença de FA, foram utilizados testes estatísticos adequados, como o teste de *Qui-quadrado* e teste de *Fisher*, com um nível de significância de  $\alpha = 0,05$ .

É importante ressaltar que o estudo foi submetido à Comissão de Ética para a Saúde da Unidade Local de Saúde da Guarda. Todas as medidas necessárias foram implementadas de forma a assegurar a privacidade e anonimato dos doentes participantes.

## Resultados

Foram internadas na Unidade de AVC (UAVC) 199 doentes no decorrer do período de 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2022, num hospital distrital de Portugal. Destes, foram excluídas 24 doentes, perfazendo um total de 175 indivíduos em estudo. Neste grupo amostral, 35 (20%) indivíduos apresentavam um diagnóstico prévio de fibrilhação atrial e 29 receberam o diagnóstico após o evento cerebrovascular, o que resulta num total de 64 doentes (36,6%) com FA.

A faixa etária mais frequente na população em estudo foi a dos 61 aos 80 anos (46,3%), e a média de idades foi de  $75,81 \pm 11,53$  anos, sendo que a idade mais frequente foi 84 anos ( $n=13$ ). No entanto, quando foi analisada particularmente a idade relacionada à FA, verificou-se que a faixa etária mais prevalente foi a dos 81 aos 100 anos, correspondente a 51,6% dos casos ( $n=33$ ).

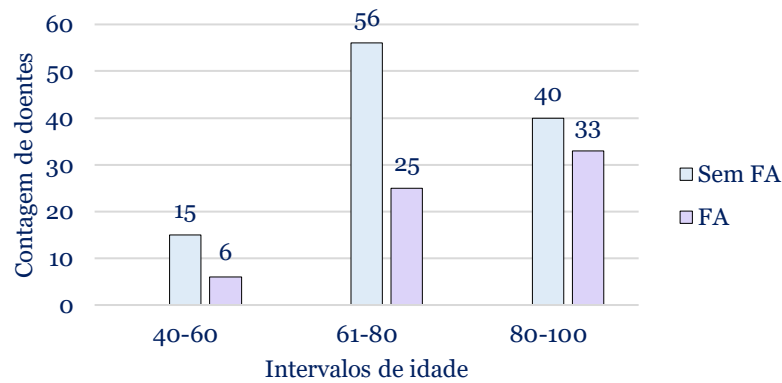


Gráfico 1. - Relação entre faixas etárias e prevalência de FA.

De todos os 175 pacientes, 102 eram do sexo masculino (58,3%) e 73 eram do sexo feminino (41,7%). Ao analisar especificamente para a FA, dos 64 doentes 32 eram do sexo masculino e 32 do sexo feminino, correspondendo a 50%.

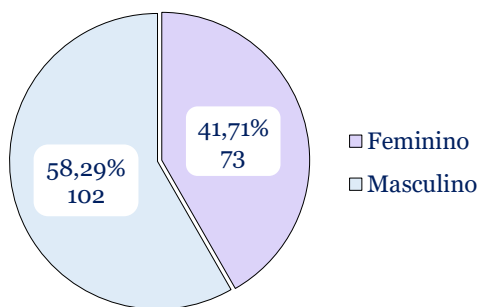


Gráfico 2.- Distribuição da totalidade dos pacientes por sexo.

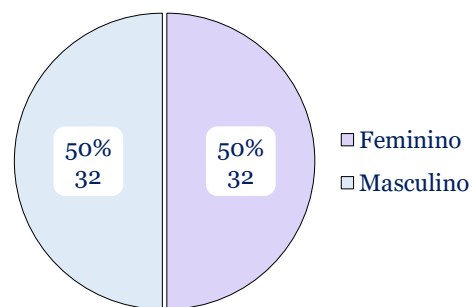


Gráfico 3.- Distribuição dos pacientes com fibrilhação auricular por sexo.

Das comorbilidades mais frequentes, registadas na Tabela 3, é de destacar a hipertensão arterial (HTA) com 52 dos 64 doentes (81,3%), a dislipidemia com 56,3% ( $n=36$ ) e diabetes e obesidade com 28,1 e 20,3%, respetivamente.

Tabela 3.- Prevalência de comorbidades entre os pacientes com diagnóstico de fibrilhação atrial. HTA- hipertensão arterial, DM- diabetes mellitus, AVC- Acidente vascular cerebral, AIT- Acidente Isquêmico Transitório, SAOS- Síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Comorbilidade		Frequência absoluta	Frequência relativa
HTA		52	81,3%
Dislipidemia		36	56,3%
DM		18	28,1%
AVC prévio	AVC isquêmico	9	14,1%
	AVC hemorrágico	0	0%
	AIT	2	3,1%
Obesidade		13	20,3%
Tabaco	Fumador	3	4,7%
	Ex-fumador	7	10,9%
SAOS		3	4,8%

Explorando os eventos cerebrovasculares, o mais comum foi o AVCi, representando 76% do total, o que equivale a 133 casos, dos quais 38,3%% (n=51) estão associados à FA. Ou seja, o AVCi corresponde a 79,7% dos AVCs em pacientes com FA. Segue-se o AVC hemorrágico, com 10,3% do total (n=18), e menos frequentemente o AIT (5,7%, n=10), como também outras doenças cerebrovasculares mal definidas ou que não se enquadram nas classificações anteriores (n=14, 8%), conforme detalhado no Gráfico 4. Para comparações com outros estudos, a prevalência de FA para o subgrupo composto por AVCi e AIT foi calculada, resultando em 39,1%.

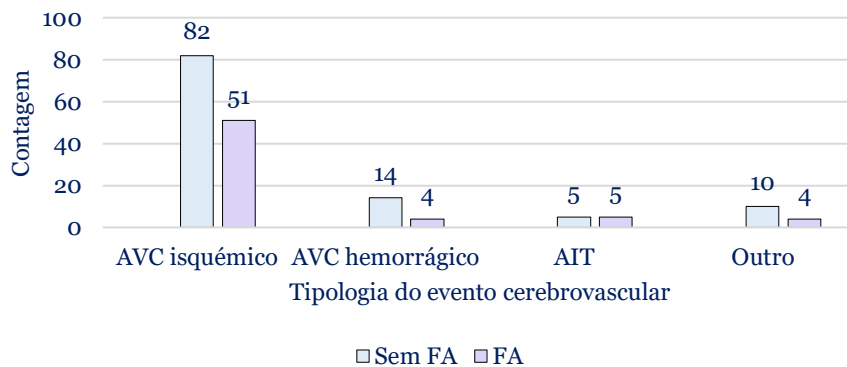


Gráfico 4. - Tipologia preponderante de acidente vascular cerebral. AVC- acidente vascular cerebral, AIT- Acidente transitório isquêmico.

No que diz respeito ao tratamento, dos 35 doentes que foram internados com diagnóstico prévio de FA, constatou-se que 11 deles não se encontravam a realizar qualquer tipo de medicação, nove estavam sob terapêutica com rivaroxabano, que foi a medicação mais frequente, cinco sob Varfarina e quatro, três e dois e um com edoxabano, dabigatran e apixabano e ácido acetilsalicílico, respetivamente.

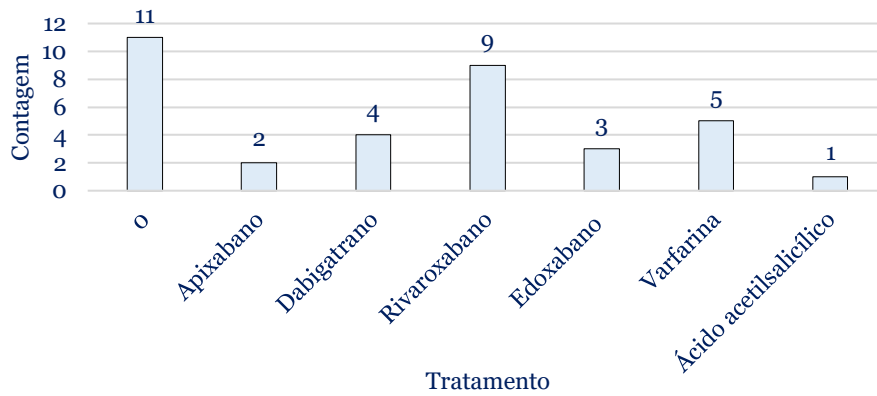


Gráfico 5.- Medicação prévia ao internamento por fibrilhação auricular. FA- fibrilhação auricular.

No subgrupo dos 29 pacientes que apresentaram o diagnóstico de taquiarritmia supraventricular, durante o internamento, foram medicados maioritariamente com apixabano e edoxabano, ambos com 9 doentes, seguidos pelo rivaroxabano que foi administrado em 8 doentes e, em menor escala, o dabigatrano em 3 doentes.

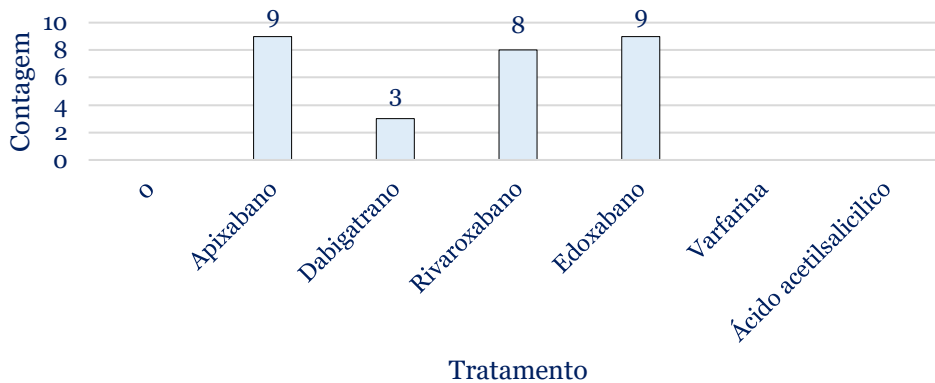


Gráfico 6.- Tratamento farmacológico iniciado em pacientes recém-diagnosticados com fibrilhação auricular. FA- fibrilhação auricular.

Procedeu-se a uma análise comparativa do tratamento prévio ao internamento com o tratamento instituído nesse período, com o objetivo de estudar as modificações realizadas, conforme exposto no Gráfico 7. Observou-se que, dos 11 doentes que não estavam a fazer medicação, quatro permaneceram não medicadas. Adicionalmente as modificações realizadas nos outros medicamentos resultaram em sete pessoas sem qualquer tipo de medicação, incluindo aquelas que foram mencionadas anteriormente. Os dados revelaram padrões distintos para cada regime medicamentoso, destacando-se o dabigatrano como o fármaco que mais sofreu alterações, com uma frequência relativa de 100%, indicando que todos os casos analisados resultaram em modificações, nomeadamente para a enoxaparina, apixabano e edoxabano. Na sequência desta análise, o rivaroxabano foi o segundo medicamento mais sujeito a adaptações, com uma frequência relativa de 77,8%, visto que, das 9 pessoas que estavam a realizar esta medicação, apenas 2 continuaram e a maioria foi alterada para apixabano. A varfarina foi ajustada em 60% dos doentes, dos 3 alterados, 2 começaram enoxaparina e um edoxabano. O edoxabano, para além de ter sido o mais prescrito, representou aquele com menor taxa de alterações, com 33%

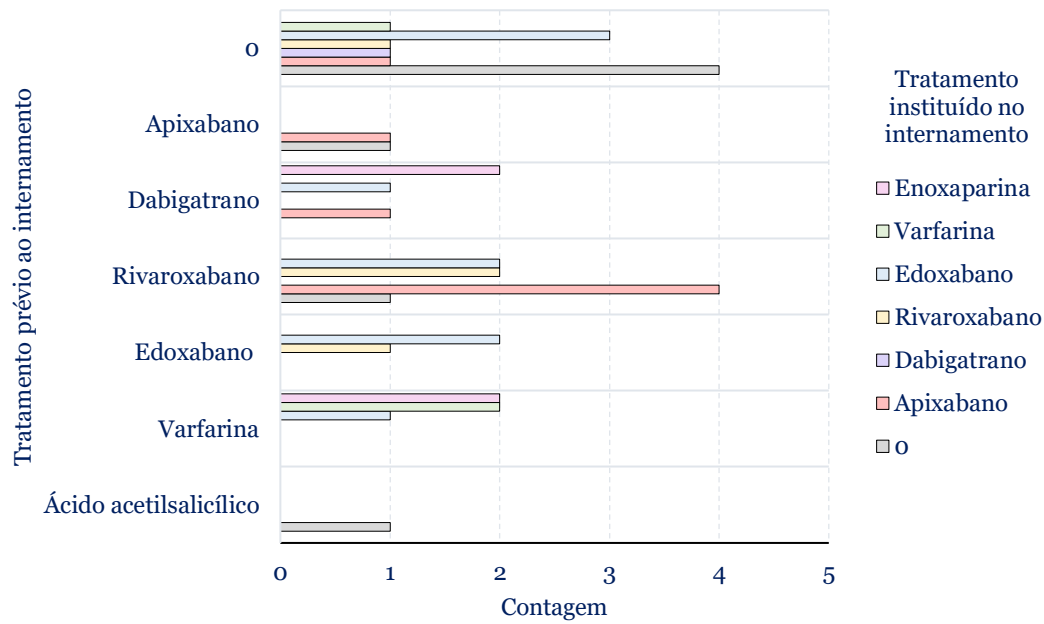


Gráfico 7. - Análise comparativa do tratamento prévio e atual em pacientes com fibrilhação atrial.

De maneira sucinta, o edoxabano liderou como a medicação mais prescrita para este segmento populacional, representando 25,7%, seguido pelo apixabano, com 20%. A utilização do rivaroxabano e da enoxaparina ocorreu em 11,4% dos doentes. Por fim a varfarina e o dabigatrano apresentaram taxas menores, perfazendo somente 8,6% e 2,9%, respectivamente. Em contrapartida, 20% dos pacientes ficaram sem medicação.

Por fim, as medicações finais da totalidade dos pacientes com FA foram analisadas de forma abrangente. O edoxabano foi o medicamento mais frequentemente prescrito, sendo administrado a 18 doentes. Este foi seguido pelo apixabano, prescrito para 16 e pelo rivaroxabano utilizado em 12 doentes. Com menor alcance verificou-se que tanto o dabigatrano como a enoxaparina foram administrados a 4 pacientes cada, enquanto a varfarina foi prescrita para apenas três, tornando-a a medicação menos utilizada. Sete doentes ficaram sem medicação prescrita.

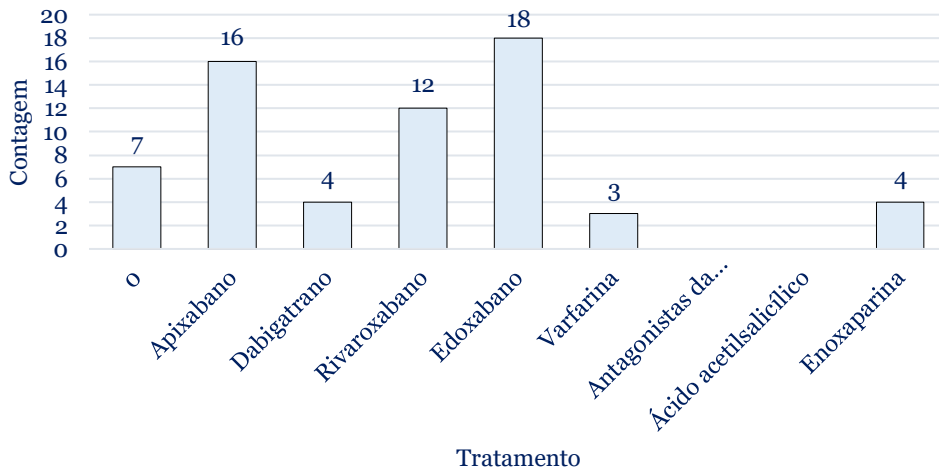


Gráfico 8. - Distribuição da medicação entre todos os pacientes com fibrilhação auricular.

Foi conduzida uma avaliação com o objetivo de indagar sobre a taxa de mortalidade no intervalo um ano após o evento cerebral, e esta evidenciou que ocorreram 41 óbitos entre os 175 indivíduos estudados, representando 23,4% da amostragem. A tabela 4, apresentada abaixo, expõe a relação entre as comorbilidades e os estilos de vida, com este grupo em estudo.

Tabela 4.- Análise da mortalidade e das características demográficas e de saúde associadas. AVC- Acidente vascular cerebral, AIT- Acidente Isquêmico Transitório, FA- Fibrilhação auricular, HTA- Hipertensão arterial, DM- diabetes *mellitus*.

		Morte					
		< 6 meses		6 meses – 1 ano		Total	
			%		%		%
Sexo	Feminino	15	36,6%	2	4,9%	17	41,5%
	Masculino	15	36,6%	9	22,0%	24	58,5%
Intervalos de Idades	40-60	2	4,9%	0	0,0%	2	4,9%
	61-80	11	26,8%	6	14,6%	17	41,4%
	81-100	17	41,5%	5	12,2%	22	53,7%
Tipo de AVC	AVC isquêmico	22	53,7%	8	19,5%	30	73,2%
	AVC hemorrágico	5	12,2%	2	4,9%	7	17,1%
	AIT	2	4,9%	0	0,0%	2	4,9%
	Outro	1	2,4%	1	2,4%	2	4,8%
FA total	Sem FA	23	56,1%	8	19,5%	31	75,6%
	FA	7	17,1%	3	7,3%	10	24,4%
HTA	Sem HTA	11	26,8%	3	7,3%	14	34,1%
	Sim	19	46,3%	8	19,5%	27	65,9%
Dislipidemia	Sem dislipidemia	13	31,7%	6	14,6%	19	46,3%
	Com dislipidemia	17	41,5%	5	12,2%	22	53,7%
DM	Sem DM	16	39,0%	7	17,1%	23	56,1%
	DM	14	34,1%	4	9,8%	18	43,9%
Obesidade	Sem obesidade	25	61,0%	11	26,8%	36	87,8%
	Obesidade	5	12,2%	0	0,0%	5	12,2%
Tabaco	Não fuma	28	68,3%	10	24,4%	17	92,7%
	Fumador	2	4,9%	0	0,0%	2	4,9%
	Ex-fumador	0	0,0%	1	2,4%	1	2,4%
AVC prévio	Sem antecedentes	21	51,2%	9	22,0%	14	73,2%
	AVC isquêmico	9	22,0%	2	4,9%	11	26,8%
	AVC hemorrágico	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Outro	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

No estudo em questão, diversas variáveis foram submetidas a uma análise estatística com o objetivo de avaliar a sua associação com a presença de FA. Com este propósito, foram comparadas a presença de FA com variáveis, especificamente idade, sexo, HTA, DM, AVC prévio, obesidade, tabagismo, tipo de AVC, dislipidemia, mortalidade e tratamento antes e depois do internamento. Após análise estatística, aferiu-se que apenas as variáveis referentes ao tratamento antes e tratamento depois apresentaram uma associação significativamente estatística com a presença de FA, com valores de p inferiores a 0,005, de <0,001 e 0,004 respectivamente. Adicionalmente foi observada significância estatística entre o tipo de AVC prévio e atual, evidenciado pelo valor no teste de *Qui-quadrado de Pearson* ( $p = 0,006$ ). Todavia, a razão de verossimilhança, como também a associação linear por linear não atingiram valores significativos (0,072 e 0,157, respectivamente). Esses resultados sugerem que, embora tenha sido detetada uma associação entre o tipo de antecedente de AVC e o AVC recente, esta pode não ser linear ou não ser suficientemente forte, para ser detetada pelos métodos abordados. Além dos acima explorados, a mortalidade foi comparada com as variáveis mencionadas anteriormente, e nenhuma revelou associação estatisticamente significativa.

## Discussão

Diversos estudos epidemiológicos realizados em Portugal oferecem *insights* sobre a prevalência da fibrilhação auricular. Por exemplo, o estudo Safira (26) divulgado em 2018, verificou uma prevalência global de FA de 9% em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, Por sua vez, o estudo FAMA(27), publicado em 2010, identificou uma prevalência inferior de apenas 2,5% em pacientes com 40 ou mais anos. Ambas estas percentagens estão muito distantes da prevalência de FA na amostra em estudo, que foi de 36,6% nos pacientes com idade superior a 40 anos, internados por um evento cerebral vascular recente. Esta discrepância deve-se ao facto de terem sido estudadas prevalências de FA em contextos diferentes, por exemplo fora das unidades de saúde, como no estudo SAFIRA (26), num ambiente de consulta de cardiologia, como no estudo FAMA (27), e no contexto de internamento de AVC. Por esse motivo, e pelo facto da FA ser um grande predisponente a AVCs, estes resultados não podem ser fielmente comparados.

Poucos estudos utilizam a amostra de pacientes internados por todas as causas de AVC e AIT para avaliar a FA, como é o caso deste estudo. No entanto, quando investigados para estudar a associação entre a FA e, particularmente, o AVC isquémico e AIT os resultados são mais significativos, possivelmente devido à associação entre a FA e essas tipologias. Um estudo sueco (28), publicado em 2014, avaliou pacientes com AVCi e AIT entre 2005 e 2010, do qual concluiu que 33,4% desses pacientes possuíam um diagnóstico, ou tinham sido recentemente diagnosticados com FA. Acrescentou ainda que a prevalência estimada de FA para este subgrupo de pacientes em países ocidentais varia de 15% a 38%, sugerindo que esse valor pode ser ainda maior devido à dificuldade em detetar a FA intermitente.(28) O estudo conduzido neste trabalho observou uma prevalência de FA ,em pacientes com AVCi ou AIT, de 39,1%. Segundo dados estatísticos europeus da PORDATA(29), Portugal é o segundo país mais envelhecido da europa, com um índice de envelhecimento de 185,3% no ano de 2022. Este índice indica que para cada 100 jovens com menos de 15 anos, existem aproximadamente 183 pessoas com 65 anos ou mais. Em contraste a suécia ocupa a vigésima posição na classificação europeia com 116,3%.(29) Dado que a idade é um forte preditor da presença de FA, é de esperar que Portugal, com uma população mais envelhecida, tenha uma prevalência superior que a suécia, como demonstram os resultados superiores.

Está bem estabelecido que a fibrilhação atrial pode ser tanto um fator desencadeante quanto uma consequência de um AVC e que há várias novas incidências desta arritmia após um evento cerebrovascular. Vários mecanismos parecem estar associados a esta interação, incluindo desequilíbrios no sistema nervoso autónomo cardíaco. O local da agressão tecidual cerebral também parece ter grande influência, assim como o aumento de catecolaminas e a síndrome *Stroke-Heart*.(30) Novas deteções podem ocorrer em até 24% dos pacientes, após AVC ou AIT, com recurso a monotorização cardíaca intensiva.(31) No decorrer desta investigação 16,6% apresentaram um novo diagnóstico de fibrilhação auricular, durante o internamento. Este valor está em alinhado com a revisão sistemática e meta-análise de Kishore et al(32). Este fez uma

análise de 32 estudos prospetivos, da qual concluiu que cerca de 11,5% dos pacientes apresentavam um novo diagnóstico de FA e que esta percentagem aumentava para 13,4% em pacientes selecionados, e que por outro lado diminuía para 6,2% quando não tinham sido alvos de escolha criteriosa.(32)

Com o envelhecimento, os substratos arritmogénicos tornam-se mais intensos. Quando considerado que a idade está relacionada a uma inflamação crónica característica e também a maiores concentrações de espécies reativas de oxigénio, e que com o decorrer do tempo ocorre desgaste do coração que conduz a alterações estruturais e funcionais, é fácil entender o porquê de a idade ser o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento de FA.(33) A faixa etária predominante entre a totalidade de pacientes com AVC foi de 61 a 80 anos (46,3%), ainda assim quando analisada apenas para a presença de FA esta foi superior dos 81 aos 100 anos (n=33, 51,6%). Embora não se observe significância estatística, ao contextualizar este resultado com o conhecimento da literatura e com as percentagens superiores em faixas etárias também superiores, é-nos possível aferir que também nesta amostra houve uma maior prevalência de FA em faixas etárias superiores.

Ainda na abordagem de características demográficas, os diferentes sexos e a sua influência na fisiopatologia da FA e nos *outcomes* terapêuticos têm sido alvos de estudo. O sexo masculino apresenta uma maior incidência de FA, possivelmente devido ao seu fenótipo promotor de arritmias, conforme discutido anteriormente.(3,34) Todavia, as hormonas sexuais femininas parecem exercer um efeito protetor contra a FA e, a diminuição que ocorre na menopausa, torna as mulheres mais velhas mais suscetíveis ao desenvolvimento de disritmias.(3,34) Para além disso, as mulheres têm uma maior esperança média de vida, o que leva a uma prevalência de FA, em indivíduos de idade superior a 75 anos, superior nas mulheres em comparação à dos homens. Posto isto, o balanço entre a incidência superior nos homens e a prevalência superior nas mulheres, resulta num número absoluto de FA similar entre sexos.(34) Essa explicação parece ser consistente com os achados deste estudo, no qual 50% das pessoas com FA são do sexo feminino e 50% do sexo masculino. O mesmo não se verifica nos 175 doentes, sendo majoritário o sexo masculino com uma percentagem de 58,3. Estes resultados são coincidentes com uns estudos realizados em Portugal, como o estudo Safira (26) que encontrou uma prevalência de FA em pessoas do sexo feminino de 9,1% e masculino de 8,9%. Outro estudo, realizado no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (35) revelou que, da amostra total, 52,4% (n=205) eram do sexo masculino e quando especificamente avaliada para a FA era de 50% (n=33). Da mesma forma, um estudo na Suécia (36) que analisou AVCi em pacientes com FA, obteve uma prevalência de 50,2% de homens e de 49,8% em mulheres.

Alterando o foco para os fatores de risco modificáveis, a hipertensão arterial salienta-se como o principal fator e está associada a um grande aumento do risco. Dos 64 doentes com FA, 52 apresentavam HTA como antecedente patológico, o que equivale a 81,3%. Este resultado está alinhado com os estudos Safira (26), FATA (37) e um realizado no norte do Vietname (38) que

relataram prevalências de HTA de 85,3%, 76,4% e 75,27%, respetivamente. Os valores elevados apresentados, juntamente com o facto da HTA contribuir para a fibrilhação auricular, enfatizam a importância do controlo tensional, para melhorar não só a cardiopatia hipertensiva e reduzir a incidência de FA, como também para aliviar os sintomas associados à doença.(4,19) A segunda patologia mais proeminente no grupo estudado foi a dislipidemia, detetada em 56,3% dos doentes. O *The Framingham Heart Study* (39), de 1994, postulou que o distúrbio lipídico aumentava a incidência de FA; no entanto estudos mais recentes contradizem esta afirmação. (40,41) É cientificamente fundamentado que o aumento dos níveis lipídicos estão implicados na progressão de doença aterosclerótica e doença arterial coronária, ambas relacionadas a um aumento de risco de desenvolvimento de FA. No entanto, não está esclarecido o porquê de níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), de colesterol total e de lipoproteínas de alta densidade (HDL), terem uma relação inversa com a incidência de FA. Algumas propostas estão disponíveis, incluindo a possibilidade de o colesterol promover a estabilização da membrana celular miocárdica, através de efeitos nos canais iónicos, ou pela relação inversa da dislipidemia com a idade, uma vez que no envelhecimento parece haver uma estabilização. Sugerindo, desta forma, a relação inversa da dislipidemia com a FA, no entanto não há conclusões. (40,41) Por outro lado, é consensual que a dislipidemia aumenta o estado pró-trombótico e que o LDL aumenta o risco de eventos embólicos na FA.(41) Portanto, é plausível admitir que a dislipidemia presente no neste estudo esteja mais associada aos eventos tromboembólicos do AVC do que especificamente à FA. A presença de diabetes *mellitus* representa um fator de risco significativo para a ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes com FA. Estudos indicam que a associação entre DM e FA está correlacionada a um aumento substancial, cerca de 70%, no risco de acidente vascular cerebral.(42) A ocorrência de DM neste estudo atingiu os 28,1%, que é congruente com achados de outros estudos. Por exemplo o estudo FATA (37) relatou uma taxa muito semelhante de 28,2% e o estudo FAMA (27) obteve 26,4%. Estudos suecos já mencionados, como o de Friberg et al. (28) e Åsberg et al. (36), apresentam taxas ligeiramente inferiores de 22,5% e 18,8%. Um estudo conduzido por Lavie e colaboradores (43) sugere que a obesidade é o segundo maior fator de risco atribuível à população, precedido apenas pela HTA. No contexto deste trabalho, 20% dos doentes com diagnóstico de FA tinham relatada obesidade no processo clínico, resultados estes são corroborados pelo estudo português FAMA (27), no qual 44% dos doentes apresentavam excesso de peso e 20% eram considerados obesos.

Ao explorar a relação estabelecida entre a condição primária e os antecedentes cerebrovasculares, inferiu-se que 14,1% dos pacientes com FA, o correspondente a 9 pessoas, haviam tido um episódio prévio de AVCi e que 2 pessoas haviam sofrido um AIT prévio, alcançando um total de 17,2%. Vários estudos demonstraram conclusões semelhantes, como o estudo FATA (37) com 15,9% de pacientes com antecedentes de AVC/AIT, o estudo OFRECE (44) com uma percentagem de 16,6% de antecedentes de AVC e o estudo vietnamita de Phong et al. (38) com 21,41% das pessoas com FA com antecedentes de doença cerebrovascular.

O estado pró-trombótico da fibrilhação auricular proporciona a formação de trombos na aurícula esquerda, mais especificamente no apêndice auricular esquerdo, estes posteriormente migram levando a embolismos cardíacos, pelo que estes pacientes têm um risco aumentado cerca de cinco a seis vezes de desenvolver AVC isquémicos.(22,45) Dos 175 pacientes analisados, o tipo mais frequente de AVC diagnosticado foi o AVCi, correspondendo a 133 casos, o que equivale a 76% do total. Notavelmente, esta condição também foi a mais prevalente entre os pacientes com fibrilhação auricular (FA), afetando 79,7% desses pacientes. Este achado está em concordância com as diretrizes da *European Society of Cardiology* (4,46), que indicam que 20-30% de todos os AVCs isquémicos estão relacionados com a FA, corroborando as estatísticas dos resultados encontrados neste estudo de 29,1%. Por outro lado, o AVC hemorrágico apresentou uma menor incidência, como era esperado.

Diversos estudos têm explorado o problema da subutilização de anticoagulantes orais em idosos com FA. A grande maioria desses estudos concluiu que essa não prescrição ocorre devido ao receio dos médicos quanto aos potenciais efeitos adversos, como hemorragias e quedas, especialmente considerando a fragilidade, a idade avançada e as comorbidades associadas a esse grupo de doentes. No entanto, cada vez mais evidências indicam que os benefícios da terapia anticoagulante na prevenção de AVCs e embolias sistémicas superam os riscos e efeitos adversos dos medicamentos, tornando esses pacientes candidatos para essa abordagem terapêutica.(4,19) De entre os 35 doentes que já possuíam o diagnóstico de FA antes de recorrerem aos cuidados hospitalares, 11 não estavam a fazer medicação, e desses, 8 encontravam-se na faixa dos 80-100 anos, o que sugere uma possível relação com a justificação previamente abordada.

Pelo contrário, o rivaroxabano destacou-se como o medicamento mais comumente utilizado, seguido da varfarina. As orientações clínicas têm vindo a demonstrar uma preferência crescente na utilização de DOACs em vez de AVKs. Essa preferência é justificada pela ausência de necessidade de controlo do INR e pelo facto de não apresentarem resultados inferiores na prevenção de eventos cardioembólicos à varfarina.(4,13) Quanto ao motivo pelo qual o rivaroxabano foi o escolhido entre as outras opções de DOACs, não é tão claro, mas estudos sugerem que este tem sido o anticoagulante oral (ACO) mais frequentemente prescrito.(35,47) Possivelmente deve-se à praticidade deste fármaco que requer apenas uma toma diária e pelo facto de não exigir uma monitorização apertada com múltiplas variáveis, sendo apenas necessário o controlo da função renal o que em conjunto resultam numa maior adesão à terapêutica. Além disso, possui uma boa tolerância já que tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e possui uma ampla lista de indicações para as quais pode ser utilizado.(13,47)

Durante o período do internamento não foi realizado o cálculo do *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc individualmente para cada paciente. No entanto, tendo em consideração que todos os pacientes estudados sofreram de um evento cerebrovascular recente, qualquer um deles, independentemente de outros fatores, apresenta uma pontuação igual ou superior a 2 pontos.

Além disso, as mulheres têm uma pontuação igual ou superior a 3, devido à adição de um ponto para o sexo feminino. Dado que a terapia anticoagulante oral é recomendada para homens com uma pontuação igual ou superior a 2 e para mulheres com uma pontuação igual ou superior a 3, pode-se concluir que todos os pacientes estudados têm indicação para iniciar essa terapia.(3,4) Das modificações realizadas aos pacientes já candidatos à terapêutica por possuírem um diagnóstico prévio de FA, sabe-se que sete pacientes, todos eles com diagnóstico prévio de FA, ficaram sem medicação anticoagulante. Por outro lado, nenhum paciente com diagnóstico recente de FA ficou sem ACO. A razão pela qual os sete doentes não foram medicados não está totalmente esclarecida e é preocupante uma vez que a ausência de medicação anticoagulante aumenta o risco em 2,1 vezes de AVCs recorrentes e em 2,4 vezes o risco de AVCs recorrentes graves.(48)

Não há evidências que favoreçam um DOAC sobre outro, ou que justifiquem a troca de um em detrimento de outro, em pacientes com AIT ou AVCi sob terapia com DOAC. O tratamento deve ser individualizado, com dosagem adequada e avaliação das comorbidades específicas do paciente e medicação concomitante.(49,50) Não obstante, observou-se que o dabigatrano foi alterado na totalidade dos doentes que estavam sob esta terapêutica. Este facto pode estar relacionado com o aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio e hemorragia gastrointestinal associada ao dabigatrano, para além disso, quando comparado com outros DOACs este é o que apresenta uma maior excreção renal e é o único com contraindicação para a sua utilização em *clearance* de creatinina inferiores a 30 ml/min, em comparação com os outros DOACs que são contraindicados apenas abaixo de 15 ml/min. Esses fatores juntamente com a necessidade de ajuste de dose em pacientes com idade superior a 80 anos para 110mg, idade mais prevalente em pacientes com FA neste estudo, podem fazer com que os médicos prefiram outras opções nos doentes frágeis e idosos.(49,51) A razão pela qual a maioria foi alterada para enoxaparina pode estar relacionado com o facto de estar recomendado suspender o DOAC durante um período, que não é consensual, após o evento cerebral agudo. A enoxaparina pode funcionar, desta forma, como profilaxia de tromboembolismo em pacientes com um estado pró-trombótico devido à FA.

O edoxabano emergiu como o fármaco mais prescrito durante o internamento, seguido de perto pelo apixabano. Essa liderança foi evidente tanto nas modificações à terapia prévia como na prescrição inicial para novos casos de FA. No estudo ARISTOTLE (52) o apixabano foi superior à varfarina na redução do risco de AVC ou embolia sistémica, sangramento e mortalidade, e, de acordo com um estudo realizado pelo *Europace* (53) o apixabano parece ter um perfil de eficácia e segurança superior quando comparado com a varfarina, dabigatrano e rivaroxabano. Este, à semelhança do dabigatrano, também necessita de ajuste de dose em casos específicos. Mais concretamente para o apixabano, o ajuste de dose deve ser realizado em doentes que apresentem dois dos três componentes: peso corporal igual ou superior a 60 kg, idade igual ou superior a 80 anos e creatinina sérica superior a 133 mmol/L (1,5 mg/dL). Os estudos sobre o edoxabano, o ENGAGE AF-TIMI 48 (54) e Giugliano et al. (55), referem que o mais recente DOAC não é inferior à Varfarina na prevenção de AVC ou embolia sistémica e foi associado a taxas inferiores de hemorragias e mortalidade por todas as causas. Ainda assim, não há estudos comparativos

suficientes que permitem tomar uma decisão com clareza entre os DOACs, pelo que a escolha do edoxabano neste subgrupo de pacientes parece ter sido favorecida pela toma única diária. Corsonello et al. (53,56) verificaram que a frequência de múltiplas doses diárias está relacionada a uma menor adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes idosos e já polimedicados, aliado ao aumento da mortalidade em caso de subdosagem de DOACs, ou aumento de hemorragias graves em caso de sobredosagem, talvez leve a que os profissionais optem pelo edoxabano por ser de toma única diária e por não ter tantos critérios de ajuste de dose, garantindo desta forma uma correta adesão à terapêutica.(53,56)

Para finalizar, será abordada a questão da mortalidade. No decorrer desta análise constatou-se que 30 doentes faleceram num período inferior a seis meses e que 11 morreram no prazo de um ano, resultando em 41 óbitos (23%). A idade avançada é reconhecida como um fator de risco forte e independente para AVC e hemorragia em doentes com FA, e foi também identificada como um dos maiores fatores de risco de mortalidade intra-hospitalar. Adicionalmente, está associada a deterioração progressiva e aumento de suscetibilidade a doenças crónicas ou incapacidade. (57–60) Portanto, não é surpreendente que a faixa etária dos 81 aos 100 anos tenha sido aquela com a maior taxa de mortalidade neste contexto.

As diferenças entre os sexos na ocorrência e recuperação após um AVC são notáveis. Os homens têm uma incidência de AVC mais alta do que as mulheres, mas com o envelhecimento essa diferença diminui uma vez que as mulheres tendem a ter AVC em idades mais avançadas, como refletido no *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, o que torna a recuperação mais desafiadora. Os doentes do sexo feminino sofrem de uma forma desproporcionada com o AVC, exibindo taxas de mortalidade e incapacidade pós-AVC mais elevadas do que os homens.(61,62) Os resultados deste estudo contrariam estas afirmações uma vez que a mortalidade teve uma maior incidência no sexo masculino. Quando realizada avaliação de forma distinta para cada sexo, onde a percentagem de óbitos de um sexo foi calculada proporcionalmente ao número total de pacientes desse mesmo sexo, os resultados revelaram que houve uma frequência relativa bastante semelhante de óbitos, em torno de 23%, para ambos os sexos. Foi observado que as pessoas do sexo feminino enfrentaram significativamente mais mortes no espaço de seis meses, chegando a 88,2%, sugerindo uma maior gravidade de eventos quando comparado com os 62,5% do sexo masculino. Para além disso morreram mais mulheres na faixa etária dos 81-100 anos, já nos homens não se detetou uma prevalência para intervalos de idade específicos, tendo as faixas etárias dos 61-80 e 81-100 o mesmo número de mortes.

Além disso, a presença comorbilidades como a dislipidemia e a hipertensão arterial foi observada na grande maioria dos doentes. A hipertensão arterial, em particular, está significativamente associada à mortalidade por todas as causas em pacientes com AVC.(57) Em adição, a DM também se destaca como um fator de risco substancial para ocorrência, recorrência e desfechos mortais em casos de AVC, tendo sido identificada em 43,9% das mortes.(63)

A presença de um AVC prévio também parece favorecer a mortalidade em pacientes com AVC recorrente. É importante ressaltar que, apesar de terem falecido mais pessoas com AVC isquémico (n=30, 22%), a proporção de mortalidade foi superior no AVC hemorrágico com 38% (n=7). Estes resultados estão em concordância com a literatura existente que refere o AVC hemorrágico como o mais frequentemente associado a mortalidade.(57,58) Outros fatores, como a gravidade do evento cerebrovascular e a ocorrência de infecções, que não foram estudados, também parecem estar associados a um aumento de risco de mortalidade hospitalar.(57)

A presença de FA é um fator de risco independente para a mortalidade e esteve presente em 24,4% de toda a amostra 24,4%. Estes achados refletem a complexidade da avaliação da mortalidade em pacientes idosos após um AVC e destacam a importância de uma abordagem multidisciplinar na gestão destes pacientes.

O estudo em análise apresenta algumas limitações que merecem ser consideradas, tendo em conta a interpretação dos resultados. A principal limitação deste trabalho assenta no facto de se tratar de um estudo retrospectivo e na inexistência de um grupo de controlo. Este baseia-se na consulta de processos clínicos já realizados, sendo que alguma informação pretendida aquando de desenho do estudo não é encontrada. Um estudo prospetivo neste âmbito seria mais vantajoso porque existiria melhor controlo da informação a obter.

Uma outra limitação consiste no pequeno tamanho da amostra, que pode não ser expressivo para detetar diferenças estatisticamente significativas em algumas das variáveis analisadas. Outra limitação relevante é o período de observação ser relativamente curto, esta restrição pode condicionar uma avaliação abrangente da eficácia e segurança dos anticoagulantes orais, bem como das recorrências de AVCs. Para além disso, a análise da causa específica dos óbitos não foi realizada, o que limitou a avaliação desta variável. Por fim, a amostra estudada foi restrita a doentes de um único hospital distrital, o que pode comprometer a sua representatividade e não refletir a complexidade da população em geral.



## Conclusão

Este estudo teve como propósito investigar a prevalência da fibrilhação auricular em pacientes hospitalizados por evento cerebrovascular recente, juntamente com as suas comorbidades e tratamento associado, estabelecendo correlações com a literatura atual.

A alta prevalência de fibrilhação atrial, de 36,6% neste estudo, enfatiza a importância de abordar essa patologia, especialmente em pacientes com acidentes vasculares cerebrais. Com o envelhecimento da população, em Portugal, sendo o segundo país mais envelhecido da Europa, compreender e gerir eficazmente a FA torna-se crucial para reduzir a carga da doença cardiovascular e melhorar os resultados clínicos. A análise das características demográficas revelou uma distribuição equitativa de FA entre os sexos. Para além da patologia de base estudada, a hipertensão arterial foi a comorbidade mais comum associada à FA, destacando a importância do controlo tensional na prevenção de complicações. Outras comorbidades, como a dislipidemia e, em menor escala, a diabetes *mellitus* e obesidade, também foram frequentemente observadas, sublinhando a complexidade da gestão da FA em pacientes com múltiplos fatores de risco. Relativamente ao tratamento, apesar da frequente subutilização de anticoagulantes orais em idosos, este estudo apresentou altas taxas de prescrição, resultando em apenas sete doentes sem medicação. Os anticoagulantes orais diretos foram os mais prescritos, alinhando-se com as diretrizes mais recentes, que recomendam a sua preferência sobre os antagonistas de vitamina K. O edoxabano foi o fármaco de eleição, possivelmente devido à sua praticidade na administração em dose única diária e às baixas restrições associadas ao seu uso. A mortalidade foi significativa no presente estudo, com 41 casos registados, tendo ocorrido especialmente em doentes com idade avançada e comorbidades múltiplas.



## Referências bibliográficas

1. Ferreira J, Mirco A. Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2015 Mar;34(3):179–91.
2. Brundel BJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, de Groot NMS. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Apr 7;8(1):21.
3. Corrales-Santander HR, Cuellar-Lobo M, Trocha-Ramos A, Castillo-Eguis S, Rios-Díaz E, Morantes-Caballero J. Fibrilación auricular: fisiopatología, factores de riesgo y rol de la anticoagulación oral. *Revista Ciencias Biomédicas*. 2022 Apr 15;11(2):145–62.
4. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, Kühne M, Ahlsson A, Balsam P, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 373–498.
5. Sousa J de. É possível reduzir o custo da fibrilhação auricular? *Revista Portuguesa de Cardiologia* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jan 10];34(1):13–5. Available from: <https://www.revportcardiol.org/pt-e-possivel-reduzir-o-custo-articulo-S087025511400345X>
6. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 21;23(1):6.
7. Miguel-dos-Santos R. O Papel da Fibrose Atrial na Fibrilhação Atrial: Nem Sempre Essencial? *Arq Bras Cardiol*. 2023 Dec 20;120(10).
8. Argentina Cardiología F DE, Daniel O V, Luis A, Alejandro B, Omar T, Gerardo M, et al. Guía 2023 de diagnóstico y tratamiento sobre la fibrilación auricular de la Federación Argentina de Cardiología. Available from: [www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)
9. Bul M, Shaikh F, McDonagh J, Ferguson C. Frailty and oral anticoagulant prescription in adults with atrial fibrillation: A systematic review. *AGING MEDICINE*. 2023 Jun;6(2):195–206.
10. Pinto DA, Sánchez-Vallejo CA, López Pedraza A, Vergara EP, Sáenz ÓA, González F, et al. Descripción de los pacientes con fibrilación auricular no valvular que ingresan al servicio de urgencias. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016 Jul 1;23(4):270–6.
11. Huang H, Hu NQ, Yang JY, Xiang YL, Zhu YZ, Du QR, et al. Management and Anticoagulation Treatment of Non-Valvular Atrial Fibrillation in Elderly Patients: The Dali Study. *Int J Gen Med*. 2023 Aug;Volume 16:3491–501.
12. Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1424–34.
13. López E. Fibrilación auricular en una zona básica de salud: análisis de las variables epidemiológicas y del consumo de anticoagulantes orales. 2018.
14. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.

15. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7).
16. Tadi P, Lui F. *Acute Stroke*. 2024.
17. Aarnink E, Zabern M, Boersma L, Glikson M. Mechanisms and Prediction of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation Patients. *J Clin Med*. 2023 Oct 12;12(20):6491.
18. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec;7(12):1251–65.
19. Alaba-Trueba J, Arriola-Manchola E, Ferro-Uriguen A, Beobide-Tellería I, Martínez-Arrechea S. Evaluation of antithrombotic treatment in institutionalized geriatric patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Farmacia Hospitalaria*. 2021 Jul 1;45(4):170–5.
20. Liao JN, Chan YH, Kuo L, Tsai CT, Lim SS, Chao TF. Optimal anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation: Which drug at which dose? *Kardiol Pol*. 2022 Feb 28;80(2):128–36.
21. Bonanad C, García-Blas S, Torres Llergo J, Fernández-Olmo R, Díez-Villanueva P, Ariza-Solé A, et al. Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Octogenarians with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Nov 12;10(22):5268.
22. Gao X, Cai X, Yang Y, Zhou Y, Zhu W. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 22;8.
23. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. Table 8, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score; 403.
24. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. Table 10, Clinical risk factors in the HAS-BLED score; p.404.
25. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*. 2022 Jan 25;145(4):242–55.
26. Monteiro P. Estudo Safira: reflexões sobre a prevalência e os padrões de tratamento de fibrilhação auricular e risco cardiovascular em 7500 indivíduos com 65 ou mais anos. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018 Apr;37(4):307–13.
27. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010 Mar;29(3):331–50.

28. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2599–605.
29. PORDATA [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 25]. Índice de envelhecimento. Available from: <https://www.pordata.pt/europa/indice+de+envelhecimento-1609>
30. Elsheikh S, Hill A, Irving G, Lip GYH, Abdul-Rahim AH. Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Jan;49(1):102181.
31. Sposato LA, Chaturvedi S, Hsieh CY, Morillo CA, Kamel H. Atrial Fibrillation Detected After Stroke and Transient Ischemic Attack: A Novel Clinical Concept Challenging Current Views. *Stroke*. 2022 Mar;53(3).
32. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):520–6.
33. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):4–20.
34. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(2):136–44.
35. de Carvalho Vilarinho MM, de Carvalho Rodrigues M. Fibrilhação auricular: incidência, prevalência e percentagem de hipocoagulados numa consulta hospitalar de uma unidade de saúde do interior. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular* [Internet]. 2022 Jun 4;(82):16–25. Available from: <https://revistahipertensao.pt/index.php/rh/article/view/35>
36. Åsberg S, Henriksson KM, Farahmand B, Asplund K, Norrving B, Appelros P, et al. Ischemic Stroke and Secondary Prevention in Clinical Practice. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1338–42.
37. Gomes E, Campos R, Morais R, Fernandes M. FATA Study: prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in primary health care in a northern city of Portugal. *Acta Med Port*. 2015;28(1):35–43.
38. Phong PD, Tung BN, Hung PM, Quang NN, Hoai NTT, Dung NV, et al. Prevalence and Factors Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke in Northern Vietnam. *J Clin Med*. 2023 Aug 25;12(17):5516.
39. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16;271(11):840–4.
40. Sagris D, Harrison SL, Lip GYH. Lipids and atrial fibrillation: New insights into a paradox. *PLoS Med*. 2022 Aug;19(8):e1004067.
41. Ding WY, Prottly MB, Davies IG, Lip GYH. Relationship between lipoproteins, thrombosis, and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2022 Feb 21;118(3):716–31.
42. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug;74(8):1107–15.
43. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct;70(16):2022–35.

44. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014 Apr;67(4):259–69.
45. Ko D, Lin KJ, Bessette LG, Lee SB, Walkey AJ, Cheng S, et al. Trends in Use of Oral Anticoagulants in Older Adults With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation, 2010-2020. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 18;5(11):e2242964.
46. Sargento-Freitas J, Silva F, Koehler S, Isidoro L, Mendonça N, Machado C, et al. Fibrilhação Auricular na Doença Cerebrovascular: A Perspectiva Neurológica Nacional [Internet]. 2013. Available from: [www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)
47. Vimalasvaran K, Dockrill S, Gorog DA. Role of rivaroxaban in the management of atrial fibrillation: insights from clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Jan;Volume 14:13–21.
48. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10).
49. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612–76.
50. Aguiar C. Quanto importa a escolha do anticoagulante oral direto para a redução da carga de acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular? *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2016 Mar;35(3):149–51.
51. Ton MT, Ho THQ, Nguyen VL, Pham HM, Hoang S Van, Vo NT, et al. Selection of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Based on Patient Profile: Perspectives from Vietnamese Experts. Part 2. *European Cardiology Review*. 2023 Dec 15;18.
52. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
53. Lip GYH, Proietti M, Potpara T, Mansour M, Savelieva I, Tse HF, et al. Atrial fibrillation and stroke prevention: 25 years of research at EP Europace journal. *Europace*. 2023 Aug 2;25(9).
54. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation–Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF–TIMI 48). *Am Heart J*. 2010 Oct;160(4):635-641.e2.
55. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
56. Corsonello A. Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2009 Feb;209.
57. Mohammed AS, Degu A, Woldekidan NA, Adem F, Edessa D. In-hospital mortality and its predictors among stroke patients in sub-Saharan Africa: A systemic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2021 Jan 31;9:205031212110367.
58. Neves G, Cole T, Lee J, Bueso T, Shaw C, Montalvan V. Demographic and institutional predictors of stroke hospitalization mortality among adults in the United States. *eNeurologicalSci*. 2022 Mar;26:100392.

59. Maia F de OM, Duarte YAO, Lebrão ML, Santos JLF. Fatores de risco para mortalidade em idosos. *Rev Saude Publica*. 2006 Dec;40(6):1049–56.
60. Kim D, Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, et al. Effectiveness and Safety of Anticoagulation Therapy in Frail Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2022 Jun;53(6):1873–82.
61. Gasbarrino K, Di Iorio D, Daskalopoulou SS. Importance of sex and gender in ischaemic stroke and carotid atherosclerotic disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 10;43(6):460–73.
62. Tariq MB, Lee J, McCullough LD. Sex differences in the inflammatory response to stroke. *Semin Immunopathol*. 2023 May 10;45(3):295–313.
63. Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*. 2018 Aug 1;159(8):3120–31.