



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde



Anticoagulação em doentes com risco tromboembólico: revisão da abordagem após hemorragia intracraniana.

Carolina Pais Antunes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Ricardo Tjeng

Co- orientador: Dr. Luís Patrão

Covilhã, Maio de 2014

“Entre dois, entre três, entre muitos médicos bons, escolhi sempre o que tiver mais coração.”

Paolo Mantegazza

Dedicatória

Aos meus pais, pelo exemplo que insistem em ser e pelo apoio incondicional ao longo dos anos que culminaram na elaboração desta tese.

À minha irmã, pelas injeções de boa disposição.

Agradecimentos

Ao meu co-orientador, Dr. Luís Patrão, que, por facilidade geográfica, foi o primeiro a quem recorri. A minha gratidão pela simpatia e total disponibilidade ao longo do ano, pela ajuda em todos os passos da elaboração desta monografia e pela motivação, principalmente nos momentos de frustração perante obstáculos que foram surgindo.

Ao meu orientador, Dr. Ricardo Tjeng, pela prontidão na aceitação deste meu projeto e pela disponibilidade para responder a todas as minhas dúvidas.

À minha família e amigos pela paciência quando o trabalho não fluía como era minha vontade. E pela compreensão por não ter estado em alguns momentos em que gostaria de os ter acompanhado.

Resumo

O paciente portador de patologia com elevado risco tromboembólico, em particular cardioembólico, tem muitas vezes indicação para anticoagulação.

A utilização de fármacos anticoagulantes implica risco hemorrágico e a hemorragia intracraniana é mais temida complicação da terapêutica anticoagulante, sendo frequentemente fatal ou resultando em grande morbidade entre os sobreviventes. A controvérsia surge quando a comunidade médica tenta definir a melhor estratégia para o paciente que, na necessidade de manter anticoagulação, sofreu hemorragia intracraniana (HIC). Com esta monografia pretendeu-se fazer uma revisão baseada na evidência sobre as diferentes abordagens a este problema e daqui reunir dados que possam ajudar o clínico na decisão terapêutica de reintroduzir ou não anticoagulação no paciente em risco.

Não foi encontrada evidência consensual sobre o timing ótimo para reiniciação de fármacos anticoagulantes após HIC. Os estudos analisados basearam-se em diferentes metodologias, diferentes populações, sendo a comparação entre si difícil de conseguir sem vieses. Ao mesmo tempo, muitas questões permanecem sobre a superioridade dos novos agentes. Uma conclusão praticamente transversal aponta para a necessidade do médico assistente avaliar de forma individualizada cada caso de HIC em pacientes anticoagulados e, pesando os diferentes fatores, decidir sobre a necessidade e, portanto, o benefício de anticoagulação para prevenção de tromboembolismo face ao risco de eventos hemorrágicos.

Palavras-chave

Anticoagulação, complicações hemorrágicas, AVC, fibrilhação auricular, hemorragia intracraniana.

Abstract

The patient with high thromboembolic risk disease, especially if cardioembolic, often has indication for anticoagulation.

The use of anticoagulant drugs implies hemorrhagic risk and intracranial hemorrhage is the most feared complication of anticoagulant therapy, being frequently fatal or leading to great morbidity among the survivors. The controversy arises when the medical community tries to define the best strategy for the management of the patient that, in the need of anticoagulant treatment, has suffered intracranial hemorrhage. With this monography it was intended to make a review based on the evidence on the different approaches to this problem and thus gather data to help the physician in the therapeutic decision of reinitiating or not anticoagulation in the patient at risk.

No consensual evidence was found on the optimal timing for reinitiating anticoagulant drugs after intracranial hemorrhage. The analyzed studies were based on different designs, different populations, making its comparison difficult to attain without bias. At the same time, many questions prevail about the superiority of the new drugs. A common conclusion to practically all present studies points out the need for an individualized evaluation from the assistant physician in each case of intracranial hemorrhage in anticoagulated patients. The different features should be considered to decide on the need and benefit of the anticoagulation for thromboembolism prevention against the risk of hemorrhagic events.

Keywords

Anticoagulation, hemorrhagic adverse events, stroke, atrial fibrillation, intracranial hemorrhage.

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo.....	ix
Abstract	x
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas	xiv
Lista de Acrónimos	xv
1 Introdução.....	1
2 Objetivos e métodos	3
2.1 Objetivo da tese	3
2.2 Material e métodos.....	3
3 Anticoagulação	4
3.1 Coagulação sanguínea.....	4
3.2 Intervenção farmacológica sobre a cascata da coagulação	5
4 Anticoagulantes orais.....	6
4.1 Antagonistas da vitamina K.....	6
4.2 Os novos anticoagulantes orais.....	8
4.2.1 Vantagens e Desvantagens dos novos anticoagulantes orais.....	9
4.2.2 Anticoagulantes orais de ação direta.....	9
5 Patologias, Risco Tromboembólico e Anticoagulação.....	11
5.1 Que condições clínicas estão associadas a risco tromboembólico aumentado?.....	11
5.2 Quais as principais indicações para anticoagulação de longo prazo?.....	11
6 Trombose venosa profunda	13
7 Fibrilhação auricular.....	14
7.1 Todo o paciente com FA não- valvular deve estar anticoagulado?	17
8 Hemorragia: a mais temida complicação	18
8.1 Avaliar o risco hemorrágico do paciente.....	18
8.1.1 Fatores de risco para hemorragia	18
8.1.1.1 Fatores de risco para hemorragia	18
8.1.1.2 Fatores de tratamento específicos.....	20
8.2 Escalas de risco hemorrágico	21
8.2.1 HEMORR ₂ HAGES.....	21

8.2.2	HAS-BLED.....	22
8.3	O doente anticoagulado é um doente suscetível a complicações hemorrágicas. A este nível, que tipo de hemorragias pode ocorrer?.....	23
9	Hemorragia Intracraniana	24
9.1	Epidemiologia.....	24
9.2	Hemorragia intracraniana no paciente anticoagulado.	24
9.3	Influência das características individuais do paciente.	25
10	Revisão da abordagem após hemorragia intracraniana no doente anticoagulado	27
11	Conclusão	32
12	Bibliografia.....	33

Lista de Figuras

Figura 1- Representação esquemática do processo de coagulação	4
Figura 2- Classificação dos anticoagulantes atualmente disponíveis de acordo com a sua via de administração e modo de ação.	5
Figura 3- Mecanismo de ação dos AVK.	6
Figura 4- Os novos anticoagulantes orais: local de ação na cascata da coagulação.	8
Figura 5: Algoritmo para trombofilaxia na FA.	17
Figura 6- Risco de HIC de acordo com o valor de INR	24

Lista de Tabelas

Tabela 1: Vantagens e desvantagens dos novos anticoagulantes orais.....	9
Tabela 2- Classificação dos fatores de risco de TE na FA	14
Tabela 3- Risco tromboembólico na FA usando o sistema de pontos CHADS ₂	15
Tabela 4: Escala CHADS ₂ e risco de AVC associado (doentes com FA não valvular não hipocoagulados).....	15
Tabela 5- Risco tromboembólico na FA usando o sistema de pontos CHA ₂ DS ₂ - VASc	16
Tabela 6- Fármacos com potencial interação com os AVK	19
Tabela 7- Score de risco hemorrágico HEMORR ₂ HAGES.	21
Tabela 8- Incidência de hemorragia major em função do risco calculado a partir o score HEMMOR ₂ HAGES	22
Tabela 9- Score de risco hemorrágico HAS-BLED.....	22

Lista de Acrónimos

AC - Anticoagulantes/Anticoagulação

AIT - Acidente Isquémico Transitório

AP - Antiagregantes plaquetários

aPTT - *Activated partial thromboplastin time*

AVC - Acidente vascular cerebral

AVK - Antagonistas da vitamina K

EP - Embolia pulmonar

ESC - *European Society of Cardiology*

FA - Fibrilação auricular

HIC - Hemorragia intracraniana

HBPM - Heparina de baixo peso molecular

INR - *International normalized ratio*

Score - Sistema de pontos

TC - Tomografia computadorizada

TE - Tromboembolismo/ Tromboembólicos(as)

TEV - Tromboembolismo venoso

TVP - Trombose venosa profunda

TP - Tempo de Protrombina

1 Introdução

Tromboembolismo compreende espectros diferentes de patologia que tem por base o mesmo fenômeno: oclusão vascular. A hemostase do organismo é mantida devido a sistemas que garantem a fluidez do sangue dentro dos vasos e que prontamente atuam para impedir hemorragia quando há lesão. Estes sistemas abrangem 3 componentes: os fatores associados aos vasos sanguíneos, fatores da coagulação plasmática e plaquetas. Quando a coagulação ocorre dentro dos vasos sanguíneos é sempre patológica podendo resultar em trombose. Coágulo e trombo não são sinônimos. Coágulo refere-se à coleção de plaquetas e fibrina no processo fisiológico de coagulação que ocorre sempre extravascularmente. Um trombo é uma coleção de elementos sólidos do sangue que se forma quando existem predisponentes patológicos para tal: fluxo sanguíneo anormal (por estase ou turbulência), lesão endotelial ou hipercoagulabilidade. Os trombos podem formar-se nas câmaras cardíacas(1).

A trombose pode ser arterial ou venosa. São exemplos da primeira: trombose venosa profunda e tromboembolia pulmonar. A nível arterial a trombose pode resultar em enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), isquemia mesentérica e vasculite, por exemplo. Um trombo pode formar uma massa não oclusiva a partir da parede da artéria ou crescer e, numa segunda fase, absorver coágulos e levar ao total bloqueio do fluxo causando isquemia local e necrose. Quando um trombo se destaca da parede do vaso, ficando solto, adquire a designação de “êmbolo”. O êmbolo que se desloca pode vir a impedir o fluxo em vasos mais pequenos, por exemplo, intracranianos, levando a AVC. Não apenas trombos podem originar êmbolos, sendo que estes abrangem toda a matéria estranha que se desloca em massa ao longo da corrente sanguínea (detritos ateroscleróticos, gordura medular, gases, líquido amniótico, por ex.)(1).

São indicações clínicas para anticoagulação oral: fibrilhação auricular; válvula cardíaca protética e outras próteses vasculares; cardiopatias; tromboembolismo venoso; síndrome antifosfolípido; trombofilia hereditária sintomática(2). A seleção do anticoagulante (AC) ideal depende da etiologia do evento tromboembólico. A fibrilhação auricular (FA) tem uma prevalência nos países desenvolvidos de 1.5-2% da população geral e está em contínuo aumento. Quando presente, esta arritmia condiciona um risco 5 vezes superior de AVC em relação à população sem FA(3). Os AVCs associados a FA ocorrem por embolização de trombos formados na aurícula esquerda do coração e são considerados mais graves, provocando sequelas mais importantes, frequentemente fatais. Por estas razões, é crucial definir estratégias para otimizar a terapêutica antitrombótica de forma a reduzir eficazmente o risco de isquemia por tromboembolismo. Não menos importante, é de realçar que os AVK são responsáveis por episódios hemorrágicos em 3 a 6% dos pacientes anticoagulados, sublinhando-se que, entre estes, 1% sofre hemorragia major, por vezes HIC, situação de prognóstico muito reservado com sobrevida de 38% no primeiro ano (4).

A prática clínica procura atingir com eficácia a redução da ocorrência de fenómenos trombóticos sem aumentar significativamente o risco hemorrágico. A crescente utilização de anticoagulantes, associada à maior idade dos pacientes em tratamento, está a contribuir para um aumento na incidência de hemorragia intracraniana diretamente relacionada com esta classe de fármacos. Fonte de grande mortalidade e morbidade, é a mais temível consequência do tratamento com recurso a anticoagulantes. Nesses casos, o paciente admitido em meio hospitalar com HIC é um verdadeiro desafio para os profissionais de saúde que, prontamente, devem proceder a uma rápida reversão da anticoagulação com terapêutica farmacológica hemostática como vitamina K, plasma fresco congelado, concentrados de complexos de protrombina e/ou fator VIIa recombinante(5). O objetivo destas medidas é atingir valores de INR inferiores ou igual a 1.4, idealmente, inferiores ou igual a 1.2 (6).

Sabe-se hoje que existem alguns fatores que contribuem para o aumento do risco de HIC associada a anticoagulantes orais em doentes com terapêutica em níveis ótimos, ou seja, adequadamente anticoagulados: hipertensão arterial não controlada, traumatismo craniano, rutura de aneurisma intracraniano não conhecido ou malformação arterio-venosa, microangiopatia amiloide, tumores cerebrais, leucoaraiose ou, ainda, terapêutica concomitante não monitorizada que interfira com os mecanismos de hemostase e coagulação(7).

Esta monografia centra-se no doente anticoagulado por risco tromboembólico, principalmente na vertente de complicações cerebrais. Isto é, priorizam-se as condições que podem afetar a vasculatura arterial com indicação para anticoagulação para prevenção de AVC isquémico.

A estabilização clínica do paciente anticoagulado com HIC é difícil de conseguir e, após a fase aguda, surge um novo problema: o doente deve estar em regime anticoagulante dado o seu risco tromboembólico - que persiste apesar da complicação hemorrágica. As decisões clínicas que estão envolvidas nessa situação incluem a reintrodução ou não da terapêutica anticoagulante e, em caso afirmativo, quando e como.

2 Objetivos e métodos

2.1 Objetivo da tese

Esta dissertação procura fazer uma revisão da evidência existente para dar resposta ao dilema da reintrodução ou não de anticoagulação no doente com risco tromboembólico que sofreu hemorragia intracraniana.

2.2 Material e métodos

A realização desta monografia envolveu a pesquisa eletrónica de artigos científicos nas seguintes bases de dados: Pubmed; UptoDate; Clinical evidence; Emedicine; B-on; Interscience; ScienceDirect.

Não foi feita nenhuma restrição acerca da data de publicação dos artigos, sendo que estes foram selecionados tendo em conta as mais recentes publicações.

A pesquisa foi realizada entre o dia 3 de Setembro de 2013 e o dia 20 de Março de 2014.

3 Anticoagulação

3.1 Coagulação sanguínea

A coagulação sanguínea forma os alicerces da hemostase e da trombose. Entende-se como hemostase a contenção da hemorragia quando existe lesão sobre um vaso sanguíneo, impedindo desta forma a perda excessiva de sangue. Este fenómeno ocorre como resultado da ação coordenada entre plaquetas, sistema de coagulação e fibrinólise, complementando a resposta vasomotora. Os diferentes componentes referidos levam à formação de um coágulo de fibrina e plaquetas no local da lesão - coágulo hemostático. No entanto, a fluidez do sangue ao longo da circulação tem de ser mantida, pelo que a hemostase só é conseguida através do ótimo balanço entre função plaquetária, coagulação e fibrinólise(8,9). Se este equilíbrio não for conseguido pode ocorrer deposição de quantidade insuficiente de fibrina no local da lesão com conseqüente hemorragia ou, o oposto, excesso de formação e deposição de fibrina causando trombose(8).

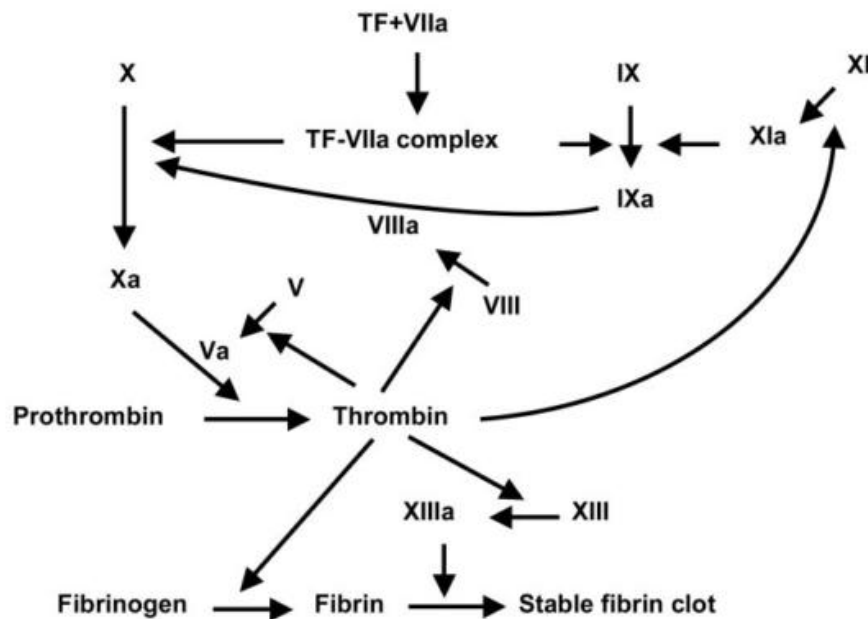


Figura 1- Representação esquemática do processo de coagulação. Retirado de Steiner T *et al.*(96).

A coagulação é iniciada com a ligação do fator VIIa ao fator tecidual exposto (TF) no subendotélio ao nível da lesão vascular. O complexo formado por esta ligação vai depois ativar o fator IX e X. Uma vez ativado, o fator IXa também amplifica a cascata ao também ativar o fator X. Por sua vez, este rapidamente converte a protrombina em trombina, gerando uma pequena quantidade desta. Maior quantidade é depois formada quando a trombina atua sobre o fator XI, cuja forma ativada vai transformar mais IX em IXa. Assim se gera mais Xa e o fator VIII assegura que quantidades suficientes de trombina são formadas para converter fibrinogênio em fibrina. Para maior estabilidade do coágulo de fibrina, a trombina ativa o fator XIII que então vai formar ligações cruzadas sobre os monómeros de fibrina, tornando-os mais coesos.

3.2 Intervenção farmacológica sobre a cascata da coagulação

Os antagonistas da Vitamina K (AVK) fazem parte da prática médica diária desde há várias décadas na prevenção de eventos tromboembólicos. A procura pela excelência e as conhecidas desvantagens desta classe de fármacos conduziram ao desenvolvimento de agentes alternativos.

Para sistematização, na figura 2 são apresentados os diferentes anticoagulantes (AC) disponíveis de acordo com a sua via de administração e modo de ação.

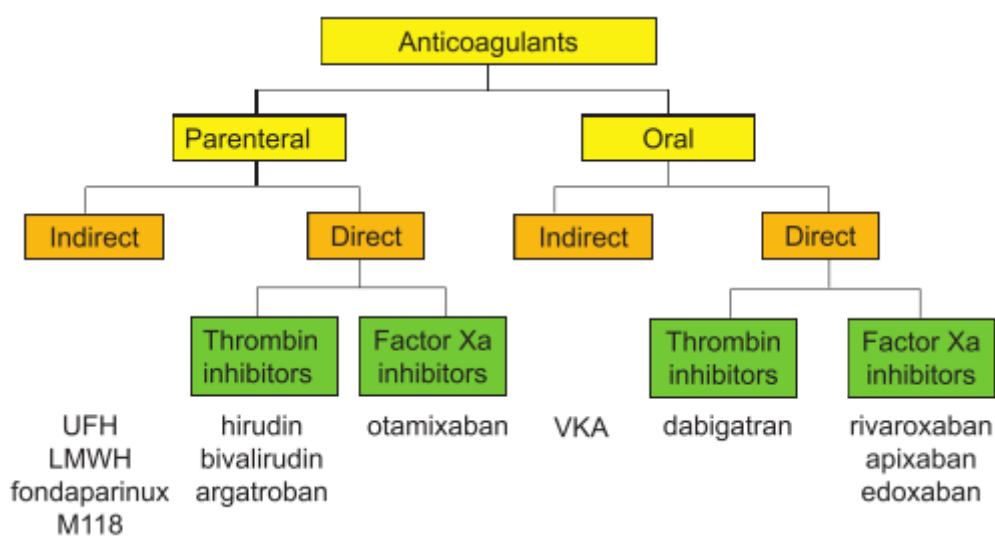


Figura 2- Classificação dos anticoagulantes atualmente disponíveis de acordo com a sua via de administração e modo de ação. Retirado de De Caterina *et al.*(9).
UFH- Heparina não fracionada; LMWH- Heparina de baixo peso molecular; VKA- Antagonistas da vitamina K.

4 Anticoagulantes orais

4.1 Antagonistas da vitamina K

Os AVK têm vindo a ser utilizados desde há 60 anos, com provas dadas relativamente à prevenção de AVCs, embolismo sistémico, embolia pulmonar e trombose venosa profunda(10). A existência de numerosas interações farmacológicas e alimentares, somadas a alguma variabilidade farmacogenética no metabolismo humano, implica frequente monitorização da função da coagulação e consequentes ajustes de dose. São ainda fármacos com uma janela terapêutica pequena: a principal complicação, hemorragia, pode ocorrer em valores de doses próximos aos valores efetivos(11,12). Estes são alguns dos problemas inerentes aos AVK que se procuram ultrapassar.

Os AVK são derivados da cumarina cuja ação interfere com a síntese dos fatores da coagulação a nível hepático que está dependente de vitamina K: fatores II, VII, IX e X. Em adição, também interferem com a ativação das Proteínas C e S, anticoagulantes naturais do organismo.

Como resultado, a quantidade de fatores produzida é substancialmente menor, ficando a cascata da coagulação comprometida. São exemplos destes fármacos: varfarina, acenocumarol, fenocumarol, fluindiona(13,14).

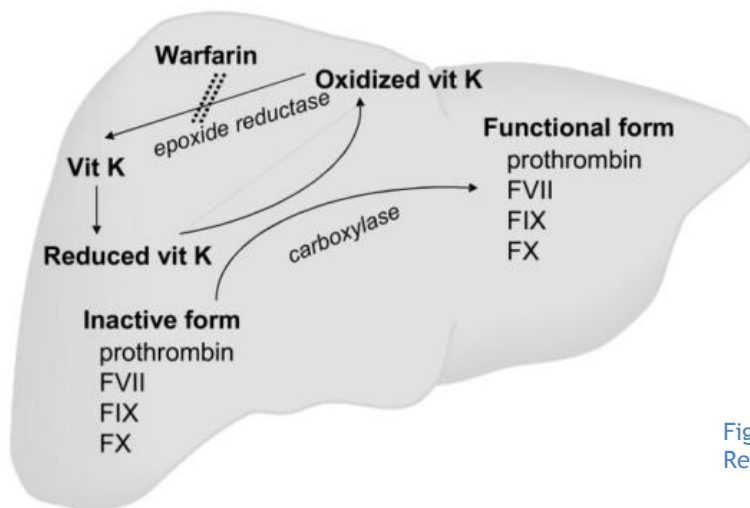


Figura 3- Mecanismo de ação dos AVK. Retirado de Steiner T *et al.* (96).

Atualmente, os AVK têm indicação para ser utilizados como terapêutica anticoagulante de longo prazo em casos de: prevenção de AVC nos doentes com fibrilação auricular, ou, no portador de válvulas cardíacas prostéticas para prevenção de tromboembolismo valvular, tratamento e prevenção secundária do tromboembolismo venoso e, ainda, prevenção secundária de enfarte agudo do miocárdio(15).

Não é surpresa, portanto, que façam parte do plano terapêutico de 1-2% da população mundial, nos países desenvolvidos(16), apesar das suas amplamente conhecidas desvantagens. São fármacos com elevada biodisponibilidade oral e que atingem concentrações plasmáticas máximas num curto espaço de tempo (ex. varfarina - 90 min). No entanto, têm início de ação retardado, uma vez que requerem vários dias para diminuir a concentração dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K(6). Desta forma, quando a situação clínica do paciente exige rápida anticoagulação por elevado risco tromboembólico, pode haver necessidade de o conseguir por via parentérica em meio hospitalar administrando, por exemplo, heparina de baixo peso molecular (HBPM) - *bridging*- até que o AVK por via oral tenha atingido o tempo necessário no organismo para ser farmacologicamente efectivo(12). Igualmente, o período inicial de tratamento com AVK pode estar associado a um estado procoagulante transitório e, também por isto, é importante o efeito protetor do processo de *bridging*.

Se o início de ação constitui um problema, também o seu término não é o desejável para um fármaco anticoagulante. Suspende um AVK não é sinónimo de perda imediata de efeito anticoagulante, requerendo vários dias para que o valor de INR volte ao seu normal (4-5 dias). Trata-se de uma desvantagem particularmente importante se o paciente necessitar de intervenção cirúrgica imediata(6). No entanto, existe um antídoto (vitamina K), devendo-se, então, iniciar anticoagulação por via parentérica, com menor tempo de ação, e mais controlável.

Qualquer paciente sob medicação com AVK tem indicação para monitorização de rotina da coagulação. Este controlo é feito com recurso ao INR - *International normalized ratio* - uma medida que reflete a razão entre o valor do Tempo de Protrombina (TP) do paciente e o valor de uma amostra normal (controlo)(17). Para que os AVK sejam utilizados com segurança e eficácia, o valor do INR tem de ser mantido dentro da janela terapêutica própria. Valores de INR inferiores a 2 estão associados a um risco acrescido de complicações tromboembólicas (TE), valores superiores a 4 relacionam-se com maior risco hemorrágico, incluindo maior probabilidade de HIC(18). Se, por um lado, a necessidade de monitorização é vista como inconveniente, por outro, oferece alguma garantia para o médico assistente do paciente, que vê como desejável a possibilidade de avaliar o estado da coagulação e proceder aos devidos ajustes em conformidade com os resultados. Apesar disso, já foi demonstrado que menos de dois terços dos pacientes medicados cronicamente com AVK se encontra dentro da referida janela terapêutica(14).

Diversos fatores podem alterar a farmacocinética e farmacodinâmica dos AVK: interações com outros fármacos e alimentos, flutuação na ingestão de vitamina K e, ainda, variação genética ao nível do metabolismo desta classe de anticoagulantes(6). Como resultado, há uma grande variabilidade na dose-resposta e gera-se uma estreita janela terapêutica. A monitorização da coagulação através do INR foi, portanto, a arma encontrada para fazer frente à imprevisibilidade do efeito dos AVK.

A despeito das desvantagens evidentes destes fármacos, é inegável a sua eficácia e compreensível que sejam ainda tratamento de primeira linha na prevenção de AVC e tromboembolismo sistêmico. São fármacos de baixo custo e para os quais existem guidelines estabelecidas para a devida reversão da anticoagulação(19).

4.2 Os novos anticoagulantes orais

Os novos anticoagulantes orais atuam como alvo-específicos, inibindo diretamente determinado fator da coagulação já ativado(12). São produtos farmacocineticamente mais estáveis do que os AVK e não exigem monitorização frequente ou alterações na dieta/estilo de vida(20). Têm rápido início de ação, atingindo efeito máximo em poucas horas, o que pode suprimir a necessidade de *bridging* quando se institui a terapêutica(21).

Nos últimos anos, as investigações identificaram diferentes potenciais alvos para os novos anticoagulantes. Contudo, os principais fármacos hoje disponíveis pertencem a duas classes:

- Inibidores diretos da trombina (Fator IIa): **dabigatran**
- Inibidores diretos do Fator Xa: **rivaroxaban, apixaban**

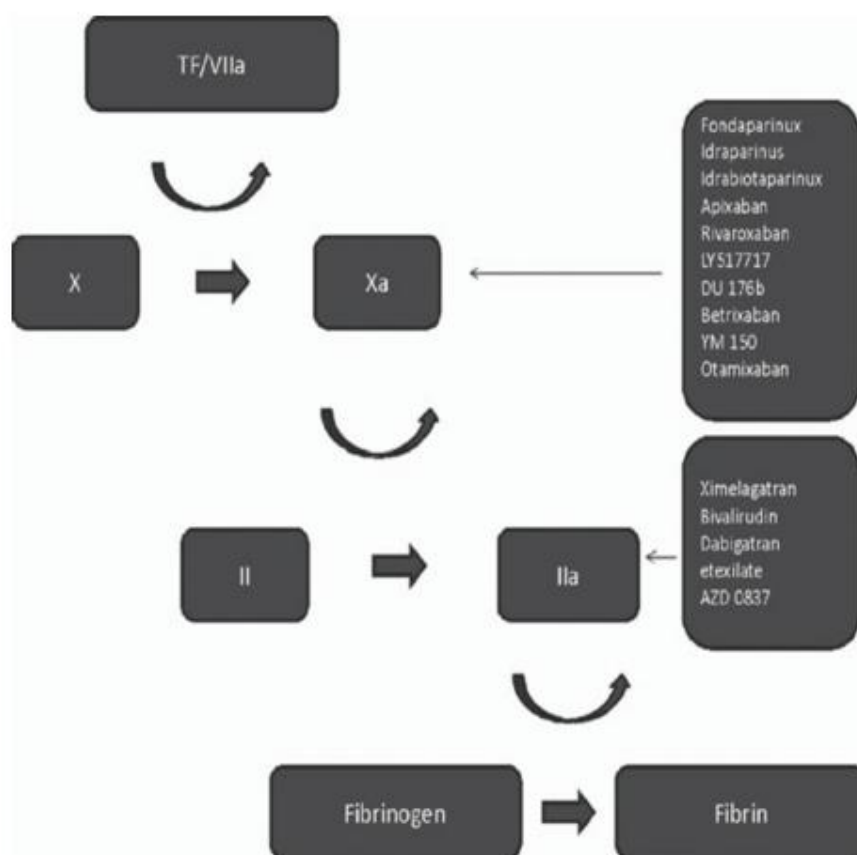


Figura 4- Os novos anticoagulantes orais: local de ação na cascata da coagulação. Retirado de Ahmad Y *et al.* (21).

4.2.1 Vantagens e Desvantagens dos novos anticoagulantes orais(12,14,22)

Tabela 1: Vantagens e desvantagens dos novos anticoagulantes orais.

Vantagens	Desvantagens
Mais eficazes do que os AVK na prevenção de tromboembolismo	Custo elevado
Rápido início de ação	Ausência de antídoto
Rápido fim de ação (em caso de hemorragia/cirurgia urgente)	Ausência de marcador laboratorial específico do efeito anticoagulante
Poucas interações fármaco-alimento e fármaco-fármaco	Utilização limitada em pacientes com insuficiência renal
Efeito anticoagulante previsível	Contraindicados em portadores de válvulas cardíacas prostéticas
Não requerem monitorização de rotina da coagulação	Possível aumento de hemorragia gastrointestinal
Maior segurança - menor risco de HIC	

4.2.2 Anticoagulantes orais de ação direta

Dabigatran

Trata-se de um fármaco de toma oral (o comprimido corresponde ao precursor inativo Dabigatran etexilato) que atua como inibidor direto da trombina, esteja esta na sua forma livre ou como parte integrante de um coágulo(12). A conversão na forma ativa - dabigatran - é feita por esterases no plasma e fígado e atinge concentração sérica máxima aproximadamente 2 horas após a administração. Tem uma semi-vida de 14-17 horas, em pacientes com função renal normal, já que 80% do fármaco é eliminado inalterado pelo rim(23).

Rivaroxaban

Atua como inibidor direto do fator Xa, enzima que catalisa a conversão de protrombina em trombina e, administrado por via oral, atinge o pico de concentração no plasma entre 2-4 horas depois(24). Um terço do fármaco é eliminado na forma original por via renal e os restantes dois terços são metabolizados a nível hepático(12).

Apixaban

À semelhança do rivaroxaban, é um inibidor direto do fator Xa. Tem uma semi-vida de 8-11 horas, atingindo efeito máximo em cerca de 3 horas. De entre os novos agentes anticoagulantes, o apixaban é aquele cuja eliminação menos recorre aos rins, fazendo-se preferencialmente por via intestinal(25).

5 Patologias, Risco Tromboembólico e Anticoagulação

5.1 Que condições clínicas estão associadas a risco tromboembólico aumentado?

O que se procura saber é quando está recomendada a instituição de terapêutica anticoagulante para minimizar o risco de tromboembolismo e suas consequências. Não obstante ocorrerem devido ao excesso de ativação de plaquetas e coagulação, os fenómenos trombóticos podem ser despoletados por diferentes mecanismos, nomeadamente tendo por base patologia cardíaca(26). São indicações clínicas para anticoagulação oral: prevenção primária e secundária de tromboembolismo venoso; fibrilhação auricular; válvula cardíaca protética; cardiopatias; tromboembolismo venoso; síndrome antifosfolípido; trombofilia hereditária sintomática(2).

Os pacientes que necessitam de anticoagulação oral podem ser divididos em 4 grupos diferentes de acordo com os fenómenos que podem causar aumento no risco de complicações isquémicas à distância: portadores de válvulas cardíacas protéticas; pacientes com outra patologia cardíaca (excluem-se as próteses valvulares) ou aórtica como fonte de êmbolos; pacientes com AVC ou AIT (acidente isquémico transitório) de origem supra-aórtica - dissecção arterial ou estenose intracraniana; outros. Neste último grupo são incluídos os pacientes com estados de hipercoagulabilidade e trombose venosa profunda(27). A trombose venosa profunda (TVP) é frequentemente tratada como parte integrante de um conjunto de comorbilidades que se conhece por tromboembolismo venoso (TEV) e que inclui também embolia pulmonar (EP).

5.2 Quais as principais indicações para anticoagulação de longo prazo?

A fibrilhação auricular, pelas complicações tromboembólicas, é causa de 50% dos AVCs de origem cardioembólica, correspondendo aproximadamente a 15% do total de AVCs, e este valor ascende aos 20% na população com idade compreendida entre 70 e 79 anos, sendo de 30% nos idosos com 80-89 anos (28).

Estima-se que o tromboembolismo venoso afete cerca de 1 adulto em cada 1000 por ano a nível mundial(29). É generalizadamente aceite que a prevalência de TEV seja elevada,

no entanto, a verdadeira dimensão permanece subestimada, sendo muitos casos diagnosticados pós-morte.

Frequentemente ambas as patologias (FA e TEV) são apenas comorbilidades a somar ao conjunto de doenças do paciente, especialmente no idoso. Surgem os problemas associados à polifarmácia (por exemplo, antiagregantes e anticoagulantes) e ao aumento de fatores de risco individuais do paciente.

6 Trombose venosa profunda

Tromboembolismo venoso abrange trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Aproximadamente 70% dos casos de EP tem origem em trombos das veias profundas dos membros inferiores pelo que é tratada como uma complicação da TVP(30).

O trombo venoso é um depósito intravascular composto de fibrina e glóbulos vermelhos com uma quantidade variável de plaquetas e leucócitos, que se forma, usualmente, em zonas de fluxo baixo ou anômalo, principalmente nos seios valvulares. Pode também surgir no local de traumatismo direto.

Os principais fatores de risco para TVP são: idade avançada, obesidade e cirurgia major (principalmente cirurgia ortopédica, ex. prótese total da anca ou do joelho). Mas não se pode descurar a importância de outros fatores como neoplasias, gravidez, terapêutica hormonal de substituição e imobilização prolongada(31).

Os anticoagulantes são os fármacos de eleição no tratamento de TVP. Os AC têm como objetivo o tratamento de TVP aguda, prevenir TVP recorrente e EP fatal e minimizar os riscos de desenvolvimento de síndrome pós-trombótico(32). Mas, como têm também risco hemorrágico associado, a terapêutica deve ser mantida apenas enquanto o risco de recorrência de TVP for superior ao risco de hemorragia. É necessário, então, definir quais os casos em que a AC é temporária e qual a duração do tratamento, por contraponto àqueles em que deverá ser definitiva. Se existe um fator de risco para TVP conhecido, por ex. cirurgia, trauma, gravidez, puerpério, esta é considerada como tendo sido “provocada” e o risco de TVP recorrente é menor já que o estímulo é provisório(33). Assim, nestes casos e também naqueles em que a TVP foi considerada “não provocada” mas os pacientes têm alto risco hemorrágico, são recomendados 3 meses de terapêutica anticoagulante(34). Nos restantes casos, o tratamento é considerado de longo prazo e, de acordo com as guidelines europeias de 2008(30) e as norte-americanas de 2012(34), os AVK são preferidos às heparinas e aos novos AC orais. São referidas algumas exceções quando existem comorbilidades particulares como neoplasia. Existe ainda recomendação para deambulação precoce e utilização de meias de compressão elástica.

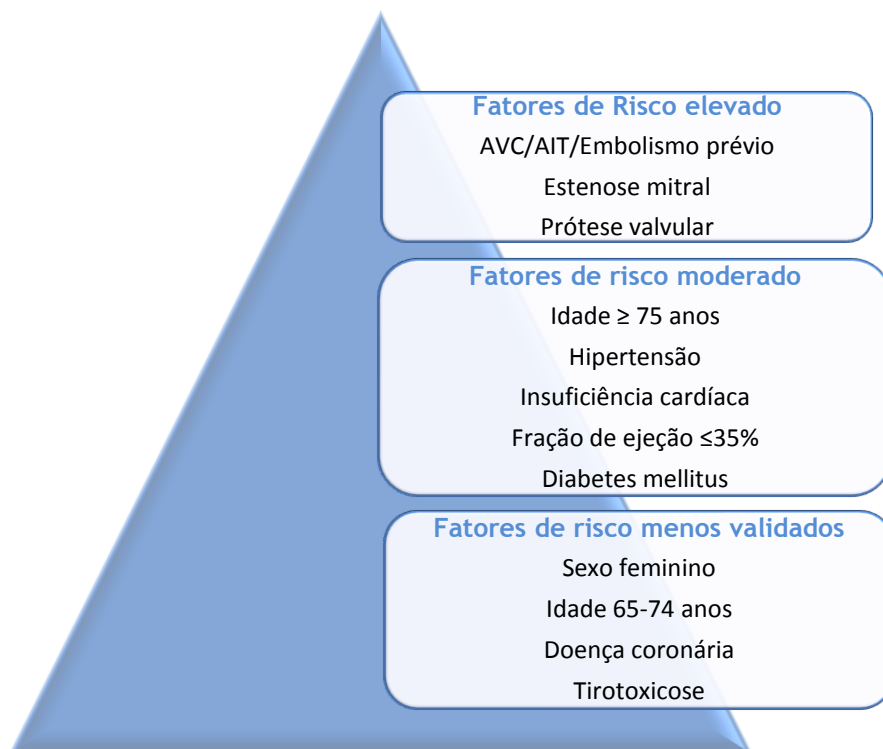
7 Fibrilhação auricular

A fibrilhação auricular (FA) é a mais comum das arritmias cardíacas. É uma taquiarritmia supraventricular em que existe atividade descoordenada das aurículas, rápida e irregular que se traduz por deterioração da função mecânica a este nível cardíaco(35). Esta condição predispõe o paciente a risco acrescido de tromboembolismo arterial e AVC isquémico devido à embolização de trombos formados na aurícula esquerda do coração(36).

Segundo as estatísticas, a FA afeta 1 em cada 4 indivíduos ao longo da vida. A prevalência desta patologia na população geral é de 1%, atingindo mais de 10% da população acima dos 80 anos(37,38). Este tipo de arritmia é frequentemente subdiagnosticado, podendo as estatísticas não corresponder à realidade(37). A incidência anual de AVC isquémico em pacientes com FA é de aproximadamente 5%(39), o que significa que é 5 vezes superior quando comparado com populações com ritmo sinusal.

As guidelines baseadas na evidência recomendam a utilização de anticoagulação ou antiagregação para reduzir a incidência de AVC em pacientes com FA, independentemente da abordagem feita para controlo da arritmia em si(40-42). A terapêutica anticoagulante reduz o risco de AVC isquémico em todos os pacientes com FA. No entanto, o benefício da anticoagulação é proporcional ao risco absoluto de AVC associado à FA(43).

Tabela 2- Classificação dos fatores de risco de TE na FA. Adaptado de Lemos Silva R *et al.*(44).



As guidelines norte americanas(41) recomendam a utilização do sistema de pontos (score) designado por CHADS₂. Este score atribui pontuação a diferentes comorbilidades que o

paciente pode apresentar: Insuficiência cardíaca congestiva, Hipertensão, Idade ≥ 75 anos, Diabetes Mellitus e AVC ou acidente isquêmico transitório (AIT) prévio. A distribuição dos pontos segundo cada um dos fatores surge representada na tabela 2 (45) e a relação da pontuação com a probabilidade de AVC encontra-se na tabela 3 (44).

Tabela 3- Risco tromboembólico na FA usando o sistema de pontos CHADS₂. Adaptado de Kornej J *et al.* (45).

CHADS₂: C- Chronic heart failure; H- Hypertension; A- Age; D- Diabetes mellitus; S- Stroke/ transient ischemic attack

Parâmetro clínico	Categoria de risco para TE	Score
Máx 6 pontos		0
C Insuficiência cardíaca congestiva	baixo (CHADS ₂ 0)	1
H Hipertensão	moderado (CHADS ₂ 1)	2
A Idade ≥ 75 anos		3
D Diabetes mellitus		4
S AVC/AIT prévio (2 pontos)	alto (CHADS ₂ ≥ 2)	5
		6

Tabela 4: Escala CHADS₂ e risco de AVC associado (doentes com FA não valvular não hipocoagulados). Adaptado de Lemos Silva R *et al.* (44).

Critérios de risco	Score	Score e prevalência de AVC (%/ano)	
AVC/AIT anterior	2	0	1.9
Idade > 75	1	1	2.8
Hipertensão	1	2	4.0
Diabetes mellitus	1	3	5.9
Insuficiência cardíaca	1	4	8.5
		5	12.5
		6	18.2

Por sua vez, as guidelines Europeias(40) recomendam que o score utilizado seja o CHA₂DS₂-VASc que tem em consideração os seguintes fatores na atribuição de risco: Insuficiência cardíaca congestiva, Hipertensão, Idade ≥ 75 anos, Diabetes Mellitus, AVC ou AIT prévios e acrescenta ainda Doença vascular, idade compreendida entre 65 e 74 anos e sexo feminino. Os pontos são distribuídos de acordo com o representado na tabela 4(45).

Tabela 5- Risco tromboembólico na FA usando o sistema de pontos CHA₂DS₂- VASc. Adaptado de Kornej J *et al.* (45).

CHA₂DS₂- VASc: C- Chronic heart failure; H- Hypertension; A- Age (>75 years); D- Diabetes mellitus; S- Stroke/ transient ischemic attack; V - Vascular disease; A - Age (65-74 years); Sc- Sex category (female).

Parâmetro clínico	Categoria de risco para TE	Score
Máx. 9 pontos		0
C Insuficiência cardíaca congestiva	muito baixo (CHA ₂ DS ₂ -VASc 0)	1
H Hipertensão	moderado (CHA ₂ DS ₂ -VASc 1)	2
A Idade > 75 anos (2 pontos)		3
D Diabetes mellitus		4
S AVC/AIT prévio (2 pontos)		5
V Doença vascular	alto (CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2)	6
A Idade 65-74 anos		7
Sc Género (feminino)		8
		9

Os acrónimos CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc derivam das iniciais em Inglês de cada um dos fatores de risco incluídos. Ambos os *scores* são similarmente capazes de prever AVC no doente com FA, o primeiro é mais simples de lembrar e aplicar, o segundo é melhor na estratificação dos indivíduos de risco baixo ou intermédio(46). Mesmo em pacientes com CHADS₂ de zero, a utilização do *score* CHA₂DS₂-VASc permite identificar os pacientes com risco aumentado de AVC e que podem beneficiar de anticoagulação. De igual forma, este *score* confere a capacidade de identificar os pacientes cujo risco de AVC é, efetivamente, muito baixo (CHA₂DS₂-VASc = 0) e para os quais, por essa razão, não se justifica a terapêutica antitrombótica(47).

7.1 Todo o paciente com FA não- valvular deve estar anticoagulado?

O estudo ATRIA (*AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation*), que contou com uma população de 13559 pacientes com FA, procurou calcular o “real” benefício clínico da anticoagulação (com AVK) subtraindo o acréscimo estimado na taxa de HIC associado a este tratamento à diminuição estimada na taxa de tromboembolismo(48). Neste estudo, pacientes com CHADS₂ de 0 ou 1 não beneficiaram do tratamento com AVK. Mais concluíram: o maior ganho foi demonstrado em pacientes com fatores de risco tidos como de base para AVC isquêmico - idade, HTA, ICC, diabetes - e com maior pontuação na escala CHADS₂. Foi ainda provado que este benefício aumenta com a idade.

De acordo com as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), é recomendada anticoagulação oral em pacientes com CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , com AVK rigorosamente monitorizados ou com um dos novos AC orais: dabigatran, rivaroxiban ou apixaban. Em pacientes com CHA₂DS₂-VASc = 1, a anticoagulação oral deve ser ponderada tendo em conta os ideais e preferências do paciente, comparando o risco de AVC face ao risco de hemorragia e/ou a inconveniência de monitorização em caso de utilização de AVK. Em pacientes com CHA₂DS₂-VASc = 0, isto é, pacientes cujo risco tromboembólico é efetivamente muito baixo, não é recomendado tratamento com anticoagulantes orais, podendo utilizar-se antiagregantes plaquetários (3). Estas guidelines também preveem a determinação de risco hemorrágico através da escala HAS-BLED para cada paciente.

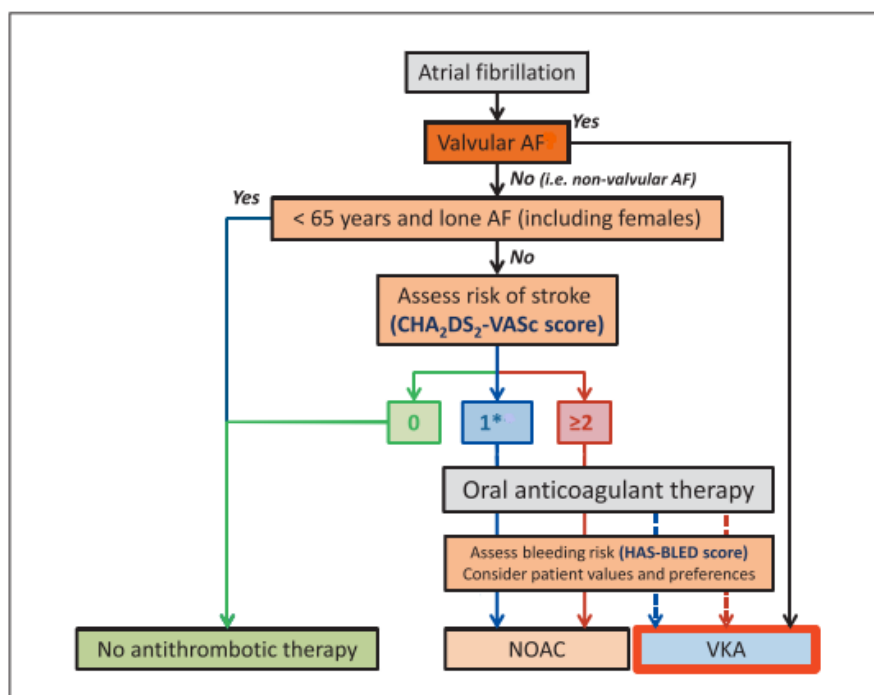


Figura 5: Algoritmo para trombofilaxia na FA. Retirado de De Caterina R *et al.* (97).

*Antiagregação plaquetária com aspirina+clopidogrel ou aspirina em monoterapia (menos eficaz) pode ser considerada em pacientes que recusam qualquer AC oral.

AF- fibrilhação auricular; NOAC- novos anticoagulantes orais; VKA: antagonistas da vit. K

8 Hemorragia: a mais temida complicação

8.1 Avaliar o risco hemorrágico do paciente

Considerando o risco hemorrágico associado à toma de anticoagulantes, foram criados sistemas de pontuação para ajudar os clínicos a determinar, com maior ou menor fiabilidade, o risco associado a cada um dos seus pacientes com indicação para tratamento deste tipo. O objetivo da utilização destes *scores* culmina na previsão de ocorrência de complicações hemorrágicas, baseando-se em diferentes características do paciente a que são atribuídos pontos. A pontuação total, o *score*, fornece uma estimativa do risco hemorrágico do paciente. A construção das escalas fundamentou-se na percepção de riscos e benefícios para cada paciente avaliado nos diferentes estudos, o que traduz elevada variabilidade e dificuldade na sua standardização(49). As escalas existentes dividem os pacientes segundo três grupos diferentes em que o risco é escalonado: baixo, intermédio, alto. Devido aos problemas referidos, a inclusão em cada grupo é variável, espelhando a heterogeneidade da amostragem dos estudos.

8.1.1 Fatores de risco para hemorragia

Adicionalmente aos fatores relacionados com a AC propriamente dita - qualidade, intensidade, timing - outros fatores foram identificados como tendo impacto sobre o risco hemorrágico. São numerosas as características individuais do paciente a ponderar em conjunto com os fatores tratamento-específicos.

8.1.1.1 Fatores de risco para hemorragia

Idade

De acordo com a maioria dos estudos, o avançar da idade traz intrincado aumento no risco de hemorragia(50). Acima dos 65-70 anos, a incidência de hemorragia major e fatal é 5 vezes superior, quando comparada com o que acontece em pacientes mais jovens(51). Várias razões justificam esta diferença: o paciente idoso requer uma menor dose de anticoagulante para que este seja efetivo devido à sua clearance metabólica diminuída; a prevalência de alterações patológicas ao nível dos vasos sanguíneos e outras comorbilidades é mais elevada;

polifarmácia e interações danosas com AC; difícil compreensão dos benefícios da toma de AC e consequente diminuição na adesão terapêutica(52).

Género

A diferença de risco entre sexos não é consensual, pelo que não é aqui abordada em detalhe.

Utilização concomitante de outros fármacos

Salientam-se os agentes antiagregantes plaquetários por, tal como os AC, também terem efeito inibitório sobre o sistema de coagulação. Na revisão de Holbrook et al. sobre as interações farmacológicas e alimentares com AVK, cujos resultados a este nível se resumem na tabela 5, as classes de fármacos mais frequentemente associadas a hemorragia são os antibióticos, antifúngicos, AINEs e os já referidos antiagregantes plaquetários(53).

Tabela 6- Fármacos com potencial interação com os AVK. Retirado de Holbrook AM et al. (53).

	Highly probable	Probable
Antibiotics	Ciprofloxacin Cotrimoxazole Erythromycin Isoniazid Metronidazole Micronazole vaginal suppository	Amoxicillin/ clavulanate Azithromycin Clarithromycin Levofloxacin Tetracycline
Antifungals	Fluconazole Voriconazole	Itraconazole
Cardiovascular	Amiodarone Diltiazem Propranolol	Quinidine
Cholesterol lowering agents	Clofibrate Fenofibrate	Fluvastatin Simvastatin
Analgesics or antiinflammatory agents	Phenylbutazone Piroxicam	Acetaminophen Aspirin Celecoxib Tramadol
Other	Anabolic steroids Alcohol Citalopram Cimetidine	Phenytoin Fluorouracil Gemcitabine Paclitaxel Tamoxifen Fluvoxamine

Comorbilidades

Hemorragia prévia (especialmente gastrointestinal) é o mais potente preditor de recorrência. Mas diversas patologias foram identificadas como adjuvantes ao aumento do risco hemorrágico: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, insuficiência renal ou hepática e, ainda, diabetes mellitus(54,55).

Variabilidade genética

Mutações nos genes que codificam as enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos anticoagulantes conferem variabilidade inter-paciente em relação à dose necessária para obter o mesmo efeito(56). Se a existência dos diferentes genótipos não for conhecida, pacientes que requerem doses mais baixas de AC ficam em risco acrescido de complicações hemorrágicas quando a posologia não é ajustada.

8.1.1.2 Fatores de tratamento específicos

Intensidade do tratamento anticoagulante

É importante que o propósito da terapêutica com fármacos anticoagulantes seja entendido. Quando se diminui a dose do AC de forma a atingir níveis associados a menos incidentes hemorrágicos, frequentemente o que realmente se atinge são níveis subterapêuticos do fármaco(57). Desta forma, o grande benefício da terapêutica antitrombótica pode ser perdido face ao medo das possíveis complicações.

Monitorização

A utilização de diversos protocolos de controlo terapêutico da função da coagulação (ex. INR) em diferentes unidades de prestação de cuidados médicos pode ter como consequência níveis supratherapêuticos de AC, aumentando o risco de hemorragia(58).

Timing

Tendo por base estudos efetuados em pacientes anticoagulados com AVK, o período em que primeiro é iniciada a toma de AC é o mais importante em termos de risco de hemorragia. Os primeiros 3 meses exigem monitorização mais rigorosa do estado da coagulação(50,58,59). Igualmente, ao longo da vida do paciente podem surgir outros períodos críticos em termos de anticoagulação, por exemplo, o momento que antecede uma intervenção cirúrgica e o momento após a qual a terapêutica é retomada, ou, ainda, como se procura estabelecer nesta dissertação: o período subsequente a uma complicação grave, como HIC.

8.2 Escalas de risco hemorrágico

Vários modelos foram construídos para quantificar o risco de hemorragia nos pacientes em tratamento com AC orais. Sendo a fibrilação auricular a indicação para AC que abrange uma maior população, aqui se foca os sistemas de pontuação de risco hemorrágico especialmente desenvolvidos para ajudar à decisão terapêutica nesta patologia. Temos então os *scores*: HEMMOR₂HAGES e HAS-BLED(60).

Apesar dos supracitados *scores* serem baseados em coortes de pacientes com FA, estes sistemas de estratificação de risco podem ser aplicados a qualquer paciente com indicação para terapêutica com AVK(61). Sublinha-se que hemorragia major abrange diferentes ocorrências, desde o evento que requer “apenas” transfusão sanguínea até HIC fatal. Face a isto, os *scores* não são isentos de limitações pelo que os resultados devem ser valorizados no contexto individual do paciente(60). Até à data, os *scores* conhecidos não foram validados para utilização relacionada com os novos anticoagulantes orais.

Os acrónimos HEMMOR₂HAGES e HAS-BLED derivam das iniciais de cada um dos fatores de risco considerados, em inglês.

8.2.1 HEMMOR₂HAGES

Tabela 7- Score de risco hemorrágico HEMMOR₂HAGES. Adaptado de Gage BF *et al.* (62).

H- Hepatic or renal disease; E- Etanol abuse; M- Malignancy; O- Older age; R- Reduced platelet count or function; R- Rebleeding risk; H- Hypertension; A- Anemia; G- Genetic factors; E- Excessive fall risk; S- Stroke

Letra	Característica clínica	Pontuação (máx. 12)
H	Insuficiência renal ou hepática	1
E	Etilismo	1
M	Tumor maligno	1
O	Idade > 75 anos	1
R	Contagem ou função plaquetária diminuída	1
R	Risco de re-hemorragia	2
H	Hipertensão (não controlada)	1
A	Anemia	1
G	Fatores genéticos	1
E	Risco de quedas excessivo	1
S	AVC prévio	1

Esta escala quantifica o risco de hemorragia no paciente idoso com FA com base nas seguintes variáveis: insuficiência renal e/ou hepática, etilismo, tumor maligno, idade superior

a 75 anos, função ou contagem de plaquetas diminuída, hipertensão (não controlada), anemia, fatores genéticos, risco de quedas excessivo e, por fim, AVC prévio(62).

Tabela 8- Incidência de hemorragia major em função do risco calculado a partir o score HEMMOR₂HAGES. Adaptado de Gage BF *et al.* (62).

Score de risco	Incidência de hemorragia major (%/ano)
0	1.9
1	2.5
2	5.3
3	8.4
4	10.4
≥5	12.3

8.2.2 HAS-BLED

Neste sistema de classificação são atribuídos pontos a cada fator de risco considerado e cada ponto corresponde ao risco anual previsto de hemorragia major, que é baseado no coorte utilizado no estudo que levou ao desenho da escala(63). Os fatores de risco incluídos são: hipertensão, função renal e/ou hepática diminuída, AVC prévio, Hemorragia prévia, valores de INR difíceis de estabilizar, idade superior a 65 anos, consumo de drogas e/ou álcool. Em pacientes com um score ≥3 recomenda-se reavaliação cautelosa e frequente dos fatores de risco do paciente, assim como empenho na tentativa de corrigir aqueles em que a reversibilidade é possível. O facto de o score HAS-BLED ser elevado não é indicação, por si só, para tornar o paciente inelegível para terapêutica anticoagulante(3).

Tabela 9- Score de risco hemorrágico HAS-BLED, como apresentado nas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia(3).

H- Hypertension; A- Abnormal renal and liver function; S- Stroke; B- Bleeding; L- Labile INRs; E- Elderly; D- Drugs or alcohol.

Letra	Característica clínica	Pontuação (máx. 9)
H	Hipertensão	1
A	função renal e/ou hepática diminuída (1 ponto cada)	1 ou 2
S	AVC prévio	1
B	Hemorragia prévia	1
L	INR instável	1
E	Idade > 65 anos	1
D	Consumo de drogas e/ou álcool (1 ponto cada)	1 ou 2

As guidelines Europeias recomendam a utilização do score HAS-BLED para determinação do risco hemorrágico no paciente com FA(3).

8.3 O doente anticoagulado é um doente suscetível a complicações hemorrágicas. A este nível, que tipo de hemorragias pode ocorrer?

O efeito secundário mais comumente observado no doente sob anticoagulação é a ocorrência de hemorragia. Podemos ser confrontados com episódios de hemorragia minor (epistáxis, por exemplo) mas também com hemorragias major que põem em risco a vida do paciente, destacando-se aqui o caso de hemorragia intracraniana(15).

Então, quando podemos considerar que estamos perante uma hemorragia dita major? Não existe uma definição generalizadamente aceite mas alguns elementos são comuns às diferentes opiniões: descida do nível de hemoglobina, necessidade de transfusão sanguínea e sangramento para um local associado a grande morbidade (ex. crânio). Para tentar estandardizar esta definição, o Subcomité para o Controlo da Anticoagulação, ramificação do ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) desenvolveu o conceito de hemorragia major como tratando-se de: hemorragia fatal e/ou hemorragia sintomática numa área ou órgão críticos - intracraniana, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica ou, ainda, intramuscular com síndrome de compartimento associado; e/ou hemorragia como causa de descida do nível de hemoglobina igual ou superior a 20 g/L ou associada à necessidade de transfusão de duas ou mais unidades sanguíneas(64).

A complicação mais frequente da terapêutica com anticoagulantes orais é hemorragia gastrointestinal. No entanto, hemorragia intracraniana é a principal causa de hemorragia fatal(5).

A pesquisa literária identificou diferentes estimativas para o valor de incidência de hemorragia associada a anticoagulação oral. Pode explicar-se esta discrepância tendo em conta que a definição de hemorragia major não é consensual e a metodologia dos estudos analisados bem como a população neles observada é variável(52).

9 Hemorragia Intracraniana

9.1 Epidemiologia

Anualmente surgem 16 a 31 casos de hemorragia intracraniana espontânea por 100 000 pessoas, nos países ocidentais. A HIC é mais frequente do que a hemorragia subaracnoideia, no entanto, é menos comum do que o enfarte cerebral(65).

Ainda pouco é conhecido sobre os determinantes do tamanho da hemorragia e os mecanismos inerentes ao crescimento do hematoma intracerebral. Sabemos, no entanto, que a hemorragia cerebral pode ocorrer como grande sangramento sintomático ou como pequenos focos de perda sanguínea clinicamente assintomáticos(66).

9.2 Hemorragia intracraniana no paciente anticoagulado.

A utilização de anticoagulantes implica um aumento do risco de hemorragia, independentemente do fármaco escolhido. Um AVC hemorrágico está associado a um risco acrescido de mortalidade, principalmente nos 3 meses que o sucedem. Preditores de um desfecho fatal incluem: nível de consciência diminuído, maior volume hemorrágico, expansão do hematoma e atingimento dos ventrículos cerebrais(67-69).

Em relação aos AVK, as complicações hemorrágicas aumentam à medida que os valores de INR aumentam também. O risco de HIC duplica a cada aumento de uma unidade no valor do INR(7,70,71) (figura 4).

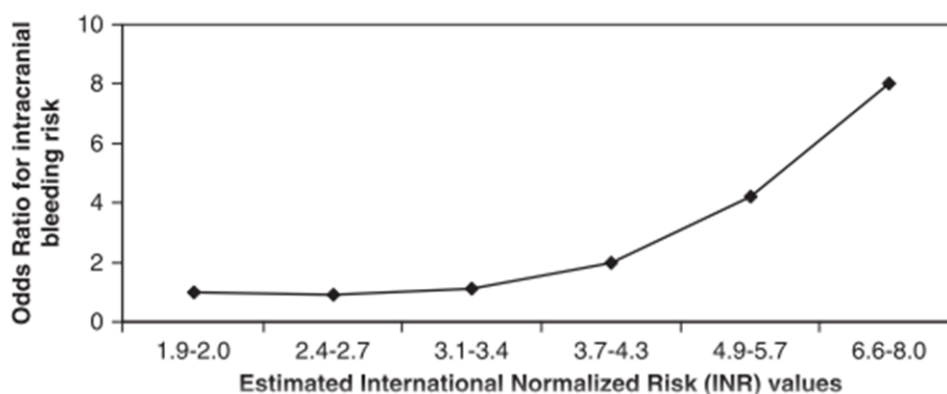


Figura 6- Risco de HIC de acordo com o valor de INR. Retirado de Masotti L *et al.* (7).

Depois da fase aguda de um AVC isquêmico, a vasculatura intracraniana torna-se mais friável e a barreira hematoencefálica torna-se mais fraca. Esta conjuntura aumenta o risco de HIC especificamente na área de isquemia, podendo ocorrer transformação hemorrágica do AVC inicial(72). A literatura existente sobre este período pós fase aguda de AVC e condicionantes de risco de transformação hemorrágica é escassa.

A hemorragia intracraniana manifesta-se, sobretudo, sob a forma de perda sanguínea intracerebral ou subdural. As localizações mais frequentes de HIC compreendem o parênquima lobar, regiões hemisféricas profundas (tálamo e núcleos da base) e o cerebelo. O paciente com hipertensão crônica que sofre um AVC hemorrágico apresenta mais comumente um padrão de localização do hematoma nas zonas mais profundas, contrariamente ao que sucede nos casos de angiopatia amiloide, em que há uma deposição de proteínas na parede dos pequenos vasos a nível mais superficial, que os torna mais frágeis, de mais fácil ruptura. Este último caso está associado a hemorragias superficiais, lobares, e correlaciona-se também com o avançar da idade(73). Pacientes com HIC de localização lobar têm maior probabilidade de recidiva comparativamente com aqueles com HIC mais profunda(74).

A ocorrência de hemorragia intracraniana é considerada a mais temida complicação da terapêutica com anticoagulação na medida em que está associada a elevado risco de morte e grande morbidade entre os sobreviventes(75-77).

9.3 Influência das características individuais do paciente.

Importa salientar que o paciente é sempre um, aquele e único, incomparável aos demais. Certo é que podemos tentar tratar situações clínicas semelhantes com fármacos ditos “transversais” a determinada doença e cujo efeito podemos prever, com os devidos ajustes posológicos considerando variáveis como género, idade, raça, peso, antecedentes. Não podemos esquecer, no entanto, que não existem verdades absolutas sobre o comportamento do organismo e os efeitos nele provocados pelos diferentes procedimentos médicos e/ou farmacológicos.

Assim, e no que ao tema diz respeito, é crucial investigar os preditores de melhor ou pior prognóstico após HIC e, ainda, as variáveis a ser consideradas para um reinício, quando necessário, da anticoagulação de forma individualizada.

Com o objetivo de determinar como os fatores relacionados com o paciente e com a abordagem médica influenciam o resultado, Hawryluk et al.(78) analisaram um total de 242 pacientes a partir de 34 publicações. Desta análise, concluíram que idade avançada, indicação de origem cerebrovascular para AC de base, hematoma de maior volume e HIC índice de localização supratentorial são variáveis agravantes de mau prognóstico.

A hipertensão é reconhecida com um fator de risco de morbi-mortalidade no paciente com HIC(79). Não é possível alterar a existência de hipertensão crônica como antecedente

aquando da apresentação clínica da hemorragia, contudo, o investimento médico na prevenção a este nível pode melhorar o prognóstico(78).

10 Revisão da abordagem após hemorragia intracraniana no doente anticoagulado

É inquestionável que a terapêutica anticoagulante seja hoje imprescindível na prevenção de AVC e embolismo sistêmico no paciente em risco. Inquestionável também, são as já extensivamente estudadas possíveis complicações do recurso a fármacos anticoagulantes. Quando o paciente sob anticoagulação sofre HIC, surge uma problemática que aqui se debate e que se prende com a necessidade de fazer um balanço entre o risco tromboembólico do paciente - razão pela qual estava anticoagulado - e a possibilidade de expansão do hematoma ou de HIC recorrente. A grande questão é então: Existe indicação para retomar a terapêutica com anticoagulação? Em caso afirmativo, quando e de que forma?

Independentemente da profilaxia de longo termo por existência de risco tromboembólico de base, o fármaco anticoagulante tem de ser temporariamente interrompido em caso de HIC. Na fase aguda de HIC, o risco de perpetuação da hemorragia ou de re-sangramento se for imediatamente reiniciado o tratamento anticoagulante é superior ao risco tromboembólico se o tratamento for interrompido. Segundo Majeed et al.(80), nos primeiros 35 dias após o episódio índice de HIC, a probabilidade de reincidência de HIC por dia nos pacientes que não recebem AVK é de 0,18%, contrastando com 0,75% nos pacientes que mantêm a anticoagulação. Contudo, à medida que o tempo discorre neste período de descontinuação, o paciente fica sob risco acrescido de complicações tromboembólicas(81).

Na fase aguda de HIC, a prioridade é restabelecer a função da coagulação, repondo fatores da coagulação ou utilizando fatores hemostáticos(82). No que concerne a gestão urgente desta complicação, as guidelines atuais recomendam a reversão de anticoagulação utilizando concentrados de complexos de protrombina ou plasma fresco congelado em combinação com vitamina K(4,83). Excluindo as propostas de reversão de anticoagulação e medidas de suporte, não é conhecida terapêutica eficaz para tratar esta grave complicação(84).

Não está ainda determinado um timing ótimo, ideal, para o momento de reintrodução da anticoagulação após episódio de HIC. Se, por um lado, existem alguns estudos - ainda que poucos - que abordam esta questão, avaliando a segurança da retoma de AVK, o mesmo não se pode dizer sobre os novos anticoagulantes orais.

A literatura existente não é claramente esclarecedora na resposta a este desafio terapêutico. Os dados disponíveis refletem, sobretudo, a opinião de diversos especialistas, frequentemente não consensual e o resultado de escassos estudos realizados neste âmbito. O olhar crítico tem de ser mantido face às limitações dos estudos efetuados e que servem de base na procura de conclusões reprodutíveis ao longo desta dissertação: são essencialmente

retrospectivos, não randomizados e cuja população avaliada incluiu pacientes selecionados segundo critérios específicos, nomeadamente tendo em conta elevado risco tromboembólico(85).

Pacientes portadores de válvulas cardíacas prostéticas são considerados de alto risco cardioembólico. De facto, 4% destes pacientes, por ano, tem um AVC cardioembólico ou complicação tromboembólica periférica. Com terapêutica com antiagregante plaquetário (AP) a incidência decresce para 2.2% mas o benefício maior é conseguido com AC: 1% (86). Atualmente recomenda-se AVK como anticoagulação para as próteses mecânicas, podendo associar-se AP (ácido acetilsalicílico, por exemplo) se o paciente apresenta fatores de risco tromboembólico. Se um êmbolo de origem valvular cardíaca for a causa provável de AVC, a terapêutica antitrombótica deve ser suspensa durante 72 horas para evitar transformação hemorrágica do AVC. Ao mesmo tempo, se a tomografia computadorizada (TC) ao 3º dia mostrar pouca ou nenhuma hemorragia deve administrar-se HBPM para manter o aPTT (*Activated partial thromboplastin time*) em valores mínimos terapêuticos até que o AVK, iniciado em simultâneo, permita alcançar o INR desejado. Se a TC mostrar hemorragia significativa, a terapêutica antitrombótica deverá ser suspensa durante 7 a 14 dias, até que a hemorragia esteja tratada ou estabilizada. Sempre que possível, a causa da hemorragia deve ser identificada e corrigida e a terapêutica antitrombótica reiniciada logo que viável. Se o paciente apresenta múltiplos fatores de risco tromboembólico, poderá ser necessário aceitar a ocorrência de hemorragias intermitentes, tratando-as em fase aguda, sem interromper AC (com ou sem antiagregação associada). Quando o risco não é tão evidente, deverá suspender a terapêutica crónica e, em caso de fazer AVK, substituir por AP, por exemplo(87). Nos doentes portadores de prótese valvular cardíaca mecânica que já tiveram grandes hemorragias com risco de vida, deve ponderar-se a substituição por válvula biológica.

O risco de HIC associado ao tratamento de trombose venosa profunda é baixo, menos de 1% na maioria das séries. Idade > 75 anos, hipertensão, histórico de AVC, sexo feminino, raça negra, AC excessiva e baixo peso, são preditores independentes de HIC (31). Considera-se alto risco de recorrência de TVP a existência de episódio prévio há menos de 3 meses, risco que aumenta se há condições que possam contribuir para TVP “provocada”. Em doentes com TVP e contra-indicação para AC, está recomendada a colocação de filtros na veia cava inferior. Se esta contra-indicação for temporária, deve proceder-se, mais tarde, à associação de AC juntamente com os filtros(34). Não foi encontrada evidência relativa à comparação HIC recorrente/tromboembolismo e decisão terapêutica em conformidade. Foi encontrada sim essa lacuna apontada nas principais guidelines analisadas da mesma forma que apontam também para uma nova revisão para que possam sugerir os novos AC orais com maior grau de segurança (30,34).

No estudo conduzido por Majeed *et al.*(80), foi estabelecido o tempo de uma semana após a HIC índice e, a partir daqui, os autores procuraram descrever a incidência de hemorragia recorrente, complicações tromboembólicas e morte nos pacientes sobreviventes. Os pacientes incluídos foram selecionados segundo risco moderado a elevado de AVC

isquêmico (portadores de FA, válvulas cardíacas mecânicas, trombos do ventrículo esquerdo ou AVC isquêmico prévio). Os resultados variaram de acordo com o momento em que os AVK foram reintroduzidos, sendo que 10 a 30 semanas a partir da HIC índice reuniram o tempo necessário para se atingir balanço positivo entre benefício/risco da reiniciação da terapêutica.

De acordo com a análise de Hawryluk *et al.*(88) sobre a gestão da anticoagulação após hemorragia do sistema nervoso central em pacientes com risco tromboembólico elevado, ambas as complicações, hemorrágicas e TE, podem ocorrer com a mesma frequência, aproximadamente. O que faz pender a balança que pesa estes extremos opostos de risco é o tempo: nas 72h após apresentação clínica, as complicações hemorrágicas foram mais comuns, lugar ocupado pelas TE depois deste período. Pacientes em que a AC foi reintroduzida depois das 72 h tiveram maior propensão a desenvolver eventos TE; aqueles em que o procedimento teve lugar antes das 72h estavam mais suscetíveis a eventos hemorrágicos. Deste estudo conclui-se, portanto, que pode ser prudente reiniciar AC mais cedo do que previamente defendido, 3 dias depois da HIC, considerando os fatores individuais preditivos de uma ou outra complicação para ajustar o timing e intensidade da AC.

Com objetivo de avaliar o prognóstico de pacientes que retomaram AVK após HIC relacionada com anticoagulação, Yung *et al.* chegaram a conclusões diferentes(89). Neste estudo, foi feito o seguimento, durante 1 ano, de 284 pacientes admitidos em 13 hospitais canadenses por HIC associada à toma de AVK. O fármaco AVK em questão foi reiniciado ainda no hospital em 32% dos pacientes, pacientes estes com episódio inicial menos grave ou portadores de válvulas cardíacas mecânicas. A taxa de mortalidade a 1 ano neste conjunto de pacientes que retomaram AVK não foi superior à dos pacientes que não o fizeram: 48% e 61%, respetivamente. Em relação à expansão do hematoma ou hemorragia recorrente, esta complicação ocorreu em 15% dos pacientes em ambos os grupos; efeitos TE foram registados em 0,8% e 0,5%, para cada um dos grupos. Em suma, por um lado os autores concluíram que, ainda que o episódio índice de HIC estivesse relacionado com a toma de AVK, a reintrodução destes fármacos não está associada com aumento do risco de HIC recorrente. Por outro lado, reiteraram que o risco de complicações TE é baixo, indiferentemente se é ou não reintroduzida AC(89). Semelhante discussão foi feita a partir dos dados recolhidos na análise efetuada por De Vleeschouwer *et al.* em 2005(90). Contudo, neste estudo, os autores concluem que os AC podem ser descontinuados com segurança durante, pelo menos, 3 semanas.

Corroborando a ideia de reintrodução precoce de AC após HIC estão as conclusões retiradas do estudo de Phan *et al.*, que contou com 141 pacientes(91). Foi investigado o risco de complicações isquêmicas nos primeiros 7 dias pós HIC, risco que variou entre 2,6 e 4,8% nos diferentes coortes da amostra. Depois deste período de uma semana, não foram registados quaisquer eventos TE até aos 30 dias. Da mesma forma, no total do tempo de estudo, nenhum paciente sofreu complicações hemorrágicas. Estes dados são consistentes com a ideia de que existe um pico no risco TE na primeira semana após HIC índice, defendendo a reiniciação precoce da AC.

Pacientes com HIC de localização lobar têm maior probabilidade de hemorragia recorrente comparativamente ao que acontece quando a hemorragia é mais profunda no hemisfério cerebral. Se for reintroduzida anticoagulação após HIC lobar, a redução no risco tromboembólico é conseguida à custa de acréscimo no risco hemorrágico: em 1000 nesta situação, a anticoagulação resultaria em menos 31 AVCs tromboembólicos mas com ganho de 150 casos adicionais de HIC no primeiro ano de tratamento (92). Daqui se conclui que apenas os pacientes com HIC hemisférica profunda devem retomar anticoagulação.

A abordagem de HIC a longo prazo, especialmente no que concerne a reintrodução de anticoagulação, tem de ser multifacetada, abrangendo diversos fatores, entre eles, a razão pela qual o paciente estava inicialmente anticoagulado. HIC hemisférica profunda, risco tromboembólico elevado segundo os scores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc, válvula cardíaca mecânica ou estado de hipercoagulabilidade, são fatores que abonam em favor da reintrodução de anticoagulação. A interrupção definitiva, ou pelo menos mais prolongada, dos AC deve ser ponderada nos casos de HIC lobar, presença de múltiplas microhemorragias (no estudo imagiológico através de ressonância magnética), valores de CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc baixos e dificuldades em monitorizar o INR (se a decisão passa por AVK em detrimento dos novos AC orais)(93).

De acordo com os estudos encontrados, primeiro deve proceder-se à estratificação do risco do paciente, avaliando a gravidade da hemorragia e a probabilidade de embolismo se a anticoagulação for descontinuada. Posto isto, em pacientes com elevado risco tromboembólico deve ser reiniciada AC após avaliação da evolução da HIC. Se a hemorragia tem ainda grandes repercussões sintomáticas ou requer intervenção cirúrgica (ex. hematoma subdural, aneurisma), deve aguardar 15 dias. Entretanto, e de acordo com a análise de Bertram *et al.*(94), estes pacientes de alto risco, como é o caso de portadores de válvulas prostéticas, podem fazer heparina intravenosa 24h depois do evento hemorrágico, com a condição de que o valor de aPTT seja devidamente controlado (mantido em valores ≤ 2 vezes o valor base). Se a evolução da HIC é favorável clínica e imagiológicamente, podem reiniciar AC 5 dias depois.

Segundo as diretrizes da *American Heart Association* e da *European Stroke Initiative*, é recomendado que, nos pacientes com elevado risco tromboembólico, a terapêutica com anticoagulantes seja retomada 7 a 10 dias depois do episódio hemorrágico(4,83).

A reintrodução de AC deve respeitar o princípio “low and slow”, quer isto dizer, deve ser instituída terapêutica em doses inicialmente baixas e de forma lenta, aumentando ao longo do tempo, tempo este em que a monitorização da função da coagulação deverá ditar a evolução posológica(27).

Todo o fármaco antitrombótico pode aumentar o risco de HIC. Porém, segundo os critérios aplicados nos estudos em questão, esta complicação ocorre com menor frequência nos pacientes em utilização dos novos anticoagulantes orais - dabigatran, rivaroxaban e apixaban - comparativamente com os pacientes que permanecem em regime de AVK(95).

Como referido, os ditos estudos não estão isentos de viés, mas, tendo em conta este facto, podemos considerá-los como alternativa melhorada no momento de reintrodução da AC.

11 Conclusão

O timing ótimo para reiniciação de AC depende da indicação prévia para tal dado o risco TE, bem como das comorbilidades do paciente. Quando ocorre HIC, na fase aguda são necessárias medidas de contenção da hemorragia como a reversão da AC, e terapêutica de suporte. Paralelamente, o perfil de risco tromboembólico do paciente deve ser definido e, mediante a clínica do paciente e a evolução do hematoma em TC, decidir-se sobre a reintrodução do tratamento de AC. Esta decisão depende em grande escala da patologia com indicação para AC, prévia ao evento hemorrágico. De uma forma simplificada: na maioria dos pacientes com FA ou TEV, se a HIC tem ainda grandes repercussões sintomáticas ou requer intervenção cirúrgica, deve aguardar-se 10 a 15 dias para reintroduzir AC. Contudo, nos portadores de válvulas cardíacas prostéticas, parece haver lugar a heparina intravenosa 24h depois do evento hemorrágico, e retomar AC 5 dias depois.

Não existem, por ora, guidelines práticas que permitam ao médico reintroduzir, com total segurança, terapêutica anticoagulante no seu paciente que sofreu HIC, ficando esta decisão ao seu critério perante o balanço entre risco e benefício individuais do paciente.

12 Bibliografia

1. Thomas H. McConnell. *The Nature of Disease: Pathology for the Health Professions*. 1st ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
2. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition--2005 update. *Br J Haematol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 Feb 6];132(3):277-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409292>
3. Camm a J, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Apr 28];33(21):2719-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922413>
4. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108-29.
5. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Jan 11];259(2):212-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748282>
6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Feb 22];133(6 Suppl):160S-198S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574265>
7. Masotti L, M DN, Da G, Rafanelli D, Liembruno G, Koumpouros N, et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. [Review]. *Int J Stroke* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Jan 11];6(3):228-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21557810>
8. Gaffney PJ, Edgell TA, Whitton CM. The haemostatic balance -- Astrup revisited. *Haemostasis*. 1999;29:58-71.

9. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Mar 26];109(4):569-79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23447024>

10. Hong C, Kim S, Curnew G, Schulman S, Pullenayegum E, Holbrook A. Validation of a patient decision aid for choosing between dabigatran and warfarin for atrial fibrillation. *J Popul Ther Clin Pharmacol* [Internet]. 2013;20(3):e229-37. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=24163147>

11. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral Anticoagulants: Mechanism Of Action, Clinical Effectiveness, And Optimal Therapeutic Range. *Chest*. 2001;119(1_suppl):8S-21S.

12. R. S, J. A. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Jan 11];26(2):103-14. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013519593>

13. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, Hart RG. Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Can J Cardiol* [Internet]. Canadian Cardiovascular Society; 2013 Jul [cited 2014 Jan 11];29(7 Suppl):S34-44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790596>

14. Verheugt FW a. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: an update. *Neth Heart J* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 Jan 11];21(11):480-4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3824737&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

15. Linkins L-A. Bleeding risks associated with vitamin K antagonists. *Blood Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 May [cited 2014 Jan 11];27(3):111-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473948>

16. Ansell J. New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2012 Jan 3 [cited 2014 Apr 2];125(1):165-70; discussion 170. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215891>

17. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Mar 19];141(2 Suppl):e152S-84S. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3278055&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, V SJ, et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;249(11):1019-26.
19. Little JW. New oral anticoagulants: will they replace warfarin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. Elsevier; 2012 May [cited 2014 Jan 11];113(5):575-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22668618>
20. Kim-Tenser M, Mack WJ. Anticoagulation in the Setting of Intracerebral Hemorrhage: Controversies in Resuming Therapy. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Mar 14 [cited 2014 Jan 11];00(June):120-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23500337>
21. Ahmad Y, G.Y.H L. Stroke prevention in Atrial fibrillation: Concepts and controversies. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):290-301.
22. Tzeis S, Andrikopoulos G. Novel Anticoagulants for Atrial Fibrillation: A Critical Appraisal. *Angiology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 Jan 11];63(3):164-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22007032>
23. Schulman S, Majeed A. The Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran: Strengths and Weaknesses. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2012. p. 07-15.
24. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:61-75.
25. Ansell J. Will the new target-specific oral anticoagulants improve the treatment of venous thromboembolism? *Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Apr 12];107(6):1009-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437129>
26. Jerjes-Sanchez C. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease? *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Mar 29];26(1):3-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15615791>

27. Estol CJ, Kase CS. Need for Continued Use of Anticoagulants After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* [Internet]. 2003 Jul;5(3):201-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12777198>
28. Gattellari M, Leung DY, Ukoumunne OC, Zwar N, Grimshaw J, Worthington JM. Study protocol: the DESPATCH study: Delivering stroke prevention for patients with atrial fibrillation - a cluster randomised controlled trial in primary healthcare. *Implement Sci*. 2011;6:48.
29. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):62-9.
30. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 Apr 28];29(18):2276-315. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757870>
31. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Hemost* [Internet]. 2006;32:651-8. Available from: PM:17024592
32. Prandoni P. Prevention and treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins: Clinical implications of the recent European guidelines. *Thromb J* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 May 14];6:13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2546366&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Chong L-Y, Fenu E, Stansby G, Hodgkinson S. Management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012. p. e3979-e3979.
34. Kearon C, Akl E a, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Apr 29];141(2 Suppl):e419S-94S. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3278049&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

35. Anthony Fauci, Eugene Braunwald, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. 17th ed. Mcgraw-hill, 2008; 2008.
36. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. p. 854-906.
37. Go A, Hylek E, Phillips K. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA J ...* [Internet]. 2001;285:9;285(18):2370-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=11343485> \n <http://jama.ama-assn.org/content/285/18/2370.short>
38. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-6.
39. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561-4.
40. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
41. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen K a, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidel. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Mar 15 [cited 2014 Mar 30];57(11):e101-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392637>
42. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012;141:e601S-36S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315273> \n <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278065/pdf/112302.pdf>

43. Del Conde I, Halperin JL. Ineligibility for anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Feb [cited 2014 Jan 11];126(2):105-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331435>
44. Lemos Silva R, Carvalho de Sousa J, Calisto C, Braz Nogueira JM, Ravara L. Oral anticoagulant therapy. Fundamentals, clinical practice and recommendations. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2007;26:769-88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17939586>
45. Kornej J, Potpara T, Lip GYH. Anticoagulation management in nonvalvular atrial fibrillation : current and future directions. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(11):623-34.
46. Kosar L, Jin M, Schuster B. Oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Can Fam Physician.* 2012;58:850-8.
47. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke.* 2010;41:2731-8.
48. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151:297-305.
49. Burgess S, Crown N, Louzada ML, Dresser G, Kim RB, Lazo-Langner a. Clinical performance of bleeding risk scores for predicting major and clinically relevant non-major bleeding events in patients receiving warfarin. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Jan 11];11(9):1647-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23848301>
50. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost.* 2009;102:268-78.
51. Keeling D. Duration of anticoagulation: decision making based on absolute risk. *Blood Rev.* 2006;20:173-8.
52. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol* [Internet]. 2011 Nov 26 [cited 2014 Apr 16];3(11):351-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3224868&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

53. Holbrook AM, Pereira J a, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 May 23;165(10):1095-106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911722>
54. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J*. 2005;149:650-6.
55. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med*. 1998;13:311-6.
56. Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY, Feng H, Stanaway IB, Schwarz UI, et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood*. 2008;112:1022-7.
57. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141:745-52.
58. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-96.
59. Douketis JD, Foster G a, Crowther M a, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* [Internet]. 2011;160:3431-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112236>
60. D.a. G. Benefits and risks of oral anticoagulation for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jan [cited 2014 Jan 11];129(1):9-16. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012001827>
61. Snipelisky D, Kusumoto F. Current strategies to minimize the bleeding risk of warfarin. *J Blood Med* [Internet]. 2013;4:89-99. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3760283&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

62. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* [Internet]. 2006 Mar [cited 2014 Apr 28];151(3):713-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504638>
63. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
64. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2005 Apr;3(4):692-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842354>
65. Flaherty ML. Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage. *Semin Neurol*. 2010;30(5):565-72.
66. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Salman RA, Edin F, Warach S, et al. NIH Public Access. 2012;8(2):165-74.
67. Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63:461-7.
68. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2993-6.
69. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke*. 1990;21:726-30.
70. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Mar 28];133(6 Suppl):257S-298S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574268>
71. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897-902.
72. Marsh EB, Llinas RH, Hillis a E, Gottesman RF. Hemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke and an indication for anticoagulation. *Eur J Neurol*

- [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Jan 11];20(6):962-7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23521544>
73. Katramados A, Varelas P. The hunt for a stroke etiology: hemorrhagic stroke. In: Torbey MT, Selim MH, editors. *The Stroke Book*. 2nd editio. Cambridge University Press, New York; 2013. p. 62-72.
 74. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342:240-5.
 75. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, Nahirniak S, Bernbaum ML, Giulivi A, et al. Poor Prognosis in Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage Despite Anticoagulation Reversal. *Stroke*. 2012. p. 1812-7.
 76. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1182-6.
 77. Dennis MS. Outcome after brain haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16 Suppl 1:9-13.
 78. Hawryluk GWJ, Furlan JC, Austin JW, Fehlings MG. Individual Characteristics and Management Decisions Affect Outcome of Anticoagulated Patients with Intracranial Hemorrhage. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Jan 19 [cited 2014 Jan 11];(April):1-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23336984>
 79. Fric-Shamji EC, Shamji MF, Cole J, Benoit BG. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: study of anticoagulated patients. *Can Fam Physician*. 2008;54:1138-1139, 139.e1-e4.
 80. Majeed A, Kim Y-K, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 Jan 11];41(12):2860-6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030703>
 81. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Jan 8 [cited 2014 Jan 9];111(1):1-5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258528>
 82. Steiner T, Bösel J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41:402-9.

83. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:294-316.
84. Wang DZ, Talkad A V. Treatment of intracerebral hemorrhage: what should we do now? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9:13-8.
85. Molina C a, Selim MH. The dilemma of resuming anticoagulation after intracranial hemorrhage: little evidence facing big fears. *Stroke* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Jan 11];42(12):3665-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052525>
86. Crawley F, Bevan D, Wren D. Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation: balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2000 Sep;69(3):396-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1737111&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012;141:e576S-600S. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3278057&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
88. Hawryluk GWJ, Austin JW, Furlan JC, Lee JB, O'Kelly C, Fehlings MG. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Jan 11];8(7):1500-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403088>
89. Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS. Reinitiation of Anticoagulation After Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage and Mortality Risk: The Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) Study. *Can J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 [cited 2014 Jan 11];28(1):33-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153256>
90. De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, van Loon J, Nuttin B, Goffin J, Plets C. Risk analysis of thrombo-embolic and recurrent bleeding events in the management of

- intracranial haemorrhage due to oral anticoagulation. *Acta Chir Belg* [Internet]. 2005;105(3):268-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018519>
91. Phan TG, Koh M, Wijdicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol*. 2000;57:1710-3.
 92. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*. 2003;34:1710-6.
 93. Molina C a, Selim MH. The dilemma of resuming anticoagulation after intracranial hemorrhage: little evidence facing big fears. *Stroke* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Jan 11];42(12):3665-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052525>
 94. Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol*. 2000;247:209-14.
 95. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH, Skjøth F. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* [Internet]. 2012;345:e7097. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e7097> \n <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3489505&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 96. Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. [Review] [81 refs]. *Stroke* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Jan 11];37(1):256-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339459>
 97. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Apr 2];110(6):1087-107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226379>