



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Hemorragia Cerebral em Doentes Anticoagulados. Características Clínicas e Topográficas

Daniela Morgado Gaspar

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Covilhã, abril de 2018

Instituição:

Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior.

Título da Dissertação:

Hemorragia cerebral em doentes anticoagulados. Características clínicas e topográficas.

Autor(a): Daniela Morgado Gaspar

a30562@fcsaude.ubi.pt

Área Científica

Doença Cerebrovascular.

Orientação Científica

Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez - Docente associado à Faculdade de Ciências da Saúde. Médico Neurologista no Centro Hospitalar Cova da Beira, E. P. E.

Covilhã, abril de 2018

Agradecimentos

Ao Dr. Francisco Alvarez pela disponibilidade para orientar e pela prontidão nas respostas às minhas dúvidas.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e ao Centro Hospitalar Cova da Beira pela oportunidade de formação.

Aos meus Pais e irmãos pela paciência e apoio quer pessoal quer financeiro.

Aos meus amigos, futuros colegas de profissão, pelas dicas e escuta ativa dos desabafos.

E finalmente a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que fosse possível levar a bom porto este trabalho investigacional.

A todos o meu sincero Obrigado!

Resumo

Introdução:

A terapia anticoagulante é usada na prevenção de eventos tromboembólicos em doentes sob risco. Esta mostrou-se efetiva na redução do risco de enfarte nestes pacientes. Contudo, é um fator de risco independente para a expansão e morte por hemorragia intracraniana. (1) (2)

O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de hematomas cerebrais associados à anticoagulação oral e definir as características clínicas e imagiológicas dos mesmos.

Materiais e metodologia:

Estudo retrospectivo com duração de 5 anos (2008-2012). A amostra em estudo consiste nos doentes internados, por AVC hemorrágico, na unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira durante este período. A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao software IBM SPSS Statistics versão 24.0.

Resultados:

Doentes anticoagulados apresentam uma média de idades estatisticamente superior em relação aos doentes que não faziam terapia anticoagulante/antiagregante. Encontramos maiores percentagens de doença cardiovascular em doentes antiagregados e nestes ocorre atingimento de zonas cerebrais profundas com mais frequência. Já no caso dos doentes anticoagulados, a zona cerebral que é afetada com mais frequência é o córtex. Os parâmetros bioquímicos analisados parecem não sofrer influência do estado de coagulação. O valor INR encontra-se estatisticamente mais elevado no grupo dos anticoagulados.

Verificou-se ainda que nos doentes hipertensos são atingidas zonas cerebrais mais profundas o que acarreta piores resultados funcionais, estando este parâmetro associado a maiores graus de dependência nas atividades de vida diária. Fatores como ressangramento e a presença de hidrocefalia parecem contribuir para maiores percentagens de mortalidade e estão também associados a maiores graus de dependência.

Conclusão:

A terapia anticoagulante pode contribuir para hemorragias cerebrais mais extensas e piores resultados funcionais. Contudo existem outros fatores a ter em linha de conta que podem ter forte influência no desfecho final como é o caso da existência de fatores de risco/comorbilidades, território vascular afetado e zona cerebral atingida. Dada a importância e eficácia da terapia anticoagulante é importante reconhecermos estes fatores que são na sua maioria passíveis de controlo dado que, na maior parte dos casos, é extremamente difícil ou impossível abdicar desta terapia.

Palavras-Chave: Acidente vascular cerebral hemorrágico; Anticoagulação oral; Características clínicas; Características topográficas.

Abstract

Background:

Anticoagulant therapy is used to prevent thromboembolic events in patients at risk. This was shown to be effective in reducing the risk of infarction in these patients. However, it is an independent risk factor for the expansion and death from intracranial haemorrhage. (1) (2)

The objective of this study is to determine the prevalence of cerebral hematomas associated with oral anticoagulation and to define their clinical and imaging characteristics.

Method and methodology:

Retrospective study lasting 5 years (2008-2012). The study sample consists of hospitalized patients, due to hemorrhagic stroke, in the Stroke Unit of Cova da Beira Hospital Center during this period. Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS Statistics software version 24.0.

Results:

Anticoagulated patients have a statistically higher mean age compared to patients who were not taking anticoagulant therapy. We found higher percentages of cardiovascular disease in antiaggregated patients, and in these cases, deep brain areas are more frequently reached. In anticoagulated patients, the cerebral zone that is most frequently affected is the cortex. The biochemical parameters analyzed do not appear to be influenced by the coagulation state. The INR value is statistically higher in the anticoagulant group.

It was also observed that in hypertensive patients, deeper cerebral areas are reached, which leads to worse functional results, being this parameter associated to higher degrees of dependence in daily life activities. Factors such as rebleeding and the presence of hydrocephalus appear to contribute to higher percentages of mortality and are also associated with higher degrees of dependence.

Conclusion:

Anticoagulant therapy may contribute to more extensive brain hemorrhages and worse functional outcomes. However, there are other factors to take into account that may have a strong influence on the final outcome, such as risk factors/comorbidities, affected vascular territory and the brain area affected. Given the importance and efficacy of anticoagulant therapy, it is important to recognize these factors that are mostly controllable since, in most cases, it is extremely difficult or impossible to abdicate from this therapy.

Key words: Hemorrhagic stroke; Oral anticoagulation; Clinical features; Topographic features

Índice

Lista de tabelas	vii
Lista de acrónimos.....	viii
Introdução.....	1
Objetivo geral	2
Objetivos específicos	2
Material e metodologia	3
Tratamento estatístico	4
Resultados.....	5
Análise Descritiva	5
Doentes Anticoagulados e doentes Antiagregados.....	5
Características topográficas	7
Dependência após a alta hospitalar	9
Evolução do doente no internamento.....	11
Regressão Logística.....	13
Doentes Anticoagulados	13
Doentes Antiagregados	13
Evolução do doente no internamento.....	13
Discussão	14
Limitações do estudo	16
Conclusão	17
Referências Bibliográficas.....	18
Anexos	20
Anexo I - Farmacocinética e farmacodinâmica da Varfarina.....	21
Anexo II - Farmacocinética e farmacodinâmica Dabigatran.....	22
Anexo III - Farmacocinética e farmacodinâmica dos Inibidores do fator Xa	23
Anexo IV - Causas de AVC hemorrágico para além da Hipertensão Arterial.....	24

Lista de tabelas

Tabela I - Características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagiológicas e evolução dos doentes não anticoagulados/antiagregados, anticoagulados e antiagregados.	6
Tabela II - Relação entre a zona cerebral atingida pela hemorragia e as características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagiológicas e evolução.	8
Tabela III - Relação entre o grau de dependência após a alta hospitalar e as características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagiológicas e evolução.	10
Tabela IV - Relação entre a mortalidade e as características demográficas, clínicas, bioquímicas e imagiológicas.	12

Lista de acrónimos

- ACO - Anticoagulantes Orais
- AINES`s - Anti-inflamatórios Não Esteróides
- AVC - Acidente Vascular Cerebral
- AVD`s - Atividades de Vida Diária
- CHCB - Centro Hospitalar Cova da Beira
- DCV - Doença(s) Cardiovascular(es)
- DTT - Tempo de Trombina Diluído
- EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio
- FA - Fibrilhação Auricular
- HIC - Hemorragia Intracraniana
- ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva
- INR - International Normalized Ratio
- PA - Pressão Arterial
- PAS - Pressão Arterial Sistólica
- PCR - Proteína C Reativa
- RM - Ressonância Magnética
- SU - Serviço de urgência
- TC - Tomografia Computadorizada
- UAVC - Unidade de AVC
- VS - Velocidade de Sedimentação

Introdução

A terapia anticoagulante é usada na prevenção de eventos tromboembólicos em doentes sob risco, como é o caso da fibrilhação auricular (FA), cuja prevalência ultrapassa os 8,8 milhões de adultos na União Europeia. Esta mostrou-se efetiva na redução do risco de enfarte nestes pacientes, contudo, é um fator de risco independente para a expansão e morte por hemorragia intracraniana (HIC). (1) (2)

Nos pacientes anticoagulados ocorrem hematomas cerebrais com maior extensão e pior resultado funcional tornando a HIC mais letal que o enfarte cerebral. Em doentes sob esta terapia é possível detetar, através de técnicas imagiológicas, sangue não coagulado dentro do hematoma resultado da insuficiente coagulação. (3) (4)

O quadro de apresentação alberga os seguintes sinais/sintomas: dor de cabeça de início incomum, náuseas, vômitos, confusão, ataxia ou tonturas. (4)

Os anticoagulantes orais (ACO) de uso corrente são os antagonistas da vitamina K e os novos anticoagulantes orais. Quanto aos primeiros, a varfarina é o quarto fármaco cardiovascular mais prescrito, indicada no tratamento de arritmias, trombose venosa, válvulas cardíacas mecânicas e embolismo pulmonar. (2) (Anexo I)

Quanto aos ACO de ação direta (Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban), não requerem ligação à antitrombina ou outros cofatores. Possuem dose-resposta linear, largo índice terapêutico, sem necessidade de monitorização rotineira. Mostraram-se pelo menos tão efetivos como a varfarina na prevenção de enfartes isquémicos em pacientes com FA. Ainda assim, a diferença na taxa de mortalidade não se mostrou estatisticamente significativa. Provocam hemorragias intracerebrais de menor volume e as taxas de incidência de HIC são mais baixas com o tratamento de longa duração. (3) (5) (Anexos II e III)

Entre as possíveis etiologias, é o dano vascular provocado pela hipertensão que domina. O aumento da HIC foi notado em 40% dos pacientes com elevada pressão arterial sistólica (PAS) (> 160 mmHg) mas apenas em 20% dos pacientes da população geral. (2) Para além da hipertensão temos outras causas que potenciam a ocorrência de HIC. (Anexo IV)

Quanto às características topográficas, um estudo afirma que os pacientes que tomam ACO tendem a ter hemorragias intracerebrais com forma irregular mais frequentemente, mas o mesmo estudo diz que a forma do hematoma parece não depender do estado de coagulação. A forma final parece ser mais afetada pela trajetória da artéria que rompe, locais de atrofia cerebral, arquitetura física do cérebro e a quantidade de sangue ventricular. Quanto mais volumoso o hematoma, mais irregular será e maior é a probabilidade de expansão. (3)

Relativamente à evolução, doentes anticoagulados apresentam essencialmente dois perfis: um rápido envolvimento neurológico que progride para estupor e coma com elevada mortalidade e aqueles que evoluem durante 6 a 24 horas. (4)

A imagiologia tem um papel fundamental no estudo destes eventos. A tomografia computadorizada (TC) é sensível para hemorragias intraparenquimatosas em estados iniciais,

permite a visualização das características do efeito massa e extensão ventricular. A ressonância magnética (RM) prima pela precisão, especialmente quando se trata de determinar o intervalo de tempo entre a ocorrência do evento e o estado atual. (6)

No que diz respeito ao tratamento, não há consenso em optar por medidas cirúrgicas ou não cirúrgicas pela escassez de ensaios clínicos apropriados. (6)

Objetivo geral

Estudar a prevalência dos hematomas cerebrais associados à anticoagulação oral nos doentes internados por AVC hemorrágico na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira e definir as características clínicas e imagiológicas dos mesmos.

Objetivos específicos

- 1) Verificar entre os casos de AVC hemorrágico:
 - 1.1) o número de doentes não anticoagulados/antiagregados, número de anticoagulados e antiagregados;
 - 1.2) características clínicas e topográficas/radiológicas da HIC entre os grupos com ACO e sem ACO;
- 2) Analisar entre os casos de AVC hemorrágico a evolução do doente durante o internamento.

Material e metodologia

Estudo retrospectivo com duração de 5 anos (2008-2012). A amostra em estudo consiste nos doentes internados, por AVC hemorrágico, na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira durante este período.

Critérios de inclusão:

- doentes internados, por AVC hemorrágico, na unidade de AVC do CHCB, de 2008 a 2012;
- idade \geq 18 anos.

Critérios de exclusão:

- diagnóstico de internamento diferente de AVC hemorrágico;
- HIC traumática;
- HIC relacionada com neoplasia.

Os doentes foram divididos em 3 grupos:

- Não anticoagulados/antiagregados;
- Anticoagulados;
- Antiagregados.

Verificou-se a existência de um doente a fazer os dois tipos de terapia que foi incluído no grupo dos anticoagulados para efeitos de análise estatística.

As variáveis recolhidas foram as seguintes:

- Parâmetros biográficos: idade e sexo;
- Parâmetros bioquímicos: valor plaquetário, INR, VS, PCR, Glicémia;
- Doenças de base/comorbilidades: doença cardiovascular, hepática, neoplásica, inflamatória, hipertensão, hipercolesterolemia;
- Estado antitrombótico: anticoagulado e/ou antiagregado;
- Evolução no internamento: estado de dependência no momento da alta, verificação do óbito, desenvolvimento de edema cerebral, hidrocefalia e/ou ressangramento;
- Zona cerebral atingida: superficial (córtex), profunda (núcleos da base) ou fossa posterior.

Parâmetros bioquímicos (plaquetas, VS, PCR, glicémia, INR) foram recolhidos com base na primeira análise sanguínea realizada após a HIC que levou ao internamento, idealmente a que foi realizada no SU.

As comorbilidades e doenças de base foram obtidas no registo dos problemas através da consulta do processo clínico. As doenças cardiovasculares consideradas foram: ICC, EAM, FA, doenças valvulares, doença arterial coronária.

O estado de dependência foi obtido com base nas escalas de Rankin (independente se ≤ 2 ; dependente se > 2) e/ou Barthel (independente se $\geq 65\%$; dependente se $< 65\%$). Na ausência de ambas o parâmetro foi avaliado com base nas informações sobre o estado de dependência presentes na Nota de Alta.

Os dados sobre a zona cerebral atingida foram obtidos a partir dos relatórios dos exames de imagem, TC e/ou RM, realizados em contexto de urgência ou internamento.

Tratamento estatístico

A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao software IBM SPSS Statistics versão 24.0. O nível de confiança dos testes realizados foi fixado em 95% pelo que se considera haver significância estatística para valores de prova não superiores a 5%.

Procedeu-se ainda à aplicação do modelo de Regressão logística selecionando a opção Forward Conditional. As variáveis analisadas, através deste modelo, foram as que se mostraram estatisticamente significativas e/ou cuja relação com a variável dependente está descrita.

Resultados

Análise Descritiva

A amostra em estudo representa 14,30% dos doentes internados na UAVC do CHCB no período considerado (n=1154). Este pequeno valor contrasta com os 85,70% que representa os doentes admitidos por AVC isquémico (n=989).

Dos 165 indivíduos (94 homens e 71 mulheres) que verificaram os critérios de inclusão, 27 (16,36%) encontravam-se sob terapia anticoagulante e 33 (20,00%) sob terapia antiagregante, dos quais 17 (51,52%) estavam antiagregados com aspirina.

Doentes Anticoagulados e doentes Antiagregados

A tabela I compara características demográficas, clínicas, imagiológicas e evolução dos doentes que não tomavam anticoagulantes/antiagregantes, anticoagulados e antiagregados.

Encontramos valores p com significância estatística para as variáveis: idade, DCV, hemorragia superficial, hemorragia profunda e INR. Após realização do teste post-hoc de Tukey foi possível aferir entre que grupos se verifica essa relação.

No caso da idade encontramos uma média de idades estatisticamente superior quando se comparam doentes que não faziam qualquer tipo de terapia anticoagulante/antiagregante com doentes anticoagulados ($p=0,032$).

Em relação à doença cardiovascular, esta é mais prevalente em doentes antiagregados em relação aos doentes não anticoagulados/antiagregados ($p=0,05$).

Nos casos de atingimento de zonas cerebrais superficiais, verificamos que esta é mais frequente no caso dos doentes anticoagulados relativamente aos que não realizavam terapia ($p=0,09$). Por outro lado, no caso de hemorragia em zonas profundas, é entre os doentes antiagregados que encontramos maiores percentagens de doentes quando comparamos doentes a fazer terapia antitrombótica e doentes que não faziam a mesma ($p=0,04$).

No caso do INR, este encontra-se estatisticamente mais elevado no grupo dos anticoagulados, esta relação significativa ocorre quando comparamos anticoagulados com doentes que não fazem terapia antitrombótica ($p=0,00$) e também quando comparamos doentes anticoagulados com antiagregados ($p=0,00$).

Tabela I - Características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagiológicas e evolução dos doentes não anticoagulados/antiagregados, anticoagulados e antiagregados.

	Não Anticoagulados/Antiagregados (n=105)	Anticoagulados (n=27)	Antiagregados (n=33)	P value
Idade (anos)	70,66 ± 12,534	76,93 ± 8,071	76,00 ± 9,975	0,009
Sexo masculino	62 (66,0%)	15 (16,0%)	17 (18,1%)	0,738
D. Cardiovascular	63 (54,8%)	24 (20,9%)	28 (24,3%)	0,001
D. Neoplásica	11 (61,1%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	0,965
D. Hepática	13 (56,5%)	5 (21,7%)	5 (21,7%)	0,696
D. Inflamatória	17 (60,7%)	5 (17,9%)	6 (21,4%)	0,939
Hipertensão	84 (63,6%)	21 (15,9%)	27 (20,5%)	0,798
Hipercolesterolemia	43 (55,8%)	15 (19,5%)	19 (24,7%)	0,133
Hemorragia Superficial	21 (47,7%)	12 (27,3%)	11 (25,0%)	0,024
Hemorragia Profunda	77 (71,3%)	13 (12,0%)	18 (16,7%)	0,017
Hemorragia Fossa P.	9 (56,3%)	3 (18,8%)	4 (25,0%)	0,805
Plaquetas (10³/μl)	201,26 ± 65,195	197,35 ± 76,168	212,00 ± 56,030	0,655
INR	1,11 ± 0,283	2,76 ± 1,001	1,07 ± 0,118	0,000
VS (mm/H)	15,00 ± 18,516	28,90 ± 18,526	18,15 ± 17,078	0,093
Glicémia (mg/dl)	146,65 ± 55,763	141,08 ± 48,858	156,71 ± 56,097	0,557
PCR (mg/dl)	1,36 ± 3,293	0,81 ± 1,102	1,34 ± 3,377	0,758
Ressangramento	27 (69,2%)	4 (10,3%)	8 (20,5%)	0,581
Edema	103 (64,4%)	25 (15,6%)	32 (20,0%)	0,142
Hidrocefalia	5 (45,5%)	1 (9,1%)	5 (45,5%)	0,080
Morte	21 (48,8%)	10 (23,3%)	12 (27,9%)	0,064
Dependência	62 (69,7%)	11 (12,4%)	16 (18,0%)	0,110

Variáveis contínuas analisadas a partir do teste T Student expressas por X ± DP

Variáveis dicotómicas analisadas a partir do teste Qui-Quadrado de Pearson expressas por n (%)

Características topográficas

Nos pacientes anticoagulados verifica-se um atingimento maior das zonas cerebrais superficiais, como é visível na Tabela II.

O atingimento de zonas profundas ocorre mais frequentemente quando existe doença hepática, hipertensão e baixo valor plaquetar. Por outro lado, o valor INR parece não influenciar a zona do cérebro atingida.

O ressangramento é maior nos de atingimento superficial mas a presença de edema e/ou hidrocefalia ocorre com taxas mais elevadas nos de atingimento profundo.

Tabela II - Relação entre a zona cerebral atingida pela hemorragia e as características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagiológicas e evolução

	Hemorragia Superficial (n=43)	Hemorragia Profunda (n=105)	Hemorragia Fossa Posterior (n=17)	P value
Idade (anos)	74,72 ± 11,405	71,90 ± 11,610	73,00 ± 13,158	0,415
Sexo masculino	23 (53,5%)	63 (60%)	8 (47,1%)	0,525
D. Cardiovascular	32 (74,4%)	70 (68%)	13 (76,5%)	0,629
D. Neoplásica	8 (18,6%)	8 (7,6%)	2 (11,8%)	0,149
D. Hepática	4 (9,3%)	14 (13,3%)	5 (29,4%)	0,123
D. Inflamatória	7 (16,3%)	20 (19%)	1 (5,9%)	0,403
Hipertensão	32 (74,4%)	87 (83,7%)	13 (76,5%)	0,397
Hipercolesterolemia	20 (47,6%)	48 (47,5%)	9 (52,9)	0,915
Plaquetas (10³/μl)	213,66 ± 57,669	205,09 ± 65,412	160,25 ± 65,223	0,017
INR	1,41 ± 0,764	1,36 ± 0,802	1,46 ± 0,720	0,867
VS (mm/H)	11,82 ± 11,737	17,62 ± 19,776	26,00 ± 14,491	0,362
Glicémia (mg/dl)	140,61 ± 39,884	148,43 ± 60,364	161,13 ± 62,740	0,462
PCR (mg/dl)	1,30 ± 3,248	1,29 ± 3,180	1,05 ± 1,515	0,965
Anticoagulados	11 (25,6%)	13 (12,4%)	3 (17,6%)	0,142
Antiagregados	13 (30,2%)	18 (17,1%)	5 (29,4%)	0,157
Ressangramento	12 (38,7%)	23 (28,4%)	4 (28,6%)	0,561
Edema	40 (97,6%)	103 (100%)	17 (100%)	0,229
Hidrocefalia	2 (5,1%)	9 (12,3%)	0 (0%)	0,206
Morte	14 (32,6%)	25 (23,8%)	4 (23,5%)	0,529

Variáveis contínuas analisadas a partir do teste ANOVA expressas por X ± DP

Variáveis dicotômicas analisadas a partir do teste Qui-Quadrado de Pearson expressas por n (%)

Dependência após a alta hospitalar

Na tabela III encontramos a relação entre o grau de dependência após a alta e as diferentes variáveis em estudo. A análise contempla um total de 121 doentes, nos restantes foi verificado o óbito.

Neste parâmetro nenhuma das variáveis se mostrou estatisticamente significativa mas existe uma tendência para maiores graus de dependência com o atingimento de zonas cerebrais profundas.

Tabela III - Relação entre o grau de dependência após a alta hospitalar e as características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagiológicas e evolução

	Independente (n=32)	Dependente (n=89)	P value
Idade (anos)	68,47 ± 12,784	71,64 ± 12,149	0,647
Sexo masculino	20 (62,5%)	51 (57,3%)	0,609
D. Cardiovascular	28 (87,5%)	65 (73,9%)	0,114
D. Neoplásica	3 (9,4%)	9 (10,1%)	0,905
D. Hepática	6 (18,8%)	12 (13,5%)	0,473
D. Inflamatória	3 (9,4%)	18 (20,2%)	0,165
Hipertensão	25 (78,1%)	77 (86,5%)	0,263
Hipercolesterolemia	20 (62,5%)	41 (46,6%)	0,123
Hemorragia Superficial	11 (34,4%)	20 (22,5%)	0,186
Hemorragia Profunda	19 (59,4%)	62 (69,7%)	0,289
Hemorragia Fossa P.	4 (12,5%)	8 (9,0%)	0,569
Plaquetas (10³/μl)	196,45 ± 69,576	206,48 ± 63,448	0,520
INR	1,30 ± 0,536	1,26 ± 0,702	0,906
VS (mm/H)	18,11 ± 14,853	19,21 ± 21,161	0,632
Glicémia (mg/dl)	139,62 ± 60,348	146,99 ± 59,928	0,760
PCR (mg/dl)	1,47 ± 3,665	1,27 ± 2,869	0,389
Antiagregados	4 (12,5%)	18 (20,2%)	0,331
Anticoagulados	6 (18,8%)	11 (12,4%)	0,372
Ressangramento	5 (17,2%)	25 (32,1%)	0,130
Edema	31 (100%)	85 (98,8%)	0,547
Hidrocefalia	0 (0%)	4 (6,7%)	0,162

Variáveis contínuas analisadas a partir do teste T Student expressas por X ± DP

Variáveis dicotômicas analisadas a partir do teste Qui-Quadrado de Pearson expressas por n (%)

Evolução do doente no internamento

Na tabela IV encontramos a relação entre a mortalidade e as variáveis demográficas, clínicas, bioquímicas e imagiológicas.

No grupo dos doentes nos quais se verificou o óbito encontramos uma média de idades mais elevada mas o género parece não influenciar o desfecho final.

Entre aqueles que possuem doenças cardiovasculares ou hipertensão encontramos maiores percentagens de doentes vivos.

No que respeita à mortalidade, registam-se valores INR mais elevados no grupo de doentes que faleceram e obtiveram-se taxas maiores nos pacientes que evoluíram com ressangramento, edema e hidrocefalia.

Tabela IV - Relação entre a mortalidade e as características demográficas, clínicas, bioquímicas e imagiológicas

	Vivos (n=122)	Mortos (n=43)	P value
Idade	70,98 ± 12,458	77,77 ± 7,322	0,001
Sexo masculino	71 (58,2%)	23 (52,5%)	0,592
D. Cardiovascular	94 (77,7%)	21 (50%)	0,001
D. Neoplásica	12 (9,8%)	6 (14%)	0,456
D. Hepática	18 (14,8%)	5 (11,6%)	0,611
D. Inflamatória	21 (17,2%)	7 (16,3%)	0,888
Hipertensão	102 (83,6%)	30 (71,4%)	0,086
Hipercolesterolemia	62 (51,2%)	15 (38,5%)	0,165
Hemorragia Superficial	31 (25,4%)	13 (30,2%)	0,539
Hemorragia Profunda	82 (67,2%)	26 (60,5%)	0,424
Hemorragia Fossa P.	12 (9,8%)	4 (9,3%)	0,919
Plaquetas (10³/μl)	204.76 ± 65,531	196,69 ± 64,754	0,739
INR	1,27 ± 0,659	1,68 ± 1,000	0,000
VS (mm/H)	19,04 ± 20,168	12,81 ± 13,106	0,137
Glicémia (mg/dl)	145,44 ± 59,695	154,64 ± 43,761	0,740
PCR (mg/dl)	1,31 ± 3,062	1,18 ± 3,111	0,536
Antiagregados	23 (18,9%)	13 (30,2%)	0,120
Anticoagulados	12 (13,9%)	10 (23,3%)	0,155
Ressangramento	30 (28%)	9 (47,4%)	0,093
Edema	117 (99,2%)	43 (100%)	0,545
Hidrocefalia	4 (4,5%)	7 (18,4%)	0,011

Variáveis contínuas analisadas a partir do teste T Student expressas por X ± DP

Variáveis dicotómicas analisadas a partir do teste Qui-Quadrado de Pearson expressas por n (%)

Regressão Logística

Doentes Anticoagulados

Após aplicação do modelo de Regressão Logística, comparando anticoagulados com não anticoagulados, às variáveis: idade, DCV, hipertensão, hemorragia superficial, hemorragia profunda e PCR, a única variável associada à anticoagulação foi:

Hemorragia superficial com OR 0,314 (IC 95% [0,121-0,815], $p=0,017$)

Assim, num doente com hemorragia superficial, a probabilidade de estar anticoagulado aumenta em 31%.

Doentes Antiagregados

Aplicando o mesmo modelo ao grupo de doentes antiagregados, a única variável associada à antiagregação foi:

DCV com OR 3,125 (IC 95% [1,009-9,681], $p=0,048$)

Assim, nos doentes antiagregados existe uma probabilidade 313% maior de ter DCV presente.

Evolução do doente no internamento

Após aplicação do modelo referido à variável morte introduzindo agora as variáveis: idade, DCV, hipertensão, INR, PCR e ressangramento, as únicas variáveis associadas à morte foram:

DCV com OR 0,161 (IC 95% [0,047-0,557], $p=0,004$)

INR com OR 2,297 (IC 95% [1,23-4,288], $p=0,009$)

Assim, e tendo presente o revelado pela análise anterior, podemos afirmar que a presença de DCV aumenta a probabilidade de estar vivo em cerca de 16%.

Por outro lado, cada vez que o INR aumenta uma unidade, a probabilidade de morte aumenta cerca de 230%.

Discussão

Quando se pesam os prós e contras da terapia anticoagulante conclui-se que esta é realmente benéfica em pacientes específicos, nomeadamente nos que apresentam trombose ventricular esquerda ou FA, condições que comportam elevado risco de AVC isquémico. Os candidatos ideais seriam aqueles que apresentam elevada taxa de AVC isquémico e baixo risco de HIC. É difícil reunir estas duas condições, bem como caracterizar pacientes em alto risco de AVC hemorrágico. (4)

A amostra em estudo (14,30%) é um número relativamente baixo comparativamente com aquelas que podemos encontrar em outros trabalhos publicados (66,92%) que têm por base o mesmo tipo de doentes ainda que o objetivo seja diferente. (7)

O achado de uma maior percentagem de mortalidade no grupo dos doentes anticoagulados vai de encontro ao referido nos estudos que afirmam que nos doentes sob ACO a taxa de mortalidade geral situa-se nos 60%, valor que contrasta com os 40% dos pacientes que não fazem essa terapia. (2)

Relativamente aos parâmetros bioquímicos não se verificaram diferenças importantes entre os grupos. O valor plaquetar está na maioria das vezes dentro do valor normal (150 000 - 450 000/ μ L de sangue) (8) assim como a PCR. Verifica-se apenas um ligeiro aumento da VS no grupo dos anticoagulados que não tem significância estatística. (Tabela I) No que respeita à glicémia, encontra-se acima dos valores normais em praticamente todos os indivíduos analisados independentemente do estado de coagulação. Em relação ao INR, como verificamos pela análise da tabela I, os doentes anticoagulados apresentam um valor estatisticamente superior mas ainda assim, dentro do valor considerado normal, o que vai de encontro com o que está descrito: a maioria dos pacientes admitidos em hospital por HIC apresentam INR dentro do valor terapêutico. (3) (8)

Ao nível topográfico, o território cerebral mais afetado nos doentes anticoagulados é o superficial. (tabela II) Este facto deixa de ser verdade quando olhamos para os doentes portadores de hipertensão nos quais predomina o atingimento de zonas profundas. Dentro deste parâmetro o que está descrito não é esclarecedor pois os estudos contradizem-se: um estudo afirma que os pacientes que tomam ACO tendem a ter hemorragias intracerebrais com forma irregular mais frequentemente, mas o mesmo estudo diz que a forma do hematoma parece não depender do estado de coagulação. (3)

Na análise da variável dependência, como seria de esperar encontramos idades mais elevadas no grupo dos dependentes pois a idade avançada está associada a maiores comorbilidades. Encontramos também um maior número de casos de hipertensão no grupo dos dependentes o que provavelmente se relaciona com o facto de nestes predominar o atingimento de zonas cerebrais mais profundas resultando em maior número de capacidades funcionais comprometidas. Os restantes factores de risco/doenças de base não parecem afetar de forma significativa esta variável. Deparamo-nos com uma percentagem mais elevada de doentes dependentes no grupo dos antiagregados, mas o mesmo não se verifica

para os anticoagulados, facto que pode estar relacionado com o atingimento de zonas mais superficiais neste último caso e conseqüentemente menor comprometimento de atividades funcionais. Quanto à evolução, registam-se maiores percentagens de dependentes no caso de haver ressangramento; já a presença de edema, não parece influenciar fortemente o desfecho final. (9)

No caso da mortalidade verificou-se um dado curioso: uma maior percentagem de doentes com doença cardiovascular entre os doentes que não morreram, dando uma ideia de que este tipo de doença pode ser um fator protetor. Este achado relaciona-se, possivelmente, com o facto das pessoas que têm este tipo de doenças estarem medicadas com fármacos que previnem a ocorrência de AVC. Outro dado curioso é o facto de termos maior percentagem de doentes vivos no grupo dos hipertensos e isso pode estar relacionado com avanços na saúde ao nível da deteção precoce e controlo desta doença pois é referido que a deteção atempada e o controlo da hipertensão têm ajudado a diminuir a incidência da HIC. (6)

Tanto a anticoagulação como a antiagregação apresentam maiores taxas de mortalidade. Ainda que sem significância estatística, este facto apoia os estudos observacionais que mostram que os pacientes medicados com anticoagulantes têm um risco de mortalidade precoce 1,7 vezes maior após hemorragia intracerebral, contudo, segundo estes, esta não parece ser influenciada pelo INR. (10) (11) Ainda assim, a forte relação entre a subida do INR e o aumento do risco de morte, encontrada no modelo de regressão logística, contrapõem esta conclusão.

No que respeita aos dados obtidos pelo método de regressão logística, a relação entre o atingimento de zonas superficiais e a presença de anticoagulação pode ser importante num contexto em que verificamos a presença de um hematoma cerebral de atingimento superficial mas não temos informação sobre a medicação que faz o doente.

Não é de estranhar a forte relação entre a antiagregação e a presença de DCV pois este tipo de doença é uma das principais indicações para esse tipo de terapia.

A variável dependência não está representada, nesta análise, porque nenhuma das variáveis se mostrou significativa/relevante e o modelo excluiu as variáveis analisadas. O mesmo acontece com a variável topografia, embora neste caso tenha sido encontrada uma tendência de atingimento de zonas superficiais nos doentes que estão sob terapia anticoagulante ($p=0,069$).

O facto da DCV aparentar ser um fator protetor de morte prende-se com o facto de haver, nestes doentes, um maior controlo e seguimento da sua doença bem como dos efeitos do tratamento.

Seria interessante testar se o resultado funcional depende do tipo de anticoagulante. Neste estudo não foi investigada essa relação e o que está descrito é contraditório, pelo que é difícil estabelecer uma relação causal. (9) (12)

Limitações do estudo

As principais barreiras surgiram ao nível da recolha de dados. Existe uma falha na uniformização da informação disponível. Isto traduz-se na falta de informação no que respeita à história pregressa do doente, exames realizados no SU, exames realizados fora do hospital e/ou informações do estado clínico no momento da alta hospitalar. Acresce ao referido a falta de um protocolo de aquisição de imagens durante o internamento que possibilitasse a comparação do estado evolutivo entre doentes, esta torna-se igualmente impossível caso ocorra o óbito.

Importa referir que a análise das variáveis hidrocefalia e ressangramento não são as mais fidedignas pois existem várias incongruências no modo como estas são apresentadas, nomeadamente:

- A referência a estas é muitas vezes resultado da análise subjetiva do técnico que elabora o relatório do exame de imagem;
- O estudo deste parâmetro difere de doente para doente: a aquisição de imagens não é realizada para todos no mesmo timing após ocorrer o AVC e em alguns não é possível ou não é justificável obter exames de imagem à posteriori;
- Por vezes a presença de edema/hidrocefalia resulta de um processo de degenerescência cerebral já em curso e não da hemorragia;
- O protocolo de aquisição de imagens varia consoante o local.

Conclusão

A hemorragia cerebral em doentes anticoagulados apresenta características clínicas e topográficas peculiares. Ainda assim, tendo por base a análise realizada, muitas das características parecem não depender do estado de coagulação.

Entre o grupo de indivíduos sob terapia anticoagulante encontramos doentes com uma idade ligeiramente superior mas o sexo parece não influenciar a predisposição para a ocorrência de HIC.

Praticamente todos os doentes estudados apresentavam valores de glicémia acima do normal aquando da primeira análise sanguínea o que leva a crer que este é um fator que não depende do estado de coagulação.

Dentro dos fatores de risco analisados, a hipertensão é aquele que se relaciona com piores resultados funcionais pois associa-se a hemorragias em zonas cerebrais profundas e maiores graus de dependência nas AVD`s. Contudo, não se relaciona com maior percentagem de mortalidade.

O mesmo não se verifica com a ocorrência de ressangramento e a presença de hidrocefalia que são parâmetros que se associam a maiores percentagens de morte.

Numa perspetiva de diminuição da ocorrência deste tipo de eventos que podem limitar fortemente a qualidade de vida do doente bem como dos seus cuidadores, para além dos custos económicos que representam para o Sistema de Saúde, considero, com base nos resultados deste estudo, ser fundamental um controlo apertado e um tratamento adequado da pressão arterial. É igualmente importante rastrear e controlar/tratar os fatores de risco e doenças de base associadas.

Considero fundamental para a realização de futuros estudos que tenham por base um método semelhante, que se invista na formação dos profissionais de saúde com o intuito de criar registos sobre todo o processo a que o doente está sujeito durante o internamento. No mesmo sentido, seria útil criar um protocolo de aquisição de imagens que permitisse a comparação entre doentes.

Visto que o número de AVC`s hemorrágicos é bastante inferior ao número de AVC`s isquémicos seria interessante dar continuidade a este estudo para alargar os dados recolhidos e trabalhar com uma amostra mais abrangente. Proponho ainda que num futuro trabalho investigacional sejam medidos os volumes hemorrágicos pois esse parâmetro quantitativo permitiria uma comparação entre doentes anticoagulados e não anticoagulados mais objetiva.

Referências Bibliográficas

1. Vanbeselaere V, Truyers C, Elli S, Buntinx F, De Witte H, Degryse J, et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016;16(1):61. Available from: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0235-1>
2. Fric-Shamji EC, Shamji MF, Cole J, Benoit BG. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: study of anticoagulated patients. *Can Fam Physician* [Internet]. 2008;54(8):1138-9, 139-4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2515228&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Sheth KN, Cushing TA, Lev MH, Romero JM, Schwab K, Smith EE, et al. Comparison of Hematoma Shape and Volume Estimates in Warfarin Versus Non-Warfarin-Related Intracerebral Hemorrhage. 2010;12(1):1-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2818373/>
4. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypothesis. *Stroke* [Internet]. 1995;26:1471-7. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/26/8/1471.long>
5. Hagii J, Tomita H, Metoki N, Saito S. Characteristics of Intracerebral Hemorrhage During Rivaroxaban Treatment. 2014; Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/45/9/2805.long>
6. Bradley, Walter; Daroff, Robert; Fernichel, Gerald; Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. fourth edi. Philadelphia: Elsevier; 2004. 1251-1264 p.
7. Saji N, Kimura K, Aoki J, Uemura J, Sakamoto Y. Intracranial Hemorrhage Caused by Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) - Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan -. *Circ J* [Internet]. 2015;79(5):1018-23. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/5/79_CJ-14-1209/_html/-char/en
8. Kasper, Dennis L.; Fauci, Anthony S.; Hauser, Stephen L.; Longo, Dan L.; Jameson, Larry; Loscalzo J. *Harrison`s principles of Internal Medicine*. 19ª. McGraw-Hill Education; 2016. 277, 686 p.
9. Wilson D, Seiffge DJ, Purrucker JC, Wu TY, Ferrigno M, Houben R, et al. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. 2017;0. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409844/>

10. Stead LG, Jain A, Bellolio MF, Odufuye AO, Dhillon RK, Manivannan V, et al. Effect of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with spontaneous intra-cerebral hemorrhage: Does medication use predict worse outcome? *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2017 Feb 5;112(4):275-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.12.002>
11. Sousa LD, Zorrilla JP, Latini MF, Ayala M, Romano LM, Gonorazky S, et al. Is the international normalised ratio a prognostic factor of mortality in intracerebral haemorrhage? 2011;26(October 2009):528-32. Available from: <http://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-is-international-normalised-ratio-prognostic-S2173580811000356>
12. Cortellini L, Gilson AJ. Warfarin-related intraventricular hemorrhage. 2011; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233208/>
13. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016;41(1):15-31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715843/>

Anexos

Anexo I - Farmacocinética e farmacodinâmica da Varfarina

Mecanismo	Interfere com a síntese hepática de fatores de coagulação dependentes de vitamina K: fatores II, VII, IX, X, proteínas anticoagulantes C, S e Z
Via de eliminação	Renal
Índice terapêutico	Estreito
Controlo	TP expresso pelo INR
Interações	Genótipo Dieta Medicamentos Estado de saúde
Antídoto	Vitamina K oral ou e.v. Plasma fresco congelado Fatores de coagulação
Observações	Não tem efeito sobre os fatores que se encontram já em circulação daí que o seu efeito seja notório apenas após o consumo dos mesmos, o que acontece em cerca de 3 a 7 dias desde o início da toma ou alteração da dose.

TP - Tempo de protrombina

INR -Internacional Normalized Ratio

Adaptado de (13)

Anexo II - Farmacocinética e farmacodinâmica Dabigatran

Mecanismo	Inibe a agregação plaquetar pela ligação reversível à trombina
Concentração plasmática máx. (h)	1,5-3
Estabilização da concentração plasmática (dias)	3 (sem ocorrer acumulação)
Interação CYP 450	Não
Substrato glicoproteína P	Sim
Eliminação	Renal (80%) Hepática
T_{1/2} (h)	12-17 (pode chegar às 28h em caso de insuficiência renal); Independente da dose
Antídoto	Idarucizumab

Notas gerais:

Fatores como o género, idade, raça, peso corporal muito baixo ou muito alto (<50Kg; >110Kg) bem como dano hepático ligeiro, parecem não influenciar significativamente a sua farmacocinética.

Para estimar a sua concentração plasmática, relacionada com a magnitude do efeito anticoagulante presente, é recomendado usar o tempo de trombina diluído (DTT). O tempo de protrombina (PT) bem como o INR não devem ser usados por falta de standardização entre laboratórios e variações significativas entre os reagentes.

Adaptado de (13)

Anexo III - Farmacocinética e farmacodinâmica dos Inibidores do fator Xa

	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Mecanismo	Ligam-se de forma reversível ao sítio ativo do fator Xa tanto livre como o que se encontra dentro do complexo de protrombina		
Biodisponibilidade (V.O.)	50%	Depende da dose	Não afetada por comida ou dose
Concentração plasmática máx. (h)	1-3	2-4	1-2
Ligação às proteínas	87%	92-95%	—
T_{1/2} (h)	8-14	5-9	10-14
Eliminação	Renal (27%) Fecal	Urina (36%; não metabolizado) Renal Hepatobiliar	Renal (33%) Fecal (66%)
Metabolismo	CYP 3A4/2A5 Glicoproteína P		—
Antídoto (sem eficácia estabelecida)	Concentrado de complexo protrombínico Fator recombinante VIIa		
Contra-indicações	Comprometimento hepático severo	Naproxeno Aspirina Clopidogrel (aumentam tempo de hemorragia)	Naproxeno Aspirina (aumentam o tempo de hemorragia)

Adaptado de (13)

Anexo IV - Causas de AVC hemorrágico para além da Hipertensão Arterial

- Malformações vasculares (aneurismas micóticos ou saculares, malformações arteriovenosas, angiomas cavernosos);
- Tumores intracranianos (<10%);
- Doenças hematológicas, tratamento anticoagulante e fibrinolítico;
- Angiopatía amilóide cerebral;
- Angeíte granulomatosa do sistema nervoso central e outras vasculites;
- Agentes simpaticomiméticos (anfetaminas, cocaína);
- Enfarte hemorrágico;
- Trauma.

Adaptado de (6)