



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Score ABC-Bleeding em doentes com Fibrilhação Auricular no CHUCB

Sara Pinto Ribeiro Oliveira da Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dra Patrícia Amantegui
Coorientador: Dr Jorge Martínez

Covilhã, abril de 2019

Dedicatória

À minha família.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Dra Patrícia e co-orientador, Dr Jorge Martínez por toda a disponibilidade durante a elaboração desta tese.

Agradeço à minha irmã, aos meus pais, à minha avó, ao meu namorado e ao Sunny pelo apoio incondicional.

Agradeço também à Dra. Célia Nunes pelos conselhos na análise estatística. Deixo ainda uma palavra de agradecimento a todos os técnicos, enfermeiros, auxiliares e administrativos que cooperaram no projeto dos orientadores.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para ter chegado até aqui.

Resumo

Na prática clínica, a questão central relativamente à terapêutica com anticoagulantes orais tem sido como maximizar os seus benefícios, ou seja, prevenir eventos tromboticos, sem incorrer no aumento dos seus riscos, nomeadamente eventos hemorrágicos. Diversas escalas de risco hemorrágico têm sido desenvolvidas no sentido de permitir tomar decisões clínicas bem fundamentadas. O ABC-Bleeding é um *score* recente com resultados bastante promissores e que se destaca por considerar no cálculo do risco o *Growth differentiation factor 15*, uma citocina que aparenta tornar esta escala mais eficaz. Este estudo analisa as escalas de risco hemorrágico ABC-Bleeding, HAS-BLED e ORBIT e uma escala de risco trombotico, o CHA₂DS₂-VASc numa população com fibrilhação auricular medicada com anticoagulantes, seguida nas consultas de coagulação do serviço de Imunohemoterapia do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira. A população considerada é de 150 doentes, 30 doentes de cada um dos 5 anticoagulantes: apixabano, edoxabano, dabigatrano, rivaroxabano e varfarina. Foram analisadas as suas características clínicas e laboratoriais e destaca-se a existência de vários fatores de risco cardiovasculares e comorbilidades na amostra, o que se reflete nas pontuações nas várias escalas e nos níveis séricos de GDF-15. A probabilidade de evento hemorrágico previsto pelo ABC-Bleeding é em média de 2,63%, e a pontuação no HAS-BLED de 1,96, no ORBIT de 1,73 e no CHA₂DS₂-VASc de 4,16. O valor médio de GDF-15 é de 2111,68 ng/l e através do teste de Qui-Quadrado de Pearson verifica-se uma associação moderada deste biomarcador com a idade, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, função renal (clearance de creatinina e taxa de filtração glomerular estimada) e hemoglobina bem como uma associação relativamente forte com os valores de TnT-hs. Decorridos três meses desde a avaliação inicial foi verificada a ocorrência ou não de hemorragia major, para a qual apenas dois doentes cumpriram os critérios, pelo que não é possível concluir sobre a eficácia das escalas. Nas análises sanguíneas realizadas à data da identificação do evento, em ambos os doentes identificou-se função renal significativamente alterada o que poderá ter aumentado as concentrações sanguíneas do anticoagulante e portanto justificar a ocorrência destes eventos. Este estudo revalida o papel importante do GDF-15 enquanto biomarcador.

Palavras-chave

ABC-Bleeding, GDF-15, risco hemorrágico, Fibrilhação Auricular, NOACs

Abstract

In clinical practice, the main question regarding oral anticoagulant therapy has been how to maximize its benefits, to prevent thrombotic events, without increasing risks, including bleeding events. Several hemorrhagic risk scores have been developed in order to make informed clinical decisions. The ABC-Bleeding is a recent score with highly promising results and stands out by including the Growth differentiation factor 15, a cytokine that appears to make this scale more effective. This study analyzes the ABC-Bleeding, HAS-BLED and ORBIT hemorrhagic risk scores and a thrombotic risk score, CHA2DS2-VASc in a population with atrial fibrillation medicated with anticoagulants, followed in the coagulation consultations of the Immunohemotherapy service of the Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira. The study population includes 150 patients, distributed by 5 groups according to the anticoagulant (apixaban, edoxaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin), each one with 30 patients. Their clinical and laboratory characteristics were analyzed and it stands out that there are several cardiovascular risk factors and comorbidities in the study sample, which is reflected in scores within the various scales and serum levels of GDF-15. The mean probability of hemorrhagic event predicted by ABC-Bleeding is 2.63%, 1.96 in the HAS-BLED, 1.73 in the ORBIT and 4.16 in the CHA2DS2-VASc scores. The mean value of GDF-15 is 2111.68 ng / l and a moderate association between this cytokine and age, heart failure, diabetes mellitus, renal function (creatinine clearance and estimated glomerular filtration rate) and hemoglobina, as well as a relatively strong association with TnT-hs values, are shown by Pearson's Chi-Square test. Three months after the initial evaluation, the occurrence or not of major haemorrhage was evaluated, for which only two patients fulfilled the criteria, so it was not possible to state about the efficacy of the scales. Blood tests performed at the time of the event identification in both patients demonstrated significantly altered renal function, which may have increased the anticoagulant blood concentrations and therefore justify the occurrence of these events. This study revalidates the important role of GDF-15 as a biomarker.

Keywords

ABC-Bleeding, GDF-15, hemorrhagic risk, Atrial Fibrillation, NOACs

Índice

1	Introdução	1
1.1	Avaliação de Risco Hemorrágico	3
1.2	<i>Growth Differentiation Factor - 15</i>	5
1.3	Fibrilhação Auricular	7
1.4	Novos Anticoagulantes Orais (<i>Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants - NOACs</i>)	8
2	Materiais e Métodos	10
2.1	Desenho do estudo e participantes	10
2.2	Procedimentos	10
2.3	Análise estatística	13
3	Resultados	15
4	Discussão	24
	Bibliografia	28

Lista de Figuras

Figura 1 Nomograma apresentado por Hijazi et al para cálculo do ABC-Bleeding	11
Figura 2 Frequência de resultados HAS-BLED	17
Figura 3 Frequência de resultados ORBIT	17
Figura 4 Frequência de resultados CHA ₂ DS ₂ -VASc	18
Figura 5 Gráficos de dispersão: relação entre ABC-Bleeding, HAS-BLED, ORBIT e CHA ₂ DS ₂ -VASc	21

Lista de Tabelas

Tabela 1 Parâmetros integrantes do score ABC-Bleeding	10
Tabela 2 Cálculo do HAS-BLED	12
Tabela 3 Cálculo do ORBIT	12
Tabela 4 Análise descritiva das variáveis qualitativas	15
Tabela 5 Análise descritiva das variáveis quantitativas (Idade - anos; Hemoglobina - g/dl; TFG _e - mg/dl/1,73 m ² ; TnT-hs e GDF-15 - ng/l; ABC-Bleeding - % risco de hemorragia em um ano)	16
Tabela 6 Relação entre os valores de GDF-15 (ng/l) com a idade e antecedentes pessoais de insuficiência cardíaca e diabetes mellitus	19
Tabela 7 Relação entre os valores de GDF-15 (ng/l) com anticoagulante utilizado	19
Tabela 8 Relação entre os valores de GDF-15 (ng/l) com Clearance de Creatinina (mg/dl/1,73 m ²), TFG _e , TnT-hs (ng/ml) e Hemoglobina (g/dl)	20
Tabela 9 Relação entre o risco calculado no ABC-Bleeding com o risco hemorrágico calculado através do HAS-BLED e do ORBIT e com o risco trombótico calculado através do CHA ₂ DS ₂ -VASc	21
Tabela 10 Características dos doentes com hemorragia major	22
Tabela 11 Características dos doentes com hemorragias identificadas mas sem critérios de hemorragia major	23
Tabela 12 Comparação das características qualitativas da população em estudo com a amostra considerada no estudo ARISTOTLE e RE-LY	25

...

Lista de Acrónimos

AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
AIT	Acidente Isquémico Transitório
ALT	Alanina Transaminase
AST	Aspartato Transaminase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVK	Antagonista da Vitamina K
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CLCr	Clearance de Creatinina
Cr	Creatinina
DM	Diabetes Mellitus
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
FA	Fibrilhação Auricular
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GDF-15	<i>Growth differentiation factor 15</i>
HTA	Hipertensão Arterial
HTAs	Hipertensão Arterial Sistólica
IC	Insuficiência Cardíaca
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
NOAC	<i>Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i>
NT-proBNP	<i>N terminal pro-brain natriuretic peptide</i>
PCR	Proteína C Reativa
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TGF- β	<i>Tissue Growth Factor β</i>
TGI	Trato Gastro-Intestinal
TnI-hs	<i>Troponin I - high sensitivity</i>
TnT-hs	<i>Troponin T - high sensitivity</i>
UCE	Unidade de Concentrado Eritrocitário

1 Introdução

A anticoagulação constitui um dos pilares fundamentais na prevenção dos eventos tromboembólicos, os doentes com fibrilhação auricular são um grupo de risco importante onde estas terapêuticas se têm demonstrado eficazes.(1) Durante a última década, foram desenvolvidas novas moléculas com ação direta inibindo diferentes fatores da cascata de coagulação, o inibidor direto do fator II ativado (IIa), o dabigatran (Pradaxa®) e inibidores diretos do fator X ativado (Xa), o apixabano (Eliquis®), edoxabano (Lixiana®) e rivaroxabano (Xarelto®).

Na prática clínica, a questão central relativamente à terapêutica com anticoagulantes orais tem sido como maximizar os seus benefícios, ou seja, prevenir eventos trombóticos, sem incorrer no aumento dos seus riscos, nomeadamente eventos hemorrágicos. A sobreposição de fatores de risco hemorrágico e trombótico é evidente quando se comparam parâmetros considerados nas escalas que avaliam ambos e torna difícil ponderar qual a atitude terapêutica a adotar.

As primeiras escalas de risco hemorrágico surgiram assim na tentativa de objetivar esta avaliação e estabelecer orientações terapêuticas adaptadas às necessidades particulares de cada indivíduo.(2) Vários autores tentaram desenvolver modelos de avaliação do risco hemorrágico sendo os cinco com maior relevância clínica: HEMORR₂AGES, ATRIA, HAS-BLED, ORBIT e mais recentemente o ABC-Bleeding. Devido aos fatores clínicos terem um valor preditivo apenas moderado na previsão de riscos hemorrágicos foi necessária a inclusão de biomarcadores nestas escalas e, por conseguinte, estudar e identificar biomarcadores que permitissem estimar o risco hemorrágico de forma mais fidedigna e segura. O ABC-Bleeding destacou-se por considerar pela primeira vez o *Growth differentiation factor 15* (GDF-15) como parâmetro a ter em conta no cálculo final de risco o que, conforme será desenvolvido ao longo do trabalho, aparenta tornar esta escala mais eficaz. O desenvolvimento de novos fármacos, os novos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs), com um melhor perfil de segurança comparativamente aos antagonistas da vitamina K (AVKs) vieram facilitar o balanço destes riscos.

O objetivo deste estudo foi analisar o desempenho de três modelos de avaliação de risco hemorrágico: HAS-BLED, ORBIT e ABC-Bleeding, numa população com fibrilhação auricular (FA) sob terapêutica anticoagulante oral com NOACs e AVK, seguida nas consultas de coagulação do serviço de Imunohemoterapia do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB). Avaliou-se a ocorrência de eventos hemorrágicos e analisou-se as pontuações obtidas nas diferentes escalas de risco. Para além disso, aprofundou-se o papel do GDF-15

enquanto biomarcador de variadas condições clínicas com principal destaque no evento hemorrágico, bem como a sua relação com fatores de risco cardiovasculares e hemorrágicos.

1.1 Avaliação de Risco Hemorrágico

As escalas de risco hemorrágico foram sendo desenvolvidas e adaptadas ao longo do tempo procurando responder às necessidades dos profissionais de saúde que quotidianamente têm de tomar decisões terapêuticas, ou seja, evoluíram no sentido de se tornarem progressivamente mais práticas, acessíveis e eficazes.

Na criação do *score* HAS-BLED, em 2010, os autores identificaram novos fatores de risco hemorrágico significativos e, integrando-os com fatores já reconhecidos na literatura, conceberam esta nova escala.(2) As principais vantagens em relação aos modelos de avaliação previamente existentes, como a HEMORR₂AGES, compreendem a sua simplicidade e o facto de englobar parâmetros laboratoriais de fácil acessibilidade. Os fatores de risco considerados são a hipertensão, alteração da função renal e hepática, antecedentes pessoais de AVC, antecedentes de hemorragia ou predisposição hemorrágica, INR lábil (apenas considerado em doentes medicados com antagonistas da vitamina K), idade e uso de antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou consumo de álcool. A cada um destes parâmetros é atribuído um ponto sendo a pontuação máxima, correspondente a maior risco hemorrágico, de nove pontos ou de oito pontos caso se encontre medicado com NOACs.

O estudo de O' Brien et al, em 2015, sugeriu pela primeira vez o ORBIT como um *score* de risco hemorrágico.(3) Neste estudo comparou-se o seu desempenho com o HAS-BLED e o ATRIA em duas populações, ORBIT-AF (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) e ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation*), concluindo-se o superior desempenho do ORBIT na previsão de hemorragia *major* em doentes com fibrilhação auricular. Por sua vez, este modelo considera os seguintes fatores de risco: idade, diminuição dos níveis de hemoglobina, hematócrito ou história de anemia, antecedentes pessoais de hemorragia, alteração da função renal e uso de antiplaquetários ou AINEs. A cada um dos parâmetros atribui-se a pontuação de um ou dois pontos sendo o máximo de pontuação de sete pontos. A superioridade desta escala comparativamente às suas antecedentes é no entanto controversa, tendo investigações posteriores encontrado resultados discordantes e refutado a sua eficácia na previsão de risco hemorrágico em populações de indivíduos anticoagulados e com fibrilhação auricular “reais”.(4) Uma das justificações para o ORBIT ter exibido uma performance inferior é o facto de o HAS-BLED considerar a qualidade do controlo anticoagulante ao englobar como parâmetro o INR lábil, pelo que este último se torna mais eficaz a prever hemorragia em doentes medicados com antagonistas de vitamina K.(5)

Mais recentemente, em 2016, foi descrito o ABC-bleeding, modelo de avaliação de risco hemorrágico que tem em consideração os seguintes parâmetros: a idade (*age-A*); três biomarcadores (*biomarkers-B*), hemoglobina, troponina T circulante de alta sensibilidade (cTnT-hs) e GDF-15 e antecedentes de hemorragia (*clinical history-C*).⁽⁶⁾ O ABC-Bleeding destacou-se das restantes escalas pelo facto de incluir na sua avaliação biomarcadores com poder diferenciador, ou seja, um parâmetro maioritariamente indicador de risco trombótico, cTnT-hs, e outro maioritariamente de risco hemorrágico, GDF-15.⁽⁷⁾ Este novo modelo de avaliação de risco hemorrágico demonstrou maior acuidade preditiva comparativamente ao HAS-BLED e ao ORBIT. Esteve-Pastor et al desenvolveram um estudo cujo objetivo era avaliar o desempenho do ABC-Bleeding comparativamente ao HAS-BLED numa amostra de doentes “reais” com FA anticoagulados com AVKs. Concluiu-se que o HAS-BLED apresentou melhor desempenho comparativamente ao ABC-Bleeding na prevenção não só de hemorragia *major* mas também na de eventos hemorrágicos gastrointestinais e intracranianos.⁽⁸⁾ Contudo, a considerar-se uma população apenas anticoagulada com AVK, é previsível que o HAS-BLED, ao englobar no seu cálculo a presença ou ausência de INR lábil e por conseguinte o controlo hemorrágico, seja mais eficaz. Num estudo mais recente, este o *score* ABC-Bleeding foi aplicado numa população de um ensaio multinacional de doentes com FA anticoagulados com edoxabano (ENGAGE AF - TIMI 48) e comparado com HAS-BLED, tendo o primeiro demonstrado um melhor valor preditivo.⁽⁹⁾ Foi sugerido pelos autores a inclusão do ABC-Bleeding na prática clínica, tendo sido identificados benefícios na gestão dos fármacos anticoagulantes de forma a otimizar a terapêutica para o paciente.⁽⁹⁾

1.2 Growth Differentiation Factor - 15

O GDF-15, também conhecido como citocina inibidora de macrófagos 1, pertence à família dos *Transforming growth factor β* (TGF- β). Apesar de ser expressa em vários tipos celulares, a placenta é o único tecido a expressar grande quantidade de GDF-15 no seu estado fisiológico normal.(10) Os receptores e vias de sinalização desta citocina não são conhecidos na totalidade, no entanto, reconhece-se que a nível cancerígeno e cardiovascular, dependendo do estadió celular, da doença e do contexto, poderá desempenhar um efeito adverso patológico ou uma função protetora celular benéfica.(11)

O GDF-15 inibe a ativação de integrinas em diferentes linhagens hematopoiéticas, nomeadamente plaquetas, neutrófilos, monócitos e linfócitos. Em relação aos neutrófilos, o GDF-15 atua como inibidor do seu recrutamento, impedindo a sua adesão ao endotélio e a migração transendotelial para os tecidos ao contrariar a ativação conformacional da integrina $\alpha_L\beta_2$ induzida por quimiocinas.(12) Acresce ainda ao efeito imunossupressor inibir a proliferação de células mononucleares periféricas.(10) A descoberta da inibição da integrina β_2 a nível da linhagem leucocitária despoletou o interesse pelo estudo da sua potencialidade a nível das integrinas plaquetárias.(12) A nível plaquetário demonstrou-se que esta citocina inibe a ativação das integrinas β_1 e β_3 , intervenientes importantes na reparação de vasos sanguíneos, adesão e agregação plaquetária e prevenção de eventos hemorrágicos.(12) Existe contudo uma inibição parcial devido ao facto do GDF-15 apenas inibir a ativação da integrina através da via de *Ras-related protein 1* (Rap1), uma GTPase, sem interferir com a via independente de Rap1, desta forma, a presença de GDF-15 previne a agregação plaquetária em condições patológicas sem induzir espontaneamente hemorragias.(12)

A elevação dos valores séricos de GDF-15 está relacionada com o *stress* oxidativo e a isquemia celular (11), bem como com a idade, pelo que constitui um marcador importante de morbilidade e mortalidade em diversas patologias cardiovasculares, hematológicas, endocrinometabólicas, reumatológicas e ainda neoplásicas. A sua presença na placenta e membranas fetais sugere também um papel na interface materno-fetal nomeadamente através da inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias.(10)

A nível cardiovascular, os níveis séricos de GDF-15 têm um valor prognóstico independente de outras variáveis clínicas e biológicas. Este biomarcador está relacionado com fatores de risco cardiovasculares como idade, género masculino, tabagismo, diabetes mellitus (DM), eventos isquémicos prévios bem como marcadores bioquímicos de disfunção ventricular esquerda (NT-proBNP), taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e ainda proteína C reativa (PCR). No entanto, estes apenas explicam 36 a 39% da variabilidade dos níveis de GDF-15, pelo que se conclui que este poderá ter um valor adicional muito importante.(13) Uma

elevação da concentração sérica desta citocina correlaciona-se com pior prognóstico na insuficiência cardíaca (IC) congestiva, no enfarte agudo de miocárdio (EAM), trombose pulmonar aguda e hipertensão arterial pulmonar idiopática.(10) Os valores de GDF-15 obtidos em doentes hipertensos são significativamente superiores ao dos indivíduos saudáveis e verifica-se uma correlação com a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, septo interventricular e volume ventricular esquerdo possibilitando diferenciar miocardiopatia hipertrófica de hipertrofia ventricular esquerda hipertensiva.(14) Desta forma, também enquanto biomarcador desta patologia poderá auxiliar nas decisões de estratégias terapêuticas. Existem estudos que evidenciam relação entre lesões ateroscleróticas e o aumento dos níveis de GDF-15 e relação inversa com cardiomiócitos saudáveis, no entanto, há conclusões contraditórias.(10)

Os níveis séricos de GD-15 são considerados preditores da deterioração da função renal estando níveis elevados associados a doença renal crónica (DRC) e a um declínio abrupto da função renal. Não obstante se ter colocado a possibilidade desta relação ser devido à diminuição da clearance renal, a hipótese mais provável parece ser o aumento da sua síntese na doença renal.(14) Considerando lesão renal aguda secundária a intervenções cardiovasculares, este biomarcador é inclusive um preditor mais eficaz do que a TFGe.(15) A relação dos níveis de GDF-15 com a TFGe e com a microalbuminúria torna-o também útil no diagnóstico e avaliação bem como fator prognóstico na nefropatia diabética.(14)

Este biomarcador destaca-se ainda por apresentar um valor independente muito significativo na previsão do risco hemorrágico após síndromes coronários agudos mas tal já não se verifica com o risco trombótico.(6) No estudo PLATO demonstra-se que também em doentes com FA e anticoagulados, o GDF-15 é um fator de risco independente para hemorragia *major*, conclusões que o revestem de uma particular importância na ponderação de riscos hemorrágicos e trombóticos no início de terapêutica anticoagulante.(11) O desempenho desta citocina foi ainda explorado no estudo ARISTOTLE, um ensaio clínico de fase III cuja população em estudo foram indivíduos com FA medicados com apixabano vs varfarina e foi validado pelo estudo RE-LY, também um ensaio de fase clínica III em doentes com FA medicados com dabigatrano vs varfarina.(16) Desta forma, compreende-se o potencial papel importante que esta citocina poderá desempenhar enquanto biomarcador no cálculo do risco hemorrágico de doentes sob terapêutica anticoagulante.

1.3 Fibrilhação Auricular

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia crónica mais prevalente estimando-se que em Portugal atinga 2,5% da população de idade igual ou superior a quarenta anos.(17) Esta patologia constitui um dos mais importantes fatores de risco de eventos tromboembólicos. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no aumento do risco trombótico na FA podem-se subdividir em três principais componentes: alterações do fluxo sanguíneo, com evidência de estase na aurícula esquerda; alterações do endocárdio, com progressiva dilatação auricular; e alterações dos componentes sanguíneos com ativação plaquetária e um estado de hipercoagulabilidade.(1)

A terapêutica da FA passa não só pelo controlo da doença mas também pela prevenção de complicações associadas. No âmbito desta tese importa destacar o papel da profilaxia trombótica. A varfarina tem uma eficácia comprovada na redução do risco tromboembólico associado à FA, no entanto, existem atualmente alternativas mais eficazes, seguras e práticas, os NOACs, tema a ser abordado na seção seguinte.(17) A decisão da instituição de terapêutica com anticoagulantes orais está dependente dos fatores de risco trombóticos que o doente apresenta. A estratificação deste risco é um parâmetro crucial na avaliação do doente e um importante indicador da qualidade dos cuidados de saúde prestados.(17) O CHA₂DS₂-VASc é uma escala amplamente utilizada e desenvolvida tendo em conta diversos fatores identificados como propiciadores de eventos tromboembólicos, atribuindo-lhes uma pontuação de um ou dois pontos sendo o resultado máximo de nove pontos. Os fatores de risco considerados são: insuficiência cardíaca congestiva/disfunção ventricular esquerda (C - *Congestive heart failure*); hipertensão arterial (H); idade superior a setenta e cinco anos (A - *Age*); diabetes mellitus (D); acidente vascular cerebral (AVC), acidente isquémico transitório (AIT), tromboembolismo (S - *Stroke*); doença vascular (V - *Vascular disease*); idade entre sessenta e cinco e setenta e quatro anos (A - *Age*) e sexo feminino (S). A cada um destes é atribuído um ponto sendo que aos parâmetros de idade superior ou igual a setenta e cinco anos e antecedentes pessoais de AVC ou AIT, caso presentes, devem ser atribuídos dois pontos. A soma total de pontos traduz-se nas categorias de risco sendo que considera-se risco baixo quando o total é de zero pontos, intermédio quando é de um ponto e elevado quando superior ou igual a dois pontos. As *guidelines* internacionais recomendam que se pondere iniciar anticoagulante oral quando a pontuação final obtida no CHA₂DS₂-VASc é igual a um e que se inicie quando é igual ou superior a dois.(1)

Sabe-se atualmente que pacientes com FA não valvular com CHA₂DS₂-VASc igual ou superior a cinco pontos tem uma maior suscetibilidade não só à ocorrência de eventos trombóticos mas também de eventos hemorrágicos.(18)

1.4 Novos Anticoagulantes Orais (*Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* - NOACs)

Tradicionalmente, na prevenção do risco tromboembólico na FA, a varfarina, um antagonista da vitamina K, era o anticoagulante oral de eleição. Esta classe farmacológica tem uma farmacocinética de grande variabilidade interindividual, com numerosas interações medicamentosas e alimentares bem como uma estreita janela terapêutica o que justifica a necessidade de uma monitorização regular a longo prazo do seu efeito através do *International Normalized Ratio* (INR).(19) O seu início de ação não é imediato e são necessários alguns dias após a sua descontinuação para que o INR retorne o valor normal.

Na última década, surgiram os inibidores diretos do fator II ativado (trombina), como o dabigatran e os inibidores diretos do fator X ativado (Xa), o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano, também conhecidos como novos anticoagulantes orais ou anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs). Vários estudos têm vindo a concluir que os NOACs comparativamente à varfarina são uma alternativa terapêutica igualmente ou ainda mais eficazes na prevenção de eventos tromboembólicos.(20) Os inibidores diretos da trombina reduzem ainda a inflamação na placa aterosclerótica, desempenhando uma função sinérgica na prevenção de eventos tromboembólicos.(20) As suas principais indicações terapêuticas são prevenção e tratamento de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, profilaxia em cirurgias de próteses total do joelho ou da anca e ainda prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com fibrilação auricular não valvular. O rivaroxabano tem ainda papel na prevenção secundária de síndrome coronário agudo na dose de 2,5 mg duas vezes por dia.(21) Os NOACs são contraindicados em condições predisponentes a situações hemorrágicas como por exemplo doença hepática com coagulopatia mas também na hemorragia clinicamente significativa ou outras situações de hipersensibilidade.(21)

Considerando os riscos hemorrágicos associados à terapêutica anticoagulante oral, os NOACs têm demonstrado um melhor perfil de segurança, principalmente uma redução significativa do risco de hemorragia intracraniana por mecanismos ainda não muito bem esclarecidos.(20) Para além disso, dão resposta a algumas das dificuldades levantadas na utilização dos AVK pois têm menos interações farmacológicas e alimentares, uma maior janela terapêutica e por conseguinte efeitos anticoagulantes mais previsíveis, tornando desnecessária a monitorização laboratorial regular.(21) A sua utilização também é mais conveniente devido ao facto da sua farmacocinética e farmacodinâmica permitirem a administração de uma dose fixa, apenas com necessidade de ajuste à função renal ou hepática.(17) Contudo, a ausência de avaliação regular do efeito anticoagulante impede verificar se os níveis de fármaco se encontram dentro do limite terapêutico pretendido, exigindo portanto uma boa adesão terapêutica.(20) Esta classe farmacológica tem um encargo

económico mais significativo comparativamente à varfarina, facto que pode comprometer a adesão e levar alguns doentes a optar pelos clássicos antagonistas de vitamina K.(20) Um dos efeitos adversos mais relevantes dos NOACs comparativamente à varfarina são as hemorragias gastrointestinais, pelo que a prescrição a doentes com antecedentes pessoais ou fatores de risco para a mesma requiere uma particular atenção.(20) Até à aprovação das novas moléculas com efeito neutralizador dos NOACs, os AVKs tinham a vantagem da existência da vitamina K como antídoto para reversão do efeito anticoagulante. O idarucizumab demonstrou reverter de forma rápida, duradoura e segura o efeito do inibidor direto da trombina (22), pelo que, em 2015, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e um mês mais tarde pela *European Medicine Agency*, como antídoto para o dabigatran.(23) Por sua vez, o andexanet alfa demonstrou controlar com segurança eventos hemorrágicos agudos e reverter os efeitos anticoagulantes dos inibidores diretos do factor Xa, o apixabano e o rivaroxabano, contudo, o mesmo não se verificou para outros inibidores do factor Xa.(24) Este fármaco foi aprovado pela FDA em Maio de 2018 não sendo ainda utilizado à escala global.(23) O ciraparantag está numa fase precoce de estudo enquanto potencial antídoto universal.(23)

2 Materiais e Métodos

2.1 Desenho do estudo e participantes

Este é um estudo retrospectivo que envolve 120 pacientes com FA medicados com NOACs e 30 com varfarina que são acompanhados nas consultas de coagulação do serviço de Imunohemoterapia do CHUCB. No estudo são considerados no total 150 doentes, 30 doentes de cada um dos 5 anticoagulantes: apixabano, edoxabano, dabigatran, rivaroxabano e varfarina. Os doentes foram selecionados por ordem consecutiva das consultas desde o dia dez de outubro de 2018, tendo sido selecionados os primeiros 30 doentes de cada um dos fármacos.

2.2 Procedimentos

Os antecedentes pessoais e dados clínicos de relevância para o estudo foram obtidos através da consulta da informação constante no S Clínico®, quer codificada como diagnóstico quer descrita no processo clínico dos doentes. Alguns dos dados clínicos e os parâmetros bioquímicos foram recolhidos pela Dra. Patrícia Amantegui e pelo Dr. Jorge Martínez no âmbito do projeto “Score ABC em doentes com fibrilhação auricular em Portugal”. Estes dados foram-me cedidos com carácter anónimo.

Relativamente ao cálculo do ABC-Bleeding utilizou-se a idade e valores bioquímicos (hemoglobina, TnT-hs e GDF-15) que foram obtidos através do estudo desenvolvido pelos orientadores. A existência ou não de hemorragia prévia considerou não só os dados obtidos através deste mesmo estudo mas também o constante do processo clínico informatizado, prevalecendo a informação mais atualizada. O cálculo do score de ABC-Bleeding foi realizado com recurso à calculadora disponibilizada online pelo *Uppsala Clinical Research Center*.(6)

Tabela 1 Parâmetros integrantes do *score* ABC-Bleeding
ABC-Bleeding

Hemorragia prévia
Idade
TnT-hs
GDF 15
Hemoglobina

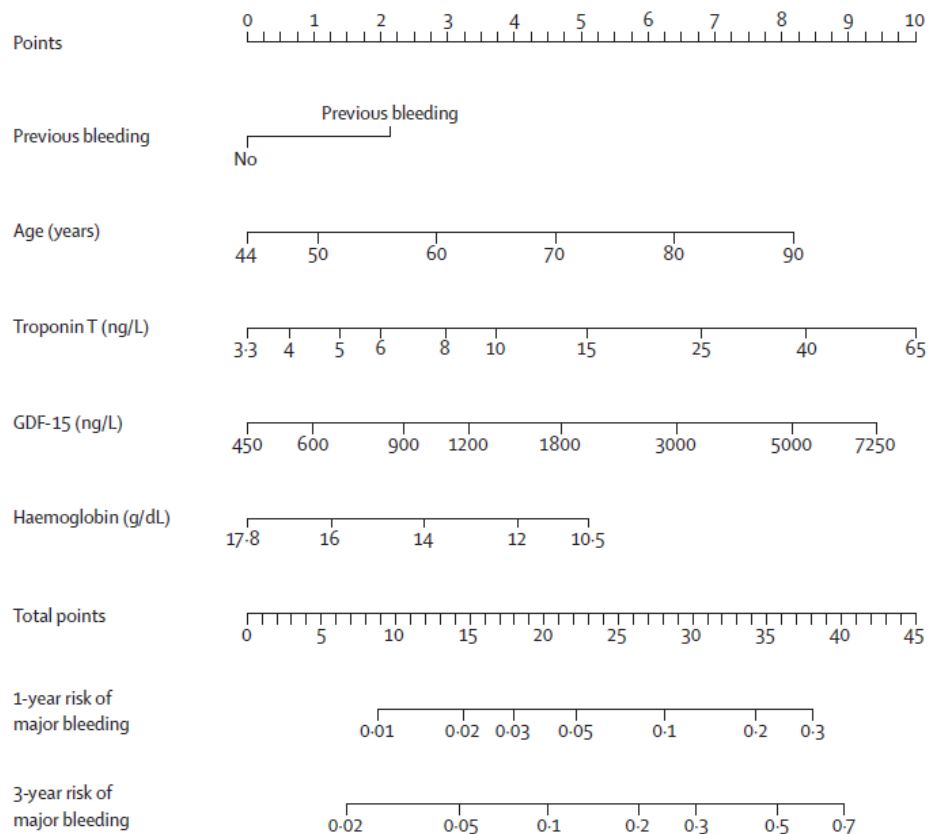


Figura 1 Nomograma apresentado por Hijazi et al para cálculo do ABC-Bleeding

No cálculo do HAS-BLED (2), foram obtidos através do estudo acima referido, os parâmetros bioquímicos relativos à função renal e hepática. A função renal considerou-se alterada quando a creatinina (Cr) sérica tinha valor superior a 2,26 mg/dl ou quando existiam antecedentes pessoais de diálise ou transplante renal. Por sua vez, a função hepática considerou-se alterada se existiam documentados antecedentes de cirrose ou valores de bilirrubina superiores ao dobro do normal com valores de AST (Aspartato Transaminase)/ALT (Alanina Transaminase)/Fosfatase Alcalina do triplo do normal. Utilizaram-se também os dados do estudo referentes à hipertensão descontrolada, utilização de antiplaquetários ou AINEs e aos hábitos etílicos, sendo que se considerava positivo o consumo superior a oito unidades semanais de álcool. Relativamente aos antecedentes pessoais de AVC considerou-se o constante no processo clínico informatizado e a classificação em INR lábil baseou-se na verificação de valores dentro dos limites terapêuticos em menos de 60% avaliações registadas. A classificação do risco hemorrágico tem em conta a percentagem desse mesmo risco por paciente-anos, desta forma, foram considerados de risco baixo os doentes com HAS-BLED 0-1 (1,1%), de risco intermédio os doentes com HAS-BLED 2 (1,9%) e por fim de risco elevado quando HAS-BLED ≥ 3 (4,9%).

Tabela 2 Cálculo do HAS-BLED

HAS-BLED	
Hipertensão descontrolada	1
Anormal função renal, diálise ou transplante renal	1 ou 2
Anormal função hepática	
História de AVC	1
História de hemorragia ou predisposição hemorrágica	1
INR lábil	1
Idade > 65 anos	1
Drogas (agentes antiplaquetários ou AINEs) ou álcool	1 ou 2
Pontuação máxima	9
Hipertensão descontrolada se tensão arterial sistólica > 160 mmHg; Anormal função renal se creatinina sérica ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$ ou > 2,26 mg/dl; Anormal função hepática se doença cirrótica ou bilirrubina > 2 vezes normal com AST/ALT/AP > 3 vezes normal; INR lábil se tempo dentro dos limites terapêuticos < 60%; Consumo de álcool se ≥ 8 unidades semanais.	

No cálculo do ORBIT (3), por sua vez, considerou-se positiva a diminuição da hemoglobina quando inferior a 13 g/dl no género masculino e inferior a 12 g/dl no género feminino ou de hematócrito quando inferior a 40% e 36% respetivamente. Considerou-se existir insuficiência renal quando a TFGe inferior a 60 mg/dl/1,73 m². A TFGe foi calculada através da *CKD-EPI creatinine equation* disponibilizada na plataforma online da *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. O peso dos doentes foi obtido através dos dados registados no Gota®, sendo que apenas estavam disponíveis os dados de 126 indivíduos. Por conseguinte, calculou-se a clearance de creatinina (ClCr) apenas desses 126 doentes utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault. A pontuação de ORBIT foi considerada de baixo risco quando compreendida entre 0 e 2, de risco intermédio quando igual a 3 ou de risco elevado quando igual ou superior a 4.

Tabela 3 Cálculo do ORBIT

ORBIT	
Idade ≥ 75 anos	1
Diminuição da hemoglobina, hematócrito ou história de anemia	2
História de hemorragia	2
Insuficiência renal	1
Tratamento com antiplaquetários ou AINEs	1
Pontuação máxima	7
Diminuição da hemoglobina se <13 mg/dl no género masculino ou <12 mg/dl no género feminino; Diminuição do hematócrito se <40% no género masculino e <36% no género feminino; Insuficiência renal se TFGe < 60 mg/dl/1,73 m ² ;	

Por fim, no CHA₂DS₂-VAsC (25), obtiveram-se através do S Clínico® antecedentes pessoais de insuficiência cardíaca, AIT, tromboembolismo (tromboembolismo pulmonar -TEP - ou trombose venosa profunda - TVP), hipertensão arterial (HTA) e diabetes mellitus (DM). Sempre que se encontram informações discordantes em diferentes registos prevaleceu a informação mais atualizada ou mais fidedigna sendo cada caso decidido individualmente. Considerou-se uma pontuação moderada/alta quando CHA₂DS₂-VAsC foi igual ou superior a 2 e baixa quando inferior a 2.

A recolha de componentes biológicos no estudo “Score ABC em doentes com fibrilação auricular em Portugal” foi obtida por punção venosa, a amostra colhida em tubos de soro que seguiram o procedimento de retração do coágulo vinte a trinta minutos e centrifugação posterior a 3500 rotações/minuto durante quinze minutos. O soro foi congelado e armazenado a -80°C até análise. Todas as amostras foram processadas no laboratório do CHUCB. As concentrações séricas de GDF-15 e de TnT-hs foram analisadas através do método de *sandwich* (estreptavidina e rutenium) por imuno-eletroquimioluminiscência (*Elecsys® Cobas e411, Roche Diagnostics*). Os limites de deteção de GDF-15 são 400-20.000 ng/l e de TnT-hs são de 3-10.000 ng/l. Duas das 150 amostras analisadas tinham quantidade insuficiente para serem analisadas pelo que apenas se têm valores séricos destes biomarcadores de 148 doentes. Os restantes parâmetros bioquímicos foram obtidos pelo método habitualmente praticado no laboratório do CHUCB. Todas as análises foram realizadas de acordo com as indicações do fabricante.

O intervalo de tempo considerado para reavaliar a ocorrência de hemorragia *major* foi de três meses. A existência ou não de hemorragia foi avaliada através de consulta de eventos hemorrágicos que estivessem registados no S Clínico® em episódio de urgências ou internamento. Considerou-se como hemorragia *major* a definição da *International Society of Thrombosis and Haemostasis* para doentes não cirúrgicos: (a) hemorragia fatal e/ou (b) hemorragia sintomática em qualquer local anatómico crítico (intracraniana, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intrarticular, pericárdica ou intramuscular com síndrome compartimental) e/ou (c) hemorragia causando queda no valor de hemoglobina ≥ 2 g/dl ou transfusão de ≥ 2 unidades de sangue total ou de unidades de concentrado eritrocitário (UCE).

2.3 Análise estatística

A análise estatística foi desenvolvida de forma a identificar a relação dos valores de GDF-15 séricos com os antecedentes pessoais e restantes valores bioquímicos da população bem como de forma a comparar as três escalas de risco hemorrágico, ABC-Bleeding, ORBIT e HAS-BLED.

Inicialmente procedeu-se a uma análise descritiva dos dados clínicos e laboratoriais em análise para melhor compreensão e caracterização da população considerada no estudo. Utilizou-se o teste de Qui-Quadrado de Pearson e o V de Kramer, segundo Rea et al, no sentido de avaliar o grau de associação de variáveis de interesse com o biomarcador GDF-15. Em estudos já realizados sobre o prognóstico na doença cardiovascular, os valores de *cut-off* mais frequentemente utilizados na estratificação em subgrupos consoante os valores de GDF-15 foram <1200 ng/l, correspondendo ao percentil 90 de indivíduos saudáveis (16), 1200-1800 ng/l, >1800 ng/l, pelo que se optou por utilizá-los neste trabalho.(26) Na comparação deste biomarcador com variáveis quantitativas realizou-se distribuição por quartis da população em análise.

Devido ao facto de apenas terem ocorrido hemorragias *major* numa percentagem pouco significativa da população em análise e no sentido de melhor compreender e identificar as características dos indivíduos com ocorrências, procedeu-se a uma análise descritiva.

No processamento dos dados utilizou-se o *software* SPSS 25®.

3 Resultados

No total foram incluídos no estudo 150 pacientes dos quais 81 (54,0%) eram do género masculino e 69 (46,0%) do género feminino. A idade média da população em análise foi de 75 anos, com desvio de 8,58 anos, idade mínima de 48 anos e máxima de 94 anos. A distribuição de géneros por cada um dos fármacos foi semelhante: dos doentes medicados com edoxabano, dabigatrano e varfarina 50% eram do género masculino e 50% do feminino, dos medicados com apixabano dois terços eram do género masculino e um terço eram do feminino e com rivaroxabano 53,3% eram do género masculino e 46,67% do género feminino.

Apresentam-se nas tabelas 4 e 5 a análise descritiva das variáveis qualitativas e quantitativas consideradas no estudo. As variáveis qualitativas são apresentadas em número absoluto e percentagem e as variáveis quantitativas são apresentadas com uma caracterização da média, desvio padrão, quartis, valor mínimo e valor máximo.

Tabela 4 Análise descritiva das variáveis qualitativas

	Variáveis	n(%)	
Género	Feminino	69 (46,0)	
	Masculino	81 (54,0)	
Antecedentes pessoais	Hemorragia	15(10,0)	
	AVC	31 (20,7)	
	DM	49 (32,7)	
	EAM	17 (11,3)	
	HTA	124 (82,7)	
	IC	58 (38,7)	
	TEP	3 (2,0)	
	TVP	2 (1,3)	
	Hipertensão arterial descontrolada		15 (10,0)
	Hábitos etílicos (consumos superiores a 8 unidades semanais)		53 (35,3)
Utilização de antiplaquetários ou AINEs		22 (14,7)	

Tabela 5 Análise descritiva das variáveis quantitativas

Variáveis	Média±Desvio padrão	Quartis			Mínimo	Máximo
		25%	50%	75%		
Idade	75,32±8,58	70,00	77,00	81,25	48,00	94,00
Hemoglobina	13,77±1,62	12,70	13,70	14,80	7,30	18,00
Hematócrito	41,05±4,55	38,00	40,70	43,93	22,50	53,10
Cr	1,07±0,26	0,86	1,05	1,23	0,63	1,92
ClCr	61,12±22,16	44,29	56,17	76,23	24,91	126,57
TFGe	63,55±16,84	50,00	64,00	77,50	28,00	99,00
TnT-hs	15,17±10,06	9,00	12,00	19,00	4,00	64,00
GDF-15	2111,68±1614,11	1098,25	1615,00	2609,50	525,60	10426,00
ABC-Bleeding	2,63±1,76	1,46	2,21	3,38	0,52	12,16

Idade - anos; Hemoglobina - g/dl; TFGe - mg/dl/1,73 m²; TnT-hs e GDF-15 - ng/l; ABC-Bleeding - % risco de hemorragia em um ano

Destaca-se a elevada prevalência de comorbidades na amostra nomeadamente de HTA (124 doentes (82,7%)), insuficiência cardíaca (58 doentes (38,7%)) e ainda diabetes mellitus (49 doentes (32,7%)). Relativamente à função renal, 59 (39,3%) doentes têm TFGe inferior a 60 mg/dl/1,73 m², sendo que um desses indivíduos (0,67%) apresentou valor inferior a 30 mg/dl/1,73 m². Dos restantes, 85 (56,4%) apresentam uma TFGe compreendida entre os 60 e os 89 mg/dl/1,73 m² com apenas 6 (4%) com uma taxa superior a 90 mg/dl/1,73 m². Analisando a tabela 5 consegue ainda concluir-se que o valor médio de GDF-15 é de 2111,68 ng/l com desvio de 1614,11 e com valor mínimo de 525,6 ng/l e máximo de 10426 ng/l. Subdividindo os doentes nas faixas supracitadas de acordo com os valores de GDF-15, sabe-se que 50 (33,8%) têm valores inferiores a 1200 ng/l, 37 (25%) têm valores compreendidos entre 1200 e 1800 ng/l e por fim, que 61 (41,2%) têm valores superiores a 1800 ng/l.

A probabilidade de evento hemorrágico prevista pela escala de risco hemorrágico ABC-Bleeding é em média de 2,63%, sendo que o risco máximo calculado é de 12,16% e o mínimo 0,52%. Estes valores são bastante semelhantes aos encontrados em populações incluídas em estudos similares, onde a mediana de ABC-Bleeding foi de 2,5-3% risco anual.(8) Apresentam-se sob o formato de gráficos de barra a frequência de valores obtidos em cada um dos scores calculados (figuras 2 a 4). A média dos valores de HAS-BLED neste estudo é de 1,96, de ORBIT é 1,73 e CHA₂DS₂-VASc é de 4,16. Pode-se observar que o HAS-BLED evidencia que 36% das pessoas têm risco hemorrágico baixo, 38% risco moderado e 26% elevado, com uma probabilidade de hemorragia *major* respetivamente de 1,1%, 1,9% e 4,9% por ano. Por sua vez, na população em análise através do *score* ORBIT 73.33% têm risco baixo, 12.67% risco intermédio e 14,01% têm pontuação igual ou superior a quatro, ou seja, risco elevado. Da pontuação obtida no CHA₂DS₂-VASc, 94% dos pacientes enquadram-se na classificação de risco moderado/alto, sendo que a mais prevalente na população em análise foi de três pontos.

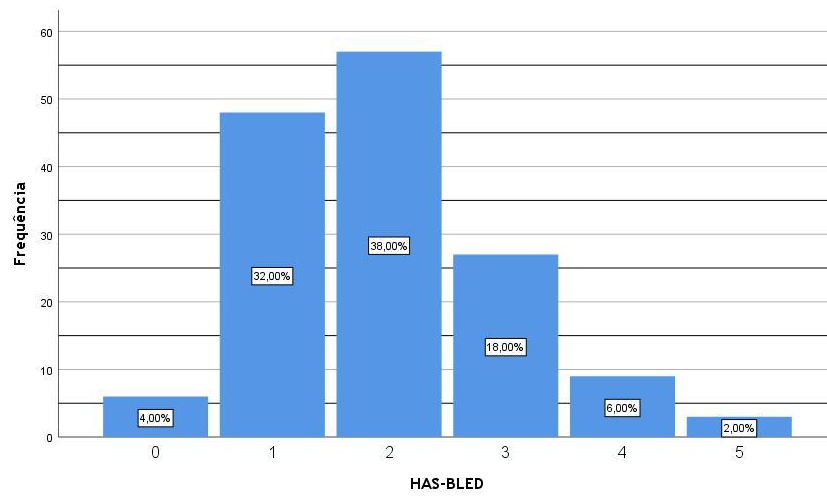


Figura 2 Frequência de resultados HAS-BLED

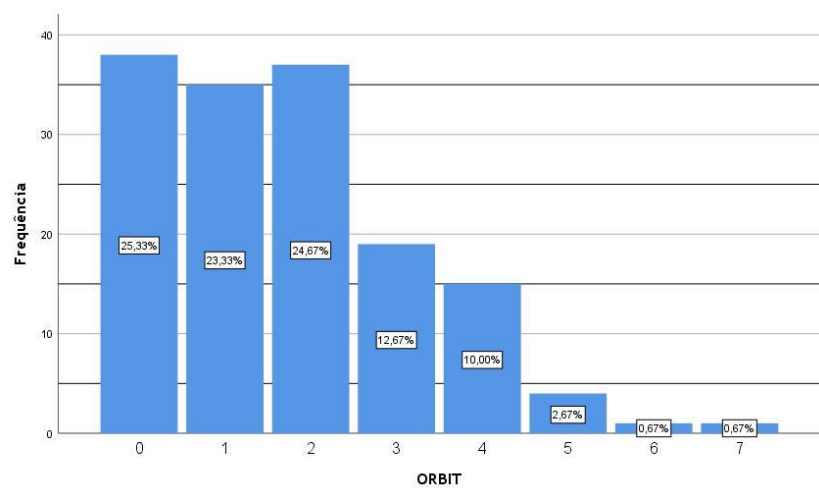


Figura 3 Frequência de resultados ORBIT

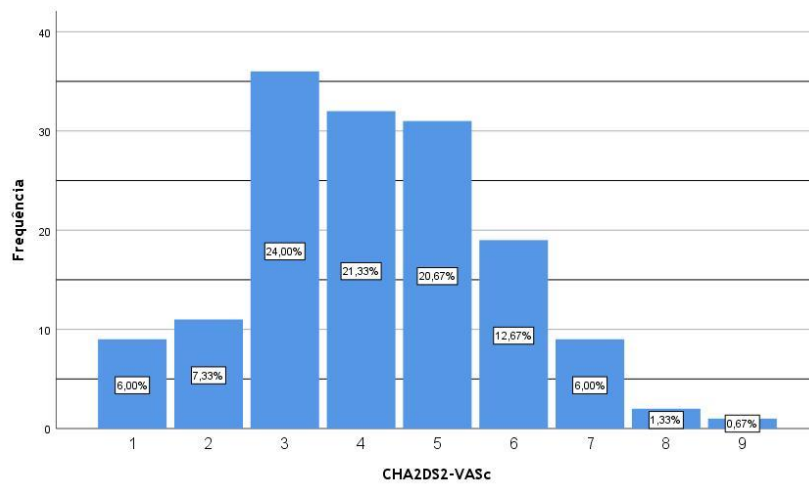


Figura 4 Frequência de resultados CHA2DS2-VASc

Apresenta-se de seguida a relação entre o GDF-15, utilizando a estratificação acima referida (<1200 ng/l, 1200-1800 ng/l e >1800 ng/l), com outras variáveis de interesse através do teste de Qui-Quadrado de Pearson.

Na tabela 6 comparam-se os valores de GDF-15 obtidos com os quartis da idade em anos da população em análise. Verifica-se que existe uma relação entre a idade e este biomarcador ($p < 0,05$) e uma associação moderada ($V = 0,336$). Consegue-se observar que dois terços dos doentes acima dos 81,25 anos tem valores superiores a 1800 ng/l enquanto a vasta maioria (62,5%) dos doentes de idade inferior a 70 anos têm valores inferiores a 1200 ng/l. Através da análise desta mesma tabela, conclui-se também que existe uma relação significativa entre os valores de GDF-15 e insuficiência cardíaca ($p < 0,05$). Verifica-se ainda que o grau de associação entre as mesmas é moderado ($V = 0,291$). Neste caso, consegue-se observar que a maioria (58,6%) dos pacientes com insuficiência cardíaca têm valores superiores a 1800 ng/l, o contrário se verifica com os pacientes sem insuficiência cardíaca em que 42,2% têm valores inferiores a 1200 ng/l. Esta relação também se verifica nos doentes com diabetes mellitus ($p < 0,05$), com uma associação moderada ($V = 0,212$).

Tabela 6 Relação entre os valores de GDF-15 (ng/l) com a idade e antecedentes pessoais de insuficiência cardíaca e diabetes mellitus

		Valores de GDF-15			p-value	V de Cramer
		<1200	1200-1800	>1800		
Idade	>81,25	0 (0%)	12 (33,3%)	24 (66,7%)	<0,001	0,336
	77-81,25	15 (38,5%)	7 (17,9%)	17 (43,6%)		
	70-76	15 (36,6%)	13 (31,7%)	13 (31,7%)		
	<70	20 (62,5%)	5 (15,6%)	7 (21,9%)		
IC	Sim	12 (20,7%)	12 (20,7%)	34 (58,6%)	0,002	0,291
	Não	38 (42,2%)	25 (27,8%)	27 (30%)		
DM	Sim	12 (25%)	9 (18,8%)	27 (56,3%)	0,037	0,212
	Não	38 (38%)	28 (28%)	34 (34%)		

Nesta população não se verifica relação entre os valores de GDF-15 e género ou função hepática bem como com antecedentes pessoais de AVC, EAM e HTA. Para além disso, através da análise da tabela 7 verifica-se que não existe uma associação significativa entre os valores de GDF-15 e anticoagulante utilizado por cada doente ($p>0,05$). Não obstante, pode observar-se que 58,62% dos doentes medicados com dabigatranos têm valores de GDF-15 superiores a 1800 ng/l.

Tabela 7 Relação entre os valores de GDF-15 (ng/l) com anticoagulante utilizado

		Valores de GDF-15			p-value	V de Cramer
		<1200	1200-1800	>1800		
Anticoagulante	Apixabano	9 (30%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)	0,61	0,15
	Edoxabano	11 (36,7%)	9 (30%)	10 (33,3%)		
	Dabigatranos	7 (24,1%)	5 (17,2%)	17 (58,6%)		
	Rivaroxabano	12 (40%)	7 (23,3%)	11 (36,7%)		
	Varfarina	11 (37,9%)	6 (20,7%)	12 (41,4%)		

Os valores desta citocina são ainda comparados com os quartis para esta população de outros parâmetros laboratoriais, nomeadamente parâmetros de função renal (ClCr e TFGe), TnT-hs e hemoglobina. Conforme se evidencia na tabela 8, existe uma relação ($p<0,05$) e associação moderada ($V=0,285$ e $V=0,382$) entre os valores de GDF-15 e clearance de creatinina e TFGe, respetivamente. De forma semelhante, os valores de TnT-hs apresentam relação com os de GDF-15 ($p<0,05$) e uma associação relativamente forte ($V=0,431$). Sabe-se também que dos 83 doentes (56,08%) que apresentam valores de TFGe compreendidos entre os 60 e os 89 mg/dl/1,73 m², 39 (46,98%) têm GDF-15 inferior a 1200 ng/l. Contudo, 5 (83,3%) dos doentes que têm TFGe superior a 90 mg/dl/1,73 m² têm GDF-15 inferior a 1200 ng/l e 38 (64,4%) dos que têm valores inferiores a 60 mg/dl/1,73 m² têm GDF-15 superior a 1800 ng/l.

Acresce ainda uma relação com os valores de hemoglobina ($p < 0,05$), de associação moderada ($V = 0,214$). 0

Tabela 8 Relação entre os valores de GDF-15 (ng/l) com Clearance de Creatinina (mg/dl/1,73 m²), TFG_e, TnT-hs (ng/l) e Hemoglobina (g/dl).

		Valores de GDF-15			<i>p-value</i>	V de Cramer
		<1200	1200-1800	>1800		
ClCr	> 76,23	17 (56,7%)	7 (23,3%)	6 (20%)	0,002	0,285
	56,18 - 76,23	10 (32,3%)	10 (32,3%)	11 (35,5%)		
	44,29-56,17	8 (25%)	6 (18,8%)	18 (56,3%)		
	< 44,29	3 (9,7%)	10 (32,3%)	18 (58,1%)		
TFG _e	>77,50	22 (61,1%)	8 (22,2%)	6 (16,7%)	<0,001	0,382
	64,00-77,50	19 (48,7%)	10 (25,6%)	10 (25,6%)		
	50,00-63,99	8 (21,6%)	12 (32,4%)	17 (45,9%)		
	<50,00	1 (2,8%)	7 (19,4%)	28 (77,8%)		
TnT-hs	<9,00	27 (77,1%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)	<0,001	0,431
	9,00-11,90	11 (32,4%)	11 (32,4%)	12 (35,3%)		
	12,00-19,00	10 (20,4%)	17 (34,7%)	22 (44,9%)		
	>19,00	2 (6,7%)	4 (13,3%)	24 (80%)		
Hemoglobina	>14,80	17 (47,2%)	10 (27,8%)	9 (25%)	0,035	0,214
	13,70-14,80	15 (36,6%)	11 (26,8%)	15 (36,6%)		
	12,70-13,60	11 (28,2%)	12 (30,8%)	16 (41%)		
	<12,70	7 (21,9%)	4 (12,5%)	21 (65,6%)		

Na tabela 9 pode-se verificar as relações entre o risco calculado no score ABC-Bleeding com as restantes escalas de risco hemorrágico (HAS-BLED e ORBIT) e trombótico (CHA₂DS₂-VASc). Verifica-se em todas uma relação entre o risco alto no ABC-Bleeding com todos os riscos mais elevados de cada uma das escalas em análise ($p < 0,05$). Entre este e os dois scores de risco hemorrágico a associação é moderada ($V = 0,216$ e $V = 0,294$) e mais significativa com o ORBIT. Relativamente ao CHA₂DS₂-VASc subdividindo a pontuação no habitual risco reduzido ou elevado verifica-se uma associação moderada ($V = 0,301$), no entanto, atendendo às características da população considerada neste estudo e subdividindo de acordo com os quartis, verifica-se que a associação é relativamente forte ($V = 0,472$).

Tabela 9 Relação entre o risco calculado no ABC-Bleeding com o risco hemorrágico calculado através do HAS-BLED e do ORBIT e com o risco trombótico calculado através do CHA₂DS₂-VASc

		ABC-Bleeding		p-value	V de Cramer
		Baixo-Médio	Alto		
HAS-BLED	Risco baixo	22 (40,7%)	32 (59,3%)	0,032	0,216
	Risco intermédio	30 (52,6%)	27 (47,4%)		
	Risco alto	10 (25,6%)	29 (74,4%)		
ORBIT	Risco baixo	55 (50%)	55 (50%)	0,001	0,294
	Risco intermédio	4 (21,1%)	15 (78,9%)		
	Risco alto	3 (14,3%)	18 (85,7%)		
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Risco baixo	9 (100%)	0 (0%)	<0,001	0,301
	Risco alto	53 (37,6%)	88 (62,4%)		
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0-3	40 (71,4%)	16 (28,6%)	<0,001	0,472
	4	8 (25%)	24 (75%)		
	≥5	14 (22,6%)	48 (77,4%)		

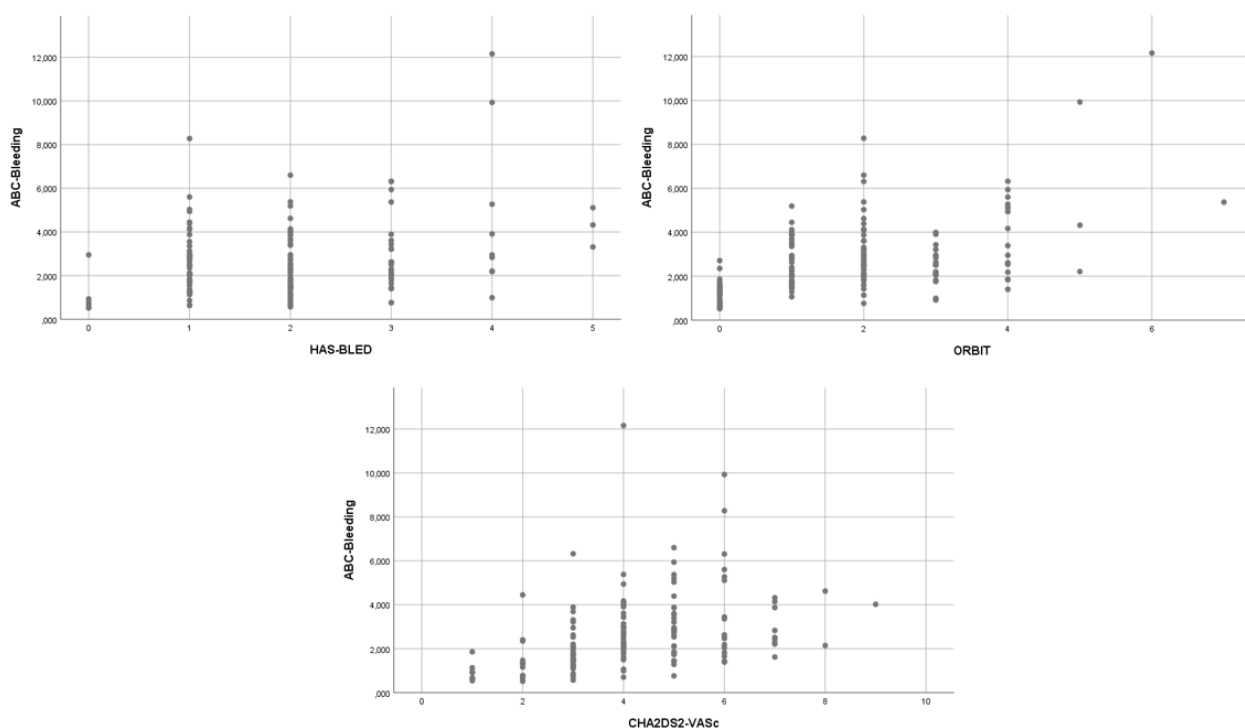


Figura 5 Gráficos de dispersão: relação entre ABC-Bleeding, HAS-BLED, ORBIT e CHA₂DS₂-VASc

Decorridos três meses do contacto inicial, foi avaliada a ocorrência de eventos hemorrágicos verificando-se registos dos mesmos através do S Clínico®. Do total dos 150 doentes em estudo apenas dois pacientes tiveram eventos hemorrágicos passíveis de serem classificados como hemorragia *major*. O primeiro paciente cumpria critérios de hemorragia *major* por queda do valor de hemoglobina ≥ 2 g/dl, neste caso em particular devido a

hemorragia do trato gastro-intestinal (TGI). Estava medicado com dabigatrano e tinha um risco de hemorragia a um ano calculado através do ABC-Bleeding de 2,83%, pontuação de HAS-BLED de 1, ORBIT de 1 e CHA₂DS₂-VASc de 5 e um valor de GDF-15 de 1824 ng/L. O segundo indivíduo também cumpria critérios de hemorragia *major* por queda do valor de hemoglobina ≥ 2 mg/dl e à semelhança do anterior encontrava-se medicado com dabigatrano contudo, esta diminuição do valor de hemoglobina não teve uma causa identificada. O risco calculado de ABC-Bleeding era de 6,32% e nas escalas de risco hemorrágico obteve pontuação no HAS-BLED de 3, ORBIT de 4 e CHA₂DS₂-VASc de 3, por fim, o valor de GDF-15 era de 3253 ng/l. Em ambos os indivíduos o risco calculado através de ABC-Bleeding foi superior a 2% (risco elevado) e superior à média, sendo que num deles foi seis vezes superior ao desvio padrão da população em análise. Por sua vez, os valores de GDF-15 foram bastante díspares entre eles, enquanto num foi duas vezes superior ao desvio padrão, no outro o seu valor foi inferior à média, apesar de superior ao quartil 50. No entanto, em ambos os doentes os valores séricos de GDF-15 foram superiores ao *cut-off* de 1800 ng/l. Destaca-se o facto do doente que teve hemorragia de causa não identificada ter pontuação correspondente a risco elevado nas diferentes escalas de risco hemorrágico.

Tabela 10 Características dos doentes com hemorragia *major*

Doente	ABC-Bleeding	HAS-BLED	ORBIT	CHA ₂ DS ₂ -VASc	GDF-15	Anticoagulante
1	2,83	1	1	5	1824,00	Dabigatrano
2	6,32	3	4	3	3253,00	Dabigatrano

Para além destes dois pacientes, identificaram-se outros cinco indivíduos que, não obstante terem eventos hemorrágicos registados, não cumpriram critérios de hemorragia *major*. Na tabela 11 estão descritas as pontuações obtidas nas escalas de risco hemorrágico calculadas, o valor sérico de GDF-15 e ainda o anticoagulante com que estavam medicados. Destaca-se que destes cinco pacientes, só um não tinha risco elevado calculado pelo ABC-Bleeding (<2%) e que só dois tiveram um risco calculado pelo ABC-Bleeding superior à média. Dos 5 doentes considerados, apenas dois indivíduos tiveram valores de GDF-15 inferiores ao *cut-off* de 1200 ng/l e que num deles (doente identificado com o n^o4) o evento hemorrágico esteve associado a ocorrência cirúrgica (prótese total do joelho).

Conforme se pode constatar na tabela 11, todos eles tiveram HAS-BLED superior à média (1,96) e só um indivíduo não teve ORBIT superior à média (1,73). Relativamente ao CHA₂DS₂-VASc, só dois indivíduos têm valor superior à média (4,16). Todos os doentes tiveram um risco calculado através do HAS-BLED médio ou elevado, através do ORBIT 2 tiveram risco moderado e 1 risco elevado e através do CHA₂DS₂-VASc todos têm risco moderado/alto.

Tabela 11 Características dos doentes com hemorragias identificadas mas sem critérios de hemorragia *major*

Doente	ABC-Bleeding	HAS-BLED	ORBIT	CHA ₂ DS ₂ -VASc	GDF-15	Anticoagulante
1	2,95	4	3	3	1844,00	Dabigatrano
2	1,47	2	0	3	769,50	Varfarina
3	4,09	2	2	4	2713,00	Apixabano
4	2,54	2	4	5	1096,00	Apixabano
5	2,51	3	3	7	1588,00	Apixabano

4 Discussão

O risco hemorrágico é um processo dinâmico, e a sua monitorização requiere a existência de escalas que tenham em consideração parâmetros variáveis. O trabalho desenvolvido na pesquisa de novas escalas de risco hemorrágico vem sempre no sentido de permitir tomar decisões clínicas bem fundamentadas que permitam maximizar o benefício ao doente sem aumentar os riscos, elucidar condições e redefinir tratamentos ou profilaxias anti trombóticas.

Analisando as características da população considerada neste estudo verifica-se que a distribuição por género é bastante equitativa, inclusive na subdivisão por cada um dos fármacos. A população em amostra consiste numa seleção dos trinta primeiros doentes medicados com cada um dos cinco fármacos considerados por ordem temporal de consulta realizada, pelo que poderão não ser representativas da população total hipocoagulada por FA e acompanhada no CHUCB.

Destaca-se a existência de vários fatores de risco cardiovasculares e comorbilidades na população em análise, inclusive alguns de prevalência bastante superior à estimada para a população portuguesa. Realça-se a prevalência de HTA na amostra que perfaz o total de 124 doentes (82,7%) bastante elevada comparativamente à população portuguesa, entre os 25 e os 74 anos, cuja prevalência em 2015 era de 36%.⁽²²⁾ Existe também discrepância na prevalência da IC, pois na população em análise 58 doentes (38,7%) sofrem desta condição, sendo que o esperado para Portugal seria de 4,4% na população adulta e 16% em indivíduos de idade superior a 80 anos. De forma semelhante, a percentagem de população portuguesa diagnosticada com diabetes mellitus foi estimada em 9,9% entre 25 e os 74 anos, em 2015, valor bastante inferior à prevalência de 32,7% da população aqui considerada.⁽²³⁾ Contudo, espera-se à partida que a amostra em análise tenha mais comorbilidades do que a população portuguesa pelo que se compara também com a população do ARISTOTLE e do RE-LY que englobam uma amostra que se espera ter características semelhantes.⁽⁶⁾ Apresenta-se na tabela 12 a comparação das características das amostras referidas, podendo-se constatar as semelhanças entre as populações. A prevalência de HTA na amostra de ARISTOTLE é de 87% e no RE-LY de 79% e a prevalência de IC no ARISTOTLE é de 31% e no RE-LY de 29% ambas bastantes semelhantes às obtidas no estudo. Sabe-se também que na população de ARISTOTLE a prevalência de DM é de 25% e na RE-LY de 22% ambas inferiores às encontradas nesta amostra.

Tabela 12 Comparação das características qualitativas da população em estudo com a amostra considerada no estudo ARISTOTLE e RE-LY

Variáveis	Presente estudo (%)	ARISTOTLE (%)	RE-LY (%)	
Género	Feminino	46,0	36,0	36,0
	Masculino	54,0	64,0	64,0
Antecedentes pessoais	Hemorragia	10,0	16,0	13,0
	AVC	20,7	19,0	19,0
	DM	32,7	25,0	22,0
	EAM	11,3	13,0	17,0
	HTA	82,7	87,0	79,0
	IC	38,7	31,0	29,0

O ABC-Bleeding é um *score* recente e apresentou resultados bastante promissores, contudo, a sua aplicação numa população “real” ainda foi pouco explorada. Os valores obtidos no cálculo de risco hemorrágico nomeadamente a média de ABC-Bleeding e de HAS-BLED são semelhante às obtidas em estudos na mesma área com uma amostra populacional de características similares à considerada. Nesses estudos a mediana do ABC-Bleeding é em de 2,5-3% de risco anual (8) e dos valores de HAS-BLED de 2 (8), nesta população em amostra a média de ABC-Bleeding é de 2,63% e de HAS-BLED é de 1,96. Esta semelhança também se verifica na distribuição dos doentes em *cut-offs* de GDF-15.(16) Os valores de GDF-15 estão intimamente relacionados com outras variáveis da população nomeadamente idade e género pelo que é difícil extrapolar relações com valores obtidos noutras populações distintas. Não obstante, podem-se verificar valores de ordem de grandeza aproximados em estudos realizados em doentes hipocoagulados e com FA. No estudo ARISTOTLE a mediana de GDF-15 é de 1383 ng/l e o intervalo interquartil é de 977 a 2052 ng/l, num artigo mais recente com uma amostra também com elevadas comorbilidades, a mediana de GDF-15 é superior, de 1661 ng/l e intervalo interquartil de 1179-2427 ng/l.(9) Neste estudo a média é de 2111,68 ng/l e intervalo interquartil de 1098,25 a 2609,5 ng/l.

O papel dos biomarcadores na avaliação dos riscos hemorrágicos e trombóticos ainda é discutido em variados artigos, pois apesar de permitirem aprimorar as escalas constituem um entrave à sua aplicação na prática clínica ao tornarem mais complexa a sua utilização. O GDF-15 surge como uma citocina particularmente interessante numa multiplicidade de áreas e nesta não é exceção. Estabelecer a sua relação com determinados fatores de risco e traçar conclusões sobre a sua capacidade de previsão não só de eventos hemorrágicos mas também do desenvolvimento de outras patologias como insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou até mesmo processos tumorais, tem aberto portas à sua utilização como biomarcador. O estabelecimento de concentrações de referência desta citocina poderá permitir correlacionar os seus valores séricos com resposta a tratamento possibilitando otimizar a terapêutica dos doentes hipocoagulados.(10) Relativamente à correlação dos valores de GDF-15 com as

restantes variáveis, mostraram globalmente ser concordantes com estudos já realizados. Considerando as variáveis demográficas, a idade e o sexo, já haviam sido relacionadas com valores elevados de GDF-15. Contudo, apesar de se terem obtido resultados semelhantes no que à idade diz respeito (7), tal não se verificou com o género, sobre o qual não foi possível definir alguma associação neste estudo. A associação de valores elevados de GDF-15 e diabetes mellitus, aqui apresentada, já é conhecida e o GDF-15 tem inclusive sido descrito como potencial biomarcador para identificar doentes em risco de desenvolver esta patologia.(14) Constata-se também uma associação importante do aumento dos níveis desta citocina com uma função renal diminuída, quer através da clearance de creatinina, quer através da TFGe. Também esta relação está concordante com resultados de estudos anteriores, (7) sendo mesmo considerado um papel preditor do desenvolvimento de lesão renal após procedimentos cardiovasculares.(15) Por fim, este biomarcador já havia sido descrito como preditor do desenvolvimento de insuficiência cardíaca e disfunção ventricular e também nesta análise se verifica uma associação com estas variáveis. (14) Verifica-se também uma relação entre os valores de GDF-15 e a TnT-hs e, apesar de ainda não ter sido descrita, já se tinha constatado uma relação do primeiro biomarcador com a TnI-hs.(7) Neste estudo não é possível estabelecer relação entre este biomarcador e antecedentes pessoais de AVC, EAM e HTA. Em suma, reafirma-se o potencial papel do GDF-15 enquanto biomarcador de variadas condições clínicas.

Conforme seria expectável verifica-se uma correlação entre o score ABC-Bleeding e ambas as escalas de risco hemorrágico, sendo possível também constatar uma maior associação com o ORBIT. Tal relação poder-se-á verificar devido às variáveis em comum incluídas em ambas as escalas, ou seja, o primeiro engloba hemorragia prévia, idade, valor de hemoglobina, GDF-15 e TnT-hs enquanto o segundo no seu cálculo tem em conta também hemorragia prévia, idade igual ou superior a 75 anos, e insuficiência renal, sabendo nós que esta tem também relação com o biomarcador GDF-15. Para além disso, observa-se ainda uma associação moderada a relativamente forte com os valores de CHA₂DS₂-VASc, algo que pode evidenciar a sobreposição de fatores de risco hemorrágico e de risco trombótico, bem como o facto do score de risco trombótico englobar nos seus parâmetros variáveis que estão em estreita relação com o valor sérico de GDF-15.

Devido a restrições temporais apenas foi possível uma análise a curto prazo da efetividade destas escalas, propõe-se que para uma avaliação mais fidedigna do seu desempenho se realize um *follow-up* mais prolongado. Igualmente derivada desta limitação temporal, a incidência de hemorragias *major* na população em análise não foi suficiente para se traçarem conclusões a que este estudo de propunha, nomeadamente a qualidade do desempenho de cada uma das escalas consideradas. Desta forma, devido a apenas dois pacientes terem sofrido eventos hemorrágicos que cumprissem critérios de hemorragia *major*, não foi possível estabelecer relações entre as pontuações obtidas nas diferentes escalas

aplicadas e a ocorrência ou não de hemorragia *major*. Relativamente à ocorrência de eventos hemorrágicos, verificou-se que só um dos doentes, dos cinco que tiveram hemorragia *minor*, estava medicado com varfarina, algo que não seria expectável dado reconhecer-se que o seu perfil de segurança é inferior comparativamente aos NOACs. É interessante ainda verificar que, em ambos os pacientes que cumpriram critérios de hemorragia *major*, nas análises sanguíneas realizadas à data da identificação do evento, identificava-se função renal significativamente alterada com valores de creatinina e ureia elevados. Esta alteração poderá ter tido repercussão nas concentrações sanguíneas do anticoagulante e portanto justificar a ocorrência de evento hemorrágico. Foi possível também verificar que todos os doentes com hemorragia *minor* tiveram uma pontuação de HAS-BLED superior à média. Contudo, as limitações do estudo acima referidas também não permitem traçar conclusões sobre estes factos.

A avaliação do risco hemorrágico e risco trombótico, bem como a decisão de iniciar fármacos anticoagulantes é um ótimo exemplo da balança da Medicina dos princípios da beneficência e do *primum non nocere*. A evolução científica e tecnológica tem permitido à Medicina desenvolver cada vez mais os seus recursos, sempre com o intuito de oferecer os melhores cuidados a quem os procura, contudo ainda existe um longo caminho a percorrer...

Bibliografía

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Vol. 31, *European Heart Journal*. 2010. p. 2369-429.
2. 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(5):1093-100.
3. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: A simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64.
4. Esteve-Pastor MA, García-Fernández A, Macías M, Sogorb F, Valdés M, Roldán V, et al. Is the ORBIT Bleeding Risk Score Superior to the HAS-BLED Score in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients? *Circ J*. 2016;80(10):2102-8.
5. Lip GYH, Valdés M, Rivera-Caravaca JM, Vicente V, Esteve-Pastor MA, Marín F, et al. Importance of time in therapeutic range on bleeding risk prediction using clinical risk scores in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-9.
6. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016 May 21;387(10035):2302-11.
7. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE). *Circulation*. 2014;130(21):1847-58.
8. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Vicente V, Valdés M, Marín F, et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and abc-bleeding risk scores: The murcia atrial fibrillation project. *Thromb Haemost*. 2017;117(10):1848-58.
9. Lanz HJ, Morrow DA, Berg DD, Nordio F, Antman EM, Giugliano RP, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-71.

10. Corre J, Hébraud B, Bourin P. Concise Review: Growth Differentiation Factor 15 in Pathology: A Clinical Role? *Stem Cells Transl Med.* 2013;2(12):946-52.
11. Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: Results from the PLATO study. *Eur Heart J.* 2016;37(16):1325-33.
12. Rossaint J, Vestweber D, Zarbock A. GDF-15 prevents platelet integrin activation and thrombus formation. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):335-44.
13. Eggers KM, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Siegbahn A, Venge P, et al. Prediction in Patients Stabilized After an Episode of Non - ST-Segment - Elevation Acute Coronary Syndrome. 2010;
14. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases : A Translational Prospective. 2015;2015.
15. Guenancia C, Kahli A, Laurent G, Hachet O, Malapert G, Grosjean S, et al. Pre-operative growth differentiation factor 15 as a novel biomarker of acute kidney injury after cardiac bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2015;197(2015):66-71.
16. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, et al. Growth-differentiation factor 15 and risk of major bleeding in atrial fibrillation: Insights from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Am Heart J.* 2017;190:94-103.
17. Gomes E, Campos R, Morais R, Fernandes M. Estudo FATA: Prevalência de fibrilhação auricular e terapêutica antitrombótica nos cuidados de saúde primários de um concelho do norte de Portugal. *Acta Med Port.* 2015;28(1):35-43.
18. Lee K-T, Chang S-H, Yeh Y-H, Tu H-T, Chan Y-H, Kuo C-T, et al. The CHA2DS2-VASc Score Predicts Major Bleeding in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients Who Take Oral Anticoagulants. *J Clin Med.* 2018;7(10):338.
19. Pan K, Singer DE, Ovbiagele B, Wu Y, Ahmed MA, Lee M. Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e005835.
20. Luiza Campos Fernandes A, Marta de Souza Andrade A, Margarida Sampaio Cruz C, Nunes de Oliveira E. Novos anticoagulantes orais (NOACs) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilhação atrial. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2015;13(2):98-106.

21. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:967-77.
22. Pollack C V., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1707278.
23. Crowther M, Cuker A. How can we reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants? 2019;3-11.
24. Heo YA. Andexanet alfa in the treatment of acute major bleeding related to apixaban and rivaroxaban : a profile of its use in the USA. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34(11):507-12.
25. van Doorn S, Debray TPA, Kaasenbrood F, Hoes AW, Rutten FH, Moons KGM, et al. Predictive performance of the CHA2DS2-VASc rule in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1065-77.
26. Zhang S, Dai D, Wang X, Zhu H, Jin H, Zhao R, et al. Growth differentiation factor - 15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome : a meta-analysis. 2016;1-7.