



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

AVALIAÇÃO DO RISCO HEMORRÁGICO DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL

DISSERTAÇÃO DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

NÍDIA MOREIRA

COVILHÃ, JUNHO DE 2009



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Trabalho de Investigação de Mestrado Integrado em Medicina, pela Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade da Beira Interior, apresentado para obtenção do grau de Mestre.

Orientação:

Doutor Vítor Branco

Médico especialista em Medicina Interna

Assistente Hospitalar do Centro Hospitalar da Cova da Beira

Professor associado da Faculdade de Ciências da Saúde



DECLARAÇÃO:

Eu, Nídia Maria Pinto Moreira, declaro por minha honra que este trabalho de investigação denominado “Avaliação do Risco Hemorrágico da Anticoagulação Oral” é resultado da minha investigação pessoal e independente, que todo o seu conteúdo é original e resultado de uma pesquisa bibliográfica cujas fontes se encontram devidamente mencionadas no texto e na bibliografia.

Declaro ainda que este trabalho de investigação não foi aceite em qualquer outra instituição para obtenção de qualquer grau, nem está a ser apresentada para aquisição de outro grau para além daquele a que se destina, o grau de Mestre em Medicina.

O candidato,

Covilhã, Junho de 2009



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DECLARAÇÃO:

Eu, _____ declaro por minha honra que, tanto quanto me foi possível verificar, esta tese é o resultado da investigação pessoal e independente do candidato que está apto para defender o seu trabalho de investigação em provas públicas.

O orientador,

Covilhã, Junho de 2009

*“Se não posso realizar grandes coisas, posso pelo menos fazer pequenas coisas com
grandeza”*

Clarck

AGRADECIMENTOS

O percurso académico é uma lição de vida que não se descobre, não se ultrapassa nem se vive com a mesma intensidade sozinho.

Nesta folha de papel que tem o valor da minha sinceridade, agradeço a todos os que permitiram que alcançasse a meta em que me encontro neste momento.

Aos meus pais agradeço o apoio incondicional e os valores que me transmitiram toda a vida. A eles, aos meus irmãos, família e amigos materializo aqui a gratidão pela compreensão da minha ausência em momentos especiais das suas vidas.

Ao meu orientador, Dr. Vítor Branco, agradeço a paciência e o empenho que me dedicou, fundamentais para a concretização deste projecto.

Reconheço também o apoio do Dr. Jorge Martínez, cuja ajuda foi essencial para a progressão deste trabalho.

A todos vós um muito obrigado por acreditarem sempre em mim.

Fica a promessa de não vos desiludir e o sonho de uma vida feliz.

Nídia Moreira

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	vi
ÍNDICE GERAL	vii
RESUMO	1
INTRODUÇÃO	3
Epidemiologia	3
Prevalência	3
Incidência	4
Prognóstico	4
Classificação	5
Fisiopatologia	6
Teoria do foco automático	8
Teoria das pequenas ondas múltiplas	9
Etiologia	9
Manifestações clínicas	10
Avaliação do paciente	11
Tratamento	14
Controlo agudo da frequência	14
Controlo crónico da frequência	14
Terapias de ablação por cateter ou cirurgia para prevenir a recorrência da fibrilhação auricular	16
A fibrilhação auricular e a hipercoagulabilidade	16
Anticoagulação oral: Varfarina	18

Recomendações para terapia antitrombótica em pacientes com FA	2
Pacientes com elevado risco trombótico	21
Pacientes com aumento do risco trombótico	21
Pacientes com risco trombótico intermédio	21
Pacientes com baixo risco trombótico	22
Doença cardíaca valvular e fibrilhação auricular	22
Fibrilhação auricular após cirurgia cardíaca	22
Anticoagulação para cardioversão electiva	23
Controlo da anticoagulação oral pelo doente	24
A importância da determinação do risco hemorrágico:	25
Modelos de previsão de risco	
Objectivos	30
METODOLOGIA	32
Modelos de previsão de risco em que o estudo se baseia	32
Desenvolvimento do trabalho de investigação	34
Desenho do estudo	34
Participantes do estudo	34
Recolha de dados	35
Variáveis incluídas no estudo	35
Definição dos eventos primários	36
Análise estatística	37
RESULTADOS	38
Caracterização da população	38

Eventos primários	39
Validação dos modelos na amostra	42
Modelo de Shireman	42
Modelo de Gage	43
DISCUSSÃO	46
CONCLUSÃO	54
BIBLIOGRAFIA	56
ANEXOS	64
Anexo I: Abreviaturas	64
Anexo II: Factores de risco para AVC em pacientes com fibrilhação auricular (Adaptado de Harrison's, Principles of Internal Medicine, Fauci et al, 2008)	65
Anexo III: Factores que interferem com o metabolismo da varfarina	65
Anexos IV: Risco de AVC Isquémico em pacientes com FA não-valvular com base no índice CHADS ₂	67
Anexo V: Autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar da Cova da Beira	68
Anexo VI: Estratificação dos grupos de risco hemorrágico de acordo com os modelos de Shireman e Gage	69
Anexo VII: Modelo de Shireman – Algoritmo para o cálculo do risco hemorrágico	69
Anexo VIII: Modelo de Gage – Cálculo do risco hemorrágico	70

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1: Avaliação clínica em pacientes com FA (Adaptado de ACC/AHA/ESC Guidelines, Fuster & Rydén, et al., 2006)	12
---	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização clínica da amostra	39
Tabela 2: Caracterização dos eventos primários	40
Tabela 3: Estratificação do risco hemorrágico da amostra de acordo com o modelo de Shireman	41
Tabela 4: Estratificação do risco hemorrágico da amostra de acordo com o modelo de Gage	42
Tabela 5: Aplicação do modelo de previsão de risco hemorrágico de Shireman à amostra	43
Tabela 6: Aplicação do modelo de previsão de risco hemorrágico de Gage à amostra	44
Tabela 7: Comparação da taxa de eventos obtidos na nossa amostra e nos modelos de Shireman e Gage	45

RESUMO

INTRODUÇÃO: A fibrilhação auricular é a arritmica cardíaca mais frequentemente encontrada na prática clínica, conferindo um aumento do risco tromboembólico. A anticoagulação oral diminui o risco de acidentes vasculares nestes pacientes, no entanto está associada a um aumento do risco hemorrágico. O objectivo deste trabalho é quantificar o risco hemorrágico e a taxa de eventos hemorrágicos associados à anticoagulação oral na nossa população e validar na amostra duas escalas de previsão de risco hemorrágico.

METODOLOGIA: Através de uma metodologia epidemiológica analítica foi realizado um estudo retrospectivo, numa amostra de 101 pacientes seleccionados aleatoriamente, para obter a validação de dois modelos de previsão de risco hemorrágico. Foram incluídos pacientes com fibrilhação auricular a realizar tratamento com anticoagulantes orais. Os eventos primários foram os episódios hemorrágicos major, nos quais se incluem hemorragia intracranéana, hemorragia gastrointestinal e necessidade de transfusão de pelo menos duas unidades de concentrado eritrocitário, por hemorragia cuja relação se estabeleceu com a anticoagulação oral.

RESULTADOS: Foram observados 0.87 eventos hemorrágicos major por 100 pacientes-ano, dos quais 0.35 atribuíveis a HGI, 0.17 a transfusão sanguínea e 0.35 a AVC hemorrágico. O tempo médio para a sua ocorrência foi de 1345.8 dias. Utilizando os critérios dos modelos de Shireman e de Gage, observou-se não existir concordância entre as taxas de hemorragia previstas por estes modelos e as observadas neste estudo.

CONCLUSÕES: Um passo evolutivo com base na evidência necessita de ser dado, para que novos estudos acrescentem uma maior capacidade preditiva do risco hemorrágico.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrilhação Auricular, Anticoagulação Oral, Varfarina, Hemorragia major.

ABSTRACT

BACKGROUND: Atrial fibrillation is the most common arrhythmia found in clinical practice and it increases the risk of thromboembolic events. Oral anticoagulation reduces the risk of stroke in these patients, yet associated with an increased risk in bleeding events. The purpose is to quantify the bleeding risk and hemorrhagic rates associated with oral anticoagulation and validate two bleeding risk models.

METHODS: A retrospective statistical analysis was used in 101 patients randomly selected, in order to validate two bleeding risk scores in our population. Patients were selected if they had a diagnosis of atrial fibrillation and were receiving oral anticoagulation. Primary outcomes were intracranial hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage and any bleeding related to oral anticoagulation, requiring transfusion of at least two units of red blood cells.

RESULTS: It was observed 0.87 primary outcomes per 100 patients-year, of which 0.35 due to gastrointestinal bleeding, 0.17 due to transfusion and 0.35 due to ischaemic stroke. The median time to occur major bleeding was 1345.8 days. According to Shireman's and Gage criteria, there was no concordance between bleeding events predicted in these models and observed events in our population.

CONCLUSIONS: The development of new bleeding risks, based on evidence, needs to be done in order to increase the accuracy in predicting bleeding events.

KEY WORDS: Atrial Fibrillation, Oral Anticoagulation, Warfarin, Major Bleeding

INTRODUÇÃO

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mais comum encontrada na prática clínica, conferindo um risco substancial de tromboembolismo, particularmente de acidente vascular cerebral (AVC). (1) A anticoagulação oral com varfarina diminui consideravelmente este risco, com um benefício superior ao da antiagregação plaquetar, assim como o do controlo de outros factores de risco trombóticos. (2) Na sequência do envelhecimento populacional, da crescente prevalência da doença cardíaca crónica e da maior frequência de diagnósticos obtidos através de campanhas de rastreios populacionais (3), a FA é cada vez mais prevalente, o que faz da prevenção do AVC um alvo crescente da saúde pública. (1)

EPIDEMIOLOGIA:

Estima-se que cerca de 2.2 milhões de americanos e 4.5 milhões de europeus tenham FA paroxística ou persistente. (4) Esta patologia é responsável por cerca de um terço das hospitalizações por alterações do ritmo cardíaco, (3, 5) tendo-se verificado um aumento de 66% nos últimos vinte anos. (3)

A prevalência da FA na população geral é de 0.4 a 1.0%, atingindo os 10% na população com idade superior ou igual a 80 anos. (5) Nas crianças é extremamente rara, excepto quando associada a uma cardiopatia estrutural que a precipite. (6)

A idade média dos pacientes com FA é aproximadamente 75 anos, sendo que cerca de 70% dos pacientes com FA têm entre os 65 e 85 anos de idade. (3)

A prevalência de FA ajustada à idade é superior nos homens, no entanto, 60% dos pacientes com mais de 75 anos são do sexo feminino. (3)

Para além das diferenças observadas no género, a raça é também um factor determinante. Relativamente ao risco ajustado à idade para desenvolver FA, este aparenta ser menos de metade para os negros do que para os caucasianos. (7-9)

Quanto à incidência, estudos prospectivos indicam que a FA aumenta de menos de 0.1% por ano nos pacientes com idade inferior a 40 anos, para exceder os 1.5% por ano nas mulheres e os 2% por ano nos homens com idade superior aos 80 anos. (8, 10, 11)

PROGNÓSTICO:

A FA está associada a um aumento do risco de AVC (12), insuficiência cardíaca (IC) e todas as causas de mortalidade, especialmente nas mulheres. (13). A taxa de mortalidade em pacientes com FA é aproximadamente o dobro da dos pacientes em ritmo sinusal e está relacionada com a severidade da doença cardíaca subjacente. (11, 14, 15) Em grandes ensaios sobre IC, a FA foi considerada um factor de risco independente para a mortalidade e morbilidade major. (3)

Para pacientes com FA, o risco anual de AVC atribuível a esta patologia é de 1.5% para idades entre os 50 e os 59 anos, aumentando para 23.5% em pacientes entre os 80 e 89 anos. (16) A taxa de AVC isquémico entre pacientes com FA não valvular é cerca de 5% por ano, duas a sete vezes superior a indivíduos sem FA. (10-12, 14, 16, 17) Em doentes com doença cardíaca reumática e FA, o risco de AVC é dezassete vezes superior e o risco atribuível cinco vezes maior comparativamente aos indivíduos com FA não reumática. (16)

CLASSIFICAÇÃO:

Várias classificações para a FA têm sido propostas. (3) De forma a maximizar a utilidade clínica e a objectivar a simplificação dos sistemas utilizados, peritos norte-americanos e europeus desenvolveram consensualmente um sistema onde a FA pode ser classificada como FA de novo, recorrente, paroxística, persistente e permanente (3)

Para a FA de novo, o médico deverá distinguir o primeiro episódio de FA detectada, quer seja ou não sintomática ou auto-limitada, reconhecendo não existir certeza sobre a duração efectiva do episódio, ou se episódios anteriores não detectados ocorreram. (3)

Caso esteja perante um segundo ou mais episódios de FA, considera-se que esta é recorrente. (3) Neste ponto, se a arritmia termina espontaneamente, a FA recorrente denomina-se de paroxística, mas se a sua duração se estende para um período superior a sete dias, será chamada de persistente. (3) Esta designação não se altera, independentemente de ter sido terminada com terapêutica farmacológica ou com cardioversão eléctrica. (3) O conceito de FA persistente também inclui as situações em que a FA é de longa duração, como por exemplo superior a um ano, habitualmente conducente a FA permanente, na qual a cardioversão não resultou ou cujo efeito cessou.

(3) Estas categorias não se excluem mutuamente e um determinado doente pode sofrer ocasionalmente de vários episódios de FA paroxística e persistente, sendo também válido o inverso. (3) O termo FA isolada geralmente aplica-se a pacientes jovens, com idade inferior a 60 anos, sem evidências clínicas ou electrocardiográficas de doença cárdio-pulmonar, incluindo hipertensão arterial (HTA). (18) Estes pacientes têm um prognóstico favorável relativamente ao tromboembolismo e morte. O termo FA não-valvular é apenas aplicável aos casos em que o distúrbio do ritmo ocorre na ausência de doença da válvula mitral de causa reumática, de prótese valvular cardíaca ou reparação da válvula mitral.(6)

FISIOPATOLOGIA:

A FA é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada por activação auricular descoordenada, rápida e irregular, com consequente deterioração da função mecânica auricular. (3, 6)

Do ponto de vista anatomicopatológico, as alterações mais frequentes na FA são a fibrose e a perda de massa muscular, (3) que poderão estar relacionadas com a heterogeneidade da condução. (19, 20)

Biópsias auriculares a pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, revelaram apoptose. (21) Esta poderá estar na causa da substituição dos miócitos auriculares por fibrose intersticial, perda de miofibrilhas, acumulação de grânulos de glicogénio, disrupção das ligações celulares nas *gap-junctions* (22) e agregação dos organelos (23).

Alterações como o aumento do tamanho celular, acumulação de glicogénio perinuclear, perda do retículo sarcoplasmático e miólise, conduzem a modificações estruturais. (3)

Essas transformações, que se traduzem na perda dos sarcómeros e da contractilidade, parecem proteger contra o alto stress metabólico associado às elevadas frequências. (3)

Este facto assume primordial relevância uma vez que, na ausência de outros factores fisiopatológicos, o típico aumento da frequência auricular pode causar isquémia, afectando mais os miócitos do que a matriz extracelular e os tecidos intersticiais. (3)

Mutações no gene AC laminina, (24) processos inflamatórios (25) como a que ocorre na sarcoidose cardíaca (26) ou nas doenças auto-imunes, (27), poderão também estar implicados na génese da fibrose.

Para além da fibrose auricular, outros achados patológicos como a amiloidose (28, 29), a hemocromatose (30) e a fibrose endomiocárdica (30, 31) foram descritos nestes pacientes.

Existe alguma evidência de que as glicoproteínas de ligação da membrana, como a desintegrina e as metaloproteinases, que regulam a comunicação intercelular e entre as células e a matriz extracelular, tendem a estar aumentadas para cerca do dobro, (3) o que em pacientes com FA de longa duração poderá contribuir para a dilatação auricular. (3)

A dilatação auricular activa várias vias moleculares, entre as quais o sistema renina-angiotensina-aldosterona. (3) Consequentemente é desencadeada a activação do gene da angiotensina II e do factor de crescimento de transformação beta 1 (TGF- β 1), induzindo a produção do factor de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF). (3)

Este mecanismo de indução de fibrose auricular pela FA poderá também ocorrer em qualquer tipo de doença cardíaca associada a FA como na doença valvular cardíaca, na HTA, IC ou aterosclerose coronária. (32)

A importância clínica da FA está relacionada com a perda da contractilidade auricular, com a resposta ventricular acelerada inapropriada, com a perda de contractilidade e esvaziamento deficiente do apêndice auricular, aumentando o risco da formação de trombos. (6) Do ponto de vista hemodinâmico, a sístole auricular descoordenada reflecte-se na diminuição da compliance ventricular e numa frequência ventricular elevada conduzindo a uma diminuição da função ventricular. Consequentemente o período diastólico de enchimento ventricular esquerdo encurta, diminuindo o efluxo de sangue para as artérias coronárias durante a diástole. (33)

O início e a manutenção da taquicardia necessitam de um evento desencadeante e de um substrato anatómico. (3) Existe a noção de que FA gera FA (3), facto apoiado por estudos experimentais de indução da arritmia por estimulação eléctrica que mostram que após induções repetidas, os episódios de FA se tornam progressivamente mais mantidos, até que a FA persiste com uma frequência auricular mais rápida. (34)

A crescente propensão para a FA está relacionada com o progressivo encurtamento dos períodos refractários efectivos, com aumento da duração do episódio, fenómeno conhecido como remodelação electrofisiológica. (3)

O mecanismo fisiopatológico na base da FA é complexo, admitindo-se actualmente duas teorias: a teoria do foco automático e a hipótese das pequenas ondas múltiplas. (3, 35)

TEORIA DO FOCO AUTOMÁTICO:

A origem focal da FA defende que a arritmia persiste apenas em regiões isoladas do miocárdio auricular. (3) As fontes mais frequentes dos impulsos auriculares rápidos são as veias pulmonares, podendo também ser encontrados focos localizados na veia cava superior, ligamento de Marshall, parede livre posterior esquerda, crista terminalis ou seio coronário. (36-43) De acordo com esta teoria, o músculo cardíaco com propriedades eléctricas conservadas, estende-se até às veias pulmonares. (39, 44-49) Nas zonas distais das veias pulmonares, o tecido auricular dos pacientes com FA apresenta um período refractário mais curto do que na junção das veias pulmonares com a aurícula esquerda. (3, 50, 51) Esta heterogeneidade na condução pode promover a reentrada e formar um substrato para a manutenção da FA. (52) A taquicardia venosa pulmonar é provavelmente resultante da reentrada. (53)

Quer a origem da FA seja um foco automático ou um circuito de micro-reentrada, a activação local rápida da aurícula esquerda não pode estender-se à aurícula direita de uma forma organizada. Essa variação na condução provoca uma activação auricular desorganizada que poderá explicar a aparência do ritmo auricular no electrocardiograma (ECG).

HIPÓTESE DAS PEQUENAS ONDAS MÚLTIPLAS:

Moe e colegas propuseram que o mecanismo de reentrada estaria relacionado com o fraccionamento de frentes de onda que se propagam pela aurícula, resultando em pequenas ondas filhas (“daughter wavelets”) que se auto-perpetuam. (54) Neste modelo, o número de pequenas ondas, em qualquer momento, depende do período refractário, da massa e da velocidade de condução nos diferentes locais da aurícula. (3) Uma grande massa auricular, associada a um período refractário curto e a um atraso na condução, favorece a manutenção da FA ao aumentar o número de pequenas-ondas. (3) É conhecida a importância de um substrato anómalo para a manutenção da FA. (3)

Em pacientes com FA, o coeficiente de dispersão da refração auricular é significativamente maior. (54) Além disto, a condução intra-auricular está mais lenta e os comprimentos de onda dos impulsos de reentrada encurtados. (3) O resultante aumento da densidade das pequenas ondas promove o início e a manutenção da FA. (3)

ETIOLOGIA:

Existem diversas etiologias assim como causas predisponentes e associadas à FA. (3)

Esta patologia pode ser reversível e, associar-se ou não, a doença cardíaca e a outras condições médicas. (3) A FA pode ainda ter origem genética ou estar sob influência autónoma. (3)

As causas reversíveis da FA são as intervenções cirúrgicas, electrocussão, ingestão de álcool, enfarte do miocárdio, pericardite, miocardite, embolia pulmonar, hipertiroidismo ou outras alterações do metabolismo. (3) Nestes casos, o tratamento eficaz da patologia de base frequentemente tende a eliminar a FA. (3)

A FA é uma manifestação eléctrica comum de uma doença cardíaca de base. No entanto, 30 a 45% dos pacientes com FA paroxística e 20 a 25% dos casos de FA

persistente que ocorrem nos pacientes jovens, não se documenta patologia cardíaca de subjacente. (17, 55)

Uma das condições médicas associadas com frequência à FA é a obesidade, um importante factor de risco por provocar dilatação da aurícula esquerda. (56-58)

A FA pode também estar associada a patologia cardíaca como a doença valvular, sendo a mais frequente a doença da válvula mitral. (3) Outras patologias envolvidas são a IC, doença coronária, HTA, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada e cardiopatia congénita. (3) Potenciais etiologias são as cardiomiopatias restritivas, tumores cardíacos e pericardites constrictivas.

Quanto à etiologia genética, está descrita em caso de FA familiar, definida como FA isolada que ocorre numa família. (3)

As influências autónomas desempenham um papel essencial como factores desencadeantes de FA. (3) Geralmente, a FA mediada pelo tónus vagal ocorre à noite ou após as refeições, enquanto que a induzida adrenergicamente surge tipicamente durante o dia em pacientes com patologia cardíaca orgânica. (59)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

A FA tem uma apresentação clínica heterogénea, ocorrendo na presença ou ausência de doença cardíaca. (3) Na FA isolada, onde não existe anormalidade cardíaca estrutural, os sintomas de arritmia variam de irreconhecíveis a muito sintomáticos. (35) O outro extremo inclui pacientes com doença cardíaca avançada, como estenose mitral ou aórtica, cardiomiopatias restritivas ou disfunção do ventrículo esquerdo avançada, na qual o início da FA pode causar deterioração hemodinâmica severa. (35) Entre estes extremos, a FA pode indicar a presença de patologias não cardíacas, como a tiroxicose, alertar para distúrbios cardíacos como o Síndrome de Wolf-Parkinson-White, constituir

uma complicação transitória de outra doença cardíaca como enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou HTA sistêmica, ou ocorrer como complicação pós-operatória de uma cirurgia cardíaca. (35)

Um episódio de FA varia de auto-limitado a necessitar de intervenção médica. (3) A apresentação inicial pode ser uma complicação tromboembólica ou uma das suas consequências hemodinâmicas, como exacerbação da IC. No entanto, a maioria dos pacientes reconhece a sensação de palpitações, dor torácica, dispneia, fadiga, tonturas ou síncope. (3) Quanto à poliúria, ela está associada ao aumento da liberação do peptídeo natriurético auricular. (3) Os pacientes com FA com resposta ventricular rápida mantida, poderão desenvolver cardiomiopatia. (3)

Nos pacientes não-tratados, a frequência ventricular tende a ser acelerada, uma vez que é inteiramente dependente das propriedades de condução na junção aurículo-ventricular (AV). Tipicamente, a frequência varia entre 120 e 160 batimentos por minuto (bpm), no entanto, em alguns indivíduos chega a atingir os 200 bpm. (6) Poderá acontecer que, em consequência de um tônus vagal alto ou das propriedades intrínsecas da condução AV, a resposta ventricular permaneça inferior a 100 bpm, chegando a ser extremamente lenta. (6)

AVALIAÇÃO DO PACIENTE:

A arritmia não deve ser vista com entidade clínica única. (35) O risco, relevância e estratégias de abordagem e gestão da doença são extremamente influenciáveis pelo padrão temporal e contexto clínico em que ocorre. (35)

O diagnóstico de FA é baseado na história clínica e no exame objetivo e confirmado pelo ECG. (Quadro 1) (3)

Quadro 1: Avaliação mínima de um paciente com FA:

1. História clínica e exame físico:

Presença e natureza dos sintomas associados a FA

Tipo clínico de FA (primeiro episódio, paroxística, persistente ou permanente)

Início do primeiro episódio sintomático ou data de diagnóstico de FA

Frequência, duração, factores precipitantes e formas como termina a FA

Resposta a qualquer agente farmacológico que possa ter sido administrado

Presença de doença cardíaca subjacente ou outras condições reversíveis

1. ECG para identificar:

Ritmo

HVE

Duração e morfologia da onda P e ondas de fibrilhação

Pré-excitação

Bloqueio de ramo

Enfarte do miocárdio antigo

Outras arritmias auriculares

Para medir e seguir os intervalos R-R, QRS e QT em conjunto com a terapia antiarrítmica

2. Ecocardiograma transtorácico para identificar:

Doença cardíaca valvular

Dimensões das aurículas direita e esquerda

Tamanho e função do ventrículo esquerdo

Pico de pressão ventricular direita (hipertensão pulmonar)

HVE

Trombos na aurícula esquerda (baixa sensibilidade)

3. Análises sanguíneas para avaliar a função tiroideia, renal e hepática

Para um primeiro episódio, quando a frequência ventricular é difícil de controlar

Quadro 1: Avaliação clínica em pacientes com FA (Adaptado de ACC/AHA/ESC Guidelines, Fuster & Rydén, et al., 2006)

FA indica fibrilhação auricular; ECG, electrocardiograma; HVE, hipertrofia ventricular esquerda.

A investigação da FA requer um ECG que documente pelo menos um episódio arritmico. (3)

No ECG, a FA caracteriza-se pela substituição repetida de ondas P por oscilações rápidas ou ondas de fibrilhação que variam na amplitude, forma e temporização. A resposta ventricular é irregular e frequentemente rápida, quando o nódulo AV se encontra intacto. (3)

A actividade auricular eléctrica é desorganizada e irregular na frequência e ritmo. (35) As ondas de fibrilhação auricular são melhor visualizáveis na derivação V1 e geralmente muito evidentes em DII, DIII e aVF. (35) Na ausência de actividade eléctrica auricular distinguível, um ritmo ventricular grosseiramente irregular sugere a presença de FA. (35)

A avaliação do intervalo PP menor que 200 milissegundos e a morfologia caótica da onda P nas demais derivações confirmam a presença de FA. (6)

A resposta ventricular à FA depende das características electrofisiológicas do nódulo AV e de outros tecidos condutores, do nível vagal e tónus simpático, da presença ou ausência das vias de condução acessórias e da acção de fármacos. (60) Uma taquicardia com complexo QRS persistentemente largo, irregular e rápido sugere FA com condução por uma via acessória ou FA com bloqueio de ramo subjacente. (3) Frequências extremamente elevadas, superiores a 200bpm, sugerem a presença de uma via acessória ou taquicardia ventricular.

A avaliação do paciente com FA deve incluir a investigação das possíveis causas reversíveis de arritmia como o hipertiroidismo ou a anemia. (6) Deve realizar-se ecocardiograma para determinar se há cardiopatia estrutural. (3) Casos de HTA lábil ou persistente devem ser identificados e tratados, assim como deve ser optimizado o tratamento de eventual de insuficiência cardíaca. (6)

O exame físico pode sugerir FA quando está presente um pulso periférico irregular, pulsações venosas jugulares irregulares e variação na intensidade do primeiro som cardíaco ou ausência do quarto som, se auscultado previamente quando o paciente se encontrava em ritmo sinusal. (3)

Testes adicionais como o teste de 6 minutos de marcha, prova de esforço, monitorização do ritmo cardíaco com Holter, ecocardiograma transesofágico, estudo electrofisiológico e radiografia do tórax, poderão ser necessários. (3)

TRATAMENTO:

O tratamento da FA deve considerar a situação clínica que envolve a arritmia, a cronicidade da FA, o nível de anticoagulação do paciente, os factores de risco para o AVC (Anexo II), a sintomatologia presente, o impacto hemodinâmico da FA e a frequência ventricular. (6)

CONTROLO AGUDO DA FREQUÊNCIA:

Não havendo compromisso hemodinâmico, o que pode determinar a necessidade de cardioversão eléctrica, os objectivos iniciais do tratamento são controlar a frequência ventricular e avaliar o estado da coagulação. (6) O controlo da frequência ventricular na FA aguda é melhor estabelecido com beta-bloqueadores e/ou bloqueadores dos canais do cálcio, como o verapamil ou o diltiazem. (6) A digoxina pode agregar benefícios no controle da frequência, mas raramente é usada como agente único, especialmente nos casos de FA aguda. (6)

A anticoagulação é particularmente importante nos pacientes com factores de risco para AVC. A reversão imediata da FA pode ser indicada com base nos parâmetros clínicos e/ou hemodinâmicos. (6) A cardioversão usando corrente contínua transtorácica com

anestesia de curta duração é um meio fiável para obter a reversão de uma FA. (6) Os índices de reversão, usando um choque bifásico de 200 Joules aplicado sincronamente ao complexo QRS, normalmente ficam acima dos 90%. (6)

A terapia farmacológica para a reversão da FA é menos eficaz. (6) O sucesso obtido com amiodarona ou procainamida por via oral ou intravenosa, é limitado. (6) A administração aguda intravenosa de ibutilida parece ser mais efectiva. (6)

A terapia farmacológica para a manutenção do ritmo sinusal pode ser instituída uma vez que o ritmo tenha sido restaurado espontaneamente antes da cardioversão. (6) Para um episódio único poderá optar-se por uma breve terapia com beta-bloqueador. (6) Caso não haja boa resposta ao bloqueio beta, os anti-arrítmicos poderão ser uma opção, especialmente se a FA estiver associada a frequências elevadas e/ou sintomas significativos. (6) Ao utilizar fármacos anti-arrítmicos, que atrasam a condução AV, deve considerar-se a adição de um beta-bloqueador ou um bloqueador dos canais de cálcio ao esquema terapêutico. (6) Desta forma pretende-se evitar uma resposta ventricular rápida nos casos em que a terapia farmacológica torne lenta a condução AV. (6) Nenhum fármaco se mostra uniformemente eficaz e cerca de metade dos pacientes sofre recorrência da arritmia no acompanhamento a longo prazo. (6) A manutenção do ritmo sinusal tem sido relacionada com maior sobrevida. (6)

CONTROLO CRÓNICO DA FREQUÊNCIA:

É uma opção terapêutica para os pacientes assintomáticos ou nos com sintomas causados pela taquicardia resultante. (6) Na FA persistente é mais fácil obter o controlo da frequência com beta-bloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio e/ou digoxina. (6) É necessário comprovar que o controlo da frequência está a ser eficaz para reduzir o risco de cardiomiopatia induzido pela taquicardia. (6) Se as frequências cardíacas forem

superiores a 80bpm em repouso, ou a 100bpm em actividade física moderada, indicam que o controlo não está a ser adequado. (6)

Nos pacientes sintomáticos, por sob tratamento farmacológico inadequado da frequência cardíaca ou com agravamento da função ventricular esquerda devido à taquicardia, pode indicar-se a ablação da junção do feixe de His-nódulo AV. (6) A ablação deve ser associada ao implante de um marca-passo com sensor de actividade para manter a frequência cardíaca dentro de limites fisiológicos. (6) Em algumas situações, poderá utilizar-se a estimulação biventricular para minimizar o grau de dissincronia que surge quando se recorre à estimulação isolada do ápex do ventrículo direito. (6) Em todos os casos, as opções terapêuticas para o controle da frequência devem ser associadas à terapia anticoagulante crónica. (6)

TERAPIA COM ABLAÇÕES POR CATÉTER OU CIRURGIA PARA PREVENIR A

RECORRÊNCIA DA FA:

Este tratamento é actualmente considerado uma alternativa à terapia farmacológica e à ablação do feixe de His com implantação marca-passo para os pacientes com FA recorrente sintomática ou persistente. (3) Inclui técnicas que isolam as bainhas da musculatura lisa auricular que penetram nas veias pulmonares, identificadas como a origem da maioria dos estímulos responsáveis por desencadear a FA. (3)

A FIBRILHAÇÃO AURICULAR E A HIPERCOAGULABILIDADE:

A FA é uma arritmia cardíaca que aumenta em cinco vezes o risco de AVC. (16)

Em pacientes com FA, existe a evidência de um estado de hipercoagulabilidade e aumento da activação plaquetar. (61) Os marcadores da activação da coagulação e da formação de trombina estão elevados em pacientes com FA e suprimidos com o uso de

antagonistas da vitamina K (AVK). (62-64) Os marcadores da activação plaquetar, como a P-selectina solúvel, também estão aumentados nestes pacientes. (65-68) No estudo de Rotterdam, realizado em doentes idosos com FA, verificou-se uma forte associação independente entre a P-selectina solúvel e o nível e mortalidade por causas cardíacas. (67) O papel da activação plaquetar na FA tem sido questionado devido ao modesto efeito protector da aspirina contra o AVC. (69) Em alguns pacientes com FA sob tratamento com aspirina, a inibição da agregação plaquetar poderá ser apenas parcial. (70) A adição do clopidogrel à aspirina nestes pacientes resulta numa redução significativamente maior da agregação plaquetar, relativamente à induzida pela aspirina apenas, sugerindo que uma diminuição da função plaquetar mais efectiva poderá ampliar o efeito protector da aspirina. (71) Os resultados de um grande estudo confirmam esta hipótese e fornecem uma forte evidência para o papel anormal da activação plaquetar na patogénese do AVC em pacientes com FA. (71)

A dose ajustada AVK e de agentes antiplaquetares diminui o risco em 64% e 22%, respectivamente. (10) Comparados com a aspirina, os AVK diminuem em 38% o risco de AVC. No entanto, aumentam para mais do dobro o risco de hemorragia intracraniana (HIC) e em 70% o risco de hemorragia major extracraniana, sem diminuir a mortalidade por qualquer causa, incluindo as vasculares. (69, 72)

As recomendações actuais também salientam que a selecção do agente antitrombótico deve ser baseada nos riscos absolutos para AVC e hemorragia e no risco relativo e benefício para um determinado paciente. (3)

ANTICOAGULAÇÃO ORAL: VARFARINA

A varfarina tem demonstrado ser o agente antitrombótico mais eficaz para a prevenção primária e secundária do AVC em pacientes com FA (12), ainda que associada ao aumento do risco de eventos hemorrágicos major. (73)

A varfarina é o anticoagulante oral mais prescrito em todo o mundo. (74)

Habitualmente, as doses utilizadas para a iniciação da varfarina são 5 ou 10 mg. (75)

As diferenças entre indivíduos da resposta a este fármaco desempenham um papel muito importante na determinação da dose que deve ser usada quando a anticoagulação oral (ACO) é iniciada, colocando os médicos perante um desafio clínico. (75). As consequências de uma quantidade supra terapêutica de varfarina são uma maior taxa de efeitos adversos, existindo interesse em desenvolver estratégias que determinem mais efectivamente a dose apropriada. (76, 77)

Para alguns autores, esta resposta é determinada por factores genéticos e clínicos (idade, sexo, índice de massa corporal e comorbilidades), responsáveis 30 a 55% da variabilidade. (78, 79)

A varfarina é administrada por via oral, sofre absorção rápida e completa pelo sistema gastrointestinal, (80) ligando-se em 99% à albumina plasmática. (81) A fracção livre sofre biotransformação hepática pelo sistema P450, (81) e a concentração sanguínea máxima é observada dentro de uma hora após a ingestão, mas devido ao seu mecanismo de acção, esse pico não coincide com o efeito farmacológico máximo que ocorre cerca de 48 horas mais tarde. (80)

A fórmula comercializada uma mistura racémica de S e R-enantiómeros. (81)

A S-varfarina é um antagonista da vitamina K cinco vezes mais potente que a R-varfarina. (81) A S-varfarina é metabolizada pelo CYP2C9 em metabolitos inactivos e eventualmente excretada na bÍlis. (81) O R-enantiómero é metabolizado pelo CYP1A1,

CYP1A2 e CYP3A4, em alcoóis inactivos que são excretados na urina. (81) O alvo molecular da varfarina é a epóxido-redutase da vitamina K (VKOR), que reduz a epóxido-vitamina K a vitamina K, essencial para a γ -carboxilação pós-transdução dos resíduos de ácido glutâmico nos factores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) e das proteínas Z, C e S. (82-84)

A sua acção resulta da inibição competitiva da redução enzimática da vitamina K à sua forma de hidroquinona activa. (80) São necessários vários dias para o aparecimento dos efeitos, em decorrência do tempo necessário para a degradação dos factores carboxilados, sendo o início de acção dependente das semi-vidas de eliminação dos factores II, VII, IX e X. (80) O factor VII, com semi-vida de 6 horas, é o primeiro a ser afectado, seguido dos factores IX, X e II, com semi-vidas de 24, 40 e 60 horas, respectivamente. (80)

O efeito de uma dose única de varfarina sobre o tempo de protrombina (TP) só se manifesta 12 a 16 horas depois e durando 4 a 5 dias. (80)

O uso terapêutico é complicado não apenas pelo facto do efeito de uma dada dose só ser observado dois dias após a sua administração, mas também em virtude das numerosas condições que modificam a sensibilidade à varfarina, incluindo as interacções farmacológicas que se relacionam com a inibição ou potenciação dos efeitos da varfarina. (Anexo III) (80)

Entre os efeitos indesejáveis da varfarina, o principal consiste no risco de hemorragia, sendo as mais preocupantes a cerebral e a gastrointestinal pela severidade que podem assumir. (80) Para além disso, os anticoagulantes orais são teratogénicos e, eventualmente, hepatotóxicos. (80) A necrose dos tecidos moles também pode ocorrer devido à inibição da biossíntese da proteína C, uma vez que possui uma semi-vida mais curta do que a dos factores da coagulação vitamina-K dependentes, resultando num

estado pró-coagulante após o início do tratamento. (80) Em geral, em doentes com trombose aguda, o tratamento com heparina é iniciado antes da varfarina para evitar esta complicação. (80)

O benefício dos AVK é frequentemente ponderado perante o risco inerente de hemorragia que induzem uma vez que a preponderância de eventos hemorrágicos fatais ou incapacitantes são devidos a hemorragia intracranéica (HIC). (85) Elas estão na causa de 90% das mortes e de quase todas as incapacidades persistentes devido a hemorragia por AVK. (85) Embora sejam eventos cruciais, ocorrem numa taxa muito baixa, entre 0.2% a 0.6% por ano. (5, 12, 86-89) O grande aumento do risco de HIC em pacientes sob AVK revela-se quando o valor do INR (*International Normalized Ratio*) é superior a 4, mas a maioria das que ocorrem em pacientes anticoagulados apresentam valores de INR inferior a 4. (85) A evidência parece indicar que o risco de HIC aumenta com a idade e em pacientes com sofreram AVC isquémico prévio. (90)

Muitos factores de risco para hemorragia em indivíduos sob terapêutica com varfarina foram identificados, nomeadamente idade avançada (91, 92), sexo feminino (93), HTA (94), anemia (93), enfarte do miocárdio (95, 96), doença cerebrovascular (97), utilização concomitante de agentes anti-plaquetares (93), história de hemorragia prévia (93) e uso concomitante de medicação. (73)

RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTITROMBÓTICA NA FA:

O efeito da varfarina é monitorizado através da determinação do tempo de protrombina, expresso pelo INR. (80) O valor pretendido para pacientes com FA anticoagulados com varfarina é de 2.5, podendo variar no intervalo de 2.0 a 3.0, (85) uma vez que este intervalo tem demonstrado a sua eficácia e segurança. (5, 88, 98) Um valor de INR

inferior a 2 está associado a episódios trombóticos e quando superior a 4, associado a episódios hemorrágicos. (99)

As recomendações para a terapia antitrombótica diferem de acordo com o risco para evento isquémico que cada paciente apresenta. Desta forma, eles são estratificados em risco elevado, aumentado, intermédio e baixo. (85)

PACIENTES COM ELEVADO RISCO TROMBÓTICO:

Para os pacientes com elevado risco, isto é, os com FA, incluindo a FA paroxística e a recorrente, com antecedentes de AVC isquémico ou acidente isquémico transitório (AIT) ou com embolismo sistémico, é recomendada anticoagulação oral de longa duração com um AVK, como a varfarina, devido ao risco substancialmente aumentado de AVC isquémico que estes pacientes enfrentam. (85) O momento de início da ACO após um AVC isquémico agudo envolve a ponderação entre o risco de conversão hemorrágica e o risco de recorrência do evento a curto prazo. (85)

PACIENTES COM AUMENTO DO RISCO TROMBÓTICO:

Para pacientes com FA, incluindo a FA paroxística e a recorrente, com risco aumentado de intercorrência isquémica, está indicada a ACO de longa duração. (85) Neste grupo de pacientes incluem-se aqueles com dois ou mais dos seguintes factores de risco: idade superior a 75 anos, história de HTA, diabetes mellitus (DM), diminuição moderada ou severa da função sistólica do ventrículo esquerdo e/ou insuficiência cardíaca. (85)

As duas recomendações anteriores correspondem às indicações para tratamento com AVK em indivíduos com uma pontuação superior ou igual a dois na classificação CHADS₂. (Anexo IV) (85)

PACIENTES COM RISCO TROMBÓTICO INTERMÉDIO:

Os pacientes com FA, incluindo a paroxística e a recorrente, considerados de risco intermédio para AVC isquémico por apresentarem apenas um dos factores de risco

supra-mencionados, são candidatos a terapia anti-trombótica com AVK, como a varfarina. A aspirina numa dose de 75 a 325 mg/dia, é uma alternativa à ACO, no entanto a recomendação preferencial incide nos AVK. (85)

PACIENTES COM BAIXO RISCO TROMBÓTICO:

Para os pacientes com baixo risco, considerados aqueles com FA, incluindo a paroxística, é recomendada a terapêutica de longa duração com aspirina, numa dose diária entre os 75 a 325 mg. Estes pacientes são aqueles cuja idade é superior a 75 anos, mas não apresentam nenhum dos factores de risco supra-mencionados. (85)

A anticoagulação oral com AVK, como a varfarina, tem muito maior eficácia que a aspirina na prevenção do AVC, particularmente na prevenção do AVC severo nos pacientes com FA. (85) Está indicada a alternativa da aspirina para os grupos de risco intermédio e baixo uma vez que o benefício absoluto esperado poderá não compensar o aumento do risco hemorrágico. (85)

Estas recomendações aplicam-se a pacientes com FA paroxística ou persistente, e não a pacientes com um único episódio breve de FA com uma causa reversível. A dose ideal de aspirina para pacientes com FA não é clara. (85)

DOENÇA CARDÍACA VALVULAR E FA:

Nos pacientes com FA e estenose mitral, recomenda-se ACO de longa duração com AVK, como a varfarina, num INR alvo entre 2.0 a 3.0. (85)

Para pacientes com prótese valvular cardíaca, está indicada ACO de longa duração com AVK, com intensidade de acordo com o tipo específico de prótese. (85)

FA APÓS CIRURGIA CARDÍACA:

Para pacientes com FA que ocorre pouco depois de uma cirurgia cardíaca e que tem uma duração superior a 48 horas, sugere-se anticoagulação com AVK, como a

varfarina, se o risco hemorrágico for aceitável. O valor do INR alvo é entre 2.0 a 3.0. (85)

ANTICOAGULAÇÃO PARA CARDIOVERSÃO ELECTIVA DA FA:

Nos pacientes com FA com duração superior ou igual a 48 horas ou indeterminada, nos quais se planeia cardioversão eléctrica ou farmacológica, a ACO com AVK deve abranger as três semanas anteriores à cardioversão electiva e, pelo menos, as quatro semanas que se seguem, nas quais deverá estar mantido o ritmo sinusal. (85) Esta recomendação é aplicável a todos os pacientes com FA, incluindo aqueles cujos factores de risco os classificam como de baixo risco para AVC isquémico. (85) Para pacientes com factores de risco tromboembólicos, a ACO deve prolongar-se para além das quatro semanas, excepto se existir forte evidência de que o ritmo sinusal está mantido. (85)

Nos pacientes com FA com duração superior ou igual a 48 horas ou desconhecida, para realizar cardioversão, deverá proceder-se a anticoagulação imediata com heparina não fraccionada endovenosa com tempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) entre 50 a 70s. Como alternativa pode recorrer-se à heparina de baixo peso molecular (HBPM), administrada nas doses de tratamento de trombose venosa profunda (TVP) ou tomar varfarina pelo menos cinco dias antes da cardioversão, mantendo o INR entre 2.0 e 3.0. (85) Para complementar a abordagem, deverá ser efectuado um ecocardiograma transesofágico. (85) Se não for observado nenhum trombo, poderá realizar-se cardioversão e, caso esta seja bem sucedida e o ritmo sinusal se mantenha, a ACO está indicada para, pelo menos, as quatro semanas seguintes. (85) Na eventualidade de ser observado um trombo no ecocardiograma, a cardioversão deve ser adiada e a ACO mantida indefinidamente. (85) Recomenda-se uma repetição do ecocardiograma transesofágico antes de tentar uma nova cardioversão. (85)

Esta orientação aplica-se a todos os pacientes com FA, incluindo os de baixo risco para AVC isquémico. (85) Em pacientes com factores de risco tromboembólicos a ACO deve ser continuada para além das quatro semanas, a não ser que exista forte evidência de que o ritmo sinusal está mantido. (85)

Para os pacientes com FA de duração inferior a 48 horas, é sugerida a cardioversão sem ACO prolongada. (85) No entanto, se não existirem contra-indicações para a ACO, sugere-se iniciar heparina endovenosa (aPTT alvo de 60s, entre 50s a 70s) ou HBPM no momento da apresentação nas doses de tratamento de TVP. (85)

Em indivíduos com factores de risco para AVC, é particularmente importante ter a certeza de que a duração da FA é inferior a 48 horas. (85) Nestes pacientes, uma ecografia transesofágica, é uma estratégia razoável. (85) Continuar a anticoagulação oral após a cardioversão depende do facto do paciente já ter tido mais do que um episódio de FA e dos seus factores de risco. (85)

Para pacientes a realizar cardioversão emergente e hemodinamicamente instáveis, sugere-se a administração heparina endovenosa não fraccionada (aPTT alvo de 60s; entre 50s a 70s) ou HBPM nas doses de tratamento de TVP. A anticoagulação deve ser iniciada o mais rapidamente possível. Propõe-se, pelo menos nas quatro semanas seguintes, anticoagulação oral com AVK, com INR alvo entre 2.0 e 3.0, se a cardioversão for bem sucedida e o ritmo sinusal se mantiver. (85) A continuidade da anticoagulação oral depende dos factores de risco tromboembólicos e do número de episódios prévios de FA. (85)

CONTROLO DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL PELO DOENTE

Os modelos actuais de controlo de anticoagulação oral em Portugal incluem o modelo hospitalar tradicional em que a ACO é controlada, em regime ambulatorio, pelo médico

ou enfermeiro. Um modelo alternativo, conhecido como auto-controlo, consiste na medição e interpretação do INR pelo doente. Em Portugal não existem estudos no que concerne ao auto-controlo da anticoagulação da nossa população. No entanto, em países em que tem sido aplicado este sistema, salienta-se que o auto-controlo é eficaz, não existindo diferença significativa entre o controlo do INR entre os grupos de auto-controlo e os de controlo tradicional. Afirmam-se vantagens como a melhoria da qualidade da ACO e a diminuição dos custos associados. (33)

A IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA DETERMINAÇÃO DO RISCO HEMORRÁGICO:

MODELOS DE PREVISÃO DE RISCO

Nos pacientes de ambulatório da Medicare, os anticoagulantes como a varfarina, são responsáveis por cerca de 10% dos efeitos adversos relacionados com os fármacos. (100, 101) Embora a varfarina possa prevenir eventos isquémicos como o AVC, (12, 72, 89) o enfarte do miocárdio, (102, 103) e o tromboembolismo venoso (104, 105), com frequência provocam hemorragia. (106-109) Os episódios hemorrágicos, para além de diminuírem o potencial benefício da anticoagulação, aumentam o receio de hemorragia iatrogénica levando os médicos à evicção dos anticoagulantes em pacientes potencialmente elegíveis para esta terapêutica. (110-113)

Quantificar o risco hemorrágico pode melhorar o uso da terapêutica antitrombótica, ao permitir aos clínicos identificar os pacientes em que os benefícios da anticoagulação ultrapassam os riscos, ou inverso. (114) Para além disto, um esquema de risco hemorrágico válido possibilitaria uma monitorização mais cuidadosa dos pacientes com elevado risco trombótico, diminuindo desta forma o risco hemorrágico. (115) Finalmente, uma regra de predição poderia ajudar a identificar quais os pacientes com

valores de INR supra terapêutico e assintomáticos que beneficiaram de tratamento com vitamina K. (114)

De acordo com o UK National Institute of Health and Clinical Excellence, as recomendações para a FA indicam que a determinação do risco hemorrágico deve fazer parte da avaliação clínica do paciente, antes de iniciar a anticoagulação, com particular importância para os com idade superior a 75 anos, sob o uso de anti-plaquetários (aspirina ou clopidogrel), AINEs ou polimedicados, os com hipertensão arterial não controlada, ou com antecedentes de hemorragia (úlceras pépticas ou hemorragia cerebral) e de anticoagulação não vigiada. (77)

Outros autores tentaram desenvolver e validar modelos de risco hemorrágico para auxiliar na tomada de decisão sobre quando anticoagular um paciente. (73)

O modelo “The Outpatient Bleeding Risk Index” (OBRI) considerou como variáveis no seu estudo pacientes superior a 65 anos, AVC prévio, antecedentes de hemorragia gastrointestinal (HGI) e qualquer uma das quatro comorbidades: EAM recente, anemia, DM ou insuficiência renal, estratificando os pacientes em três grupos de risco. (106, 107, 116, 117)

Kujer et al desenvolveu um outro modelo em pacientes com mais de 60 anos, considerando variáveis como o género e presença de neoplasia.

Embora os esquemas anteriores tenham provado a sua validade, Shireman et al desenvolveram um modelo contemporâneo aplicável aos pacientes idosos com FA em terapia com varfarina (73), uma vez que os anteriores estratificam o risco hemorrágico para pacientes de 60 e 65 anos, quando a idade média de pacientes com FA é de 75 anos. (12) Outro facto é que a idade avançada está associada a constante subutilização da varfarina, daí a necessidade de desenvolver um modelo direccionado à população idosa. (110, 118-120) Para além disto, os modelos anteriores não incluíram outros

factores de risco que poderão ser preditivos de episódios hemorrágicos, (106-108, 121-126) nem consideraram interacções farmacológicas com a varfarina. (73)

Na sequência, Shireman desenvolveu e validou um modelo de previsão de risco onde incluiu factores como idade superior a 70 anos, pertencer ao sexo feminino, história de hemorragia prévia e recente, abuso de álcool ou drogas, antecedentes de diabetes, anemia e uso concomitante de antiplaquetares. Na população em que o modelo foi desenvolvido e validado, a incidência de eventos hemorrágicos major por ano foi de 1.5%, dos quais 0.3% corresponderam a HIC. (73)

Actualmente têm sido desenvolvidos estudos que incluem em seus modelos factores farmacogenéticos associados a características clínicas, defendendo que factores clínicos, variáveis demográficas e a variação em dois genes, CYP2C9 e VKORC1, contribuem significativamente para a variabilidade das doses necessárias entre pacientes. (78, 91-97, 127-134)

Recentemente, um grupo de investigadores levou a cabo a validação de um modelo para previsão do risco hemorrágico da ACO baseado num algoritmo que inclui informação farmacogenética associada a variáveis clínicas, de forma a estimar a dose de varfarina inicial apropriada. (76) A utilização deste algoritmo farmacogenético resulta em recomendações que são significativamente mais próximas da dose terapêutica estável do que as derivadas de um algoritmo clínico ou uma abordagem de dose fixa. (76) Os benefícios foram observados em 46.2% da população que necessitou de uma dose semanal inferior a 21 mg ou superior a 49 mg. (76) Para os pacientes que necessitaram de doses intermédias, o benefício obtido com o algoritmo farmacogenético não foi tão acentuado. (75) Os dados utilizados para o desenvolvimento deste modelo foram as características demográficas, a indicação primária para tratamento com varfarina, a dose terapêutica estável de varfarina, o INR alcançado com a dose estável de varfarina, o

INR alvo, a medicação concomitante, a raça, a etnia a presença das variantes genóticas CYP2C9 (*1, *2 e *3) e VKORC1 (pelo menos um dos sete polimorfismos de nucleotídeo único – SNPs – em desequilíbrio de ligação). (75)

Um outro grupo de investigadores americanos publicou um modelo para estimar a dose de varfarina. (135) A equação incorpora o efeito da idade, género, raça, etnia, peso, altura, tabagismo, presença de doença hepática, indicação para a varfarina, o INR de base, genótipo do CYP2C9 e do VKORC1 e a utilização de amiodarona, qualquer azol, estatina ou cotrimoxazol. (135) Esta equação farmacogenética que combina factores genéticos e clínicos conseguiu explicar 53 a 54% da variabilidade da dose de varfarina. (135, 136)

Estes modelos farmacogenéticos que consideram o genótipo do VCORK1 e do CYP2C9, factores clínicos como a idade, género, índice de massa corporal, etnia, comorbilidades e interações medicamentosas, reduzem os eventos hemorrágicos durante a iniciação da terapia com ACO e mantêm o INR dentro do alvo terapêutico a maior parte do tempo, quando comparados com regimes empíricos. (75) No entanto, não têm em consideração as raras mutações do gene VKORC1 que conferem resistência à varfarina. (75) Vários modelos têm sido desenvolvidos na tentativa de estimar o mais fidedignamente as doses individualizadas, no entanto, mesmo os mais recentes, não têm em consideração as mutações associadas à resistência da varfarina. (76)

A verdadeira resistência à varfarina é rara (<0.1%) (137), e é definida como necessidade de doses de varfarina superiores a 70 mg por semana para manter o INR dentro do valor terapêutico alvo. (138) Em pacientes presumivelmente resistentes, recomenda-se a administração de doses mais elevadas de varfarina de forma a obter os valores de INR pretendidos. (76)

O mecanismo farmacocinético relacionado com a resistência à varfarina é mediado pelas interações dos fármacos metabolizados pelo CYP2C9 e, em menor extensão, pelos metabolizados através do CYP1A1, CYP1A2 e CYP3A4. (75)

Do ponto de vista farmacodinâmico, a resistência à varfarina é devido à mutação do gene VKORC1, identificada em pacientes com resistência hereditária. (139)

A prevalência das mutações dos genes VKORC1 e CYP2C9 difere entre grupos étnicos. Os afro-americanos apresentam maior proporção de mutações do gene CYP2C9 e para o VKORC1, relativamente aos caucasianos e aos asiáticos. (94) A variante CYP2C9*2 é mais comum nos caucasianos, a CYP2C9*3 nos asiáticos e a CYP2C9*5 e CYP2C9*6 raramente é encontrada nos afro descendentes. (84) Durante a iniciação da varfarina, a influência do VKORC1 tem mostrado ser maior do que a do CYP2C9, (84) estando fortemente associado com o tempo para atingir o primeiro valor alvo do INR. (99) Por outro lado, o CYP2C9 é um predictor mais significativo do tempo para atingir um INR superior a 4 e, portanto, das complicações hemorrágicas. (99, 140)

Devido a este efeito adverso severo foi desenvolvido um estudo comparando a varfarina com a dupla antiagregação plaquetar, mas foi precocemente interrompido devido à clara superioridade da ACO que demonstrou diminuir o risco de AVC em 45% e os eventos cardiovasculares em 29%. (72) (5) A principal vantagem da ACO sobre a associação da aspirina ao clopidogrel reflecte-se na prevenção do AVC e no embolismo sistémico não do sistema nervoso central. A ACO diminuiu todos os AVC, sendo significativamente mais eficaz contra os AVC não incapacitantes do que contra os incapacitantes. (5) Relativamente às taxas de hemorragia, foram semelhantes nos dois grupos, embora se tenha observado que a taxa de hemorragias minor foi superior para os pacientes sobre dupla antiagregação plaquetar do que para os pacientes sob ACO. (5) O número total de hemorragias foi também superior para a associação de aspirina com

clopidogrel. (5) Quanto aos eventos major, as HIC e os AVC hemorrágicos foram observados com maior frequência nos pacientes tratados com ACO. (5) O tratamento com ACO é superior à associação do clopidogrel com a aspirina para a prevenção de eventos vasculares em pacientes com FA e com elevado risco de AVC, que não têm contra-indicações para a ACO, sugerindo que a ACO é particularmente eficaz contra os trombos auriculares esquerdos e que, apesar das observações prévias sobre o efeito protector da aspirina, a activação plaquetar não é a via predominante na patogénese do AVC na FA. (5)

Uma vez que nem todos os pacientes são elegíveis para a ACO por diversos factores que a contra-indicam, um outro estudo foi desenvolvido para comparar o tratamento com a aspirina em relação à terapêutica de dupla antiagregação plaquetar em pacientes com FA com risco aumentado para AVC. (71)

A adição de aspirina ao clopidogrel mostrou diminuir o risco de eventos vasculares, principalmente AVC, de 7.6% para 6.8% por ano, e aumentar o risco de hemorragia major em 2.0%. (71) O risco de hemorragia major extracraniana aumentou em 51% e o de HIC em 87%. (71)

Combinando os eventos major, vasculares e hemorrágicos, não se verificou diferença significativa entre a dupla antiagregação plaquetar e a aspirina isolada na taxa global de eventos. (71)

OBJECTIVOS

O risco trombótico associado à FA está bem estudado (141-143), no entanto, existe ainda pouca informação que documente o risco hemorrágico associado à anticoagulação oral (87, 124). Quando se pensa em aplicar os modelos existentes à população portuguesa, onde as características demográficas, sociais e económicas diferem, a falta

de documentação é evidente. Este trabalho propõe-se a quantificar o risco hemorrágico e a taxa de eventos hemorrágicos da ACO ao aplicar a uma amostra da nossa população, modelos de previsão de risco validados para outras populações. É também alvo deste trabalho obter a validação dessas mesmas escalas na nossa população ao avaliar a sua capacidade de previsão dos eventos hemorrágicos major. Pretende-se ainda estratificar quantitativamente o risco preditivo de hemorragia major nos pacientes sob anticoagulação oral de forma a orientar o uso clínico da varfarina.

Desta forma, deseja-se diminuir o receio por parte dos clínicos quando são colocados perante a necessidade de tomada de decisão, em que os riscos e potenciais benefícios da ACO necessitam de ser avaliados, uma vez que o risco de hemorragia é a principal razão pela qual a terapia antitrombótica é subutilizada em pacientes com FA. (110, 112)

Outro objectivo a que se propõe este trabalho é a comparação entre os modelos seleccionados, de forma a inferir sobre qual o mais fiável na previsão o risco de hemorragia major para a nossa população.

Quanto aos eventos hemorrágicos, pretende saber-se, para além da sua frequência na nossa amostra, qual a correlação com os valores do INR.

Sumariamente, o objectivo primordial deste trabalho é obter a validação, na amostra seleccionada, dos modelos existentes actualmente para prever o risco hemorrágico, de forma a determinar a sua aplicabilidade clínica na previsão do risco na população portuguesa.

METODOLOGIA

Já outros autores investigaram este tema, tentando desenvolver e validar um modelo de risco hemorrágico para orientar o uso de varfarina em pacientes idosos. Neste trabalho de investigação procedeu-se, numa amostra seleccionada da nossa população, à validação de dois modelos de risco hemorrágico previamente publicados e aplicados a pacientes com FA e a realizar terapia anticoagulante com varfarina. (73, 114)

MODELOS DE PREVISÃO DE RISCO EM QUE O ESTUDO SE BASEIA:

De forma a encontrar as regras clínicas existentes para prever os eventos hemorrágicos, foram pesquisadas no PubMed as palavras-chave fibrilhação auricular, anticoagulação oral e hemorragia que identificaram inúmeros artigos.

Foram obtidos artigos com textos completos em na língua inglesa que se relevaram aparentemente relevantes pelo seu título e resumo. Complementarmente, foram revistas as bibliografias pertinentes dos artigos mais relevantes e procuradas electronicamente, sendo no final analisados os artigos sobre terapia antitrombótica que se mostraram com conteúdo mais pertinente para o desenvolvimento deste projecto.

Foram excluídos os artigos relacionados com terapia antitrombótica não aplicáveis a pacientes com FA, assim como aqueles cujo conteúdo já foi superado pelas recomendações mais actuais.

No final foram examinados dois modelos: o modelo de Gage et al e o de Shireman et al. (73, 114) As razões desta escolha para efectuar a validação pretendida prendem-se com a actualidade, resultados obtidos, quantificação da associação entre as comorbilidades e os episódios hemorrágicos e ainda por terem sido ambos foram testados na população idosa com FA sob anticoagulação oral.

Relativamente ao modelo de Gage et al, as variáveis incluídas para calcular o risco hemorrágico em pacientes com FA foram hemorragia prévia, doença hepática ou renal, abuso de álcool, presença de neoplasia, idade superior a 75 anos, diminuição da contagem ou função das plaquetas, HTA não controlada, anemia, factores genéticos, risco excessivo de queda e antecedentes AVC isquémico. (73)

O modelo de validação de Shireman et al, foi levado a cabo em pacientes com fibrilhação auricular, idade > a 65 anos e que haviam tido alta hospitalar a receber varfarina. No modelo final de previsão de risco, foram incluídas as seguintes oito variáveis: idade \geq a 70 anos, sexo, história de hemorragia, hemorragia recente (durante a hospitalização), abuso de álcool ou drogas, diabetes, anemia e uso de antiplaquetares. A investigação de Shireman revelou uma importante vantagem clínica na identificação de factores de risco, assim como na quantificação, isoladamente, dos efeitos de cada factor de risco relativamente aos estudos anteriores. No entanto, este estudo não conseguiu demonstrar significância estatística em variáveis como: acesso a cuidados de saúde, neoplasia diagnosticada, acidente vascular isquémico, doença cardíaca, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca/cardiomiopatia, doença arterial coronária, doenças endócrino-metabólicas, antecedentes pessoais de insuficiência hepática ou renal, doença ulcerosa péptica, diminuição das capacidades cognitivas, risco de quedas, medicação actual (anti-inflamatórios não-esteróides – AINEs - antibióticos) e varfarina recentemente prescrita. (73)

DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO DE INVESTIGAÇÃO:

DESENHO DO ESTUDO:

Através de uma metodologia epidemiológica analítica foi realizado um estudo retrospectivo – “coorte” – incidindo na análise de frequência de factores de risco hemorrágico relacionados com a ACO e sua inclusão no cálculo de modelos de previsão.

O grupo exposto foi constituído pelo número de pacientes submetidos à ACO por FA em seguimento na Consulta de Coagulação do Centro Hospitalar da Cova da Beira durante o ano de 2008.

O evento (“outcome”) primário do estudo é constituído pelos episódios classificados como hemorragia major, relacionáveis com a ACO.

PARTICIPANTES DO ESTUDO:

SELECÇÃO DA AMOSTRA:

Os pacientes sobre os quais incidiu o estudo foram os seguidos na Consulta Externa de Coagulação do Serviço de Imunohemoterapia do Centro Hospitalar da Cova da Beira durante o ano de 2008.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Os pacientes incluídos no estudo foram aqueles com diagnóstico confirmado de FA (ICD-9-CM, código 427.31) e sob tratamento anticoagulante oral com varfarina.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Foram excluídos três pacientes da amostra inicial por dados insuficientes ou inexistentes e por impossibilidade de identificação rigorosa dos pacientes.

RECOLHA DOS DADOS:

De forma a recolher os dados criteriosamente, foi elaborado um arquivo utilizando o programa informático Microsoft Office Excel®, onde foram registadas todas as informações recolhidas.

Várias bases de dados foram utilizadas para a pesquisa da informação. Uma das fontes foi a base de dados informatizada da Consulta de Coagulação do Serviço de Imunohemoterapia do Centro Hospitalar da Cova da Beira. Esta base de dados permitiu aceder à lista de pacientes seguidos nesta consulta durante o ano de 2008, com diagnóstico de fibrilhação auricular crónica e sob anticoagulação oral com varfarina. Para obter os dados sobre os pacientes que receberam transfusão, foi utilizado o arquivo deste mesmo Serviço. Este registo, em formato de papel, denominado de “Ficha Transfusional” permitiu avaliar o tipo de transfusão e a data em que foi efectuada.

Outros recursos utilizados foram os processos clínicos em suporte de papel e electrónico, do Centro Hospitalar da Cova da Beira. Neles foram pesquisadas informações relativas às comorbilidades e acedido aos registos das consultas de coagulação de cada paciente.

O período de recolha dos dados decorreu entre Janeiro e Maio de 2009.

VARIÁVEIS INCLUÍDAS NO ESTUDO:

As variáveis, incluídas neste estudo estão identificadas na literatura como preditivas de hemorragia e consideradas factores de risco hemorrágico. (73, 106-108, 114, 122-126, 144)

As variáveis demográficas pesquisadas foram idade, sexo, raça, profissão, grau de escolaridade, estado civil e local de residência. Para além destas foram investigadas a altura, peso, data de diagnóstico da FA, data de início da ACO e anticoagulação prévia.

As variáveis pesquisadas relacionadas com o momento de início da ACO foram consumo de álcool, drogas e história de tabagismo, história de hemorragia, hemorragia recente, medicação concomitante, nomeadamente anti-plaquetares, e comorbilidades.

As comorbilidades procuradas foram HTA, DM, anemia, neoplasia, doença hepática ou renal, enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, presença de marca-passo, AVC isquémico, trombose venosa profunda, doença péptica, hipotireoidismo, coagulopatia, défice de vitamina K, insuficiência cardíaca, demência, risco aumentado de quedas, factores genéticos e diminuição do número ou função das plaquetas.

Foram ainda exploradas variáveis como a dose inicial de varfarina, a dose de manutenção, o tempo decorrido entre o início da terapêutica com varfarina e os episódios hemorrágicos major e minor, valores do INR durante a hemorragia e a eventual terapêutica substitutiva realizada com concentrado eritrocitário, plasma e vitamina K.

A definição das variáveis foi efectuada na sua maioria de acordo com os critérios estabelecidos no ICD-9-CM (*International Classification of Diseases, ninth revision, clinical modification*), de forma a permitir uma análise comparativa fidedigna com os estudos que se pretendem validar.

DEFINIÇÃO DOS EVENTOS PRIMÁRIOS:

Para a definição dos eventos foram utilizados na presente investigação os mesmos critérios dos estudos supramencionados, isto é, de acordo com o ICD-9 CM.

Os eventos primários considerados como episódios hemorrágicos major agudos em ambos os estudos foram hemorragia intracraniana, de acordo com a definição do ICD-9-CM (com os códigos 430 para hemorragia subaracnóide, 431 para intracerebral e 432 para outras hemorragias intracranianas), hemorragia gastrointestinal de acordo com a

definição do DRG (*Diagnosis Related Group*, códigos 175 e 174). Os eventos foram classificados pela presença ou ausência de hemorragia e o tempo de ocorrência, isto é, o número de dias entre o início da ACO e a readmissão por hemorragia major.

Para os dois modelos, apenas foi considerado o primeiro evento hemorrágico major. Relativamente ao período de tempo definido para registar a ocorrência do evento, para o modelo de Gage et al, foi considerado um período até 1000 dias após a alta hospitalar, em cujo internamento havia sido iniciada a anticoagulação com varfarina. Quanto ao modelo de Shireman et al, a diferença registada está no espaço de tempo considerado, admitindo apenas episódios ocorridos até 90 dias após a alta.

No presente estudo foi ainda considerado como evento hemorrágico aquele que necessitou transfusão de duas ou mais unidades de concentrado eritrocitário, por hemorragia cuja relação se estabeleceu com a ACO.

ANÁLISE ESTATÍSTICA:

A hipótese que se pretende ser testada neste estudo é se os modelos de previsão de risco hemorrágico seleccionados serão válidos numa amostra da nossa população.

A metodologia estatística empregue será uma análise estatística descritiva dos dados obtidos.

Este estudo preenche todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Núcleo de Investigação do Centro Hospitalar da Cova da Beira, tendo sido emitido um parecer favorável pela Comissão de Ética, o que permitiu o início e posterior desenvolvimento deste projecto. (Anexo V)

RESULTADOS:

A validação dos modelos em que se baseia este estudo, (73, 114) foi levada a cabo em 101 pacientes, tendo sido o tempo médio de anticoagulação e, portanto de seguimento, 5.66 anos. Os pacientes estudados tinham todos o diagnóstico estabelecido de FA crónica, em tratamento com varfarina e em seguimento na Consulta de Coagulação do Centro Hospitalar da Cova da Beira no ano de 2008.

CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO:

A idade média dos pacientes da amostra foi de 70.1 anos e, quando à distribuição de acordo com o género, observou-se que a maioria, 57%, pertenciam ao sexo feminino. Relativamente à raça, todos os pacientes eram caucasianos. (Tabela 1) A totalidade da amostra correspondeu a residentes na Beira Interior.

No momento de início da ACO, 53.5% dos pacientes tinham antecedentes de intercorrência tromboembólica. A maioria dos eventos registados surgiram na sequência de AIT ou AVC isquémico (31.7%) e de doença cardíaca isquémica ou EAM (20.8%). Observou-se ainda que 16.8% dos pacientes sofrera TVP ou tromboembolismo pulmonar (TEP). Estes dados mostram que alguns indivíduos tiveram mais do que um episódio tromboembólico antes de iniciar a anticoagulação oral. (Tabela 1)

Comorbilidades como DM e IC estavam presentes em 29.7% e 67.3% dos indivíduos, respectivamente, e 12.9% dos pacientes tinham um pacemaker implantado. (Tabela 1)

Quanto aos antecedentes hemorrágicos, 4.0% tinham história de hemorragia prévia. O uso de antiplaquetares aquando o início da ACO, foi observado em 45.5% dos pacientes e 12.9% dos pacientes já tinham sido anticoagulados anteriormente. (Tabela 1)

Tabela 1: Caracterização clínica da amostra

Características dos pacientes	
Número de pacientes (n)	101
Idade média (anos)	70.1
Sexo	
Masculino	43%
Feminino	57%
Raça caucasiana	100%
Antecedentes patológicos no início da ACO	
HTA	68.3%
Tromboembolismo	53.5%
Doença cardíaca isquêmica/EAM	20.8%
AVC Isquêmico/AIT	31.7%
TVP/TEP	16.8%
DM	29.7%
Insuficiência Cardíaca	67.3%
Pacemaker	12.9%
Hemorragia prévia	4.0%
Antiplaquetares	45.5%
ACO prévia	12.9%

EVENTOS PRIMÁRIOS:

Neste estudo foram observados 5 eventos hemorrágicos major correspondendo a 0.87 por 100 pacientes-ano, dos quais 0.35 atribuíveis a HGI, uma transfusão de duas ou mais unidades de concentrado eritrocitário por hemorragia relacionada com ACO, ou seja 0.17 por 100 pacientes-ano, e dois AVC hemorrágicos, ou seja, 0.35 por 100 pacientes-ano. O valor de INR médio observado durante os episódios hemorrágicos foi de 2.83. A média do tempo para a ocorrência de um acidente major, isto é, o tempo

entre o início da ACO e o evento, foi de 1345.8 dias. Quanto à pontuação atribuída pelos dois modelos, o de Shireman et al atribui um valor médio de 1.05, correspondente a baixo risco para eventos hemorrágicos, e o modelo de Gage e tal, uma pontuação média de 3, que se associa a um risco médio. (Tabela 2) (Anexo VI)

Tabela 2: Caracterização dos eventos primários

	Evento (n=5)	Eventos (100 pacientes-ano)	Shireman	Gage	Tempo para o evento (dias)
HGI	2	0.35	1.45	3	2077
			1.99	3	1569
Transfusão	1	0.17	0.91	3	1038
AVC	2	0.35	0.27	2	191
Hemorrágico			0.64	4	1854
Média			1.05	3	1345.8
INR médio					2.83

Aplicando os critérios definidos pelo modelo de Shireman et al para a estratificação dos grupos de risco, observou-se que 3 episódios, isto é, 0.52 episódios por 100 pacientes-ano ocorreram no grupo de baixo risco hemorrágico e os outros 2, ou seja 0.35 por 100 pacientes-ano, no grupo de médio risco. Não se verificaram eventos no grupo de alto risco de hemorragia major. Considerando o espaço temporal definido por este modelo para admitir a ocorrência dos eventos, foi analisado o período ≤ 90 dias onde não se verificou nenhum episódio hemorrágico major. (Tabela 3)

Pode ainda observar-se a distribuição preferencial dos pacientes pelo grupo de baixo risco para eventos hemorrágicos major (n=71), seguido pelo médio (n=27) e finalmente, o alto (n=3). (Tabela 3)

Tabela 3: Estratificação do risco hemorrágico da amostra de acordo com o modelo de Shireman

Eventos hemorrágicos major no coorte				
Risco	Nº pacientes (n=101)	Eventos (n=5)	Eventos (100 pacientes-ano)	Eventos (≤ 90 dias)
Baixo	71	3	0.52	0
Médio	27	2	0.35	0
Alto	3	0	0	0

Relativamente à estratificação do risco de acordo com o modelo de Gage et al, verificaram-se episódios hemorrágicos nos grupos de médio e elevado risco. Dentro do período de tempo definido por este estudo para considerar os eventos, observou-se um evento no grupo de médio risco, correspondendo a 0.37 eventos por 100 pacientes-ano. Quanto aos decorridos considerando o tempo total de seguimento dos pacientes, verificou-se na amostra um evento, correspondente a 0.175 eventos por 100 pacientes-ano no grupo de indivíduos classificados por este modelo com 2 (risco médio) e com 4 pontos (risco elevado). A maioria dos eventos verificou-se nos pacientes aos quais o modelo atribui 3 pontos, tendo os episódios hemorrágicos major uma ocorrência de 0.52 por 100 pacientes-ano. Analisando globalmente, 0.695 eventos por 100 pacientes-ano, isto é, 80% dos episódios observados, ocorreram no grupo de médio risco.

A maioria dos pacientes distribuiu-se pelo grupo de médio risco para evento hemorrágico major (n=57).

Tabela 4: Estratificação do risco hemorrágico da amostra de acordo com o modelo de Gage

Coorte					
Risco	Nº pacientes (n=101)	Eventos (n=5)	Eventos (100 pacientes-ano)	Eventos (≤ 1000 dias)	Eventos (≤ 1000 dias; 100 pacientes-ano)
0	6	0	0	0	0
1	17	0	0	0	0
2	39	1	0.175	1	0.37
3	18	3	0.52	0	0
4	11	1	0.175	0	0
≥ 5	10	0	0	0	0

VALIDAÇÃO DOS MODELOS NA AMOSTRA:

As variáveis dos modelos que se pretendem validar foram aplicadas à nossa amostra e observada a sua distribuição.

MODELO DE SHIREMAN

Quando aplicado o modelo de Shireman et al, verificou-se que 40.6% da população tinha mais de 70 anos de idade, 5.9% tinham comportamentos aditivos como consumo de álcool ou drogas e 13.9% anemia no momento de início da ACO. Os restantes dados já foram previamente relatados. A pontuação média de risco hemorrágico obtida na amostra, aplicando o algoritmo do modelo de Shireman et al, foi de 0.64, correspondendo ao grupo de baixo risco hemorrágico. (Tabela 5) (Anexo VII)

Tabela 5: Aplicação do modelo de previsão de risco hemorrágico de Shireman à amostra

Variáveis	Coorte
Idade > 70 anos	40.6%
Sexo feminino	53.5%
História de hemorragia	4.0%
Hemorragia recente	0.0%
Abuso de álcool ou drogas	5.9%
DM	29.7%
Anemia	13.9%
Uso de antiplaquetares	45.5%
Pontuação média	0.64

MODELO DE GAGE

As variáveis deste modelo mostram que a amostra analisada tem 21.8% de pacientes com idade superior a 75 anos. A doença renal ou hepática foi documentada em 14.9% dos indivíduos seleccionados e a presença de neoplasia em 11.9% da população. Quanto à diminuição do número ou função das plaquetas, esteve presente em 51.5% da amostra. Dados relativos aos factores genéticos não foram avaliados neste estudo. Quanto ao risco aumentado de queda, foi verificado em 18.8% da população. A descrição das restantes variáveis já foi mencionada. A pontuação média obtida neste modelo de pela amostra seleccionada foi de 2.47, valor correspondente ao risco intermédio para episódio hemorragia major. (Tabela 6) (Anexo VIII)

Tabela 6: Aplicação do modelo de previsão de risco hemorrágico de Gage à amostra

Variáveis	Coorte
Idade > 75 anos	21.8%
Hemorragia prévia	4.0%
Doença hepática ou renal	14.9%
Abuso de álcool	5.9%
Neoplasia	11.9%
↓ plaquetas (nº. ou função)	51.5%
HTA	68.3%
Anemia	13.9%
Factores genéticos	—
Risco ↑ de queda	18.8%
AVC Isquémico	31.7%
Pontuação média	2.47

De forma a permitir uma comparação uniforme entre modelos de risco, os resultados estão apresentados em 100 pacientes-ano. Foram calculadas as taxas de hemorragia observadas na amostra de acordo com os critérios para estratificação em grupos de baixo, médio e elevado risco de cada modelo com os quais se pretende estabelecer a análise comparativa.

Utilizado os critérios de Shireman na nossa amostra, observaram-se três eventos correspondentes a 0.52 eventos por 100 pacientes-ano no grupo de baixo risco hemorrágico, enquanto que no modelo de Shireman a taxa de eventos foi de 3.6 por 100 pacientes-ano. Os restantes dois eventos observados na amostra seleccionada, ocorreram no grupo de médio risco, correspondendo a 0.35 por 100 pacientes-ano, comparativamente com 8.0 na estudo de Shireman. No grupo de elevado risco, não

observamos nenhum evento, no entanto, o modelo de Shireman reporta 21.6 eventos por 100 pacientes-ano para este grupo. (Tabela 7)

Relativamente ao modelo de Gage, a taxa de ocorrência de eventos na nossa amostra para o grupo de baixo risco foi zero. Para a amostra de Gage, a taxa neste grupo de risco é inferior ou igual a 2.5 por 100 pacientes-ano. Quanto ao grupo de médio risco hemorrágico, observaram-se 0.695 eventos major por 100 pacientes-ano (n=4) na nossa amostra, comparativamente a taxas inferiores ou iguais a 8.4 e superiores a 2.5 eventos por 100 pacientes-ano no modelo de Gage. No grupo de elevado risco os eventos observados na amostra foram de 0.165 por 100 pacientes-ano (n=1) e superiores ou iguais a 10.4 no modelo de Gage.

Analisando os três modelos concomitantemente, a maior taxa de eventos descritos para o grupo de baixo risco é a do modelo de Shireman, verificando-se a mesma condição para o grupo de alto risco. A diferença está no grupo de médio risco, onde os resultados obtidos por Gage são ligeiramente superiores. Quanto a nossa população, foi nela que se observou a menor taxa de ocorrência de eventos. (Tabela 7)

Tabela 7: Comparação da taxa de eventos obtidos na nossa amostra e modelos de Shireman e Gage

	Shireman		Gage	
	Coorte	Shireman	Coorte	Gage
Baixo	0.52	3.6	0	≤ 2.5
Médio	0.35	8.0	0.695	≤ 8.4
Alto	0	21.6	0.165	≥ 10.4

DISCUSSÃO

O presente trabalho de investigação foi desenvolvido na sequência da necessidade de determinar o risco hemorrágico da ACO. Uma vez que ele está pouco documentado, pretende-se contribuir para a sua previsão mais eficaz, de forma a evitar os episódios hemorrágicos major associados à ACO. Dada a falta de informação sobre as características e resposta da população portuguesa, em particular da Beira Interior, à ACO, aplicaram-se esquemas de previsão de risco hemorrágico em pacientes com FA, sob tratamento com anticoagulantes orais, que estão bem documentados na literatura e que mostram alguma utilidade na previsão destes eventos ao estratificar os pacientes por grupos de risco para eventos major. (73, 114)

Neste estudo observou-se uma taxa de eventos hemorrágicos major de 0.87 por 100 pacientes-ano, dos quais 0.35 devido a HGI, 0.17 reflectidos pela necessidade de transfusão sanguínea e 0.35 devido a AVC hemorrágico. Em relação aos eventos por AVC hemorrágico, a frequência observada é semelhante à dos vários estudos descritos na descrita na literatura. As taxas de HIC, onde neste estudo se inclui o AVC hemorrágico, são entre 0.2 e 0.6% por 100 pacientes-ano. (5, 12, 86-89) Relativamente à taxa de HGI expectável para pacientes sob tratamento com a anticoagulação oral, a documentação é escassa.

Está também documentado que um valor de INR inferior a 2 associa-se a episódios trombóticos e quando superior a 4, a episódios hemorrágicos. (99) No entanto, o valor de INR médio observado durante os episódios hemorrágicos major deste estudo foi de 2.83. Para o caso particular da HIC, a evidência indica que um valor de INR superior a 4 aumenta muito o risco de hemorragia, no entanto, a maioria das que ocorrem em pacientes anticoagulados apresentam valores de INR inferior a 4. (85)

No modelo de Gage, foram observados mais episódios, 5.2 por 100 pacientes-ano, sendo 67.3% atribuível a HGI, 15.4% a HIC e o restante devido a outras causas. (114)

Esta discrepância dos valores observados poderá ser explicada pelo facto deste tipo de eventos terem uma frequência extremamente baixa na população anticoagulada, o que reflecte a necessidade de grandes amostras populacionais para obter resultados com significância, limitando a comparabilidade entre os resultados obtidos neste estudo com outros com provado significado estatístico. No entanto, este facto não deverá ser suficiente para diminuir os resultados obtidos, uma vez que para permitir uma comparabilidade justa, os dados foram descritos em 100 pacientes-ano, anulando efeitos de diferentes tempos de exposição, embora se mantenham os da limitação do número da amostra.

A média do tempo para a ocorrência de um acidente major neste estudo foi de 1345.8 dias. Nenhum destes eventos ocorreu no espaço de tempo inferior ou igual a 90 dias, período definido pelo modelo de Shireman para considerar o evento. Quando comparado com o modelo de Gage et al, em que o tempo definido para contabilizar os eventos major foi até 1000 dias, apenas um episódio hemorrágico se verificou. A pertinência com a definição destes períodos de temporais prende-se com a presunção de que a maioria dos eventos decorrer pouco tempo depois o início da ACO. No entanto, dados os resultados obtidos para a nossa população esta definição não é razoável, uma vez que a maior parte dos eventos observados foram fora destes limites e não podem deixar de ser valorizáveis.

Observando a distribuição da amostra pelos grupos de risco no modelo de Shireman, pode verificamos que a maioria dos pacientes são classificados como sendo de baixo risco, no entanto foi neste grupo de pacientes que se observou maior taxa de eventos hemorrágicos, de 0.52 por 100 pacientes-ano. Este facto poderá estar relacionado, em

parte, com a capacidade de previsão do modelo, no entanto a explicação mais adequada poderá ser um efeito de selecção prévio de doentes com o mesmo risco. No entanto, este factor não deverá ser discriminativo quando se compara o número de eventos, uma vez que este modelo também foi desenvolvido e validado em pacientes já estavam seleccionados para ACO. Outro factor que poderá estar relacionado, é o facto da maior parte dos indivíduos da nossa amostra serem classificados como de baixo e médio risco e, quanto maior o número de pacientes, maior a probabilidade de ocorrência de um evento, sem deixar de considerar os diferentes riscos para ocorrer o evento. O valor médio do modelo de Shireman observado na nossa amostra foi de 1.05, sustentando as afirmações anteriores.

Quanto ao modelo de Gage et al, quando aplicado à nossa amostra, a população distribuiu-se pelo médio e elevado risco hemorrágico, observando-se mais eventos no grupo de médio risco. Tendo em conta que 0.70 eventos por 100 pacintes-ano ocorreram no grupo de médio risco e 0.17 no grupo de alto risco, os resultados não serão muito coerentes, uma vez que seriam previstos mais episódios no grupo de elevado risco do que no de médio risco. Para além disto, a amostra deste estudo já teria sido previamente seleccionada uma vez que já foram eleitos para ACO, o que faria esperar que não se verificasse a presença de tantos indivíduos nos grupos de risco mais elevados.

Poderia considerar-se um factor de enviesamento a forma de recolha dos dados, já que ao seleccionar um ano específico para escolher a amostra, este passa a ser o seu factor em comum, e não o momento de início de anticoagulação, com conseqüente seguimento até á data de selecção da amostra. Desta forma, poderão ter ficado por documentar os eventos dos pacientes que iniciaram a anticoagulação mas não se encontravam no momento de selecção a ser seguidos na Consulta de Coagulação, uma vez que teriam desenvolvido alguma contra-indicação para a continuidade da anticoagulação ou que

teriam falecido na sequência do tratamento. Por outro lado, o facto de mais de metade dos pacientes estarem sob antiplaquetares no início da anticoagulação poderia resultar estado pró-hemorrágico, no entanto, dado o tempo que se verificou para a ocorrência dos eventos, poderá excluir-se essa hipótese.

Outro factor determinante que poderá explicar a baixa frequência de eventos observados está relacionado com o facto dos pacientes da amostra seleccionada já terem sido avaliados previamente por um clínico e elegíveis para ACO. A tradução deste facto é que a amostra analisada já foi provavelmente considerada por alguém como tendo baixo risco hemorrágico e portanto, passível de ser submetido a tratamento com anticoagulantes, uma vez que se esperam poucos eventos hemorrágicos. Deve considerar-se porém que, em alguns pacientes, o claro elevado risco trombótico possa ter prevalecido, uma vez que 53.5% da amostra apresenta história de tromboembolismo no momento de início da ACO.

Quanto à pontuação atribuída pelos dois modelos, o de Shireman et al atribui um valor médio de 1.05, correspondente a baixo risco para eventos hemorrágicos, e o modelo de Gage et al, uma pontuação média de 3, que se associa a um risco médio. Tendo em conta que se trata da mesma amostra, este facto levanta algumas questões pertinentes, principalmente no caso deste estudo em que se pretende determinar qual destes modelos terá maior capacidade de prever os eventos.

Se por um lado o modelo de Gage et al afirma ter melhor capacidade preditiva ao mostrar no seu estudo taxas de hemorragia para os pacientes de baixo risco inferiores ou iguais a 2.5 por 100 pacientes-ano, para os de médio risco, taxas inferiores ou iguais a 8.4 e para o grupo de elevado risco superiores ou iguais a 10.4, por outro estes valores poderão não ter uma tradução clínica favorável. Além desta consideração, há que ter em conta que o modelo de Shireman demonstrou valores para previsão de risco de

hemorragia major de 3.6, 8.0 e 21.6 por 100 pacientes-ano para os grupos de baixo médio e elevado risco, respectivamente. Estas observações acrescidas ao facto de, para a amostra deste estudo, ambos os modelos só se mostrarem em concordância na estratificação de risco em 38.6%, sendo que em 59.4% da amostra, o modelo de Gage et al classificou os pacientes num grupo de risco superior ao atribuído pelo modelo de Shireman. Se considerarmos ainda que o objectivo destes modelos é serem aplicados antes de iniciar a anticoagulação, de forma a ponderar os riscos e potenciais benefícios que um determinado indivíduo poderá obter com este tratamento, poderemos pensar que a estratificação dos pacientes poderá levar o clínico a decidir não iniciar a ACO num paciente classificado como de alto risco hemorrágico, mas que potencialmente beneficiaria dela. De forma a avaliar esta ilação, decidiu-se no presente estudo, aplicar a escala de CHADS₂ aos pacientes classificados pelo modelo de Gage como de elevado risco para acidente hemorrágico major. Desta forma, pretendeu-se calcular o risco trombótico destes pacientes de forma a avaliar se o potencial risco hemorrágico que lhes foi atribuído seria superado pelo risco trombótico. Para poder decidir sobre os resultados obtidos, foram comparados com o risco hemorrágico real obtido para esta amostra. A escala de CHADS₂ aplicada aos pacientes supra-mencionados revelou um risco de eventos isquémicos de 511.4 por 100 pacientes-ano. Este valor, correspondente ao risco trombótico da amostra considerada de elevado risco hemorrágico que seria potencialmente não elegível para ACO, associado ao número real de eventos observados na nossa amostra (0.87 eventos por 100 pacientes-ano) e ao valor de risco hemorrágico previsto pelo modelo de Gage et al para os pacientes de elevado risco ($\geq 10,4$ por 100 pacientes-ano) mostra claramente que o potencial risco trombótico deste pacientes é muito superior ao possível risco hemorrágico.

É também relevante abordar o facto da classificação de Shireman et al, atribuir um peso relativo a cada variável, de acordo com o seu potencial risco. Quanto ao modelo de Gage et al, embora tenha demonstrado a sua significância e relevância de cada variável considerada, deverão ser referidos dois factores. Por um lado, dada a diversidade de variáveis que apresenta, qualquer uma delas, independentemente, serão mais facilmente encontradas em qualquer indivíduo a que se pretende aplicar, logo a probabilidade de pontuar na escala aumenta. Uma vez que para obter classificação de médio ou elevado risco serão necessários apenas 2 ou 4 pontos, respectivamente, ter antecedentes hemorrágicos ou cumprir dois critérios é suficiente para ser classificado como de risco médio para evento hemorrágico, assim como ter hemorragia prévia e mais dois factores ou então quatro factores de risco, é suficiente para obter um grau de risco elevado. Considerando que as variáveis não têm um peso relativo diferente, à excepção da história hemorrágica, e que o modelo contempla onze variáveis, a probabilidade de encontrar um indivíduo com baixo risco hemorrágico é diminuta, principalmente se tivermos em consideração que a idade média dos pacientes com FA é de 75 anos de idade. Considerando os argumentos anteriores, penso que será possível concordar com os autores deste modelo quando afirmam que a sua capacidade preditiva de evento hemorrágicos major é maior, especialmente em indivíduos com elevado risco. No entanto, dada a forma como é atribuída a pontuação neste modelo, é grande a probabilidade de classificar um indivíduo como de elevado risco.

Outro factor a considerar é que o modelo de Gage et al, foi desenvolvido com base noutros modelos de previsão de risco hemorrágico para pacientes cuja patologia de base não era FA. O modelo de Gage et al inclui ainda a variante genotípica (polimorfismo de CYP2C9) no seu esquema de previsão de risco, no entanto, não obtém os dados necessários para o considerar no estudo que fez. No presente estudo também não foi

possível avaliar a influência genética no metabolismo da varfarina, no entanto, dado que as variantes genóticas se associam às fenotípicas, foi pesquisada a raça dos pacientes, tendo-se observado serem todos caucasianos.

Ambos os estudos transpostos para a nossa amostra pretenderam prever o risco hemorrágico para a população idosa com FA. No modelo de Shireman et al., foi considerado como critério de inclusão idade superior ou igual a 65 anos. Quanto ao modelo de Gage et al a idade média observada foi de 79 anos. Embora a totalidade da nossa amostra não apresentasse idade superior a 65 anos, a idade média observada foi de 70.1 anos. Uma vez que o aumento da idade está associado ao aumento do risco hemorrágico, esta poderá ter sido um factor que influenciou a taxa de eventos significativamente inferior na nossa amostra, quando comparada com a observada nestes dois modelos. Outra influência ainda neste resultado poderá estar relacionada com o facto da observação destes eventos estar dependente da documentação existente, sendo que se admite a possibilidade de algum evento ter ocorrido mas não ter sido detectado aquando a recolha de dados. Esta questão relacionada com a documentação é a razão pela qual foi excluído do estudo a análise exaustiva dos eventos hemorrágicos minor que poderiam ter acontecido previamente ao episódio hemorrágico major e durante a ACO, e que poderiam ter alguma relação com a capacidade de previsão do evento major subsequente. Neste estudo foi apenas tido em consideração a sua presença ou ausência antes do início da anticoagulação, uma vez que estão incluídas como variáveis nos dois modelos aqui em análise. A hipótese de hemorragias minor prévias ao evento major e decorridas durante a ACO relacionadas com o descontrolo da ACO ou com características intrínsecas dos pacientes, como factor para prever o evento major foi colocada. No entanto, esta questão é pertinente no contexto de seguimento do

paciente anticoagulado e não neste estudo onde o que se pretende prever é o risco individual de evento major antes de iniciar a ACO.

Neste estudo foram também excluídos episódios hemorrágicos major clinicamente não relacionados com a terapia anticoagulante. Admite-se a possibilidade do facto destes pacientes terem uma maior propensão para a hemorragia, no entanto, não é suficiente quando se pretende estabelecer relações de causalidade directa, como neste estudo, e ainda comparar com outros onde esses eventos também não terão sido considerados.

Embora as circunstâncias de ambos os modelos possam ser discutidas, deve-se afirmar que nos seus modelos, cada um deles documentado e validado, verifica-se uma relação entre o grupo de risco hemorrágico e o número de eventos por eles observado.

Quanto à diferença de valores observados entre o modelo de Gage et al e o modelo de Shireman para o grupo de elevado risco, em que Shireman apresenta uma taxa de eventos hemorrágicos de 21,6 por pacientes-ano e Gage et al superior ou igual a 10,4 por 100 pacientes-ano, esse facto poderá ser eventualmente explicado pela forma de recolha de dados. Shireman et al ao considerar apenas os primeiros 90 dias após início da ACO, no cálculo por pacientes-ano, obtém um denominador menor do que o do modelo de Gage, em que o período de tempo foi de 1000 dias. Como os episódios tendem a acontecer na sua maioria no início da ACO, este facto ainda mais favorece o cálculo de Shireman. Podemos portanto transpor esta dedução para este estudo onde o tempo médio de anticoagulação dos pacientes foi de 5,66 anos.

Retomando a comparação entre os modelos de classificação considerados neste estudo, é difícil afirmar qual será o melhor para prever o risco para a nossa população. Uma vez que estes são estudos actualmente aceites como eficazes para este efeito e a comparação é estabelecida entre eles, não existindo um ponto médio entre eles ou um esquema de classificação que os supere claramente, devemos deixar a incerteza de que se o modelo

de Gage et al poderá sobrestimar o risco hemorrágico e o de Shireman et al subestimá-lo.

Um passo evolutivo necessita de ser dado, assim como a necessidade de mais documentação baseada na evidência tem que ser percebida, para que novos estudos acrescentem uma maior capacidade preditiva do risco hemorrágico.

CONCLUSÃO

A FA é uma arritmia cardíaca associada a aumento do risco tromboembólico, estando este risco bem documentado actualmente. De forma a prevenir eventos vasculares, a ACO com varfarina é uma opção terapêutica eficaz. No entanto, está associada a um aumento do risco hemorrágico, que muitas vezes é sobrestimado pelos clínicos, que optam por não iniciar a ACO nestes pacientes potencialmente elegíveis. Para além deste facto, há pouca informação existente sobre o risco hemorrágico relacionado com ACO, algo ainda mais evidente na nossa população. Desta forma, este trabalho teve como objectivo avaliar a taxa de eventos hemorrágicos numa amostra dos pacientes seguidos na Consulta de Coagulação do Centro Hospitalar da Cova da Beira, tendo-se observado 5 eventos hemorrágicos major correspondendo a 0.87 por 100 pacientes-ano, dos quais 0.35 atribuíveis a HGI, uma transfusão duas ou mais unidades de concentrado eritrocitário por hemorragia relacionada com ACO, ou seja 0.17 por 100 pacientes-ano, e dois AVC hemorrágicos, ou seja, 0.35 por 100 pacientes-ano.

Os modelos utilizados para avaliar o risco hemorrágico na nossa população não documentam a informação farmacogenética que, quando conjugada com características clínicas dos pacientes, aparenta resultar numa melhor previsão do risco hemorrágico.

Sugere-se a estudos futuros que incluam esta informação nos seus modelos de previsão de risco e que recolham os dados partindo do momento de início de ACO, acompanhando a evolução do doente até que surja alguma contra-indicação para a continuidade da ACO ou até ao momento em que definido como o final para do estudo. Sugere-se ainda a elaboração de uma base de dados que contemple informações relativas aos pacientes com FA anticoagulados, incluindo dados como factores de risco avaliados no início da anticoagulação e intercorrências hemorrágicas durante a ACO. Desta forma pretende-se fomentar e proporcionar condições para estudos futuros, algo necessário à evolução científica baseada na evidência.

BIBLIOGRAFIA

1. Kakar P, Lane D, Lip GY. Bleeding risk stratification Models in Deciding on Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: a useful complement to stroke risk stratification schema. *Chest* 2006 Nov;130(5):1296-9.
2. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006;118(3):321-33.
3. Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006 Aug 15;48(4):854-906.
4. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Stroke* 1997;28:1101-06.
5. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Jun 10;367(9526):1903-12.
6. Fauci, Braunwald E, et al. *Harrison's: Principles of Internal Medicine*. 17th ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2008.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
8. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors of atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
9. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, et al. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure. the Epidemiology, Practise, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:429-35.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in elderly. the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
11. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk, factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
12. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
13. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002 Oct 1;113(5):359-64.
14. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation [published erratum appears in *Lancet* 1987;1:878]. *Lancet* 1987;1:526-9.
15. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J* 1983;106:389-96.
16. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor of stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991;22:983-8.
17. Levy S, Mareek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practise in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-35.

18. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.
19. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):230-46.
20. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
21. Aime-Sempe C, Foliguett T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1577-86.
22. Polontchouk L, Haefliger JA, Elbet B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883-91.
23. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983;52:188-99.
24. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005;83:79-83.
25. Pokharel S, Van Geel PP, Sharma UC, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129-35.
26. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest* 1993;103:253-8.
27. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, et al. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:612-7.
28. Rocken C, B; P, Juenemann G, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2091-7.
29. Leone O, Boriani G, Chippini B, et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodeling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1237-41.
30. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2670-4.
31. Barretto AC, Mady C, Nussbacher A, et al. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis. *Int J Cardiol* 1998;67:19-25.
32. Lee YA, Liang CS, Lee MA, et al. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11035-40.
33. Silva F. Doenças Tromboembólicas: Da prevenção à terapêutica. 1 ed. Lisboa: CMYK Gloss. p. 132-5.
34. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995 Oct 1;92(7):1954-68.
35. Fuster V, Alexander R, O'Rourke R, et al. *Hurst's The Heart*. 10th ed. Philadelphia: McGRAW-HILL; 2001. p. 823-29.
36. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102:264-72.
37. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
38. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
39. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc electrophysiol* 1999;10:328-35.

40. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 May;15(5):560-6.
41. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828-32.
42. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176-83.
43. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;89:1381-7.
44. Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol* 1972;30:844-54.
45. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1996;34:412-22.
46. Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol* 1972 Mar;29(3):372-6.
47. Cheung DW. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature* 1981 Dec 10;294(5841):582-4.
48. Cheung DW. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol* 1981 May;314:445-56.
49. Paes de Almeida O, Bohm CM, de Paula Carvalho M, Paes de Carvalho A. The cardiac muscle in the pulmonary vein of the rat: a morphological and electrophysiological study. *J Morphol* 1975 Apr;145(4):409-33.
50. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002 Nov 5;106(19):2479-85.
51. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 Jul;26(7 Pt 2):1631-5.
52. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004 Apr 1;62(1):105-11.
53. Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, et al. Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Sep;14(9):927-32.
54. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
55. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954 Apr;16(2):189-94.
56. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004 Nov 24;292(20):2471-7.
57. Coromilas J. Obesity and atrial fibrillation: is one epidemic feeding the other? *JAMA* 2004 Nov 24;292(20):2519-20.
58. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005 May;118(5):489-95.
59. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003 Oct 1;42(7):1269-70.
60. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 1661.
61. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009 Jan 10;373(9658):155-66.
62. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996 Feb;75(2):219-23.
63. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995 Jun;73(6):527-33.

64. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Stroke*2000 Apr;31(4):828-33.
65. Atalar E, Haznedaroglu IC, Acil T, Ozer N, Kilic H, Ovunc K, et al. Patients with paroxysmal atrial fibrillation but not paroxysmal supraventricular tachycardia display evidence of platelet activation during arrhythmia. *Platelets*2003 Nov-Dec;14(7-8):407-11.
66. Yamauchi K, Furui H, Taniguchi N, Sotobata I. Plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4 concentrations in patients with atrial fibrillation. *Jpn Heart J*1986 Jul;27(4):481-7.
67. Heeringa J, Conway DS, van der Kuip DA, Hofman A, Breteler MM, Lip GY, et al. A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990-1999. *J Thromb Haemost*2006 Sep;4(9):1944-9.
68. Kamath S, Chin BS, Blann AD, Lip GY. A study of platelet activation in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis*2002 Oct;13(7):627-36.
69. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*2007 Jun 19;146(12):857-67.
70. Helgason CM, Hoff JA, Kondos GT, Brace LD. Platelet aggregation in patients with atrial fibrillation taking aspirin or warfarin. *Stroke*1993 Oct;24(10):1458-61.
71. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*2009 May 14;360(20):2066-78.
72. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*2002 Nov 20;288(19):2441-8.
73. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*2006 Nov;130(5):1390-6.
74. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med*2007 Jul 9;167(13):1414-9.
75. Sinxadi P, Blockman M. Warfarin resistance. *Cardiovasc J Afr*2008 Jul-Aug;19(4):215-7.
76. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*2009 Feb 19;360(8):753-64.
77. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med*2007 Dec 4;147(11):755-65.
78. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacrose R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*2005 Jan 15;105(2):645-9.
79. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res*2007;120(1):1-10.
80. Rang HP, Dale MN, Ritter JM, et al. *Farmacologia*. 5 ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER; 2004.
81. Gage BF. Pharmacogenetics-based coumarin therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*2006:467-73.
82. Li T, Lange LA, Li X, Susswein L, Bryant B, Malone R, et al. Polymorphisms in the VKORC1 gene are strongly associated with warfarin dosage requirements in patients receiving anticoagulation. *J Med Genet*2006 Sep;43(9):740-4.
83. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost*2005 Aug;3(8):1873-8.
84. Rettie AE, Tai G. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. *Mol Interv*2006 Aug;6(4):223-7.

85. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*2008 Jun;133(6 Suppl):546S-92S.
86. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*2005 Feb 9;293(6):690-8.
87. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med*1999 Jun 28;159(12):1322-8.
88. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*1996 Sep 7;348(9028):633-8.
89. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Nov 22;362(9397):1691-8.
90. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*2004 Nov 16;141(10):745-52.
91. Millican EA, Lenzini PA, Milligan PE, Grosso L, Eby C, Deych E, et al. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood*2007 Sep 1;110(5):1511-5.
92. Momary KM, Shapiro NL, Viana MA, Nutescu EA, Helgason CM, Cavallari LH. Factors influencing warfarin dose requirements in African-Americans. *Pharmacogenomics*2007 Nov;8(11):1535-44.
93. Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, et al. Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res*2007;120(2):181-6.
94. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*2005 Jun 2;352(22):2285-93.
95. Schelleman H, Chen Z, Kealey C, Whitehead AS, Christie J, Price M, et al. Warfarin response and vitamin K epoxide reductase complex 1 in African Americans and Caucasians. *Clin Pharmacol Ther*2007 May;81(5):742-7.
96. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*2005 Oct 1;106(7):2329-33.
97. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Morita T, Ritchie MD, Scordo MG, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics*2006 Feb;16(2):101-10.
98. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Horrow J, Nevinson M, et al. Trials and tribulations of noninferiority: the ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol*2006 Sep 5;48(5):1058; author reply 9.
99. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*2008 Mar 6;358(10):999-1008.
100. Gurwitz D, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in ambulatory setting. *JAMA*2003;289:1107-16.
101. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med*2005 Mar;118(3):251-8.

102. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002 Sep 26;347(13):969-74.
103. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt F, et al. aspirin ad coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
104. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 Apr 10;348(15):1425-34.
105. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002 Oct 15;137(8):648-55.
106. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989 Aug;87(2):144-52.
107. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998 Aug;105(2):91-9.
108. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999 Mar 8;159(5):457-60.
109. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 Aug 14;349(7):631-9.
110. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000 Apr;31(4):822-7.
111. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999 Dec 21;131(12):927-34.
112. Beyth RJ, Antani MR, Covinsky KE, et al. Why isn't warfarin prescribed to patients with nonrheumatic atrial fibrillation? *J Gen Intern Med* 1996 Dec;11(12):721-8.
113. Gross CP, Vogel EW, Dhond AJ, Marple CB, Edwards RA, Hauch O, et al. Factors influencing physicians' reported use of anticoagulation therapy in nonvalvular atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Clin Ther* 2003 Jun;25(6):1750-64.
114. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006 Mar;151(3):713-9.
115. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 Nov 7;133(9):687-95.
116. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003 Apr 28;163(8):917-20.
117. Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, Good CB. Bleeding Risk Index in an anticoagulation clinic. Assessment by indication and implications for care. *J Gen Intern Med* 2005 Nov;20(11):1008-13.
118. Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998 Apr 7;97(13):1231-3.
119. Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR, Fleming B, Houck PM, Kussmaul AE, et al. Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: A profile at state and national levels. *JAMA* 2000 Oct 4;284(13):1670-6.

120. Jencks SF, Huff ED, Cuerdon T. Change in the quality of care delivered to Medicare beneficiaries, 1998-1999 to 2000-2001. *JAMA*2003 Jan 15;289(3):305-12.
121. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*1993 Jul 12;153(13):1557-62.
122. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*1994 Jun 1;120(11):897-902.
123. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*1993 Apr 1;118(7):511-20.
124. The Stroke Prevention in Atrial fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*1996;156:409-16.
125. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*1996 Jun 1;124(11):970-9.
126. Wehinger C, Stollberger C, Langer T, Schneider B, Finsterer J. Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Stroke*2001 Oct;32(10):2246-52.
127. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*2007 Nov 27;116(22):2563-70.
128. Aquilante CL, Langaee TY, Lopez LM, Yarandi HN, Tromberg JS, Mohuczy D, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther*2006 Apr;79(4):291-302.
129. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood*2008 Apr 15;111(8):4106-12.
130. Herman D, Peternel P, Stegnar M, Breskvar K, Dolzan V. The influence of sequence variations in factor VII, gamma-glutamyl carboxylase and vitamin K epoxide reductase complex genes on warfarin dose requirement. *Thromb Haemost*2006 May;95(5):782-7.
131. Tham LS, Goh BC, Nafziger A, Guo JY, Wang LZ, Soong R, et al. A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9. *Clin Pharmacol Ther*2006 Oct;80(4):346-55.
132. Vecsler M, Loebstein R, Almog S, Kurnik D, Goldman B, Halkin H, et al. Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin. *Thromb Haemost*2006 Feb;95(2):205-11.
133. Wadelius M, Chen LY, Downes K, Ghori J, Hunt S, Eriksson N, et al. Common VKORC1 and GGX polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics* J2005;5(4):262-70.
134. Wu AH. Use of genetic and nongenetic factors in warfarin dosing algorithms. *Pharmacogenomics*2007 Jul;8(7):851-61.
135. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacokinetic and critical factors to predict the therapeutic dose of warfarin2008.
136. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacokinetic and critical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. 2008 [02-06-2009]; Available from: www.warfarindosing.com.
137. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics 11 ed. New York: Mc Graw Hill; 2006.

138. Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, Vecsler M, Lubetsky A, Rechavi G, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood*2007 Mar 15;109(6):2477-80.
139. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*2004 Feb 5;427(6974):537-41.
140. Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, Beasley TM, Arnett DK, Adler BK, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. *Clin Pharmacol Ther*2008 Feb;83(2):312-21.
141. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*2001 Jun 13;285(22):2864-70.
142. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med*2003;163:936-43.
143. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*2004 Oct 19;110(16):2287-92.
144. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost*2001 Mar;85(3):418-22.

ANEXOS

ANEXO I: Abreviaturas

Abreviatura	Significado
ACO	Anticoagulação oral
AINE	Anti-inflamatório não-esteróide
AIT	Acidente Isquémico Transitório
aPTT	Tempo de tromboplastina parcial activada
AV	Auriculo-ventricular
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVK	Antagonistas da vitamina K
CYP2C9	Citocromo P450, família 2, subfamília C, polipeptídeo 9
DM	Diabetes Mellitus
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ECG	Electrocardiograma
FA	Fibrilhação Auricular
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HGI	Hemorragia gastrointestinal
HIC	Hemorragia intracraniana
HTA	Hipertensão arterial
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IC	Insuficiência Cardíaca
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, ninth revision, clinical modification
IMC	Índice de massa corporal
INR	International Normalized Ratio
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TP	Tempo de protrombina
TVP	Trombose venosa profunda
VKORC1	Complexo epóxido-redutase da vitamina K, subunidade 1

ANEXOS II: Factores de risco para AVC em pacientes com FA: (Adaptado de Harrison's, Principles of Internal Medicine, Fauci et al, 2008)

História de AVC ou AIT
Estenose mitral
HTA
DM
Idade > 75 anos
Insuficiência cardíaca congestiva
Disfunção ventricular esquerda
Aumento expressivo da aurícula esquerda (> 5.0 cm)
Eco contraste espontâneo

ANEXOS III: Factores que interferem com o metabolismo da varfarina

Potenciadores:
Estados patológicos:
Doença hepática
Aumento da taxa metabólica:
Febre
Tiroxicose
Fármacos:
Inibição do metabolismo hepático:
Cimetidina
Imipramina
Cotrimoxazol
Cloranfenicol
Ciprofloxacina
Metronidazol


Amiodarona
Azóis antifúngicos
Inibem a função plaquetária:
AINEs
Carbenicilina
Moxalactama
Aspirina.
Deslocam a varfarina dos seus sítios de ligação na albumina plasmática:
AINEs
Hidrato de coral
Inibem a redução da vitamina K:
Cefalosporinas
Diminuem a disponibilidade da vitamina K:
Antibióticos de largo espectro
Sulfonamidas
Inibidores:
Estados fisiológicos/doença:
Gravidez
Hipotiroidismo
Fármacos:
Substâncias que induzem as enzimas P450 hepáticas
Rifampicina
Carbamazepina
Barbitúricos
Griseoflúvina.
Diminuição da absorção:
Colisteramina
Antagonista:
Vitamina K

ANEXOS IV: Risco de AVC Isquêmico em pacientes com FA não-valvular, com base no índice CHADS₂: (Adaptado de ACC/AHA/ESC Guidelines, Fuster & Rydén, et al., 2006)

Critérios de risco CHADS₂:	Pontuação:
AVC ou AIT prévio	2 pontos
Idade superior a 75 anos	1 ponto
Hipertensão	1 ponto
Diabetes Mellitus	1 ponto
Insuficiência cardíaca	1 ponto

ANEXO V: Autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar da Cova da Beira

15 JAN. 2009
Verónica



Centro Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.

ENVIADO A
Núcleo de Investigação
21 JAN. 2009
DR

Parecer:	Despacho: <i>CA</i> <i>autorizado</i> <i>fb</i> <i>fb</i> 21 JAN. 2009
ASSUNTO: Projecto de Investigação nº 08/2009 - "Avaliação dos risco hemorrágico da anticoagulação oral"	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração DE: Núcleo de Investigação	N.º 5/NI Data 12/01/2009
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Nídia Maria Pinto Moreira, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Avaliação dos risco hemorrágico da anticoagulação oral", a realizar no Serviço de Imunohemoterapia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda em anexo, o parecer favorável nº.1/2009 emitido pela Comissão de Ética,</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Núcleo de Investigação.</p> <p>Com os melhores cumprimentos, <i>penzis</i></p> <p style="text-align: center;">P'lo Núcleo de Investigação</p> <p style="text-align: center;"><i>Rosa Saraiva</i></p> <p style="text-align: center;">(Dr.ª Rosa Saraiva)</p>	

ANEXO VI: Estratificação dos grupos de risco hemorrágico de acordo com os modelos de Shireman et al e de Gage et al:

Risco	Pontuação nos modelos:	
	Shireman	Gage
Baixo	≤ 1.07	≤ 1
Médio	>1.07 e ≤ 2.18	≥ 2 e ≤ 3
Alto	>2.18	≥ 4

ANEXO VII: Modelo de Shireman – Algoritmo para cálculo do risco hemorrágico

$$\text{Cálculo do risco} = 0.49 * X_{\text{Idade} > 70 \text{ anos}} + 0.32 * X_{\text{Feminino}} + 0.58 * X_{\text{História de hemorragia}} + 0.62 * X_{\text{Hemorragia Recente}} + 0.71 * X_{\text{Álcool/Drogas}} + 0.27 * X_{\text{Diabetes Mellitus}} + 0.86 * X_{\text{Anemia}} + 0.32 * X_{\text{Antiplaquetares}}$$

Se a variável considerada estiver presente, a pontuação obtida para X será igual a 1. Caso esteja ausente, deverá ser atribuído o valor zero.

ANEXO VIII: Modelo de Gage: Cálculo do risco hemorrágico

Variáveis	Pontuação
Hemorragia prévia	2 pontos
Idade > 75 anos	1 ponto
Doença hepática ou renal	1 ponto
Abuso de álcool	1 ponto
Neoplasia	1 ponto
↓ plaquetas (nº. ou função)	1 ponto
HTA	1 ponto
Anemia	1 ponto
Factores genéticos	1 ponto
Risco ↑ de queda	1 ponto
AVC Isquémico	1 ponto

O cálculo da pontuação para obter o valor de risco é feito atribuindo a respectiva pontuação à variável correspondente, caso se verifique a sua presença.