



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA RITA GARCIA NOGUEIRA

***APLICAÇÃO DE ESCALAS DE ESTRATIFICAÇÃO DE
RISCO EM DOENTES COM FIBRILHAÇÃO
AURICULAR, SOB ANTICOAGULAÇÃO, QUE
DESENVOLVERAM UM ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR LUÍS AUGUSTO SALGUEIRO CUNHA
DOUTOR GUSTAVO ANTÓNIO CORDEIRO SANTO**

MARÇO 2012

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Aplicação de escalas de estratificação de risco em doentes com
fibrilhação auricular, sob anticoagulação, que desenvolveram um
acidente vascular cerebral**

Ana Rita Garcia Nogueira

Estudante do curso de Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Endereço: Rua Sr^a dos Remédios, n^o 25; 3045-099 Coimbra

Março 2012

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre de Medicina sob orientação científica do Professor Doutor Luís Augusto Salgueiro Cunha e co-orientação do Doutor Gustavo António Pereira Rodrigues Cordeiro Santo.

Índice

Lista de abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	7
Introdução	9
Materiais e Métodos	12
Resultados	18
Discussão	27
Agradecimentos	32
Bibliografia	33
Anexos	35

Lista de abreviaturas

AF – Atrial fibrillation

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

AIT – Acidente isquêmico transitório

ASC – Área sob a curva

AVC – Acidente vascular cerebral

FA – Fibrilação auricular

FAlc – Fosfatase alcalina

HTA – Hipertensão arterial

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

I.Y. – Índice de Youden

INR – Relação Normalizada Internacional

ROC – Receiver Operating Characteristic

TA - Tensão arterial

TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética

TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica

VE – Ventrículo esquerdo

Resumo

Introdução

A fibrilhação auricular é a arritmia mais comum e está associada a elevadas taxas de eventos trombóticos. A profilaxia antitrombótica, designadamente com antagonistas da vitamina K, é essencial. Contudo, a ocorrência de hemorragia é um risco inerente.

Recentemente foi criada uma nova escala de estratificação de risco hemorrágico (HAS-BLED), cujo uso foi recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia. No entanto, as conclusões relativas à sua aplicabilidade na avaliação do risco de hemorragia intracerebral são limitadas.

A escala HAS-BLED deve ser usada concomitantemente com um esquema de estratificação de risco trombótico (CHA₂DS₂VASc), no processo de decisão terapêutica.

Objectivos

Avaliar a escala HAS-BLED como instrumento de análise do risco de ocorrência de um evento hemorrágico intracerebral, numa população de doentes com fibrilhação auricular, sob terapêutica com varfarina. Optimizar a capacidade discriminativa do esquema HAS-BLED e distinguir factores de risco hemorrágico e trombótico.

Metodologia

Neste estudo incluíram-se indivíduos com idade superior a 18 anos, admitidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2011, com fibrilhação auricular e sob terapêutica com varfarina que desenvolveram um acidente vascular cerebral (AVC). Consideraram-se dois grupos de acordo com o tipo de AVC: isquémico e hemorrágico. Aplicaram-se as escalas CHA₂DS₂VASc e HAS-BLED e estudou-

se a prevalência dos factores de risco considerados. Calculou-se a sensibilidade e especificidade da escala HAS-BLED e consideraram-se novos parâmetros, de forma a otimizar o seu poder discriminativo.

Resultados

Analisaram-se 46 doentes com AVC hemorrágico e 66 com AVC isquémico. Foi verificada uma correlação positiva entre as escalas HAS-BLED e CHA₂DS₂VASc. A curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) da escala HAS-BLED identifica como discriminador de hemorragia intracerebral uma pontuação ≥ 4 ; sensibilidade: 55%; especificidade: 70%; área sob a curva (ASC): 0,654; $p = 0,012$. O poder discriminativo desta escala foi aumentado considerando-se o valor de INR, estratificado em três categorias. O ponto de corte é de 2 (sensibilidade: 96,7%, especificidade: 34%), com ASC=0,783 e $p < 0,001$.

Conclusões

Os doentes com risco trombótico elevado apresentam também maior risco hemorrágico.

A escala HAS-BLED mostrou um fraco poder discriminativo entre os dois grupos de doentes. Foi possível otimizar este esquema de estratificação substituindo o parâmetro “INR lábil” por outro que tem em conta o valor de INR, estratificado em categorias.

Palavras-chave: HAS-BLED, acidente vascular cerebral hemorrágico, CHA₂DS₂VASc, fibrilhação auricular, varfarina.

Abstract

Background

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and it is associated with high rates of thromboembolic events. The antithrombotic therapeutic using, for instance, vitamin K antagonists is essential. However, the occurrence of a bleeding event is an intrinsic risk.

Recently, it was created a new risk-stratification scheme for bleeding (HAS-BLED), which use was recommended by the European Society of Cardiology. However, the conclusions about its application to evaluate the risk of an intracerebral hemorrhage are limited.

The HAS-BLED score should be concurrently used with a scheme for thrombotic risk (CHA₂DS₂VASc) during the therapeutic decision.

Objectives

To evaluate the HAS-BLED score as an instrument of intracerebral bleeding risk stratification, in a group of patients with AF, anticoagulated with warfarin. To optimize the discriminatory power of HAS-BLED and differentiate bleeding and thrombotic risk factors.

Methods

In this study, there were included individuals aged over 18 years old, who had been admitted at Coimbra's University Hospital between the 1st January 2008 and the 31st December 2011, with AF, undergoing warfarin therapy and diagnosed with stroke. Two groups have been considered according to the type of stroke: ischemic and hemorrhagic. The

scores CHA₂DS₂VASc and HAS-BLED were applied to the patients and the prevalence of the risk factors was calculated. The sensitivity and specificity of the HAS-BLED score were analyzed and new parameters were considered in order to optimize its discriminatory power.

Results

In this study, 46 patients with an intracerebral bleeding and 66 with an ischemic stroke were analyzed. A positive correlation between HAS-BLED and CHA₂DS₂VASc was observed in this study. The ROC curve identified, as a predictor of intracerebral bleeding, a HAS-BLED score ≥ 4 ; sensitivity: 55%; specificity: 70%; area under the curve: 0,654; $p=0,012$. The discriminative power of this scheme was enhanced considering the INR value, which was classified in three categories, as a parameter. The cut-off for this score is 2 (sensitivity: 96,7%, specificity: 34%); area under the curve: 0,783; $p<0,001$.

Conclusions

Patients with high thrombotic risk also presents a high bleeding risk.

The HAS-BLED scheme showed a low discriminatory power between the two groups of patients. It was possible to optimize this score when replacing the “labile INR” parameter by other that considers the INR value in categories.

Key-words: HAS-BLED, hemorrhagic stroke, CHA₂DS₂VASc, atrial fibrillation, warfarin

Introdução

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mais comum, afectando cerca de 1 a 2% da população geral. (Camm, et al., 2010) A prevalência é maior no sexo masculino e aumenta com a idade, sendo menor que 0,5 % dos 40-50 anos e de 5-15% aos 80 anos. (Camm, et al., 2010).

A FA é uma arritmia cardíaca com as seguintes características electrocardiográficas: intervalos RR completamente irregulares; ausência de ondas P, embora em alguns casos se possa distinguir uma actividade eléctrica auricular regular, principalmente na derivação V1; e o intervalo entre duas activações auriculares é geralmente variável e <200 ms. Clinicamente, distinguem-se cinco tipos, de acordo com a apresentação e duração da arritmia: FA de novo, paroxística, persistente, persistente de longa duração e permanente.

A FA está associada a taxas mais elevadas de morte e eventos tromboembólicos. De acordo com os dados apurados no Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, 1 em cada 3 acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquémicos estão etiologicamente associados à FA. (Freitas, J.A. et al, 2012)

A prevenção de eventos tromboembólicos é um dos objectivos terapêuticos principais no tratamento de doentes com FA. A eficácia da terapêutica antitrombótica, está demonstrada através de numerosos ensaios clínicos (Hylek et al., 2003), devendo ser usada com base na presença de factores de risco para AVC isquémico. (Camm, et al., 2010) Dos diversos esquemas de estratificação de risco publicados, o CHA₂DS₂VASc é o que apresenta maior sensibilidade. (Lip et al. 2011) (anexo A). Quando, neste esquema, a pontuação é igual ou superior a 1 está recomendada a instituição de anticoagulação com antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina). O uso de varfarina com dose ajustada para manter uma Razão

Normalizada Internacional (INR) entre 2 e 3 está relacionada com uma redução de 67% do risco relativo para a ocorrência de AVC isquémico. (Hart et al 2007)

Contudo, um dos riscos inerentes à terapêutica com antagonistas da vitamina K é a ocorrência de hemorragia. Estima-se que a taxa de hemorragias intracranianas tenha aumentado cinco vezes nos últimos anos devido ao uso de terapêutica antitrombótica (Flaherty et al., 2007), calculando-se que as taxas de eventos hemorrágicos major sejam de 1,3 a 7% por ano. (Lip et al, 2011) Não obstante, o benefício destes fármacos é claramente superior, visto que os eventos hemorrágicos são 5 a 8 vezes menos prováveis do que os AVC's isquémicos. (van Walvaren et al., 2009)

Torna-se imperativo identificar os pacientes com maior risco hemorrágico para, em conjunto com a determinação do risco trombotico, decidir a instituição de terapêutica anticoagulante. Dos vários esquemas de estratificação de risco hemorrágico que surgiram muitos não foram validados ou são difíceis de aplicar na prática clínica. Recentemente, através de uma coorte do EuroHeart Survey constituída por 3978 pacientes europeus com FA, foi construída a escala HAS-BLED (anexo B). Este novo esquema de estratificação demonstrou possuir um poder preditivo similar a outras escalas existentes, sendo superior a prever hemorragia em pacientes a fazer terapêutica antiplaquetar ou sem terapêutica antitrombótica. (Lip et al, 2011) (Lip e Frisson, 2011) Contudo, as conclusões relativas à ocorrência de hemorragia intracerebral são limitadas devido ao escasso número destes casos no estudo. Actualmente, recomenda-se o uso da escala HAS-BLED para avaliar o risco hemorrágico de pacientes com FA. Uma pontuação ≥ 3 requer avaliação regular e precaução na instituição de terapêutica antitrombótica. (Camm, et al., 2010) (Cairns et al. 2011)

Este trabalho tem como objectivo avaliar a escala HAS-BLED como instrumento de estratificação do risco de ocorrência de um evento hemorrágico intracerebral, numa população de doentes com FA, sob terapêutica com varfarina. Pretende-se, ainda otimizar a capacidade

discriminativa do esquema HAS-BLED e distinguir factores de risco hemorrágico e trombótico.

Materiais e métodos

Materiais e população

Este estudo retrospectivo incidiu sobre uma população de doentes, com idade superior a 18 anos, admitidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra com os diagnósticos de AVC e FA e a cumprir terapêutica com varfarina, no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2008 a 31 de Dezembro de 2011.

No processo de selecção dos doentes, recorreu-se ao departamento de codificação clínica desta unidade hospitalar. Os códigos ICD-9-CM considerados foram o 431 (hemorragia intracerebral), 434.11 (AVC isquémico embólico), 434.91 (AVC isquémico indeterminado) e 427.31 (fibrilhação auricular). Este método de selecção foi ainda complementado pela consulta das cartas de alta de todos os doentes admitidos na Unidade de AVC e enfermarias de Neurologia, em idêntico período.

Os dados dos doentes foram recolhidos a partir dos processos clínicos, designadamente a informação respeitante aos antecedentes pessoais e familiares, primeira avaliação da tensão arterial registada, valor do INR e contagem de plaquetas na admissão, medicação prévia, entre outros parâmetros.

Foram considerados dois grupos de doentes de acordo com o tipo de AVC sofrido: hemorrágico e isquémico. O diagnóstico foi efectuado por neurologista e obtido através da correlação clínico-imagiológica, incluindo o exame neurológico e a realização de tomografia computadorizada (TC) crâneo-encefálica.

Foram excluídos os doentes com hemorragia sub-aracnoideia e aqueles com hematoma intraparenquimatoso cerebral em se admitiu uma etiologia traumática. Excluíram-se, de igual

modo, todos os doentes que não cumpriam medicação com varfarina, aquando do evento vascular cerebral.

Escala de estratificação de risco hemorrágico HAS-BLED

Para todos os doentes selecionados foi calculada a pontuação nos sistemas de estratificação de risco HAS-BLED (anexo 2).

A hipertensão arterial foi considerada sempre que o doente apresentava um valor de pressão arterial sistólica igual ou superior a 160 mmHg na primeira avaliação documentada após a ocorrência do AVC. As definições utilizadas nos parâmetros «disfunção renal» e «disfunção hepática» são idênticas às estabelecidas na escala HAS-BLED. A disfunção renal foi definida como a presença de diagnóstico prévio de insuficiência renal crónica, com ou sem diálise, ou valor de creatinina igual ou superior a 2,26 mg/dL. Definiu-se disfunção hepática como a presença de hepatopatia crónica ou valor de bilirrubina total igual ou superior a 2,4 mg/dL em associação com valor de transaminase glutâmico-oxalacética igual ou superior a 93 U/L, ou valor de transaminase glutâmico-pirúvica igual ou superior a 102U/L ou valor de fosfatase alcalina igual ou superior a 450 U/L. Considerou-se o parâmetro “AVC prévio” positivo quando havia registo anterior de ocorrência de AVC ou AIT. O item “hemorragia” foi estabelecido na presença de história anterior de evento hemorrágico com necessidade de recurso aos serviços de saúde ou predisposição hemorrágica (anemia ou valor de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/L$). A expressão “INR lábil” foi definida, diferentemente do que está estabelecido na escala HAS-BLED, quando o primeiro valor de INR medido, após o evento vascular cerebral, se situava fora do intervalo terapêutico recomendado (entre 2.0 e 3.0). A toma concomitante de fármacos dos grupos dos anti-inflamatórios não esteróides e anti-

agregantes foi tida em conta no item “drogas”. O parâmetro “álcool” foi considerado sempre que havia referência no processo clínico de consumo excessivo de bebidas alcoólicas.

Escala de estratificação de risco trombótico CHA₂DS₂VASc

Para todos os doentes, foi também calculada a pontuação no sistema de estratificação CHA₂DS₂VASc (anexoA). Para efeitos deste trabalho considerou-se que o critério “insuficiência cardíaca congestiva/disfunção do ventrículo esquerdo” estava presente quando o diagnóstico era conhecido ou foi mencionado na carta de alta. Pontuou-se o item “hipertensão arterial” quando eram conhecidos antecedentes de HTA. O parâmetro “diabetes mellitus” foi pontuado favoravelmente quando havia registo prévio deste diagnóstico ou quando, na carta de alta, ele foi explicitamente mencionado. O item “AVC prévio, tromboembolismo” foi estabelecido na presença de AVC/AIT anterior ou outros fenómenos tromboembólicos (por exemplo, trombose venosa profunda, tromboembolia pulmonar). Considerou-se “doença vascular” a presença de antecedentes de enfarte agudo do miocárdio, doença arterial periférica ou placa aórtica.

Outros parâmetros

Neste trabalho, considerou-se importante fazer a distinção entre a presença de antecedentes de HTA e os valores tensionais documentados imediatamente após o evento neurológico, agrupados da seguinte forma:

Tabela I. Classificação dos valores de tensão arterial, apresentados após o evento neurológico

Normotensão	TA sistólica < 140 mmHg e TA diastólica < 90 mmHg
Hipertensão grau 1	TA sistólica – 140-159 mmHg ou TA diastólica – 90-99 mmHg
Hipertensão grau 2	TA sistólica 160-179 mmHg ou TA diastólica 100-109 mmHg
Hipertensão grau 3	TA sistólica \geq 180 mmHg ou TA diastólica \geq 110 mmHg

Adaptada de: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension, The Task Force for the Management of Arterial Hypertension and of the European Society of Cardiology.

Foi ainda tida em consideração como variável independente a contagem de plaquetas, tendo sido distinguidos três grupos: contagem inferior a $150 \times 10^9/L$, entre 150 a $400 \times 10^9/L$ (valores considerados normais) e superior a $400 \times 10^9/L$.

O valor do INR foi também analisado de forma independente e estratificado, de acordo com valores obtidos na primeira determinação após a instalação do quadro deficitário, em três categorias distintas: valor inferior a 3, entre 3 e 5 e valor superior a 5.

Registaram-se as variáveis demográficas sexo e idade. Esta foi categorizada nos seguintes grupos etários: menor que 65 anos, entre 65 e 74 anos e maior ou igual a 75 anos.

A prevalência dos parâmetros considerados foi calculada e comparada nos dois grupos de doentes.

Optimização da escala HAS-BLED

Com o objectivo de otimizar a escala HAS-BLED, foram construídas novas escalas adicionando outros parâmetros ou estratificando os já existentes.

A escala nº 1 foi construída a partir do esquema de estratificação HAS-BLED, adicionando o parâmetro diabetes mellitus e atribuindo 1 ponto no caso deste diagnóstico estar presente.

A escala nº 2 foi construída adicionando um parâmetro à escala HAS-BLED, com uma pontuação de 1, se no momento da admissão a contagem plaquetária era igual ou inferior a $150 \times 10^9/L$.

A escala nº 3 foi formada substituindo o parâmetro “hipertensão arterial” da escala HAS-BLED por outro com o seguinte esquema de pontuação: 0 pontos se normotensão, 1 ponto se hipertensão arterial de grau 1, 2 pontos se hipertensão arterial de grau 2 e 3 pontos se hipertensão arterial de grau 3.

A escala nº 4 foi construída substituindo o parâmetro “hipertensão arterial” da escala HAS-BLED pelo parâmetro “antecedente pessoal de hipertensão arterial”, pontuando 1 valor no caso de estar presente.

A escala nº 5 foi feita substituindo o parâmetro “INR lábil” da escala HAS-BLED por outro com o seguinte esquema de pontuação: 0 pontos se INR for inferior a 3; 1 ponto se INR estiver compreendido entre 3 e 5; 2 pontos se INR for superior a 5.

Análise estatística

A análise estatística foi feita com recurso aos softwares IBM SPSS® versão 19 e MedCalc® versão 9.2.

Na análise descritiva foram determinadas frequências absolutas e relativas para variáveis nominais e medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão e amplitude interquartil) para as variáveis quantitativas.

A normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada com recurso ao teste de Kolmogorov-Smirnov, com correcção de Lilliefors.

A comparação de variáveis quantitativas entre os dois grupos foi efectuada com recurso ao teste não paramétrico de Mann-Whitney. A comparação de variáveis nominais foi realizada com recurso ao teste de qui-quadrado ou ao teste exacto de Fisher, de acordo com as regras de Cochran.

Utilizando a análise de curvas ROC foi determinada a capacidade discriminativa entre AVC hemorrágico e isquémico da escala HAS-BLED e de diferentes variações da mesma considerando novas variáveis (diabetes mellitus, contagem de plaquetas, tensão arterial após o evento neurológico e valor de INR). As ASC das curvas ROC relativas às escalas construídas com novos parâmetros foram comparadas com a ASC da curva ROC da escala HAS-BLED.

Foi considerado um nível de significância de 5%.

Resultados

1. Características da população estudada

Entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2011 foram registados 46 casos de AVC hemorrágico e 66 de AVC isquémico em doentes com fibrilhação auricular, sob terapêutica com varfarina. Nesta população observou-se um claro predomínio do género masculino (39,3% dos doentes pertenciam ao sexo feminino).

A distribuição da população de doentes que sofreu AVC hemorrágico, de acordo com o género está representada na figura 1.

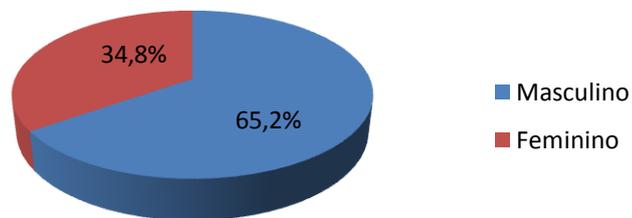


Figura1. Distribuição da população com AVC hemorrágico de acordo com o sexo

A prevalência de cada um dos parâmetros considerados neste estudo está representada nas tabelas 2 e 3.

Tabela II. Prevalência dos parâmetros considerados na população em estudo

	Total de doentes	AVC hemorrágico	AVC isquêmico	<i>p</i>
Idade	75 (12)	75 (10)	73,5 (14)	0,254
HTA (antecedente pessoal)	94 (89,5%)	37 (90,2%)	57 (89,1%)	0,847
HTA (TA sistólica \geq 160mmHg)	44 (47,8%)	19 (48,7%)	25 (47,2%)	0,883
Disfunção renal	7 (6,5%)	5 (11,9%)	2 (3,0%)	0,068
Disfunção hepática	1 (0,9%)	1 (2,4%)	0%	0,208
AVC/AIT prévio	37 (34,6%)	13 (31,0%)	24 (36,9%)	0,526
Hemorragia prévia/ Predisposição hemorrágica	36 (34,0%)	21 (51,2%)	15 (23,1%)	0,003
INR lábil	88 (81,5%)	37 (86,0%)	51 (78,5%)	0,321
Álcool	8 (7,6%)	5 (7,5%)	3 (7,7%)	0,971
Outros fármacos	14 (13,3%)	8 (20,0%)	6 (9,2%)	0,115
ICC/ disfunção do VE	27 (25,5%)	9 (22,0%)	18 (27,7%)	0,509
Diabetes mellitus	23 (21,1%)	14 (32,6%)	9 (13,6%)	0,018
Doença vascular	24 (22,6%)	4 (9,8%)	20 (30,8%)	0,012
Sexo (feminino)	44 (39,3%)	16 (34,8%)	28 (42,4%)	0,415

HTA: hipertensão arterial. TA: tensão arterial. AVC: acidente vascular cerebral. AIT: acidente isquêmico transitório. INR: relação internacional normalizada. ICC: insuficiência cardíaca congestiva. VE: ventrículo esquerdo. As variáveis contínuas estão apresentadas como mediana e distância interquartis. As variáveis qualitativas estão apresentadas como número absoluto e percentagem.

Tabela III: Prevalência dos parâmetros considerados na população em estudo

	Total de doentes	AVC hemorrágico	AVC isquêmico	<i>p</i>
INR	1,87 (1,83)	3,39 (2,64)	1,49 (0,86)	< 0,001
INR				
• <3	76 (71,0%)	16 (38,1%)	60 (92,3%)	
• 3—5	21 (19,6%)	17 (40,5%)	4 (6,2%)	< 0,001
• >5	10 (9,3%)	9 (21,4%)	1 (1,5%)	
Tensão arterial				
• Normotensão	29 (31,9%)	11 (28,9%)	18 (34,0%)	
• HTA grau 1	18 (19,8%)	8 (21,1%)	10 (18,9%)	
• HTA grau 2	26 (28,6%)	13 (34,2%)	13 (24,5%)	0,687
• HTA grau 3	18 (19,8%)	6 (15,8%)	12 (22,6%)	
Idade				
• < 65 anos	24 (21,4%)	8 (17,4%)	16 (24,2%)	
• 65-74 anos	30 (26,8%)	10 (21,7%)	20 (30,3%)	0,275
• \geq 75 anos	58 (51,8%)	28 (60,9%)	30 (45,5%)	
Plaquetas				
• < 150 x 10 ⁹ /L	16 (16,7%)	9 (28,1%)	7 (10,9%)	0,033
• \geq 150 x 10 ⁹ /L	80 (83,3)	23 (71,9%)	57 (89,1%)	

INR: relação normalizada internacional. HTA: hipertensão arterial. AVC: acidente vascular cerebral. As variáveis contínuas estão apresentadas como mediana e distância interquartis. As variáveis qualitativas estão apresentadas como número absoluto e percentagem

2. Escalas de risco hemorrágico e trombótico

A pontuação obtida na escala HAS-BLED teve uma mediana de 4 com distância interquartis de 1 nos doentes que sofreram AVC hemorrágico e uma mediana de 3 com uma distância interquartis de 2, nos doentes com AVC isquêmico.

As figuras 2 e 3 correspondem à representação gráfica dos valores obtidos através da aplicação da escala HAS-BLED e CHA_2DS_2VASc na população de doentes com AVC hemorrágico.

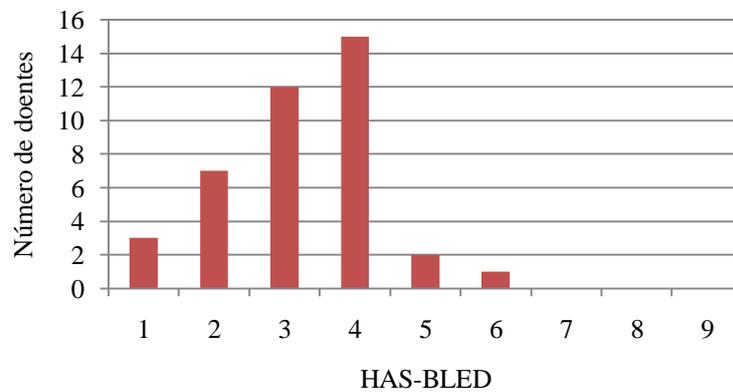


Figura 2. Valores obtidos com a aplicação da escala HAS-BLED, nos doentes com AVC hemorrágico.

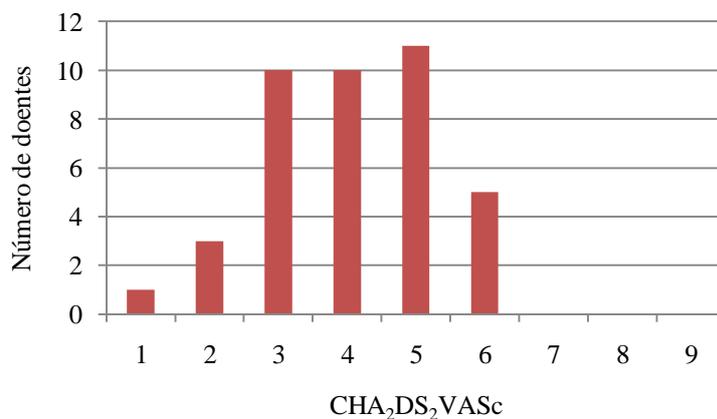


Figura 3. Valores obtidos com a aplicação da escala CHA_2DS_2VAsc , nos doentes com AVC hemorrágico

Na população de doentes hemorrágicos, através do teste de Spearman, verificou-se um coeficiente de correlação de 0,465 e $p= 0,006$, entre ambas as escalas.

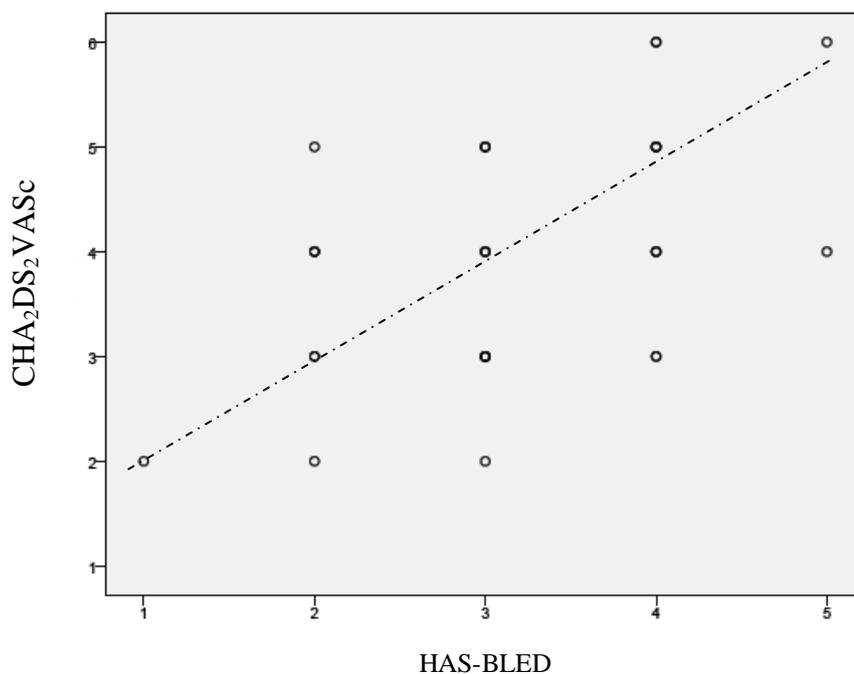


Figura 4. Correlação das pontuações obtidas nas escalas HAS-BLED e CHA₂DS₂VASc, nos doentes com AVC hemorrágico.

3. Análise da sensibilidade e especificidade da escala HAS-BLED

O estudo da sensibilidade e especificidade da escala HAS-BLED está representado na tabela 4.

Tabela IV. Resultados do estudo da sensibilidade e especificidade da escala HAS-BLED

Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	I.Y.
1	100%	0	0
2	97,5%	36 %	0,175
3	82,5%	36%	0,185
4	55%	70%	0,25
5	12,5%	92%	0,045
6	2,5%	98%	0,005
7	0%	100%	0

I.Y.: Índice de Youden

A curva ROC da escala HAS-BLED encontra-se representada na figura 5. A área sobre a curva é de 0,654, com $p= 0,012$.

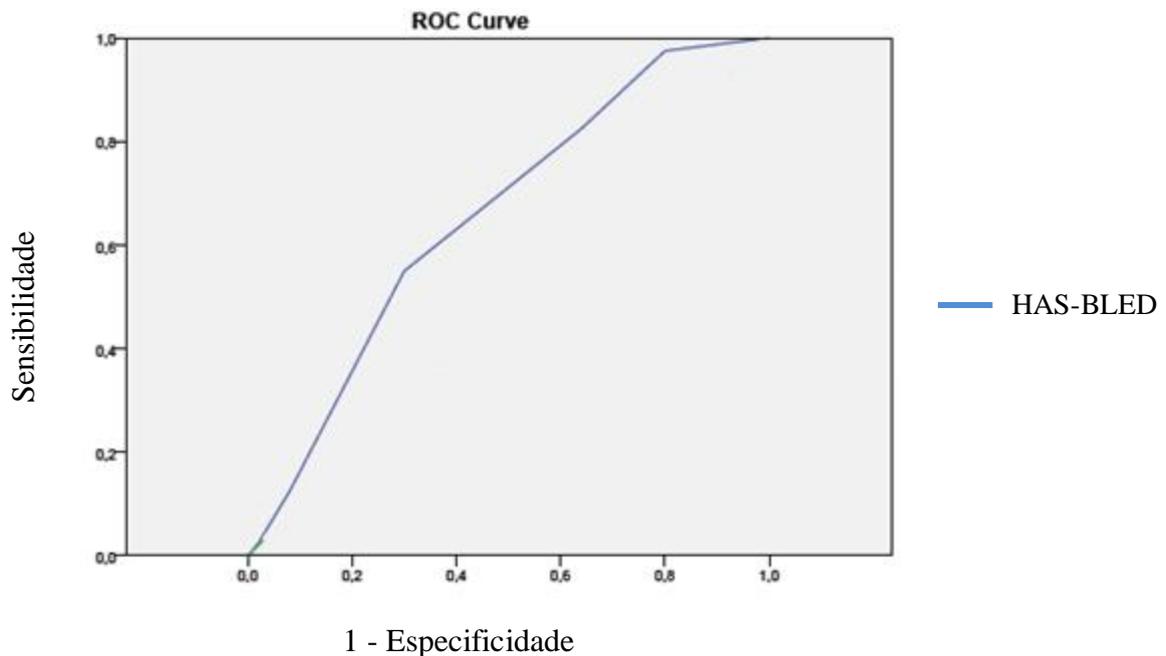


Figura 5. Curva ROC da escala HAS-BLED.

4. Optimização da escala HAS-BLED

As figuras 6, 7, 8, 9 e 10 representam o estudo das curvas ROC nas escalas construídas, com diferentes parametrizações, para otimizar a escala HAS-BLED.

Para a escala n 1 obteve-se uma ASC de 0,694 e $p=0,004$. Para um ponto de corte 4 a sensibilidade da escala n  1   70% e a especificidade 68%.

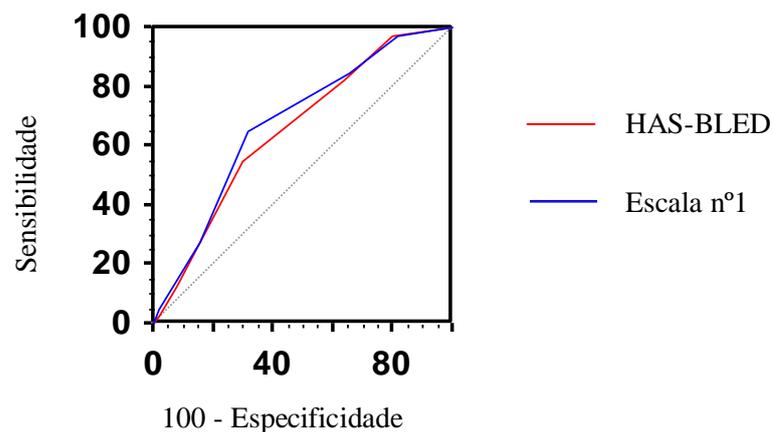


Figura 6. Representa o gráfica das curvas ROC das escalas n  1 e HAS-BLED.

Para a escala n 2 obteve-se uma ASC de 0,688 e $p=0,005$. Para um ponto de corte 4 sensibilidade da escala é 66,7% e a especificidade 70%.

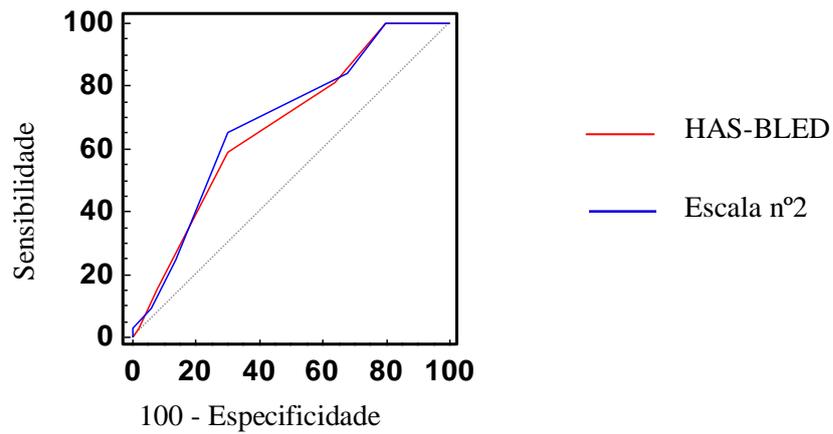


Figura 7. Representação gráfica das curvas ROC das escalas nº2 e HAS-BLED

Para a escala nº 3 a ASC foi de 0,633, com $p= 0,047$. Para um ponto de corte 5 a sensibilidade da escala nº 3 é 56% e a especificidade é 30%.

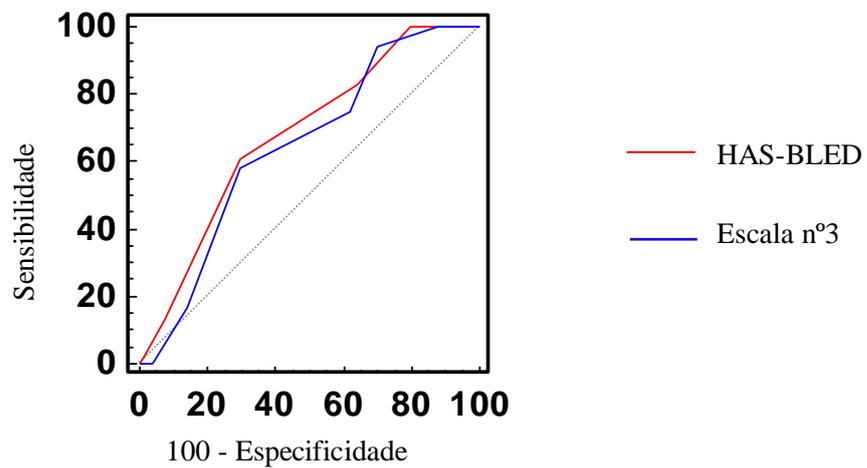


Figura 8. Representação gráfica das curvas ROC das escalas nº 3 e HAS-BLED.

A ASC da escala nº4 foi de 0,676 com $p=0,009$. Para um ponto de corte 5 a sensibilidade da escala nº 4 é 60% e a especificidade é 26%.

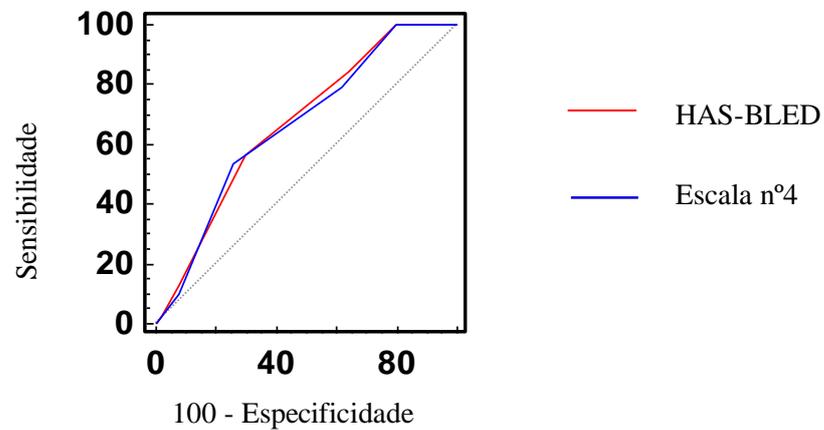


Figura 9. Representação gráfica das curvas ROC das escalas nº4 e HAS-BLED.

A escala nº5 obteve uma ASC de 0,783, com $p<0,001$. Para um ponto de corte 4 a sensibilidade da escala nº 5 é 56,7 e a especificidade é 92%.

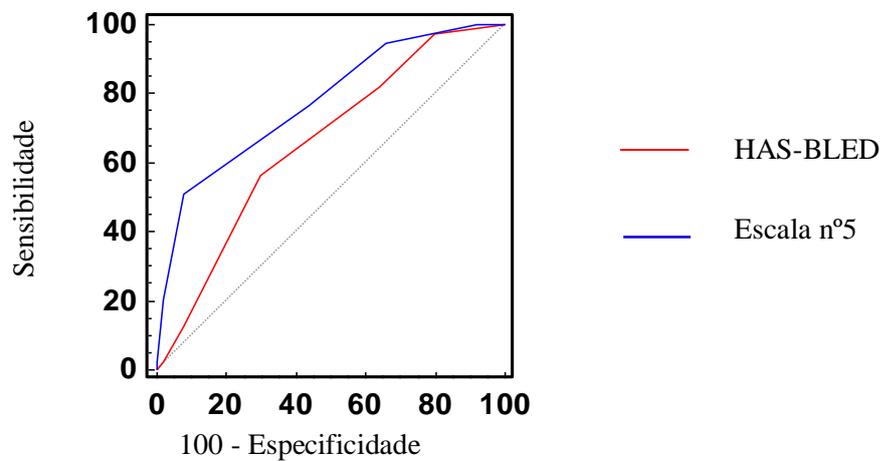


Figura 10. Representação gráfica das curvas ROC das escalas nº 5 e HAS-BLED.

A tabela 5 representa a comparação das curvas ROC das escalas anteriormente descritas e a escala HAS-BLED.

Tabela V. Comparação das curvas ROC

	Diferença entre ASC	<i>p</i>
Escala nº1	0,022	0,336
Escala nº2	0,013	0,527
Escala nº 3	0,036	0,312
Escala nº4	0,0050	0,761
Escala nº5	0,119	< 0,001

ASC: Área sob a curva

Discussão

O presente estudo teve como principal objectivo avaliar a capacidade da escala HAS-BLED em discriminar pacientes com FA, sob terapêutica com varfarina, em alto risco de sofrerem um AVC hemorrágico. Adicionalmente, tentou-se otimizar a referida escala, com novos parâmetros.

Demograficamente, a população estudada é maioritariamente idosa, o que sublinha a importância do parâmetro “idade avançada” na escala HAS-BLED, com uma distribuição por categorias etárias semelhante nos dois grupos. Existe uma clara predominância de doentes do sexo masculino, não havendo uma diferença significativa entre a população com AVC hemorrágico e isquémico.

Com este trabalho, foi possível verificar a existência de factores de risco comuns aos eventos trombóticos e hemorrágicos, o que está em concordância com outros estudos da área. (Pisters et al, 2010). Neste sentido, identifica-se a hipertensão arterial (como antecedente pessoal ou tendo em conta os valores registados após o evento neurológico) como um factor de risco muito prevalente e com distribuição semelhante em ambas as populações. De igual forma, o INR lábil é um parâmetro com elevada prevalência nos dois grupos de doentes. Valores de INR inferiores a 3 estão associados à ocorrência de AVC isquémico e valores de INR igual ou superior a 3 a AVC hemorrágico. Pode concluir-se, também, que a existência de AVC/AIT anterior é um factor de risco importante para a ocorrência tanto de AVC isquémico como de hemorrágico.

Infere-se ainda que, a diabetes, reconhecida como factor de risco trombótico por diversos autores, está relacionada com a ocorrência de AVC hemorrágico, apresentando uma associação estatística significativa a este grupo de doentes.

Como factores de risco discriminativos das duas populações, conclui-se que o parâmetro “hemorragia prévia/predisposição hemorrágica” está estatisticamente associado à ocorrência de AVC hemorrágico. A contagem de plaquetas é igualmente um factor diferenciador, em que valores de plaquetas inferiores a $150 \times 10^9/L$ predispõem a um evento neurológico hemorrágico. Pelo contrário, a doença vascular evidenciou-se como factor de risco apenas para a ocorrência de AVC isquémico.

Na população de doentes com AVC hemorrágico, a comparação das pontuações obtidas nas escalas HAS-BLED e CHADSVASc, permitiu verificar que existe uma correlação positiva entre os dois esquemas de estratificação de risco. Isto permite concluir que pacientes com maior risco hemorrágico apresentam também maior risco trombótico, o que foi reconhecido também por outros autores (Pisters et al, 2010). Tal facto pode ser justificado pela presença de factores de risco comuns, como discutido anteriormente.

Através da análise da pontuação obtida pelos doentes na escala HAS-BLED constata-se que, na população de doentes com AVC hemorrágico o valor é mais alto e com menor variação do que na população de doentes com AVC isquémico. Isto sugere alguma capacidade discriminativa da referida escala.

O estudo da sensibilidade e especificidade deste esquema de estratificação indica que uma pontuação de 4 é o ponto de corte para o qual existe maior optimização entre sensibilidade e especificidade. Os autores da escala HÁS-BLED consideram que os doentes com uma pontuação de valor igual ou superior a 3 apresentam elevado risco hemorrágico. (Pisters et al, 2010) Contudo, neste estudo, esse ponto de corte apresenta uma especificidade baixa, não permitindo identificar os doentes em risco elevado de AVC hemorrágico, a quem a terapêutica anticoagulante deve ser cuidadosamente ponderada.

Da análise da curva ROC da escala HAS-BLED infere-se que este esquema de estratificação possui um poder discriminativo fraco do risco de AVC isquémico e hemorrágico.

Todas as escalas construídas com o objectivo de otimizar a escala HAS-BLED revelaram ter um poder discriminativo semelhante ao esquema de estratificação actual, com excepção da escala nº 5. Nesta, o parâmetro “INR lábil” foi substituído por outro em que foi tomado em consideração o valor de INR registado imediatamente após o evento neurológico, estratificado por categorias. Neste esquema, para um ponto de corte 4, obtém-se um ganho significativo no valor de especificidade (92%), para um valor de sensibilidade semelhante ao da escala HAS-BLED (56,7%). Desta forma, é possível identificar com maior acuidade os doentes com maior risco de sofrerem AVC hemorrágico (o receio principal dos clínicos, no momento de instituir a terapêutica antitrombótica) e cuja terapêutica anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorizada. A comparação das curvas ROC da escala HAS-BLED com as das escalas construídas neste trabalho reforça a conclusão anterior, uma vez que só a escala nº 5 apresentou diferença estatisticamente significativa.

Este estudo permitiu reforçar o valor de INR como parâmetro de grande relevância na discriminação de risco para AVC hemorrágico ou isquémico. Valores de INR iguais ou superiores a 3 estão associados a aumento significativo do risco de hemorragia intracerebral, sublinhando a importância da manutenção destes valores dentro da janela terapêutica recomendada.

Este aspecto não exclui a importância de monitorizar os restantes factores de risco modificáveis como forma de diminuir o risco de AVC hemorrágico nos doentes com FA, sob terapêutica com varfarina.

Apesar dos antagonistas da vitamina K terem demonstrado eficácia e estejam recomendados na prevenção dos eventos tromboembólicos em doentes com FA, o risco de hemorragia a eles associados e a necessidade da monitorização periódica dos valores de INR, conduziram à investigação de formas terapêuticas alternativas. Actualmente, existem novos fármacos, cujos ensaios clínicos demonstram uma eficácia igual ou superior à varfarina e um risco hemorrágico inferior, não necessitando de controlo analítico regular. (Connolly, et al., 2009; Ufer, 2010) Recentemente, foram aprovados pela agência reguladora europeia os fármacos etexilato de dabigatrano e o rivaroxabano, estando o epixabano em processo de submissão. O aparecimento destes novos medicamentos, com benefícios comprovados relativamente à varfarina irá, muito provavelmente, condicionar a alteração dos critérios de anticoagulação e de cálculo do risco hemorrágico. A escala HAS-BLED será, na nossa opinião, objecto de reformulação dado que, pelo menos o parâmetro «INR lábil» não se aplica na monitorização dos novos fármacos anticoagulantes.

A previsível massificação do uso destes medicamentos condicionará, deste forma, a necessidade de novos estudos e a criação de esquemas de estratificação de risco hemorrágico apropriados.

De salientar, que o estudo que conduziu à construção da escala HAS-BLED apresentou conclusões limitadas relativamente à avaliação do risco de hemorragia intracerebral, por escassez de casos. Este trabalho sugere um esquema de estratificação com poder discriminativo moderado, que poderá ser utilizado para identificar pacientes com FA, sob terapêutica com varfarina, com maior risco de sofrerem um AVC hemorrágico.

Como limitações principais deste estudo salienta-se o facto de ser unicêntrico e retrospectivo e incidir sobre uma população de doentes com AVC, ao invés de um grupo heterogéneo de pacientes.

Em conclusão, na população estudada, a escala HAS-BLED apresentou um fraco poder discriminativo entre AVC hemorrágico e isquémico. Através da substituição do parâmetro “INR lábil” por outro que tem em conta o valor de INR, estratificado por categorias, é possível melhorar a capacidade discriminativa desta escala.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Luís Cunha pela oportunidade que me concedeu em realizar este trabalho que, indubitavelmente, constitui uma importante experiência na minha vida académica.

Ao Dr. Gustavo Cordeiro pelo apoio prestado durante todas as fases deste trabalho e pela experiência e conhecimento médicos que me transmitiu.

Ao Dr. João Casalta pela sua disponibilidade e importante ajuda na análise estatística dos dados deste trabalho.

Ao Miguel Fernandes pelo sentimento de perseverança que sempre me transmitiu e a todos os colegas e família que contribuíram, ainda que de forma indirecta, para que pudesse dedicar-me à realização deste trabalho.

Bibliografia

Banerjee, A., Marín, F., Lip, G.Y.H. (2011). The improved but unfinished business of stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Revista Española de Cardiología*, 64:639-641.

Cairns, J. A., Connolly, S. et al (2011). Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Canadian Journal of Cardiology*, 27: 74-90

Camm, A.J. et al (2010), Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 31:2369-2429.

Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D. et al (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 1139-1151.

De Caterina, R., Hylek, E.M. (2011) Stroke prevention in atrial fibrillation: current status and near-future directions. *American Journal of Medicine*, 124:793-799.

Flaherty, M.L.K.B., Woo, D. et al (2007), The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 68:116-21.

Freitas, J.S., Silva, F. et al, Fibrilhação auricular e cardioembolia – a perspectiva neurológica nacional. (submetido 2012).

Hart, R.G., Pearce, L.A. et al (2007), Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 146:857-867.

Hylek, E.M. et al (2003), Effect of intensity of oral coagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 349:1019-1026.

Lip, G.Y.H., Felicita, A. et al (2011), Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association,

endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 13: 723-746.

Lip, G.Y.H., Frison, L. et al (2011), Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of American College of Cardiology* 57:173-180.

Lip, G.Y.H. (2011), Implications of the CHA₂DS₂VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*, 124:111-114.

Mancia, G., de Backer, G., et al (2007), 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 28:1462-1536.

Pisters, R., Lane, D.A. et al (2010), A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138:1093-1100.

Qureshi, A.I., Mendelow, A.D., Hanley, D.F. (2009), Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 373:1632-1644.

Ufer, M. (2010), Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thrombosis and haemostasis*, 103:572-585.

Van Walvaren, C., Hart, R.G. et al (2009), Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke*, 40:1410-6.

Stewart, S et al (2001), Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Refrew/Paisley study. *Heart*, 86:516-521.

Anexo A

Escala de estratificação de risco trombótico CHA₂DS₂VASc

C	Insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção do ventrículo esquerdo	1 ponto
H	Hipertensão	1 ponto
A ₂	Idade ≥ 75 anos	2 pontos
D	Diabetes <i>mellitus</i>	1 ponto
S ₂	AVC prévio ou tromboembolismo	2 pontos
V	Doença vascular (doença arterial periférica, EAM prévio, placa aórtica)	1 ponto
A	Idade ≥65 e <75 anos	1 ponto
Sc	Sexo feminino	1 ponto
		Total: 10 pontos

Adaptado de: Guidelines for the management of atrial fibrillation, The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (2010)

Anexo B

Escala de estratificação de risco hemorrágico HAS-BLED

H	Hipertensão (pressão arterial sistólica \geq 160mmHg)	1 ponto
A	- Função renal anormal (creatinina \geq 2,26mg/dL; diálise crónica; transplante renal) - Função hepática anormal (bilirrubina total \geq 2,4mg/dL e TGO \geq 93 U/L/TGP \geq 102 U/L/FAIc \geq 450 U/L; cirrose)	1 ponto 1 ponto
S	AVC prévio	1 ponto
B	Hemorragia prévia ou predisposição hemorrágica (por exemplo anemia)	1 ponto
L	INR lábil (tempo na janela terapêutica < 60%)	1 ponto
E	Idade \geq 65 anos	1 ponto
D	Fármacos (anti-agregantes, AINE's) Álcool	1 ponto 1 ponto
		Total: 9 pontos

TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; FAIc: fosfatase alcalina; AVC: acidente vascular cerebral; INR: razão normalizada internacional; AINE's: anti-inflamatórios não esteróides.

Adaptado de: Pisters, R. et al (2010), A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*.