

Hipocoagulação em Doentes com Fibrilhação Auricular e Internados por AVC Hemorrágico

Hipocoagulation in Patients with Atrial Fibrillation and Admitted for Hemorrhagic Stroke

Maria Beatriz Santos¹ , Alexandra Rodrigues^{2,3} , Patrícia Ferreira⁴, Ana Paiva Nunes⁴ 

Resumo:

Introdução: A estratégia de prevenção secundária em doentes com acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh) e fibrilhação auricular (FA) é um dilema clínico. O objetivo dos autores foi avaliar a introdução ou manutenção de terapêutica hipocoagulante em doentes com FA e internados por AVCh.

Métodos: Análise descritiva dos doentes internados por AVCh de 2009 a 2021. Foi feita a colheita de dados pela consulta dos processos e analisados dados demográficos, clínicos, imagiológicos e a terapêutica prévia e após alta. Realizou-se uma análise comparativa da terapêutica hipocoagulante entre anticoagulantes orais diretos (DOAC) e antagonistas da vitamina K (AVK).

Resultados: Um total de 28 doentes (22 do género masculino; mediana de idade de 75 anos) foram incluídos no estudo, dos quais 19 eram hipocoagulados previamente. Destes, oito (re)iniciaram a hipocoagulação após a alta. Verificou-se o óbito em 19 doentes, dos quais 17 pertenciam ao grupo sem hipocoagulação após alta e destes, cinco óbitos foram verificados no primeiro mês após o AVCh.

Conclusão: A maioria dos doentes não (re)iniciou hipocoagulação após AVCh, apesar de serem um grupo de alto risco para novos eventos cerebrovasculares, o que torna a discussão sobre este tema ainda mais relevante. Assistiu-se a uma mudança no padrão de prescrição de AVK para DOAC, comparando os dois períodos em análise.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico; Anticoagulantes; Fibrilhação Auricular.

Abstract:

Introduction: The stroke prevention strategy in patients with intracerebral hemorrhage (ICH) and atrial fibrillation (AF) is a clinical dilemma. The aim of this study was to evaluate the management of anticoagulation therapy in patients with AF and admitted with ICH.

Methods: We performed a descriptive analysis of patients admitted for ICH from 2009 to 2021. Data collection was carried out by consulting the processes and analyzing demographic, clinical and imaging data, and prior and post-discharge therapy. A comparative analysis of outcomes of anticoagulant therapy was performed between direct oral anticoagulants (DOACs) and vitamin K antagonists (VKAs).

Results: A total of 28 patients (22 male patients; median age 75 years) were included in the study, of which 19 were previously on anticoagulation therapy. Only eight (re)started anticoagulation after discharge. There were 19 deaths, of which 17 were in the group without post-discharge anticoagulation; of those, five occurred in the first month after ICH.

Conclusion: Most patients did not (re)initiate anticoagulation after ICH, despite being a high-risk group for new cerebrovascular events, which makes the discussion on this topic even more relevant. There was a change in the prescription pattern from VKAs to DOACs, comparing the two periods analyzed.

Keywords: Anticoagulants; Atrial Fibrillation; Hemorrhagic Stroke.

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira, Açores, Portugal

²Interna de Neurorradiologia, Neuroradiology Unit, Hospital Central do Funchal, Funchal, Portugal

³Neuroradiology department, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

⁴Unidade Cerebro-Vascular, Hospital de São José, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.1602>

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico (AVCh) representa cerca de 20% de todos os AVC. Destes, cerca de 15 a 25% ocorrem em doentes medicados com anticoagulantes orais diretos (DOAC), a maioria por fibrilhação auricular (FA).¹ A

posição proeminente da FA nas unidades de AVC entende-se pela sua elevada prevalência, esta última associada a um aumento exponencial em função da idade e do envelhecimento da população.²

A hipocoagulação oral é eficaz e universalmente recomendada em contexto de prevenção secundária na FA, impedindo a formação de trombos intra-auriculares.² Esta tem recomendação de Classe IA em doentes com FA não valvular e pontuação CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 em homens e ≥ 3 em mulheres.³ Atendendo ao menor risco de hemorragia intracerebral com os DOAC, estes parecem ser favorecidos, comparando com os antagonistas de vitamina K (AVK), como a varfarina e o acenocumarol, em doentes em que a hipocoagulação é necessária.⁴ No panorama nacional, a utilização dos DOAC apresenta uma tendência de aumento desde 2010, intensificado a partir de 2014, segundo os dados da Infarmed.⁵

O AVCh é um evento vascular devastador, com um risco de recorrência estimado de 1,2% a 3% por ano.⁴ Em doentes com FA não valvular, o risco para um evento vascular isquémico é igualmente alto, no pós AVCh.⁶ Considera-se, por isso, um dilema clínico, o início da hipocoagulação, que deve ser feito após a avaliação dos riscos e benefícios, em doentes selecionados.⁴ Segundo as últimas diretrizes, não existe recomendação clara na decisão de (re)iniciar hipocoagulação, após AVCh nos doentes com FA.¹

Os autores têm por objetivo neste trabalho analisar a hipocoagulação nos doentes com FA não valvular e admitidos por AVCh numa unidade de AVC num hospital central.

Material e Métodos

Foi realizada uma análise descritiva dos doentes admitidos numa unidade de AVC durante um período de 13 anos, de 1 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2021. O objetivo principal dos autores foi avaliar a introdução ou manutenção de terapêutica hipocoagulante em doentes com FA e internados por AVCh. Os critérios de inclusão e exclusão foram baseados no ensaio clínico PRESTIGE-AF (*Prevention of Stroke in Intracerebral Hemorrhage Survivors with Atrial Fibrillation*).⁷ Foram incluídos os doentes internados por AVCh e FA não valvular, considerando-se os doentes com diagnóstico prévio de FA e os diagnosticados durante o internamento. Os critérios de exclusão aplicados foram: idade inferior a 18 anos, hematoma intracerebral de etiologia traumática, malformações vasculares, aneurismas cerebrais, oclusão prévia do apêndice auricular e indicação para terapêutica hipocoagulante que não fosse a FA não valvular. A consulta dos processos foi feita através do acesso aos sistemas informáticos, nomeadamente: SClínico®, registo de saúde eletrónica (RSE) e prescrição eletrónica de medicamentos (PEM). Foi feita uma subanálise dos resultados divididos em dois subgrupos, de 2009 a 2014 e de 2015 a 2021, com base na prescrição dos DOAC em Portugal, para análise comparativa com a prescrição dos AVK.

Os autores analisaram os dados demográficos, os fatores de risco associados, hábitos e estilos de vida. Analisada ainda a classificação de fibrilhação auricular e a estratificação de risco com base na pontuação CHA₂DS₂-VASc. Relativamente aos dados imagiológicos, os tipos de exame avaliados foram a tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) e a ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE). Com base nos exames realizados previamente à admissão do doente na unidade, foram analisadas a localização e o volume do hematoma, com base no cálculo estimado através do método 1/2SH.⁸ Dos doentes incluídos no estudo, foram ainda analisadas a terapêutica hipocoagulante prévia e após a alta, bem como, a antiagregação plaquetária e a mediana do tempo para o (re)início da hipocoagulação. Por fim, foi avaliada a mortalidade por todas as causas, bem como os novos eventos cerebrovasculares isquémicos e hemorrágicos após a alta, pelo período que decorreu o estudo, ou seja, entre os anos de 2009 e 2021.

O tratamento estatístico dos dados foi feito recorrendo ao Excel Microsoft 365®. As variáveis categóricas são apresentadas como número e percentagem da amostra (%). As variáveis quantitativas são apresentadas em médias, medianas, distância interquartil, valor mínimo e valor máximo.

Resultados

Foram admitidos 387 doentes por AVCh, no período entre 2009 e 2021, sendo que 343 doentes não apresentavam FA não valvular e 16 doentes não tinham informação suficiente no processo clínico, porque tinham sido transferidos para outro hospital, sem acesso ao seu seguimento. Cumprindo os critérios de inclusão e exclusão, foram elegíveis 28 doentes, dos quais 22 (79%) do género masculino, com uma mediana de 75 anos (*p*₂₅ – *p*₇₅, 71 – 79 anos) (Tabela 1). A maioria dos doentes apresentava FA permanente (*n* =

Tabela 1: Características da população.

	Total	2009 – 2014	2015 – 2021
Idade, anos	28	12	16
Idade, anos			
Média	73,5	71,5	75
Mediana	74,5	75	74
<i>p</i> ₂₅ – <i>p</i> ₇₅	71 – 79	67,8 – 77	71,5 – 79,8
Género (%)			
Masculino	22 (79%)	10 (83%)	12 (75%)
Feminino	6 (21%)	2 (17%)	4 (25%)
Fibrilhação auricular			
Permanente	20 (71%)	7 (58%)	13 (81%)
De novo	6 (21%)	4 (34%)	2 (13%)
Paroxística	2 (7%)	1 (8%)	1 (6%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc (%)			
2 - 3	4 (14%)	3 (25%)	1 (6%)
4 - 6	19 (68%)	7 (58%)	12 (75%)
> 6	5 (18%)	2 (17%)	3 (19%)

Tabela 2: Fatores de risco associados.

Fatores de risco (%)	N	%
Hipertensão arterial	28	100%
Dislipidemia	16	57%
Doença cerebrovascular	12	43%
Diabetes <i>mellitus</i>	10	36%
Insuficiência cardíaca	6	21%
Cardiopatía isquémica	4	14%
Doença pulmonar obstrutiva crónica	3	11%
Doença renal crónica	3	11%
Hemodiálise	2	7%
Neoplasia ativa	3	11%
Hábitos tabágicos		
Tabagismo ativo	2	7%
Ex-fumador	2	7%
Hábitos alcoólicos	5	18%

20, 71%) e pontuava 4 a 6 na Classificação CHA2DS2-VASc (n = 19, 68%), que é considerado risco moderado a alto. Verificou-se que 19 dos doentes eram hipocoagulados previamente. Os principais fatores de risco identificados foram hipertensão arterial (n = 28, 100%), dislipidemia (n = 16, 57%), doença cerebrovascular (n = 12, 43%) e diabetes *mellitus* (n = 10, 36%) (Tabela 2). Quanto aos hábitos e estilos de vida, dois dos doentes eram fumadores ativos, dois eram ex-fumadores e cinco tinham consumo moderado de álcool.

Na análise imagiológica verificou-se que três doentes não tinham exame de imagem disponível, porque este tinha sido realizado noutra hospital, sem acesso ao sistema informático. Dos restantes 25 analisados, a maioria (n = 23, 92%) tinha realizado TC-CE. A localização do hematoma mais frequente foi núcleo-capsular (n = 13, 52%), seguida

Tabela 3: Localização e volume do hematoma.

Análise imagiológica	N	%
Número	25	100%
Localização do hematoma		
Núcleo-capsular	7	28%
Lobar	2	8%
Tálamo-capsular	2	8%
Protuberância	1	4%
Hemisfério cerebeloso	3	11%
Volume do hematoma		
< 30 mL	18	72%
30-60 mL	6	24%
> 60 mL	1	4%

de localização lobar (n = 7, 28%) (Tabela 3). Quanto ao volume, foi calculado que 18 doentes (72%) tinham hematomas com um volume inferior a 30 mL e que 6 doentes (24%) tinham um volume entre 30 e 60 mL. De referir ainda que um doente tinha um volume de hematoma superior a 60 mL e estava previamente medicado com varfarina.

Quanto à terapêutica prévia, no período de 2009-2014 (n = 12), a hipocoagulação incluía varfarina (n = 3, 25%) e acenocumarol (n = 4, 33%) e nenhum dos doentes desse período estava medicado com DOAC (Tabela 4). No período de 2015-2021 (n = 16), os doentes estavam medicados com varfarina (n = 4, 25%), acenocumarol (n = 1, 6%), rivaroxabano (n = 4, 25%) e apixabano (n = 3, 19%). Do total de doentes (n = 28), 19 estavam hipocoagulados previamente e nove não estavam medicados com terapêutica hipocoagulante. Dos doentes medicados com AVK (n = 12), dois tinham o INR à admissão infraterapêutico à admissão, cinco com valor de INR supratherapêutico e os restantes cinco

Tabela 4: Hipocoagulação prévia e pós alta.

	Hipocoagulação prévia		Hipocoagulação pós alta	
	2009 – 2014	2015 – 2021	2009 – 2014	2015 – 2021
Número (n=28)	12	16	12	16
Sem hipocoagulação	5 (42%)	4 (25%)	9 (75%)	11 (69%)
<i>Noninvasive respiratory support, n (%)</i>				
Varfarina	3 (25%)	4 (25%)	1 (8%)	0
Acenocumarol	4 (33%)	1 (6%)	2 (17%)	0
Anticoagulantes orais diretos				
Rivaroxabano	0	4 (25%)	0	1 (6%)
Apixabano	0	3 (19%)	0	3 (19%)
Dabigatranó	0	0	0	1 (6%)

Tabela 5: Terapêutica após alta.

Fatores de risco (%)	Sem hipocoagulação	Com hipocoagulação
Número (n=28)	20 (71%)	8 (29%)
Terapêutica antiagregante	3 (15%)	0
Mortalidade	17 (85%)	2 (25%)
AVC isquêmico	0	2 (25%)
AVC hemorrágico	0	1 (13%)

com o valor no intervalo de referência (INR: 2-3). A reversão da hipocoagulação foi semelhante nos dois períodos e a terapêutica administrada foi o complexo protrombínico e/ou vitamina K.

Contabilizámos 20 doentes (71%) que não (re)iniciaram hipocoagulação após alta, dos quais 9 no primeiro período e 11 no segundo. Relativamente aos doentes em que foi prescrita hipocoagulação após admissão por AVCh, todos apresentavam pontuação de CHA₂DS₂-VASc acima de 4 valores. No período 2009-2014, a hipocoagulação pós-alta foi varfarina (n = 1, 8%), acenocumarol (n = 2, 17%) e nenhum doente foi medicado com DOAC. Em contraste, no período 2015-2021, a hipocoagulação prescrita foi exclusivamente DOAC, nomeadamente: apixabano (n = 3, 19%), rivaroxabano (n = 1, 6%) e dabigatrano (n = 1, 6%). A mediana do tempo para o (re)início da hipocoagulação foi de 62 dias no primeiro período e de 50 dias no segundo. Para o total de doentes, foi calculado uma mediana de 60 dias (p₂₅ – p₇₅, 47 – 113 dias), após o diagnóstico de AVCh, sendo o valor mínimo de 13 e o máximo de 362 dias. Quanto à terapêutica antiagregante, apenas 3 doentes foram medicados com ácido acetilsalicílico no período pós-alta e nenhum destes estava sob hipocoagulação (Tabela 5).

Relativamente à mortalidade, verificaram-se 19 óbitos, dos quais 17 no grupo sem hipocoagulação. De referir ainda, que destes, cinco dos óbitos foram no primeiro mês após o AVCh. Relativamente a novos eventos cerebrovasculares durante o período em análise, no grupo sem hipocoagulação após a alta, não se registaram novos eventos. No grupo dos doentes com hipocoagulação após alta (n = 8) verificaram-se dois novos AVC isquémicos, em doentes que estavam medicados com varfarina e rivaroxabano, e um AVCh recorrente, num doente medicado com dabigatrano.

Discussão

O objetivo principal dos autores foi avaliar a introdução ou manutenção de terapêutica hipocoagulante em doentes com FA e internados por AVCh e a amostra validada apresentava um número pequeno, com um total de 28 doentes admitidos num hospital central, por um período de 13 anos.

Quanto aos dados demográficos, há uma clara prevalência do género masculino e uma média de idade elevada (73.5 anos). Por se tratar de uma amostra da população idosa, com uma pontuação de CHA₂DS₂-VASc alta, torna a discussão sobre a terapêutica hipocoagulante nestes doentes ainda mais relevante.

Uma meta-análise comparou o uso de DOAC e AVK e mostrou que há um risco inferior de até 50% de ocorrerem complicações hemorrágicas intracerebrais, nos doentes medicados com DOAC.⁹ Assistiu-se a uma mudança do padrão da hipocoagulação prescrita no panorama nacional, que foi visível na diferença de prescrições nos dois grupos de subanálise no nosso estudo retrospectivo, uma vez que, em 2014, os DOAC passaram a ser comparticipados na prevenção do AVC.⁵

O tempo ideal para (re)iniciar a hipocoagulação em doentes com FA e admitidos por AVCh é atualmente uma questão controversa. As recomendações americanas⁴ sugerem entre 7 a 8 semanas (49 a 56 dias) após o evento, em situações específicas, nas quais, o benefício supera o risco associado. Os autores verificaram uma mediana de 60 dias para o (re)início da terapêutica hipocoagulante na população estudada.

É de referir que, durante o período em análise, a maioria dos doentes não foi medicada com hipocoagulação após a alta (n = 20, 71%), o que sugere que neste subgrupo de doentes, a prevenção secundária não foi aplicada tendo em consideração os riscos associados. As diretrizes europeias¹ e americanas⁴ sobre a hipocoagulação na FA não valvular, em doentes com AVCh, não têm sustentação científica por ausência de estudos suficientes para suportar uma recomendação neste sentido, pelo que sugerem a ponderação dos riscos e benefícios, caso a caso. Atendendo a este dado, os autores consideram que na maioria dos casos foi aplicado o princípio *Primum non nocere*.

Quanto à mortalidade, de referir que cinco dos óbitos verificaram-se no primeiro mês após o AVCh, pelo que ainda não teriam iniciado a hipocoagulação. Como o número da amostra é limitativo, não foi possível calcular o risco estimado de mortalidade por todas as causas nos dois grupos (com vs. sem hipocoagulação). Há a destacar que, apenas no grupo com hipocoagulação após a alta (n = 8) se registaram novos eventos cerebrovasculares, tanto isquémicos (n = 2) como hemorrágicos (n = 1), sendo que os três doentes pontuavam 4 a 6 na classificação CHA₂DS₂-VASc, pelo que eram doentes de alto risco.

Relativamente às limitações do estudo, os autores consideram que a amostra foi influenciada pelos critérios de admissão na unidade de AVC, que presta cuidados de nível intermédio – nível II. É possível que os doentes críticos, que necessitavam de maiores cuidados, tenham sido admitidos na unidade de cuidados intensivos, pelo que não foram considerados neste estudo. Também se sabe que, sendo

o AVCh um evento vascular devastador, muitas vezes associado a um mau prognóstico com possibilidade de óbito em poucas horas ou dias, a admissão de alguns destes doentes poderá ter ocorrido em contexto de enfermaria, não tendo, igualmente sido considerados no estudo.

Outra das limitações do estudo foi a obtenção dos dados através da consulta dos processos eletrónicos, na qual não foram considerados os diagnósticos não introduzidos e os exames realizados previamente à admissão do doente no hospital. A referir, ainda, a dificuldade em aceder ao processo eletrónico se o doente já tiver falecido no momento da consulta do processo, pelo que a recorrência de eventos cerebrovasculares num número significativo de doentes não foi considerada. Admitiu-se o início da hipocoagulação com base da data da prescrição da hipocoagulação na prescrição eletrónica hospitalar e/ou na PEM, ou seja, na data em que o doente levantava a medicação, mas que pode não ter sido a data exata em que ocorreu o início da terapêutica.

Por fim, a grande limitação do trabalho foi o número pequeno da amostra que impossibilitou a análise estatística, tal como tinha sido previsto inicialmente, nomeadamente o cálculo do risco estimado de mortalidade por todas as causas e novos eventos cerebrovasculares isquémicos e hemorrágicos em doentes com AVCh e FA.

Conclusão

A maioria dos doentes internados com FA e admitidos por AVCh não (re)iniciou hipocoagulação após a alta, apesar de serem um grupo de alto risco para novos eventos cerebrovasculares, com a ressalva que este número foi influenciado pela morte precoce (óbito no primeiro mês após o AVCh). Apesar de haver indicação, verificou-se que foi aplicado o princípio *Primum non nocere*, após ponderação dos riscos e benefícios associados.

Assistiu-se a uma mudança no padrão de prescrição de AVK para DOAC, comparando os dados dos dois períodos em análise, que foi concordante com o relatório do Infarmed a par com as diretrizes internacionais, atendendo ao maior risco hemorrágico associado com o AVK.

Os autores destacam a necessidade de estudos prospectivos para obter evidência quanto à melhor estratégia terapêutica neste grupo de doentes. ■

Apresentações prévias

O presente trabalho foi apresentado no 23º Congresso do Núcleo de Estudos de Doença Vascular Cerebral da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Em seguida, encontra-se o Certificado da apresentação da Comunicação Científica.

Declaração de Contribuição

MBS, AR – Colheita de dados e elaboração do manuscrito
PF, APN – Supervisão e revisão crítica do trabalho
Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

MBS, AR - Data collection and preparation of the manuscript
PF, APN - Supervising and critically reviewing the work
All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY- commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Maria Beatriz Santos - maria.br.santos@azores.gov.pt
Serviço de Medicina Interna, Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira, Açores, Portugal
Canada do Breado, 9700-049 – Angra do Heroísmo

Recebido / Received: 2023/02/19

Aceite / Accepted: 2023/09/20

Publicado / Published: 2023/12/15

REFERÊNCIAS

1. Klijn CJM, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kōrv J, Lal A, et al. Anti-thrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4:198-223. doi:10.1177/2396987319841187
2. Sargento-Freitas J, Silva F, Koehler S, Isidoro L, Mendonça N, Machado C,

- et al. Fibrilhação Auricular na Doença Cerebrovascular: A Perspectiva Neurológica Nacional. *Acta Med Port.* 2013;26:86-92.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1376-414. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.009
 4. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2022;53:e282-e361. doi:10.1161/STR.0000000000000407.
 5. INFARMED IP, Correia A, Costa I, Caldeira S. Anticoagulantes Orais - Utilização e Despesa. Lisboa: Infarmed; 2019.
 6. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GY. Intracranial haemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Chest.* 2015;147:1651-8.
 7. Nielsen PB, Melgaard L, Overvad TF, Jensen M, Larsen TB, Lip GY, et al. Risk of Cerebrovascular Events in Intracerebral Hemorrhage Survivors With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Stroke.* 2022;53:2559-68. doi:10.1161/STROKEAHA.121.038331.
 8. Zhao B, Jia WB, Zhang LY, Wang TZ. 1/2SH: A Simple, Accurate, and Reliable Method of Calculating the Hematoma Volume of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2020;51:193-201. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026951
 9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.