

# Anticoagulação Oral e Incidência de Acidente Vascular Cerebral Associado a Fibrilhação Auricular em Portugal Continental: Um Estudo de Modelação

## Oral Anticoagulation and the Incidence of Stroke Associated with Atrial Fibrillation in Mainland Portugal: A Modelling Study

Raquel ASCENÇÃO<sup>1,2,3</sup>, Madalena GIL<sup>4</sup>, Francisco LOURENÇO<sup>1</sup>, Daniel CALDEIRA<sup>3,5,6</sup>, Rosário OLIVEIRA<sup>4</sup>, Margarida BORGES<sup>1,6</sup>, Luís SILVA MIGUEL<sup>1</sup>, João COSTA<sup>1,7</sup>

Acta Med Port (In Press) • <https://doi.org/10.20344/amp.19255>

### RESUMO

**Introdução:** A fibrilhação auricular é a disritmia persistente mais prevalente, tendo um importante impacto social e económico. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a associação entre a utilização de anticoagulantes orais e a incidência de acidente vascular cerebral associado a fibrilhação auricular, em Portugal continental.

**Métodos:** A base de dados de morbilidade hospitalar foi utilizada para a contabilização dos episódios de internamento com um diagnóstico principal de acidente vascular cerebral e um diagnóstico adicional de fibrilhação auricular, ocorridos durante cada mês do período em análise (janeiro de 2012 a dezembro de 2018), em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. O número de doentes com registo de fibrilhação auricular presentes nesta base de dados foi utilizado como um proxy da prevalência de fibrilhação auricular conhecida. O número de doentes anticoagulados foi estimado a partir das estatísticas das vendas de antagonistas da vitamina K e novos anticoagulantes orais (apixabano, dabigatran, edoxabano e rivaroxabano) em Portugal continental. Foi realizada uma análise descritiva das variáveis, construindo-se depois modelos auto-regressivos integrados de médias móveis sazonais (*seasonal autoregressive integrated moving average*, SARIMA), com recurso ao *software R*.

**Resultados:** Ocorreram, em média, 522 ( $\pm 57$ ) episódios de acidente vascular cerebral por mês. Verificou-se um aumento gradual do número de doentes anticoagulados, passando de 68 943 para 180 389, por mês. A tendência decrescente no número de episódios verificou-se a partir de 2016, a par da maior utilização dos novos anticoagulantes orais, comparativamente aos antagonistas da vitamina K. O modelo final estimado indicou que o aumento do consumo de anticoagulação oral entre 2012 e 2018 em Portugal continental foi associado a um decréscimo do número de acidentes vasculares cerebrais associados a fibrilhação auricular. Estimou-se que, entre 2016 e 2018, a mudança no tipo de anticoagulação se associou a uma redução de 833 episódios de acidentes vasculares cerebrais em doentes com fibrilhação auricular (4,2%).

**Conclusão:** A anticoagulação oral associou-se à redução da incidência de acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular, em Portugal continental. Esta redução foi mais relevante no período 2016 a 2018, em provável relação com a introdução dos novos anticoagulantes orais.

**Palavras-chave:** Acidente Vascular Cerebral/prevenção e controlo; Anticoagulantes/uso terapêutico; Fibrilhação Auricular/complicações; Portugal

### ABSTRACT

**Introduction:** Atrial fibrillation is the most prevalent persistent dysrhythmia, contributing to a significant social and economic burden. The main objective of this study was to evaluate the association between oral anticoagulant use and the incidence of stroke associated with atrial fibrillation, in mainland Portugal.

**Methods:** The number of episodes of inpatient care with a main diagnosis of stroke and an additional diagnosis of atrial fibrillation, occurring monthly between January 2012 and December 2018, in individuals aged 18 years or over, was extracted from the hospital morbidity database. The number of patients with an atrial fibrillation code documented in this database was used as a proxy for the prevalence of known atrial fibrillation. The number of anticoagulated patients was estimated from total medicine sales of vitamin K antagonists and novel oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban) in mainland Portugal. Descriptive analyses were performed, and seasonal autoregressive integrated moving average (SARIMA) models were built using the R software.

**Results:** The mean number of episodes of stroke per month was 522 ( $\pm 57$ ). The number of anticoagulated patients increased gradually from 68 943 to 180 389 per month. The decreasing trend in the number of episodes has been observed since 2016, along with the increased use of new oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists. The final model indicated that the increase in oral anticoagulation use between 2012 and 2018, in mainland Portugal, was associated with a decrease in the number of episodes of stroke associated with atrial fibrillation. It was estimated that the shift in the type of anticoagulation used, between 2016 and 2018, was associated with a reduction of 833 episodes of stroke in patients with atrial fibrillation (4.2%).

**Conclusion:** The use of oral anticoagulation was associated with a reduced incidence of stroke in patients with atrial fibrillation in mainland Portugal. This reduction was more relevant in the period between 2016 and 2018, and is probably related with the introduction of the novel oral anticoagulants.

**Keywords:** Anticoagulants/therapeutic use; Atrial Fibrillation/complications; Portugal; Stroke/prevention & control

### INTRODUÇÃO

A fibrilhação auricular (FA) é a disritmia persistente mais prevalente na prática clínica,<sup>1</sup> tendo um importante impacto social e económico.<sup>2</sup>

1. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
2. Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
3. Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
4. Departamento de Matemática. Instituto Superior Técnico. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
5. Serviço de Cardiologia. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
6. Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
7. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Raquel Ascensão. [rascencao@medicina.ulisboa.pt](mailto:rascencao@medicina.ulisboa.pt)

**Recebido/Received:** 26/10/2022 - **Aceite/Accepted:** 31/03/2023 - **Publicado Online/Published Online:** 07/06/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



No contexto da morbimortalidade associada à doença, o acidente vascular cerebral (AVC) assume particular importância. Estima-se que o risco de AVC – importante causa de morte em Portugal – seja cinco vezes superior nos indivíduos com FA.<sup>3,4</sup>

A anticoagulação oral (ACO), recomendada desde há pelo menos uma década para a redução do risco de AVC na presença de FA, tem visto o seu papel reforçado pela introdução dos novos anticoagulantes orais (NOAC).<sup>5</sup> Atualmente, recomenda-se a introdução de ACO na presença de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC superior ou igual a um nos homens e superior ou igual a dois nas mulheres, mediante um perfil de risco hemorrágico aceitável.<sup>1</sup>

Um estudo recentemente publicado, realizado na região norte de Portugal, permitiu estimar que cerca de 73% dos doentes com FA e indicação para anticoagulação se encontravam anticoagulados (dados referentes ao período 2016 - 2018).<sup>6</sup> Este número contrasta com a estimativa prévia de 57% (2015), obtida através do estudo FATA.<sup>7</sup>

Internacionalmente, vários estudos procuraram estimar a relação entre a utilização crescente de ACO e a incidência de AVC, com resultados heterogêneos.<sup>8,9</sup> O estudo de Cowan *et al*, mais recentemente, colmatou algumas das falhas verificadas em estudos anteriores, ao incluir a taxa de prevalência de FA conhecida (em detrimento da taxa de prevalência de FA estimada por estudos de rastreio) e parâmetros relativos à utilização de ACO na população com FA nas suas estimativas para Inglaterra.<sup>10</sup> Neste estudo, verificou-se uma diminuição da taxa de AVC em doentes com FA entre 2011 e 2016, associada à utilização de ACO.<sup>10</sup>

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o impacto da utilização de anticoagulantes orais na incidência de AVC associado a FA, em Portugal continental.

## MÉTODOS

Para a avaliação do impacto da utilização de anticoagulantes orais na incidência de AVC em doentes com FA, em Portugal continental, consideraram-se os meses entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018.

Na impossibilidade de utilizar uma fonte única para a recolha da informação necessária a nível individual, foi necessário adotar uma estratégia multidimensional, com recurso a duas bases de dados reais (*real world data*) para a caracterização das variáveis incluídas na análise: episódios de internamento por AVC em doentes com FA, número de doentes anticoagulados e prevalência de FA. O processo utilizado, para cada uma das variáveis, encontra-se descrito de seguida.

A informação proveio essencialmente de duas fontes: a base de dados de morbilidade hospitalar, cedida ao abrigo de um protocolo de colaboração entre a Administração Central dos Serviços de Saúde, I.P., e o Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, e as estatísticas de vendas, disponibilizadas pela HMR – Health Market Research.

Tratou-se, portanto, de um estudo que não envolveu qualquer experimentação em animais ou humanos, ou quaisquer solicitações junto de participantes. Todos os dados foram disponibilizados de forma irreversivelmente anonimizada e, no caso dos dados de vendas, de forma agregada, sem possibilidade de cruzamento de dados ou identificação dos titulares. O estudo seguiu os princípios da declaração de Helsínquia de 2013 e pelas razões expostas não foi submetido a um pedido de parecer formal por uma comissão de ética.

### Episódios de internamento por AVC associado a FA

Para a contabilização dos episódios de internamento relevantes, considerou-se a base de dados de morbilidade hospitalar (BDMH). A BDMH é um registo administrativo de episódios de internamento e episódios selecionados de ambulatório ocorridos em unidades do Serviço Nacional de Saúde (SNS).<sup>11</sup> A BDMH inclui diagnósticos e procedimentos codificados a partir dos processos hospitalares recolhidos por médicos codificadores treinados na utilização da Classificação Internacional das Doenças (*International Classification of Diseases*, ICD).

A identificação dos casos relevantes para análise foi realizada através da ICD na sua nona revisão, modificação clínica (ICD-9-CM) para os anos de 2012 a 2016 e da ICD na sua 10.<sup>a</sup> revisão, modificação clínica e sistema de classificação de procedimentos (ICD-10-CM/PCS) nos anos de 2016 a 2018 (a BDMH do ano de 2016 apresenta cerca de 96% dos episódios codificados de acordo com a ICD-9-CM e os restantes 4% de acordo com a ICD-10-CM/PCS). Consideraram-se todos os episódios de internamento, ocorridos durante cada mês do período em análise, em indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos, com um diagnóstico principal de AVC (isquémico ou hemorrágico) e um diagnóstico adicional de FA. Os códigos ICD-10-CM/PCS e ICD-9-CM utilizados na análise estão disponíveis no Apêndice 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19255/15144>).

### Número de doentes anticoagulados

Na ausência de informação disponível para o número de doentes com FA anticoagulados, ou para a proporção dos doentes com FA sob ACO, considerou-se o número total de doentes anticoagulados, em Portugal continental, independentemente da indicação terapêutica. A utilização deste parâmetro pressupõe que a evolução nas vendas totais de anti-coagulantes (por qualquer indicação) é idêntica à dos anticoagulantes utilizados especificamente na prevenção do AVC nos doentes com FA.

O número de doentes anticoagulados, em cada período mensal, foi estimado a partir das estatísticas das vendas de antagonistas da vitamina K (acenocumarol e varfarina) e NOAC (apixabano, dabigatran, edoxabano e rivaroxabano) em Portugal continental, disponibilizadas pela Health Market Research (HMR). Num primeiro passo, calculou-se o total de miligramas vendido, em cada período mensal, para cada um dos fármacos considerados (a partir das características das embalagens: dosagem e número de comprimidos). Num segundo passo, recorreu-se à *defined daily dose* (DDD) para estimar o número de dias de tratamento e, conseqüentemente, o número de doentes-mês em tratamento.

### Prevalência de doentes com FA

Em Portugal, a taxa de prevalência de FA foi estimada pelo estudo FAMA em 2,5% (IC 95%: 2,2% - 2,8%) nos indivíduos de idade superior ou igual a 40 anos.<sup>12</sup> Na população inquirida, todavia, apenas 1,6% tinham conhecimento prévio do diagnóstico. Desde a publicação do estudo FAMA, em 2010, outros estudos concluíram acerca do impacto do envelhecimento da população, bem como da utilização de métodos adicionais de rastreio, na prevalência de FA.<sup>7,13,14</sup> No entanto, que tenhamos conhecimento, não se encontra disponível nenhum estudo longitudinal que caracterize a evolução da taxa de prevalência de FA em Portugal e, em particular, da taxa de prevalência de FA conhecida (diagnosticada) ao longo da última década. De notar que a taxa de prevalência de FA conhecida tem particular impacto na análise, na medida em que a introdução da anticoagulação nos doentes com FA implica o diagnóstico prévio desta arritmia.

Como tal, recorreu-se à BDMH para a recolha da informação necessária. Neste caso, estimou-se o número de doentes com idade superior ou igual a 18 anos que, em pelo menos um episódio, receberam a codificação do diagnóstico de FA (em qualquer posição) em cada um dos anos em análise. Os códigos ICD-10-CM/PCS e ICD-9-CM utilizados na análise estão disponíveis no Apêndice 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19255/15144>). O número de doentes com presença do código de FA na BDMH, assim obtido, foi utilizado como um proxy para prevalência de FA conhecida, refletindo não só o envelhecimento da população, como a possível influência de outros fatores (maior capacidade de diagnóstico e registo) no período em análise. Note-se que, neste caso, optou-se por assumir que o valor anual do parâmetro é válido para cada um dos meses desse ano, anulando o efeito da sazonalidade típica da utilização de cuidados hospitalares.

### Análise estatística

Para descrever o número de episódios de AVC ocorridos em doentes com FA em cada instante de tempo  $t$  foi desenvolvido um modelo de regressão linear com erros SARIMA (*seasonal autoregressive integrated moving average*, modelos autorregressivos integrados de médias móveis sazonais). Este modelo permite descrever o número de episódios de AVC em função de valores registados noutros instantes de tempo, como os valores registados no mês passado ou os valores registados no mesmo mês do ano anterior. Sendo uma generalização da classe dos modelos ARIMA, a classe de modelos SARIMA permite modelar séries com componente sazonal, como os episódios de AVC.

As variáveis foram inicialmente analisadas do ponto de vista descritivo, com recurso a tabelas de frequência e análises de tendência das séries temporais obtidas pelo método de decomposição sazonal de séries temporais por Loess (*seasonal-trend decomposition using Loess*, STL).

Foram depois construídos diversos modelos SARIMA com recurso à função *auto.arima()* do pacote *forecast*,<sup>15</sup> utilizando o *software R* (R Core Team 2019. R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Para a construção dos modelos consideraram-se diferentes variáveis explicativas. Para além daquelas já reportadas (número de doentes anticoagulados e número de doentes com FA registados na BDMH), incluíram-se outras séries temporais (proporção de doentes com FA do sexo feminino, idade média dos doentes com FA, severidade dos episódios de AVC nos doentes com FA, o índice de Charlson dos episódios de AVC nos doentes com FA), uma variável categórica referente ao tipo de anticoagulação predominante (antagonistas da vitamina K *versus* NOAC), e um termo de interação entre esta variável categórica e a série do número de doentes anticoagulados.

A seleção do modelo final foi realizada com recurso ao critério de informação de Akaike corrigido (AICc) bem como aos

critérios relativos à qualidade preditora [erro quadrático médio (EQM), erro percentual médio (EPM) e erro percentual absoluto médio (EPAM)] e de ajustamento [coeficiente de determinação ajustado ( $R^2_a$ )]. A avaliação da qualidade do ajuste aos dados foi realizada através do teste de Ljung-Box utilizando a função *checkresiduals()* do pacote *forecast*.<sup>15</sup> Foram igualmente analisadas as estimativas das funções de autocorrelação (FAC) e de autocorrelação parcial (FACP) amostrais.

## RESULTADOS

### Análise descritiva

O número de AVC ocorridos em doentes com o diagnóstico de FA variou entre 375 e 661 por mês, sendo em média de 522 ( $\pm 57$ ) episódios, com uma mediana de 524 episódios (Fig. 1).

A análise pelo método STL permite verificar que se registou um aumento do número de episódios de AVC ocorridos em doentes com FA entre janeiro de 2012 e novembro de 2013 e, novamente, entre julho de 2014 e julho de 2015, e entre janeiro e julho de 2016. Estes períodos são intervalados com períodos de decréscimo do número de episódios. A partir de julho de 2016, e até ao final do período em análise (dezembro 2018), a tendência de decréscimo manteve-se inalterada (Fig. 2).

O número de casos foi superior nos meses mais frios (Fig. 3), sugerindo um padrão sazonal, igualmente verificado pelo método STL.

Para a modelização da prevalência de FA conhecida recorreu-se ao número de doentes com registo de FA na BDMH, em cada período anual. Verificou-se uma tendência crescente no período em análise (Fig. 4A).

Quando se procede à padronização do número de episódios de AVC ocorridos em doentes com FA pelo número de doentes com registo de FA (através da divisão do número de episódios de AVC com diagnóstico de FA pelo número de doentes identificados na BDMH, em cada ano), a tendência crescente inicialmente exibida em alguns períodos desaparece, dando lugar a uma tendência globalmente decrescente (Fig. 4B).

Relativamente ao número de doentes anticoagulados, verificou-se um aumento gradual entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018 (Fig. 5A), passando de um mínimo de 68 943 para 180 389 indivíduos anticoagulados, por mês. Este aumento deveu-se ao aumento do consumo de NOAC (Fig. 5B). Relativamente ao consumo de NOAC, o aumento foi mais acentuado entre 2014 e 2015.

As Figs 2 e 5B sustentam a observação de uma tendência decrescente no número de episódios de AVC em doentes com FA a partir de 2016 e, no início desse mesmo ano, uma alteração na composição da série referente aos ACO (o número de doentes anticoagulados com NOAC suplanta o número de doentes anticoagulados com antagonistas da vitamina K). Esta observação justificou a inclusão de uma variável categórica (tomando valor igual a 1 para as observações nos anos 2016, 2017 e 2018) bem como a adição desta variável categórica em interação com a série do número de doentes anticoagulados.

### Modelação do número de episódios de AVC ocorridos em doentes com FA recorrendo a um modelo SARIMA

O modelo com melhor ajuste aos dados para a explicação da evolução do logaritmo dos episódios de AVC ( $E_{avc,t}$ ) (de acordo com os menores valores de AICc, EPM e EPAM e maior valor de  $R^2_a$ ) utilizou três séries explicativas: o logaritmo do número de doentes tratados com ACO ( $\{X_{1,t}\}$ ), o termo de interação entre a variável categórica (que assumiu valor igual a 1 para as observações nos anos 2016, 2017 e 2018) e o logaritmo do número de doentes tratados com ACO ( $\{X_{2,t}\}$ ) e o número de doentes com codificação de FA ( $\{X_{3,t}\}$ ). O valor-*p* do teste Ljung-Box (0,6549) confirma a adequabilidade do modelo para a representação da série temporal em análise, bem como a análise da FAC e FACP amostrais. A equação do modelo é dada por  $E_{avc,t} = -0,1376 X_{1,t} - 0,0036 X_{2,t} + 1,2137 X_{3,t} + N_{t-12} + e_t - 0,5169 e_{t-12}$ .

Na Fig. 6 apresentamos o cronograma da série que se pretende modelar (cor negra) e o modelo selecionado para ajustar os dados (cor magenta), com intervalo de confiança de 95%, representado a tracejado azul.

O modelo final estimado indica que o aumento do consumo de ACO entre 2012 e 2018, em Portugal continental, foi associado a um decréscimo do número de AVC associados a FA. Os resultados podem ser interpretados da seguinte forma: se o número de doentes anticoagulados aumentar 1% entre janeiro de 2012 e dezembro de 2015 (variável categórica = 0), espera-se que o número de episódios de AVC em doentes com FA decresça 0,1376%. Por outro lado, se o número de doentes anticoagulados aumentar 1% entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018 (variável categórica = 1), espera-se que o número de episódios de AVC em doentes com FA decresça 0,1412%. Importa acrescentar que, apesar de este ser o modelo selecionado, todos os modelos identificados e analisados apontavam na mesma direção, ou seja, que a terapêutica com anticoagulantes orais está associada a uma redução no número de episódios de AVC associados a FA.

Este modelo permitiu adicionalmente avaliar um cenário contrafactual para o período entre 2016 e 2018, retirando o

efeito sobre a variável resposta determinado pelo *shift* da ACO neste período (incluído através do termo de interação entre a variável categórica e o número de doentes anticoagulados). Neste caso, a variável categórica assumiria o valor 0 e a equação do modelo para o cenário contrafactual passaria a  $E_{avc,t} = -0,1376 X_{1,t} + 1,2137 X_{3,t} + N_{t-12} + e_t - 0,5169 e_{t-12}$ .

Neste cenário contrafactual, a estimativa do número de episódios de AVC ocorridos em doentes com FA no período de 2016 a 2018 seria de 19 908 (comparativamente a 19 075 episódios estimados pelo modelo inicial). Desta forma, o efeito do *shift* da ACO entre 2016 e 2018 pode ser quantificado, em termos absolutos, numa redução de 833 episódios de AVC ocorridos em doentes com FA (4,2%).

## DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da utilização de anticoagulantes orais na incidência de AVC associado a FA, em Portugal continental.

Perante a indisponibilidade de uma fonte única para a recolha da informação a nível individual, foi necessário adotar uma estratégia multidimensional, com recurso a dados agregados, obtidos por consulta de duas bases de dados reais (BDMH e estatísticas das vendas de ACO).

Na análise descritiva, verificámos uma tendência maioritariamente crescente do número de episódios de AVC em doentes com FA até 2016, seguida de decréscimo até ao final do período em análise. A análise da taxa anual padronizada de episódios de AVC ocorridos em doentes com FA por 100 doentes com registo de FA na BDMH, pelo contrário, exibiu uma tendência decrescente em todo o período. Por outras palavras, quando anulado o efeito do aumento da prevalência de FA, verifica-se uma tendência decrescente no número de AVC associados a esta arritmia.

O aumento da prevalência de FA, e do AVC associado a FA, nas últimas décadas é reportado por diversos autores, utilizando diversas metodologias para a recolha da informação epidemiológica.<sup>16-19</sup> Entre estes, destacamos a análise de Santos *et al*, por refletir a realidade nacional, utilizando a BDMH como fonte de dados. Nesta análise, reporta-se um aumento de 32% no número de internamentos por AVC entre 2000 e 2014, com um aumento de 138% nos doentes com o diagnóstico secundário de FA.<sup>17</sup> Os autores justificam os resultados, por um lado, com o efeito do envelhecimento da população e maior capacidade de diagnóstico (por exemplo, utilização de meios complementares com maior acuidade diagnóstica, quer em cuidados de saúde secundários quer primários) e por outro, com a melhoria das condições de reporte e codificação de diagnósticos secundários na BDMH.<sup>17</sup> Estes aspetos terão tradução, igualmente, na presente análise. Por esse motivo, parece-nos adequada a utilização do número de doentes com presença do código de FA na BDMH como um substituto para a prevalência de FA conhecida, refletindo não só o envelhecimento da população, como a possível influência de outros fatores (maior capacidade de diagnóstico e registo).

A análise da série temporal referente aos episódios de AVC em doentes com FA sugere igualmente a presença de sazonalidade, tendência já reportada por outros autores quer para a ocorrência de AVC associado a FA<sup>20</sup> quer para a FA paroxística,<sup>21</sup> sugerindo a influência de fenómenos ambientais (temperatura, humidade) ou de comorbilidades com padrão sazonal (infecções respiratórias e exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crónica, por exemplo).

Relativamente ao consumo de ACO, verificou-se um aumento gradual durante todo o período em análise. O aumento mais acentuado, verificado entre 2014 e 2015, no consumo de NOAC justifica-se pela comparticipação pelo SNS (em 2014) dos três primeiros NOAC na prevenção dos eventos tromboembólicos com FA não-valvular (edoxabano juntar-se-ia em 2016). O *shift* na composição relativa do mercado de ACO ocorrido em 2016 (Fig. 5B) justificou a inclusão de um termo de interação entre a variável categórica (que assumiu valor 1 para as observações entre 2016 e 2018) e o número de doentes anticoagulados.

Através da modelação do número de episódios de AVC ocorridos em doentes com FA através de modelo de regressão linear com erros SARIMA, verificámos que o aumento do consumo de ACO entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018, em Portugal Continental, foi associado a um decréscimo do número de AVC ocorridos em doentes com FA.

A diminuição na incidência de AVC associado a FA está em linha com o verificado por outros autores, utilizando dados de vida real, internacionalmente. Em Estocolmo (Suécia), num estudo observacional retrospectivo incluindo doentes com FA, verificou-se o aumento da utilização de ACO (de 51,6% para 73,8%) e a diminuição da incidência de AVC isquémico (de 2,01 para 1,17 por 100 pessoas-ano) entre 2012 e 2017.<sup>18</sup> Através de um modelo de Poisson, a anticoagulação oral foi associada a redução de 10% no risco absoluto de AVC isquémico [*incidence rate ratio* (IRR) de 0,63 (IC 95%: 0,58 - 0,69) antes e 0,73 (IC 95%: 0,66 - 0,80) após ajuste pela utilização de ACO].<sup>18</sup> Em Inglaterra, também através de um modelo Poisson (incluindo o ajuste para a prevalência de FA) o aumento de 1% na utilização de ACO foi associado a uma diminuição de 0,8% na taxa semanal de AVC associado a FA [IRR 0,992 (IC 95%: 0,989 - 0,994)].<sup>10</sup>

A viabilização da análise foi conseguida por meio de algumas concessões e pressupostos, o que acarretou limitações.

À semelhança de outros autores,<sup>10</sup> utilizámos dados agregados. Este facto poderá ter acarretado vieses para a análise, cujo impacto não pôde ser mensurado. Por exemplo, não é possível confirmar se o diagnóstico de FA ou o início da anticoagulação era prévio ao episódio de internamento por AVC. Da mesma forma, não é possível assegurar que a causa dos episódios de AVC em doentes com o diagnóstico de FA (AVC associado a FA) seja a FA.

Este estudo não pretendeu estimar a prevalência da FA em Portugal nem a incidência de AVC. De facto, a metodologia utilizada (baseada na identificação dos casos e eventos na BDMH) não inclui todos os doentes com FA, nomeadamente, os doentes com FA que não recorreram a cuidados hospitalares, nem todos os episódios de AVC, nomeadamente, alguns casos sem internamento e aqueles que ocorrem no sector privado. Apesar de os valores apresentados não corresponderem, assim, a estimativas absolutas robustas de prevalência de FA e incidência de AVC, tal não é crítico dado que o que se pretendia era a avaliação da variação ao longo do tempo.

Por outro lado, não nos foi possível integrar outras variáveis, inclusivamente de forma agregada, como seja o risco tromboembólico ou hemorrágico de base. Outra limitação foi pressupor que a evolução do número total de doentes anticoagulados no período de 2012 a 2018 reflete o que terá sucedido, especificamente, nos doentes com FA. Apesar de relevante, este pressuposto parece-nos aceitável, na medida em que as restantes indicações para ACO se referem, regra geral, a uma utilização restrita no tempo (ao contrário do que sucede com a FA). Por último, não foi possível estender a análise aos anos de 2019 e seguintes, dada a indisponibilidade dos dados da BDMH para este período.

## CONCLUSÃO

A utilização de anticoagulantes orais associou-se à redução da incidência de AVC em doentes com FA, em Portugal Continental. Esta redução foi mais relevante no período entre 2016 e 2018, em provável relação com o aumento do consumo de ACO, resultante da introdução dos NOAC.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Administração Central do Sistema de Saúde, I.P., pelo acesso à base de dados de morbilidade hospitalar.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

RA: Redação do primeiro rascunho do manuscrito.

MG, FL: Análise dos dados.

Todos os autores contribuíram para a conceção e desenho do estudo, interpretação dos resultados e revisão crítica, e todos leram e aprovaram a versão submetida.

## 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 da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

## CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## CONFLITOS DE INTERESSE

RA, FL, MB, LSM e JC eram membros, à data, do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Este centro de investigação dedica-se à educação pré e pós-graduada e, desde 2002, realizou diversos projetos de investigação clínica, epidemiológica e farmacoeconómica, que receberam *unrestricted grants* de mais de 20 empresas farmacêuticas, incluindo AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo e Sanofi.

MG e RO tiveram acesso aos dados necessários para a realização do estudo através do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE).

DC recebeu pagamentos ou honorários por palestras, apresentações, gabinetes de oradores, redação de manuscritos ou eventos educacionais; recebeu apoio para atividades educacionais de Daiichi Sankyo, Ferrer, BIAL; participou em reuniões educacionais e/ou participou em conferências ou simpósios (tendo recebido apoio para viagens, alojamento e/ou hospitalidade) organizadas por Bial, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Merck Serono,

Ferrer, Pfizer, Novartis e Roche.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

O estudo foi financiado por Pfizer/BMS, não tendo o financiamento sido condicional à natureza dos resultados, que são da exclusiva responsabilidade dos autores.

## REFERÊNCIAS

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
- Gouveia M, Costa J, Alarcão J, Augusto M, Caldeira D, Pinheiro L, et al. Carga e custo da fibrilhação auricular em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2015;34:1-11.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
- Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas da Saúde: 2018. 2018. [consultado 2020 out 19]. Disponível em: <https://www.ine.pt/xurl/pub/257793024>.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner, SJ, et al. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the gloria-AF registry phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:777-85.
- Silva Pinto S, Teixeira A, Henriques TS, Monteiro H, Martins C. AF-React study: atrial fibrillation management strategies in clinical practice - retrospective longitudinal study from real-world data in Northern Portugal. *BMJ Open*. 2021;11:e040404.
- Gomes E, Campos R, Morais R, Fernandes M. Estudo FATA: Prevalência de fibrilhação auricular e terapêutica antitrombótica nos cuidados de saúde primários de um concelho do norte de Portugal. *Acta Med Port*. 2015;28:35.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-62.
- Chamberlain AM, Brown RD, Alonso A, Gersh BJ, Killian JM, Weston SA, et al. No decline in the risk of stroke following incident atrial fibrillation since 2000 in the community: a concerning trend. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003408.
- Cowan JC, Wu J, Hall M, Orlowski A, West RM, Gale CP. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018;39:2975-83.
- Administração Central do Sistema de Saúde IP (ACSS). Base de dados de Morbilidade Hospitalar, 2012-2018. Lisboa: ACS; 2018.
- Bonhorst D, Mendes M, De Sousa J, Primo J, Adragão P, Andrade S, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:1207-17.
- Primo J, Gonçalves H, Macedo A, Russo P, Monteiro T, Guimarães J, et al. Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in a population assessed by continuous 24-hour monitoring. *Rev Port Cardiol*. 2017;36:535-46.
- Monteiro P. The SAFIRA study: a reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7500 elderly subjects. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:307-13.
- Hyndman RJ, Khandakar Y. Automatic time series forecasting: the forecast package for R. *J Stat Softw*. 2008;27:1-22.
- Jespersen SF, Christensen LM, Christensen A, Christensen H. Increasing rate of atrial fibrillation from 2003 to 2011 in patients with ischaemic stroke: results from 55 551 patients in a nationwide registry. *Eur J Neurol*. 2015;22:839-44.
- Santos JV, Pereira J, Pinto R, Castro PM, Azevedo E, Freitas A. Atrial fibrillation as an Ischemic stroke clinical and economic burden modifier: a 15-year nationwide study. *Value Heal*. 2017;20:1083-91.
- Forslund T, Komen JJ, Andersen M, Wettermark B, Von Euler M, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants: the Stockholm experience. *Stroke*. 2018;49:2122-8.
- Yafasova A, Fosbøl EL, Christiansen MN, Vinding NE, Andersson C, Kruse C, et al. Time trends in incidence, comorbidity, and mortality of ischemic stroke in Denmark (1996–2016). *Neurology*. 2020;95:e2343-53.
- Christensen AL, Rasmussen LH, Baker MG, Lip GY, Dethlefsen C, Larsen TB. Seasonality, incidence and prognosis in atrial fibrillation and stroke in Denmark and New Zealand. *BMJ Open*. 2012;2:e001210.
- Loomba RS. Seasonal variation in paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review. *J Atr Fibrillation*. 2015;7:9-14.

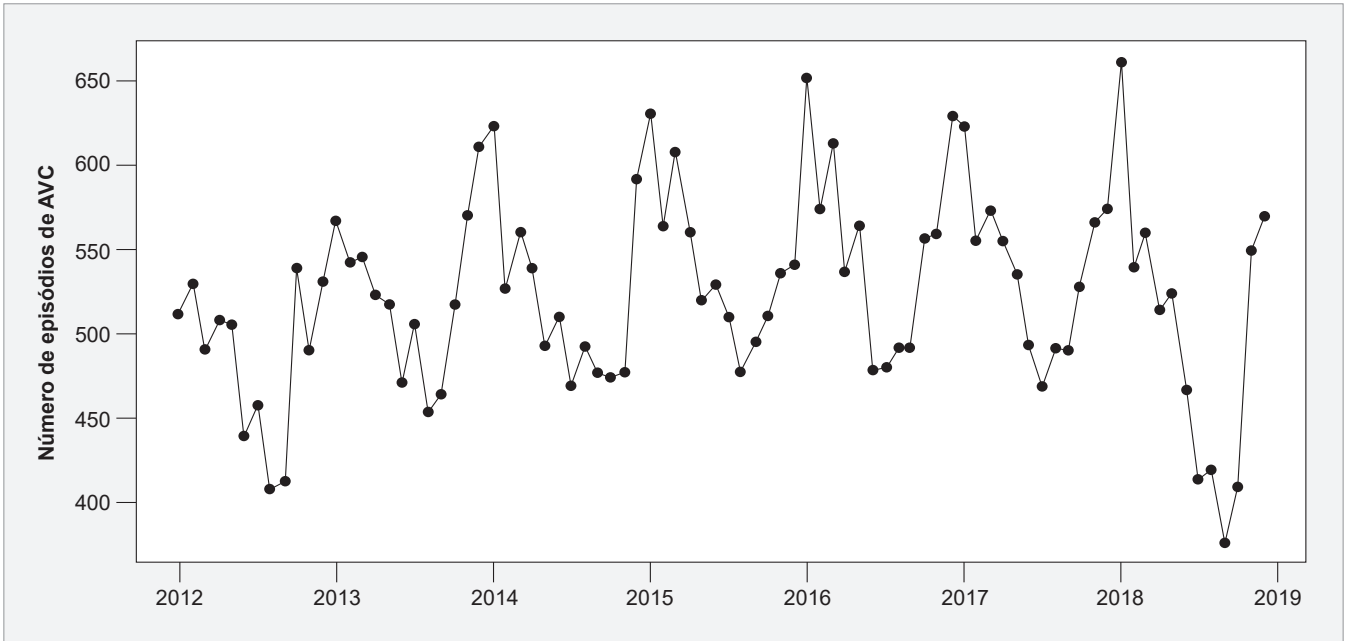


Figura 1 – Cronograma da série do número de episódios de AVC em doentes com FA em Portugal continental, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018

Fonte: Figura elaborada pelos autores a partir dos dados da BMDH 2012 a 2018

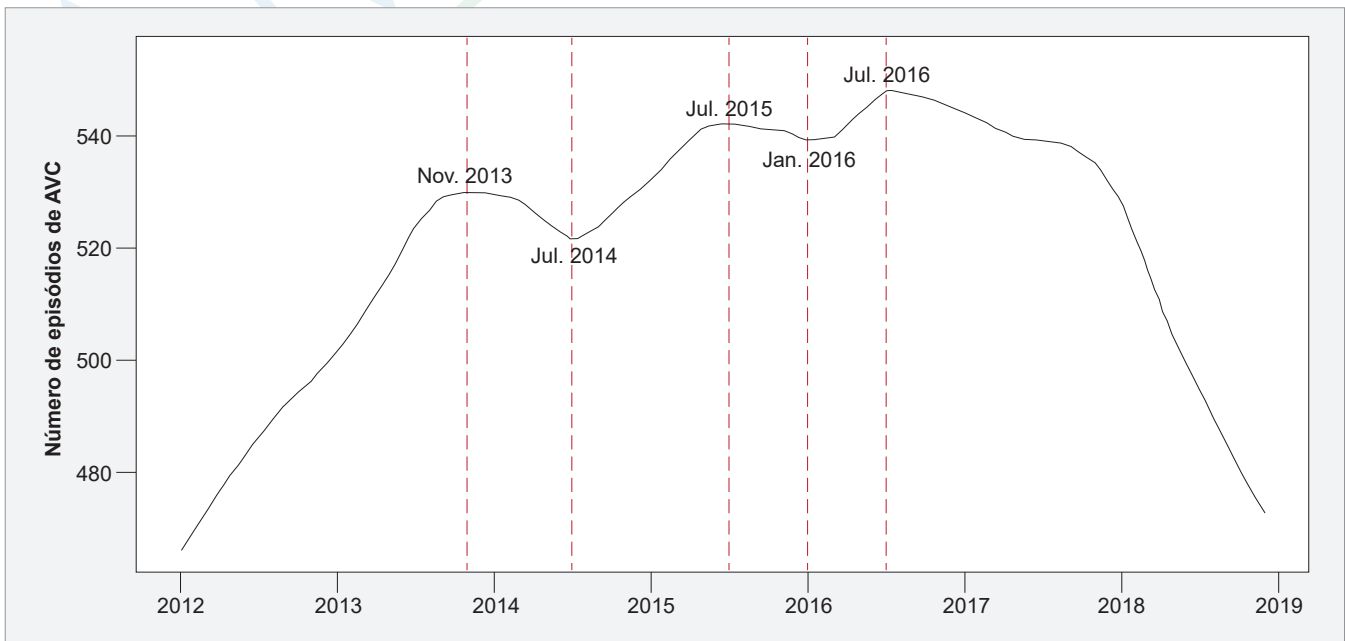


Figura 2 – Tendência da série do número de episódios de AVC em doentes com FA em Portugal continental, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018, obtida pelo método STL

Fonte: Figura elaborada pelos autores a partir dos dados da BMDH 2012 a 2018



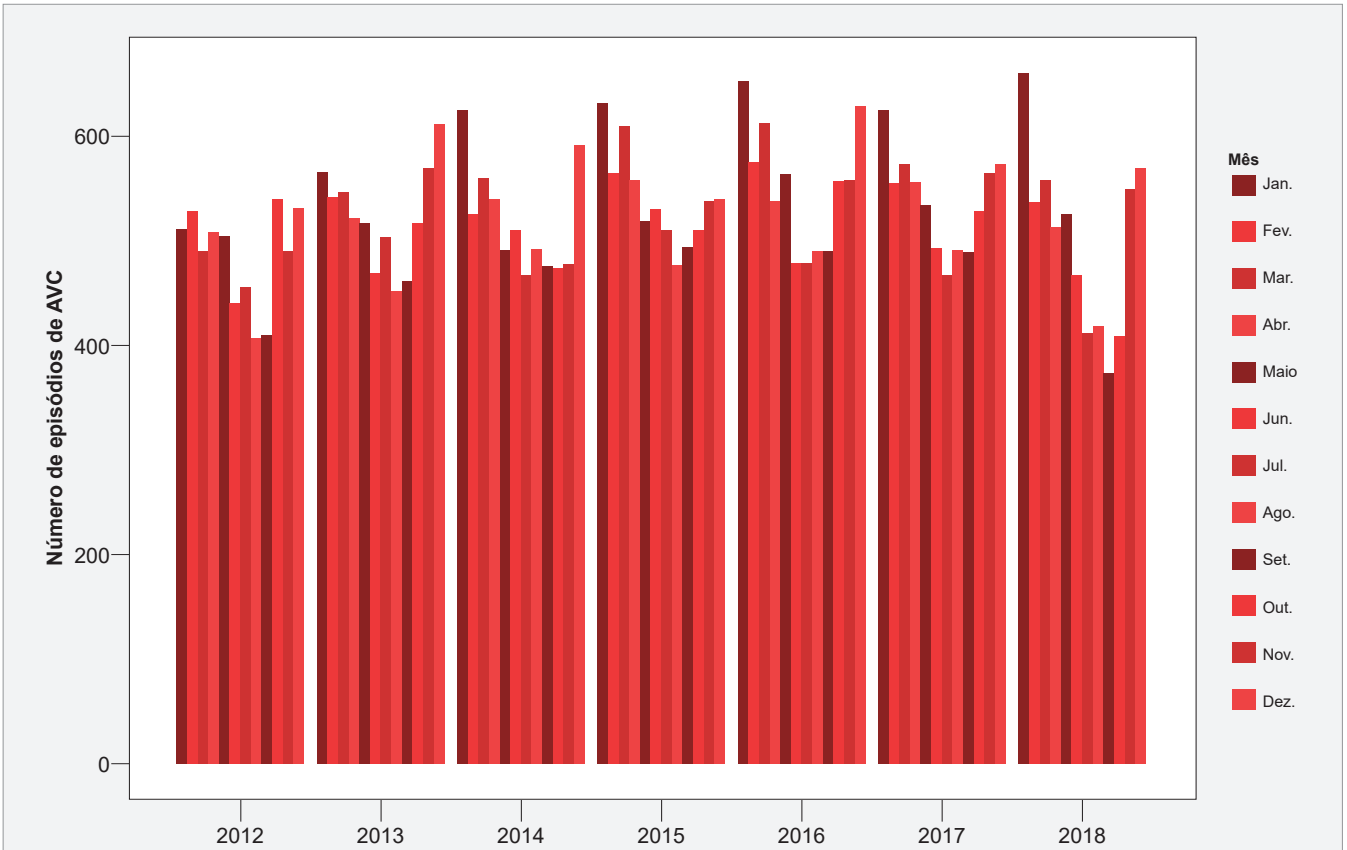


Figura 3 – Gráfico de barras agrupadas, por mês, do número de episódios de AVC em doentes com FA, em Portugal continental, entre janeiro 2012 e dezembro 2018

Fonte: Figura elaborada pelos autores a partir dos dados da BMDH 2012 a 2018

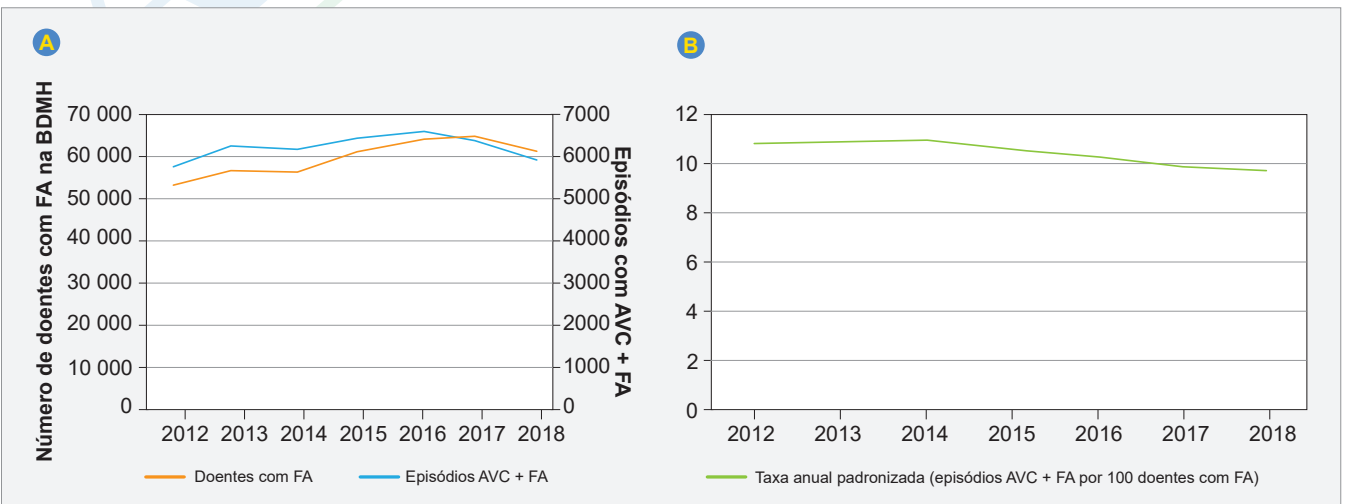


Figura 4 – Taxa anual padronizada de episódios de AVC ocorridos em doentes com FA, em Portugal continental, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018. Séries temporais do nº de doentes com FA e do nº de episódios de AVC + FA BDMH, por ano (A); Taxa anual padronizada de episódios de AVC + FA (episódios por 100 doentes com FA) (B).

Fonte: Figura elaborada pelos autores a partir dos dados da BMDH 2012 a 2018

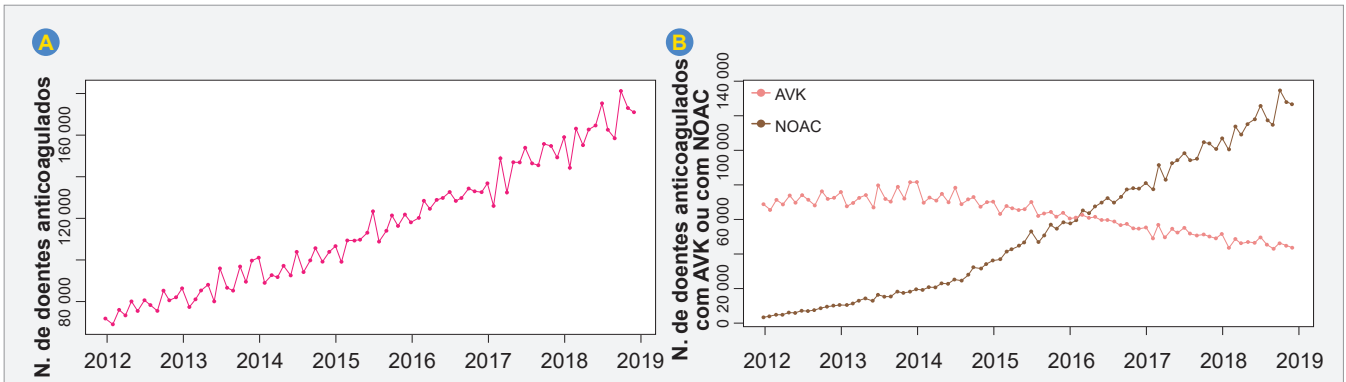


Figura 5 – Cronograma da série do número de doentes anticoagulados, em Portugal continental, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018. Anticoagulantes orais (total) (A); Decomposição em antagonistas da vitamina K (laranja) e anticoagulantes orais não antivitamínicos K (castanho) (B).

Fonte: estimativa dos autores, a partir dos dados de estatísticas de vendas nacionais de fármacos anticoagulantes

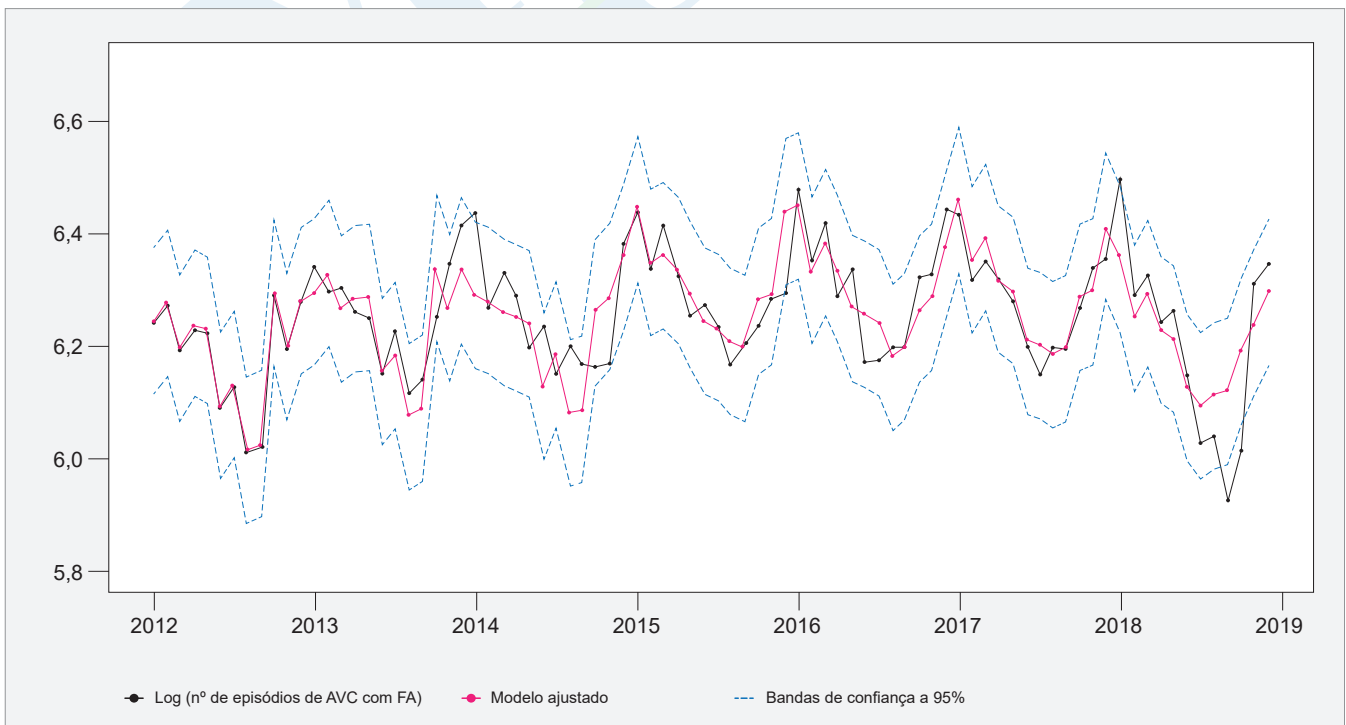


Figura 6 – Cronograma da série do logaritmo do número de episódios de AVC ocorridos em doentes com FA e respetivo modelo ajustado. O modelo ajustado considera três séries explicativas: o logaritmo do número de doentes tratados com ACO, o termo de interação entre a variável categórica (que assumiu valor igual a 1 para as observações nos anos 2016, 2017 e 2018) e o logaritmo do número de doentes tratados com ACO, e o número de doentes com codificação de FA.