

TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

J. T. SOARES DA COSTA

UTIC de Arsénio Cordeiro. Hospital de Santa Maria. Lisboa.
Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

SUMÁRIO

1. Introdução
2. Fisiopatologia
 - 2.1. Consequências hemodinâmicas
 - 2.2. Risco de tromboembolismo
3. Tratamento antitrombótico
 - 3.1. Fibrilhação auricular valvular
 - 3.1. Fibrilhação auricular não valvular
4. Conclusões

SUMMARY

Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation

1. Introduction
2. Pathophysiology
 - 2.1. Hemodynamic alterations
 - 2.2. Risk factors for thromboembolism
3. Antithrombotic therapy
 - 3.1. Valvular atrial fibrillation
 - 3.1. Nonvalvular atrial fibrillation
4. Conclusions

1. INTRODUÇÃO

A fibrilhação auricular (FA) é a terceira arritmia por ordem de frequência, sendo a taquicardia sinusal a primeira e as extra-sístoles a segunda. A prevalência da FA aumenta com a idade. A FA caracteriza-se por uma actividade eléctrica totalmente dessincronizada e anárquica das aurículas, de que resulta a ausência de uma sístole auricular efectiva e um ritmo ventricular acentualmente irregular, motivo porque a FA é também designada por arritmia completa. A FA pode ocorrer seja como um episódio transitório, seja como paroxismos recidivantes, seja de forma crónica.

As causas cardíacas mais frequentes da FA são a car-

diopatia coronária aterosclerótica, as valvulopatias, a hipertensão arterial e as miocardiopatias; o hipertiroidismo é a sua causa não cardíaca mais frequente. A FA idiopática é também denominada por FA solitária. A FA pode originar palpitações, descidas acentuadas da pressão arterial, insuficiência cardíaca congestiva e embolias arteriais, a maioria das vezes no território cerebral. A FA é, portanto, uma perturbação do ritmo cardíaco prevalente e que se pode associar a graves manifestações clínicas¹.

2. FISIOPATOLOGIA

A FA pode causar profundas alterações hemodinâmicas e complicar-se de tromboembolismo.

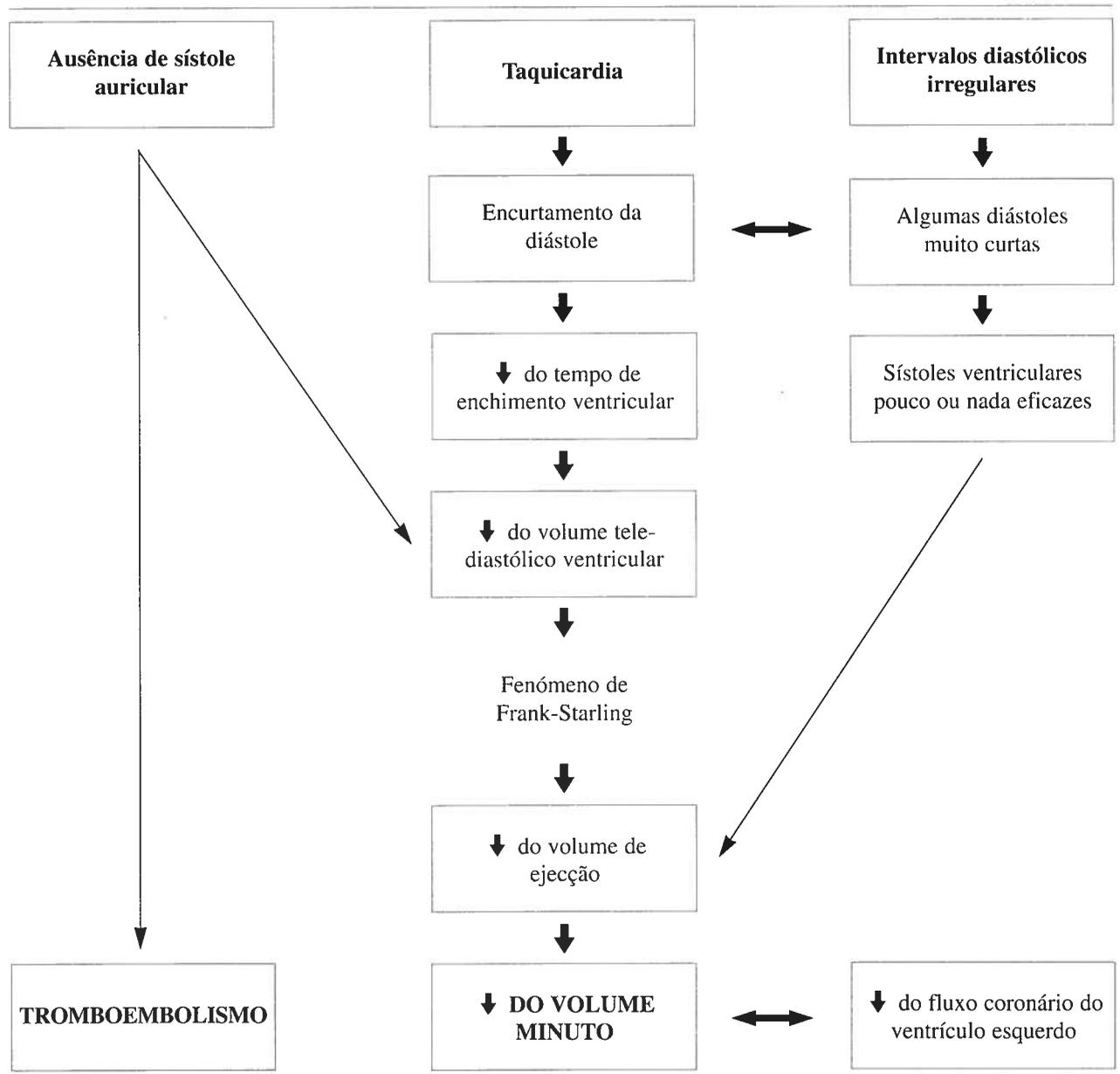
2.1. Consequências Hemodinâmicas

A FA provoca frequentemente uma redução, mais ou menos acentuada, do volume-minuto cardíaco, em especial durante o esforço físico. A diminuição do volume-minuto é consequência da actuação combinada de três-factores (*Quadro 1*): taquicardia, intervalos diastólicos muito irregulares e ausência da sístole auricular,

A taquicardia ventricular abrevia a diástole à custa da duração da fase de enchimento lento e, se a frequência cardíaca ultrapassar as 160 pulsações por minuto, também à custa da duração da fase de enchimento rápido. Até esse limite, o coração normal, em repouso, mantém praticamente o volume-minuto². Todavia, se existir uma

cardiopatía subjacente à FA, pode ocorrer uma redução marcada do volume-minuto para frequências cardíacas inferiores. Num doente com FA pode surgir diminuição do fluxo sanguíneo das artérias coronárias essencialmente por dois mecanismos: *a)* como o fluxo coronário do ventrículo esquerdo é predominantemente diastólico, o encurtamento da diástole pode reduzir o referido fluxo; *b)* a queda da pressão arterial (consequência da diminuição do volume-minuto), se for muito importante, pode diminuir a pressão de perfusão coronária. Nas FA paroxísticas, que cursam geralmente com frequências cardíacas elevadas, não é raro ocorrer uma diminuição marcada do fluxo coronário que pode desencadear quer

Quadro 1 - Fisiopatologia da Fibrilhação Auricular



uma insuficiência coronária funcional, manifestada por episódios de angina de peito, quer o agravamento de uma insuficiência coronária de causa orgânica, geralmente a aterosclerose. Note-se ainda que o aumento da frequência cardíaca eleva o consumo de oxigénio pelo miocárdio^{1,3}.

Para a mesma frequência cardíaca, o volume-minuto é mais baixo na FA do que no ritmo sinusal. Com efeito, na FA existem diferenças grandes nas durações das diástoles e, em consequência, nos volumes telediastólicos. Assim, em virtude do fenómeno de Frank-Starling, existem enormes diferenças, de sístole ventricular para sístole ventricular, entre os volumes de ejeção, duração da fase de ejeção e pressões arteriais. As sístoles ventriculares muito prematuras são hemodinamicamente pouco ou nada eficazes, mas consomem oxigénio, causando desperdício de energia e consequentemente redução do rendimento cardíaco^{1,3}.

Na FA não existe sístole auricular: a resposta contráctil das fibras do miocárdio auricular à activação dessincronizada da câmara consiste numa espécie de movimento vermiforme contínuo da sua parede com abolição da actividade impulsora de sangue da aurícula. No coração normal, a sístole auricular ocorre na telediástole e contribui para cerca de um quarto do volume telediastólico ventricular. A ausência de sístole auricular torna-se mais grave quando existe taquicardia acentuada e/ou cardiopatia subjacente que se associe a dificuldade de enchimento ventricular. Na verdade, a FA é mal tolerada nas cardiopatias que se acompanham seja de dificuldade de enchimento ventricular, quer por obstáculo a esse enchimento (p. ex., estenose mitral), quer por redução da complacência ventricular (p. ex., miocardiopatia hipertrófica), seja de dificuldade de ejeção ventricular (p. ex., estenose aórtica). Quando existe disfunção ventricular, a perda da sístole auricular diminui o volume telediastólico e a consequente distensão da parede ventricular, prejudicando a actuação do mecanismo de Frank-Starling e, deste modo, alterando, ainda mais, o desempenho ventricular e consequentemente reduzindo o volume-minuto^{1,3}.

Na FA pode surgir insuficiência das válvulas aurículo-ventriculares por deficiência na preparação da oclusão valvular, provocada pela ausência da sístole auricular; geralmente a regurgitação mitral e/ou tricúspide não se revestem de apreciável significado hemodinâmico^{1,3}.

2.2. Risco de Tromboembolismo

Na FA, a ausência de sístole auricular e a dilatação

auricular, frequentemente presente, favorecem a estase sanguínea na cavidade auricular e, por este motivo, a formação de trombos e consequentes embolias. É possível que as lesões parietais das aurículas, observadas nas valvulopatias reumáticas, influenciem também a formação de trombos. A trombose predomina na aurícula esquerda e no seu apêndice, explicando que a maioria das embolias ocorra na grande circulação, em especial no território cerebral (mais de 70%)³.

No Framingham Heart Study seguiu-se, durante 24 anos, uma amostra da população com 5.070 participantes, tendo-se verificado que as pessoas com FA crónica, com ou sem doença valvular, tinham um risco aumentado de sofrerem acidentes vasculares cerebrais (AVC) provocados muito provavelmente por embolias. Os doentes com FA *não valvular*, isto é, a FA não associada a lesões das válvulas cardíacas, tinham um risco de incidência de AVC mais de cinco vezes superiores ao dos indivíduos em ritmo sinusal. A FA associada a doença valvular tinha um risco de incidência de AVC dezassete vezes maior que o dos indivíduos sem FA⁴.

Os AVC são a principal causa de morte em Portugal (próximo de 24% dos óbitos)⁵. O AVC constitui uma das principais causas de morbilidade e de internamento hospitalar em muitos países, incluindo Portugal. As suas sequelas são frequentes e o seu impacto pessoal, familiar, social e económico é muito grande^{6,7}. Num estudo que abrangeu 248 doentes com AVC, Soares-Franco et al⁷. verificaram que 52 (21%) doentes tinham FA, dos quais 44 não tinham valvulopatia reumática; por outras palavras, 18% dos 248 doentes sofriam de FA não-valvular.

A grande maioria dos AVC associados à FA são acidentes isquémicos^{7,8}, geralmente corticais, sendo raras as hemorragias cerebrais. A FA pode causar enfartes cerebrais, acidentes isquémicos transitórios e enfartes isquémicos assintomáticos⁹. Os resultados de estudos, em que foi utilizada a tomografia computadorizada, mostraram que 25% dos doentes com FA não valvular tinham tido enfartes cerebrais não sintomáticos ou oligossintomáticos^{9,10}. A ausência de sintomas pode ser explicada não só pelas pequenas dimensões de alguns êmbolos, mas também por muitos êmbolos acabarem por se fixar na substância branca, local onde raramente originam sintomas relevantes. É possível, contudo, que apareçam sintomas tais como desequilíbrios, deficiências da memória e deterioração cognitiva⁹.

Os principais factores de risco de AVC, na FA, estão expostos no *Quadro II*¹⁰.

Quadro II - Factores de risco de acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular

RISCO ALTO

- Doença valvular mitral reumática
- Prótese valvular mecânica
- Recente tromboembolismo prévio (< 2 anos)
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Grande disfunção ventricular esquerda

RISCO MÉDIO

- Idade avançada
- Hipertensão arterial
- Insuficiência mitral
- Doença cardíaca isquémica
- Início recente da fibrilhação auricular
- Tireotoxicose
- Antigo tromboembolismo prévio (> 2 anos)
- Aumento do tamanho da aurícula esquerda (> 50 mm)

RISCO BAIXO

- Fibrilhação auricular solitária

Fuster V e Verstraete M, 1992¹⁰

3. TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO

A FA é um importante factor de risco para AVC, e o tratamento antitrombótico deverá ser considerado na maioria dos doentes com esta arritmia^{11,12}. O tratamento preventivo com antitrombóticos foi, até recentemente, empírico e controverso. Hoje em dia, a eficácia dos antitrombóticos está provada por diversos estudos clínicos prospectivos^{11,12}. É geralmente aceite que, no estudo da associação entre a FA e o AVC, convém considerar dois subgrupos: a FA valvular e a FA não-valvular¹¹.

3.1. Fibrilhação Auricular Valvular

A fibrilhação auricular valvular (FAV), também chamada FA reumática, complica-se frequentemente de embolias sistémicas, em especial nos doentes com estenose mitral - 15% a 47% por ano¹³ - ou na doença mitral. Num estudo de doentes sujeitos a valvuloplastia mitral verificou-se que existia história de embolismo sistémico em 27% dos doentes¹⁴. O embolismo é mais frequente na doença valvular mitral reumática do que em qualquer outro tipo de doença cardíaca¹⁵. A circulação cerebral é o alvo do embolismo em 75% das embolias, e a embolia pode ser a primeira manifestação

de valvulopatia reumática em cerca de 12% dos doentes^{16,17}.

Numa revisão ampla da literatura, referente a doentes com cardiopatia valvular reumatismal, Nordlander¹⁸ verificou o seguinte: a) a existência de FA e de ritmo sinusal associava-se à presença de trombos auriculares em 39% e 5% dos doentes, respectivamente; b) a existência de FA e de ritmo sinusal associava-se à ocorrência de embolias arteriais em 33% e 11% dos doentes, respectivamente; c) 87% dos doentes com trombose auricular tinham FA; d) 82% dos doentes com embolias sistémicas tinham FA. Os doentes com estenose mitral e FA têm uma incidência de embolias, por ano, de 4% a 6%, isto é, 3 a 7 vezes superior à dos doentes com estenose mitral e ritmo sinusal^{19,20}. A maioria dessas embolias são cerebrais e tendem a recorrer em cerca de 65% dos doentes nos primeiros meses a seguir ao episódio embólico inicial²⁰. Coulshed²¹ estratificou o risco de embolização sistémica na valvulopatia mitral, do modo seguinte: 7,7% para a insuficiência mitral em ritmo sinusal; 8% para o aperto mitral em ritmo sinusal; 22% para a regurgitação mitral com FA; 32% para a estenose mitral com FA.

É hoje em dia aceite que a FA secundária a doença valvular deve ser tratada com anticoagulantes; embora esta indicação terapêutica seja baseada em estudos retrospectivos de observação e não em estudos prospectivos e aleatorizados^{12,22}. No estudo de Adams et al²³ foram abrangidos 84 doentes com aperto mitral e embolia cerebral. Durante 20 anos ocorreram 13 mortes por nova embolia nos doentes não tratados com anticoagulantes e só 4 nos doentes tratados com estes fármacos. Noutro estudo, englobando 500 indivíduos com doença mitral, 25% dos indivíduos não tratados com anticoagulantes sofreram eventos tromboembólicos, ao passo que, nos doentes sujeitos a anticoagulação, a incidência de acontecimentos tromboembólicos foi de 2,3%²⁴. No *Quadro III* encontram-se as principais indicações para a anticoagulação nos doentes com cardiopatia valvular²⁵. No *Quadro IV* apresenta-se a terapêutica antitrombótica para as doenças valvulares do coração²². Embora o prolapso da válvula mitral tenha sido responsabilizado por 40% dos acidentes isquémicos transitórios ou enfartes cerebrais de adultos jovens, a incidência de AVC nos adultos jovens com prolapso da mitral é muito baixa: 1 em 6.000 por ano¹⁵. A terapêutica anticoagulante só está indicada no prolapso da mitral em presença de factores de risco de embolismo: FA crónica ou paroxística, aurícula esquerda aumentada (> 55 mm em ecocardiografia modo M), regurgi-

Quadro III - Doença valvular cardíaca: indicação para anticoagulação***RISCO ALTO ****

- Fibrilhação auricular (crónica ou paroxística) na estenose mitral durante o primeiro ano de anticoagulação
- História de embolismo sistémico

RISCO MÉDIO ***

- Fibrilhação auricular (crónica ou paroxística) na regurgitação mitral ou após um ano de anticoagulação na estenose mitral
- Ritmo sinusal com uma aurícula esquerda muito aumentada (> 55 mm pela ecocardiografia modo M)
- Presença de insuficiência cardíaca ou disfunção grave do ventrículo esquerdo

* Adaptado de Chesebro et al²².

** Taxa normalizada internacional = 3,0 a 4,5. Tempo de protrombina 1,5 a 1,8 vezes o controlo usual para as tromboplastinas dos EUA.

*** Taxa normalizada internacional = 2,0 - 3,0. Tempo de protrombina 1,3 a 1,5 vezes o controlo.

Quadro IV - Terapêutica antitrombótica na doença valvular cardíaca***DOENÇA CARDÍACA RECOMENDAÇÕES****Estenose Mitral**

- Se há FA: varfarina a longo prazo (TNI=3 a 4,5; TP=1,5 a 2 vezes o controlo)

- Ritmo sinusal com aurícula esquerda aumentada (>50mm por ecocardiografia modo M): considerar tratamento com varfarina

Insuficiência Cardíaca

- Varfarina em doentes de alto risco (FA e/ou disfunção do ventrículo esquerdo e/ou embolização prévia)

Prolapso da Mitral

- Aspirina (325mg/dia) se surgirem eventos neurológicos de etiologia obscura

- Varfarina no caso de embolismo nítido

* Adaptado de Disalvo et al¹⁹.

FA - fibrilhação auricular.

TNI - taxa normalizada internacional.

TP - tempo de protrombina.

tação mitral importante, acentuada disfunção do ventrículo esquerdo e prévia embolia sistémica. Se ocorreu um episódio neurológico não evidente, é aconselhável o uso de aspirina (80 a 325 mg/dia)²².

Os doentes com próteses valvulares devem ser sujeitos a anticoagulação. A lesão dos tecidos, o fluxo turbulento através da prótese e a trombogenicidade inerente ao material da prótese predispõem à formação perioperatória de trombos²⁶. Para além do período perioperatório, a persistente agregação plaquetar e a actividade da trombina continuam a manter o doente com uma válvula mecânica em risco crónico de tromboembolismo²². Este é menos frequente nas próteses valvulares biológicas (de tecido animal), mas também ocorre, especialmente no período do pós-operatório imediato. Nas válvulas de tecido, a anticoagulação pode ser mudada, ao fim de três meses de evolução, para tratamento com aspirina²². Os factores de risco de tromboembolismo nas próteses valvulares são referidos no *Quadro V*²², encontrando-se,

Quadro V - Factores de risco de tromboembolismo nas próteses valvulares*

- Variabilidade e intensidade da anticoagulação
- Localização da prótese valvular (VM + VA > VM > VA) **
- Fibrilhação auricular
- Tamanho da aurícula esquerda > 50-55 mm mesmo em ritmo sinusal
- Tromboembolismo prévio
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Importante disfunção do ventrículo esquerdo
- Modelos antigos de válvulas
- Mudança de válvula antes de 1980
- Tipo de válvula
- Tempo passado depois da operação ***

* Adaptado de Disalvo et al²².

** VM - Válvula mitral; VA - válvula aórtica.

*** O risco de tromboembolismo aumenta cumulativamente com o tempo passado depois da operação.

entre eles, a FA. O risco de tromboembolismo é mais elevado durante o primeiro ano após a intervenção, possivelmente por causa da variabilidade da anticoagulação e a presença de superfícies não endotelizadas (e como tal trombogénicas) das próteses e dos tecidos circundantes²⁶. O risco cumulativo do tromboembolismo aumenta directamente com o tempo após a intervenção cirúrgica, permanecendo indefinitivamente. Por este motivo é necessária uma terapêutica anticoagulante permanente²². O tromboembolismo, nos doentes com próteses valvulares, diminuiu mas não foi completamente erradicado como o tratamento anticoagulante^{12,22}. Cannegieter et al²⁷ reviram 46 estudos de doentes sub-

metidos à colocação de uma prótese valvular como objectivo de determinar a intensidade óptima de anticoagulação. Seguiram um total de 1.608 doentes (6.475 doentes-anos). Verificaram o seguinte: embolismo cerebral: 0,68 por 100 doente-anos; embolismo periférico: 0,03 por 100 doentes-anos; hemorragias extracranianas: 2,1 por 100 doente-anos; hemorragias intracranianas e da espinhal medula: 0,57 por 100 doente-anos. Os referidos autores concluíram que o nível de taxa normalizada internacional, para a qual as complicações tinham sido mais baixas, era entre 3,0 a 4,0.

3.2. Fibrilhação Auricular Não-Valvular

A prevalência da FA não valvular, (também designada por não-reumática) é 0,4% em todos os adultos; 0,5% nos adultos com menos de 60 anos; 10% nos adultos com idades superiores a 75 anos²⁸. No Framingham Study, a incidência cumulativa da FA não valvular, durante 22 anos, foi a seguinte: 21,5 casos por 1.000, no sexo masculino, e 17,1 casos por 1.000, no sexo feminino²⁹. No mesmo estudo, verificou-se que a presença de FA não valvular (FANV) duplicava a mortalidade e a mortalidade cardiovascular²⁹. Em virtude da idade média de início da FANV ser 64 anos, a FANV é uma causa frequente de morbilidade e de mortalidade nas pessoas idosas⁴. A FANV é a doença cardíaca mais frequentemente associada a embolia cerebral. Cerca de 15% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquémicos são causados por êmbolos de origem cardíaca. Nos EUA, os êmbolos cardiogénicos são motivados, em 45% dos casos, por FA não-valvular; em 15% por enfarte agudo do miocárdio; em 10% por cardiopatia reumática; em 10% por próteses valvulares³⁰. O risco de AVC, nos doentes com FA não-valvular, é cerca de seis vezes maior do que nos indivíduos sem arritmia.

A importância da FANV, da hipertensão arterial, da doença aterosclerótica das coronárias e da insuficiência cardíaca sobre a incidência de AVC foi estudada em 5.070 indivíduos, durante 34 anos, no Framingham Study³¹. Em comparação com os participantes sem qualquer dessas situações, a incidência de AVC, ajustada em relação à idade, foi mais que dupla quando existia cardiopatia coronária ($p < 0,001$), mais que tripla se havia hipertensão arterial ($p < 0,001$), mais do que quádrupla nos doentes em insuficiência cardíaca ($p < 0,001$) e mais do que quádrupla quando a FA estava presente ($p < 0,001$). Nos indivíduos com doença coronária ou insuficiência cardíaca, a FA duplicava o risco de AVC no sexo masculino, e triplicava este risco no sexo feminino. Com o aumento da idade, os efeitos da hipertensão, doença coronária e insuficiência cardíaca, no risco de AVC, tornavam-se progressivamente mais fracos ($p < 0,05$); pelo contrário, o avanço da idade não diminuía o efeito da FA no risco de AVC.

Entre os 80 e os 89 anos, a FA era a única situação cardíaca que tinha um significado independente na incidência de AVC ($p < 0,001$): o risco de AVC era de 1,5% entre 50 a 59 anos e de 23,5% entre os 80-89 anos³¹.

Em cinco estudos^{32,36} acerca do efeito preventivo da terapêutica antitrombótica no risco de AVC em doentes com FANV, foram investigados quais os factores clínicos que aumentavam significativamente o risco de AVC em doentes com FANV não sujeitos a tratamento antitrombótico, e qual o respectivo risco relativo. Os dados dos doentes abrangidos pelos cinco estudos foram analisados conjuntamente. Os resultados encontrados por uma análise univariada dos preditores de risco de AVC, nos doentes não tratados (doentes controlo), estão expostos no *Quadro VI*³⁷. Os factores de risco independentes para

Quadro VI - Análise univariada dos preditores de acidente vascular cerebral em doentes com FANV sem tratamento antitrombótico⁺*

	N	RR **	95%IC
História de enfarte cerebral ou acidente isquémico transitório	101	3,1	(1,9-5,2)
História de hipertensão	750	1,9	(1,3-2,8)
História de insuficiência cardíaca congestiva	349	1,7	(1,1-2,5)
História de enfarte do miocárdio	217	1,7	(1,1-2,7)
História de angina	363	1,5	(1,0-2,2)
Aumento da idade	—	1,4 ***	(1,1-1,8)

* Grupos controlos de cinco estudos prospectivos acerca do tratamento antitrombótico na fibrilhação auricular não-valvular³²⁻³⁶.
 ** RR - risco relativo.
 *** Risco relativo baseado em décadas de idade. FANV: Fibrilhação auricular não valvular.
 + Adaptado de Atrial Fibrillation Investigators³⁷.

AVC, na FANV, que foram identificados, por uma análise multivariada, nas populações controlo dos cinco estudos atrás referidos^{32,36} foram os seguintes: história de AVC ou acidente isquémico transitório (RR=2,5), diabetes (RR=1,7), história de hipertensão arterial (RR=1,6) e aumento da idade (RR=1,4 por cada década). Os doentes com qualquer destes factores de risco tinham um risco anual de AVC de 4%, quando não tratados com anticoagulantes. Os indivíduos com doença aterosclerótica das coronárias (angina de peito ou enfarte do miocárdio) tinham taxas de AVC cerca de três vezes mais alta do que os doentes sem essa doença^{37,38}.

A FANV paroxística acompanha-se de um risco menor de tromboembolismo em relação à FANV crónica, embora esta diferença não pareça ser importante^{28,39}. Nos estudos BAATAF³³ e SPAF³⁴, a FANV paroxística tinha o mesmo risco de embolismo que a FANV crónica. Na meta-análise dos cinco estudos atrás referidos³²⁻³⁶ não se verificou que o tipo de

FANV (constante ou paroxística) e a duração do tempo em que o doente estava em FA tivesse qualquer efeito discernível na incidência de AVC³⁷. Nos doentes com tirotoxicose, 10% a 30%⁴⁰ complicam-se com FANV, constituindo, por isso, um risco de embolismo⁴¹.

Os doentes com FA solitária podem ser definidos como doentes com menos de 60 anos de idade sem história, sintomas e sinais de doença cardíaca e com ecocardiograma normal²². Os doentes com FA solitária constituem 2,7% a 11,4% de todos os doentes com FANV⁴⁰. No Framingham Study, os doentes com FA solitária foram seguidos durante 30 anos, tendo-se verificado que existia um aumento significativo de risco de AVC. Contudo, o número de doentes incluído no estudo foi pequeno (n=33), só três tinham menos de 60 anos e vários sofriam de hipertensão arterial^{42,43}. Pelo contrário, no Mayo Clinic Study tal risco não foi encontrado. Neste último estudo, 97 doentes com FA solitária e menos de 61 anos de idade foram seguidos durante 30 anos, com um risco cumulativo de AVC de 1,3%⁴⁴.

O tamanho da aurícula esquerda, avaliado ecocardiograficamente, tende a aumentar com a duração da FA⁴⁵. O aumento do tamanho da aurícula esquerda^{31,47,47} e a disfunção do ventrículo esquerdo⁴⁷, avaliados por ecocardiografia, são preditores independentes de embolismo. A observação, na aurícula esquerda, de contraste espontâneo ou *smoke* (causado por estase do sangue na aurícula, rolhões de eritrócitos e acumulação de plaquetas) é um marcador prévio de embolismo tanto na FANV como na doença mitral^{49,50}. A ecocardiografia transesofágica parece ser a melhor técnica para o diagnóstico de um trombo intra-auricular: numa meta-análise de 1.469 doentes com FA, a ecocardiografia transesofágica demonstrou a existência de trombos auriculares em 183 doentes, enquanto a ecocardiografia transtorácica só o conseguiu em 2 doentes⁵¹.

grafia transtorácica só o conseguiu em 2 doentes⁵¹.

3.3. Estudos do Tratamento Antitrombótico na Fibrilhação Auricular Não-Valvular

Existem sete estudos aleatorizados para avaliar o efeito do tratamento antitrombótico na prevenção primária ou secundária da ocorrência de AVC nos doentes com FANV.

3.3.1. Prevenção Primária

3.3.1.1 Varfarina versus Controlo.

O efeito da varfarina na prevenção primária de AVC na FANV foi objecto de cinco estudos: The Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation (AFASAK) (32); The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF)³³; The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study (SPAF)³⁴; The Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Trial (CAFA)³⁵; The Veterans Affairs Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation Study (SPINAF)³⁶. Todos estes estudos comparam varfarina com placebo e o AFASAK e o SPAF também incluíram um ramo só com aspirina. Todos estes estudos terminaram prematuramente, em virtude das análises intermédias do AFASAK, SPAF, BAATAF e SPINAF terem revelado uma evidência suficiente da eficácia da varfarina na prevenção do AVC nos doentes com FANV. O CAFA foi terminado quando da publicação dos outros quatro estudos. O conjunto dos estudos englobou 1.255 doentes no grupo varfarina e 1.236 doentes no grupo controlo. As principais características e os resultados dos cinco estudos estão resumidos no *Quadro VII*. O SPINAF foi o único dos cinco

Quadro VII - Terapêutica Antitrombótica na Fibrilhação Auricular

	AFASAK (32)	BAATAF (33)	SPAF (34)	CAFA (35)	SPINAF (36)
Nº de doentes	1007	420	1330	383	525
Seguimento (anos)	1,2	2,3	1,3	1,3	1,8
TNI	2,8-4,2	1,5-2,7	2,0-3,5	2,0-3,0	1,4-2,8
Dose de aspirina	75 mg	—	325 mg	—	—
Taxa de EP com placebo	6,25%	2,98%	6,3%	5,2%	4,3%
Taxa de EP com varfarina	1,49%*	0,41%*	2,3%*	3,5%	0,9%*
Taxa de EP com aspirina	5,97%	—	3,6%*	—	—
Hemorragias graves com placebo	0,0%	0,4%	1,6	0,5%	0,9%
Hemorragias graves com varfarina	0,3%	0,9%	1,5	1,5%	1,5%
Hemorragias graves com aspirina	0,3%	—	1,4	—	—

* Diferenças significativas em relação ao grupo placebo ($p < 0,05$).

TNI - Taxa normalizada internacional.

EP - Evento primário (AVC isquémico e embolias sistémicas).

Nota: No SPAF, as percentagens de eventos primários e de hemorragias são por ano. No BAATAF e no SPINAF as percentagens de eventos primários são por ano.

estudos em que houve ocultação dupla. No BAATAF, o estudo com maior tempo de seguimento, verificou-se que a mortalidade de todas as causas foi menor no grupo varfarina. Cerca de 35% dos doentes incluídos no BAATAF tinha FANV paroxística, tendo-se verificado que não existia diferença significativa na incidência de AVC entre os doentes com FANV paroxística e os doentes com FANV crónica. Em quatro^{31,33,34,36} dos cinco estudos e na meta-análise^{12,37} dos cinco estudos verificou-se que a anticoagulação com varfarina reduzia significativamente a ocorrência de AVC (redução de risco = 58%; $p < 0,001$ ³⁸) e de eventos vasculares em relação ao grupo controlo. Nos cinco estudos e na meta-análise não existiam diferenças significativas na ocorrência de hemorragias intracranianas e de graves hemorragias extracranianas. As principais conclusões dos cinco estudos estão resumidas no *Quadro VIII*²².

*Quadro VIII - Conclusões dos cinco estudos da terapêutica da FANV com Varfarina**

1. Na ausência de anticoagulação, a incidência de AVC é 5% por ano na FANV.
2. O tratamento com varfarina reduz a incidência de AVC na FANV para 2% por ano (redução de 60%).
3. As doses baixas de varfarina (TNI de 2 a 3) na FANV parecem ser equivalentes às doses altas (TNI de 3 a 4,5).
4. O risco de hemorragias intracranianas (0,3% por ano) não aumenta com varfarina, assim como as graves hemorragias extracranianas. **
5. O risco de hemorragias não graves aumenta com varfarina. **

FANV - fibrilhação auricular não valvular.

TNI - taxa normalizada internacional.

* Adaptado de Disalvo et al²².

** Note-se que os doentes incluídos nos estudos foram cuidadosamente seleccionados e seguidos.

3.3.1.2. Aspirina Versus Controlo.

O efeito da aspirina na prevenção de embolias sistémicas nos doentes com FANV foi objecto de dois estudos: AFASAK³² e SPAF³⁴ (*Quadro VII*). Os dois estudos englobam 888 doentes no grupo aspirina e 904 doentes no grupo controlo. No AFASAK e no SPAF foram administrados diariamente 75 mg e 325 mg de aspirina, respectivamente. No AFASAK não houve diferenças significativas entre os dois grupos, mas no SPAF e na meta-análise dos dois estudos¹² verificou-se uma redução significativa de AVC isquémicos e de embolias sistémicas no grupo aspirina, sem existirem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias intracranianas e de

graves hemorragias extracranianas. No SPAF verificou-se que o efeito benéfico da aspirina não existia no subgrupo de doentes com mais de 75 anos de idade (52): até aos 75 anos, a incidência de AVC foi de 2,2% no grupo aspirina e 6,2% no grupo placebo (redução de risco de 65%; $p = 0,0042$); acima dos 75 anos, a incidência de AVC foi 7,4% no grupo aspirina e 7,4% no grupo placebo ($p = NS$).

3.3.1.3. Aspirina versus Varfarina.

A comparação entre os efeitos da aspirina e da varfarina na ocorrência de AVC nos doentes com FANV foi objecto de dois estudos: AFASAK³² e SPAF-II⁵³. Os dois estudos abrangeram 890 doentes no grupo varfarina e 881 doentes no grupo aspirina. A dose de diária de aspirina foi 325 mg e a taxa normalizada internacional variou entre 2,0 a 4,5. Em nenhum dos dois estudos, nem na sua meta-análise¹² existiram diferenças significativas entre a ocorrência de AVC e de eventos vasculares. Contudo, no grupo aspirina, em relação ao grupo varfarina, houve significativamente menor ocorrência de hemorragias intracranianas e de graves hemorragias extracranianas. A incidência de hemorragias intracranianas foi particularmente elevada nos doentes com mais de 75 anos que receberam varfarina⁵³.

3.3.2. Prevenção Secundária

Dois estudos incidiram em doentes com FANV que tinham tido recentemente um AVC ou um acidente isquémico transitório: SPINAF³⁶ e EAFT⁵⁴.

3.3.2.1. Varfarina versus Controlo.

A profilaxia secundária de AVC pela varfarina, na FANV, foi o alvo de dois estudos: SPINAF e The European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)⁵⁴. Estes estudos incidiram em 246 doentes no grupo varfarina e em 239 doentes no grupo controlo. A ocorrência de AVC recorrente e de eventos vasculares foi significativamente inferior no grupo varfarina em relação ao grupo controlo, tanto no EAFT como no SPINAF e, ainda, na meta-análise dos dois estudos¹². A incidência de hemorragia intracraniana não foi significativamente diferente entre os grupos varfarina e controlo. A ocorrência de graves hemorragias extracranianas foi significativamente inferior no grupo controlo.

3.3.2.2. Aspirina versus Controlo.

No EAFT estudou-se o efeito da dose diária de 300 mg de aspirina na prevenção secundária de AVC na FANV. O estudo englobou 404 doentes no grupo aspirina e 378

doentes no grupo controlo. Não existiram diferenças significativas entre os dois grupos em relação aos seguintes aspectos: AVC recorrente, eventos vasculares, hemorragias intracranianas e graves hemorragias extracranianas.

3.3.2.3. *Varfarina versus Aspirina.*

No EAFT⁵⁹ comparou-se o efeito da dose diária de 300 mg de aspirina e o efeito da varfarina (taxa normalizada internacional entre 2,5-40) na prevenção secundária de AVC em doentes com FANV. O estudo abrangeu 225 doentes no grupo varfarina e 230 doentes no grupo aspirina. Verificou-se que no grupo varfarina havia significativamente menos recorrência de AVC e de eventos vasculares que no grupo aspirina. A ocorrência de hemorragias intracranianas não foi significativamente diferente entre os dois grupos. No grupo aspirina houve significativamente menos graves hemorragias extracranianas.

4. CONCLUSÕES

Do atrás exposto parece razoável tirar as seguintes conclusões¹²:

4.1. Os doentes com FA e doença valvular mitral, especialmente os com estenose mitral, devem ser tratados com varfarina (TNI = 3,0 - 4,0).

4.2. Os doentes com prótese valvular têm indicação para anticoagulação.

4.3. É recomendável que os doentes com FANV e AVC prévio sejam tratados com varfarina, pois o risco de AVC, no primeiro ano de evolução, é 15% e, nos anos subsequentes, é de 5% por ano.

4.4. Todos os doentes com FANV e com factores de risco (hipertensão arterial, doença cardíaca subjacente, diabetes e, no ecocardiograma, com sinais de aumento da aurícula esquerda, contraste espontâneo na cavidade auricular e/ou disfunção ventricular esquerda) convem serem tratados com varfarina (TNI: 2,0-3,0).

4.5. Em relação à cardioversão electiva, os doentes com FANV que dura mais que dois dias e que tenham alguns dos factores de risco mencionados na alínea anterior, devem ser tratados com varfarina (TNI: 2,0-3,0) durante três semanas antes da cardioversão electiva e, após a conversão a ritmo sinusal, durante mais três a quatro semanas⁴⁰.

4.6. A terapêutica com aspirina está indicada nas seguintes situações: doentes com contra-indicação absoluta para a anticoagulação (hemorragias prévias, tumores malignos, grave hipertensão arterial não controlada, etc.); doentes que, por razões sociais, se torna difícil ou impossível controlar o TNI; doentes com mais de 80 anos de idade, particularmente se enfraquecidos física e/ou men-

talmente.

4.7. Nos doentes com FA solitária e ecocardiograma normal pode ser indicado o tratamento com aspirina.

O médico, em face de um determinado doente, deve avaliar cuidadosamente as indicações e os riscos atrás expostos e decidir quando indicar ou contraindicar o tratamento antitrombótico.

Decorrem estudos com os objectivos de avaliar a mínima TNI que é eficaz na prevenção de AVC na FANV e, ainda, a eficácia da combinação da aspirina com a varfarina (SFAP - III). Persistem dúvidas quanto ao verdadeiro risco de AVC na FANV paroxística e na FA solitária.

BIBLIOGRAFIA

1. SOARES-COSTA JTS: Fibrilhação auricular. In Tuna JL (ed). Arritmias Cardíacas: Aspectos Clínicos. Permanyer Portugal, Lisboa, 1993; 361-376.
2. ROSS J JR, LINHART JN, BRAUNWALD E: Effects of changing heart rate by electrical stimulation of the right atrium in man: Studies at rest, during muscular exercise, and with isoproterenol. *Circulation* 1965; 32: 549-556.
3. PUECH P: Fibrillation Auriculaire. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Paris) 1989; 11034A10: 3.
4. WOLF PA, DAWBER TR, THOMAS HE JR, KANNEL WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.
5. Estatísticas da Saúde. Instituto Nacional de Estatística. Lisboa, 1989.
6. OLIVEIRA-SOARES A, FERRÃO CR, RODRIGUES JL et al: O ano de 1981 numa enfermaria hospitalar de medicina interna. Os internamentos prolongados. *O Médico* 1982; 106: 658-669.
7. SOARES-FRANCO A, MONTEIRO J, CORTES P et al: O acidente vascular cerebral agudo e doença cardíaca. Estudo prospectivo com 348 doentes. *Rev Port Cardiol* 1995; 14: 291-300.
8. VAN MERWIJK G, LODDER J, BAMFORD J, KESTER ADM: How often is nonvalvular atrial fibrillation the cause of brain infarction. *J Neurol* 1990; 237: 205-207.
9. KORETSUNE Y et al: High annual rate of silent cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 304 A.
10. FUSTER V, VERSTRAETE M (eds): *Thrombosis in cardiovascular disorders*. Philadelphia. WB Saunders, 1992.
11. LIP GYH, LOWE GDO: Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. In Lip GYH (ed). *ABC of Atrial Fibrillation*. London. BMJ Publishing Group 1996, pags. 22-26.
12. GERSHLICK AH: Treating the non-electrical risks of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1997; 18 (supl): C19-C26.
13. SZEKELY P: Systemic embolisation and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964; 1: 209-212.
14. ELLIS LB, HARKEN DE: Arterial embolization in relation to mitral valvuloplasty. *Am Heart J* 1961; 62: 611-620.
15. LEVINE H, PARKER S, SALZMAN E, et al: Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1992; 102 (supl. 4): 434 S.
16. SELZER A, COHN K: Natural history of mitral stenosis: A review. *Circulation* 1972; 45: 878-886.
17. WOOD P: *Diseases of the heart and circulation*. Philadelphia. JB Lippincott, 1956.
18. NORDLANDER R: Anticoagulation in atrial fibrillation. In Kulbertus H, Olsson JB, Schleppe M (eds). *Atrial Fibrillation*. Hassle AB, pub. ed. 1982; 251-259.
19. STEIN B, HALPERIN JL, FUSTER V: Should patients with atrial fibrillation be anticoagulated prior to and chronically following car-

- dioversion? *Cardiovasc Clin* 1990; 21: 231-237.
20. CARTER AB: Prognosis of cerebral embolism. *Lancet* 1965; ii: 14-19.
 21. COULSHEAD N, EPSTEIN EJ, MCKENDRICK CS et al: Systemic embolisation in mitral valve disease. *Br Heart J* 1970; 32: 26-34.
 22. DISALVO TG, ISRAEL DH, STEIN B, CHESEBRO JH, FUSTER V: Antithrombotic therapy for the prevention of cardiac and arterial thromboembolism. In Messeri FH (ed). *Cardiovascular Drug Therapy*. Philadelphia. WB Saunders Company, 1996; pags. 1398-1412.
 23. ADAMS GF, MERRETT JD, HUTCHINSON WM et al: Cerebral embolism and mitral stenosis: Survival with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974; 37: 378-383.
 24. FLEMMING HA, BAILEY SM: Mitral valve disease. systemic embolism and anticoagulants. *Postgrad Med J* 1971; 47: 599-604.
 25. CHESEBRO JH, ADAMS PC, FUSTER V: Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 41 B.
 26. CHESEBRO J, FUSTER V: Valvular heart disease and prosthetic heart valves. In Fuster V, Verstraete M (eds). *Thrombosis in Cardiovascular Disease*. Philadelphia. WB Saunders, 1992.
 27. CANNEGIETER SC, ROSENDAAL FR, BRIET E: Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-641.
 28. NOLAN J, BLOOMFIELD P: Non-rheumatic atrial fibrillation: warfarin or aspirin for all? *Br Heart J* 1992; 68: 514-521.
 29. KANNEL W, ABBOTT R, SAVAGE D et al: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1023.
 30. SHERMAN DG, DYKEN ML, FISCHER M: Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. *Chest* 1989; 95 (supl. 1): 1405-1412.
 31. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
 32. PETERSEN P, GODTFREDSSEN J, BOYSEN G et al: Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
 33. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
 34. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
 35. COMOLLY SJ, LAUPACIS A, GENT M et al: Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
 36. EZEKOWITZ M, BRIDGERS S, JAMES K et al: VA cooperative study of warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412.
 37. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation; analysis of pooled data from the randomised trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
 38. ALBERS GW: Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1443-1448.
 39. PETERSON P, GODTFREDSSEN J: Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986; 17: 622-624.
 40. LANPACIS A, ALBERS G, DUNN M et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1992; 102 (supl 4): 426 S.
 41. PETERSON P, HANSEN J: Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke*, 1988; 19: 15-22.
 42. KANNEL WB, ABBOTT RD, SAVAGE DD, MCNAMARA PL: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1027.
 43. BRAND FN, ABBOTT RD, KANNEL WB, WOLF PA: Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30 year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 449-357.
 44. KOPECKY SL, GERSH BJ, MCGOONG MD et al: The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based survey over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-678.
 45. SANFILLIPO A, ABASCAL V, SPREECHAM M et al: Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82: 742-796.
 46. CAPLAN L, D'CRUZ T, HIER D et al: Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. *Ann Neurol* 1986; 19: 158-164.
 47. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *An Intern Med* 1992; 116: 6-11.
 48. MARNING W, SILVERMAN D, GORDON S et al: Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med*, 1993; 328: 750-756.
 49. BURCHFIELD C, HAMMERMEISTER K, KRAUSE-STEINRAUF H et al: Left atrial dimension and risk of systemic embolism in patients with prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 32-38.
 50. BLACK I, HOPKINS A, LEE L: Left atrial spontaneous echo contrast: A clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 398-404.
 51. MUGGE A et al: The role of transesophageal echocardiography in the detection of atrial thrombi. *Echocardiography* 1993; 10: 405-417.
 52. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. A differential effect of aspirin on prevention of stroke in atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 181-188.
 53. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
 54. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.