

Anticoagulação em pacientes com arritmias cardíacas

Jacob Atié

Professor Adjunto de Cardiologia da UFRJ. PHD em Eletrofisiologia Universidade de Limburg. Chefe do Serviço de Arritmia da UFRJ e Clínica São Vicente

JACOB ATIÉ, NILSON ARAÚJO, WASHINGTON ANDRADE MACIEL, EDUARDO ANDRÉA, EDUARDO SAAD, LEONARDO SIQUEIRA, LUIZ EDUARDO CAMANHO, LUIS GUSTAVO BELO, HECIO CARVALHO.

Setor de Arritmias do Hospital Universitário da UFRJ e Clínica São Vicente da Gávea

As arritmias cardíacas são condições freqüentemente associadas a sintomas de palpitações, piora da performance cardíaca, choque circulatório e morte súbita. Porém, desde antigos estudos anatomopatológicos, é conhecida a associação entre algumas arritmias e a ocorrência de trombos em cavidades cardíacas¹.

Atualmente, cada vez mais se tem dado ênfase à importância do coração como fonte emboligênica tanto sistêmica como pulmonar. A análise das condições arrítmicas que aumentam a incidência de trombos endocavitários, sua identificação e abordagem terapêutica são o alvo desta revisão.

PATOGÊNESE DA FORMAÇÃO DE TROMBOS INTRACARDÍACOS

Virchow, há quase dois séculos, já teorizava que haveria uma tríade de fatores promotores de trombozes. Seriam estes: a estase sangüínea, a presença de injúria endovascular e um estado hipercoagulável. Quando analisamos o papel trombogênico das arritmias, certamente a estase sangüínea decorrente de algumas arritmias atriais (fibrilação atrial e flutter) é o mais prevalente. No entanto outras condições associadas a arritmias ou ao manejo delas podem atuar nos demais fatores da tríade de Virchow, como, por exemplo, no aumento da coagulabilidade sangüínea que se segue à cardioversão da fibrilação atrial e à lesão tecidual que se dá após a aplicação de energia de radiofreqüência para o tratamento de várias arritmias cardíacas. A colocação de próteses cardíacas (válvulas artificiais,

marcapassos, etc.) levam à formação de trombos, cuja importância clínica está bem estabelecida em algumas e discutidas em outras.

O advento da ecocardiografia possibilitou o estudo in vivo da prevalência de trombos e de outras alterações como rêmora circulatória, função e contratilidade da auriculeta, além de correlacionar estes achados com a evolução clínica destes pacientes, demonstrando de forma inequívoca serem os trombos endocavitários responsáveis por embolias sistêmicas e pulmonares^{2,3}. Enquanto os fatores relacionados à tríade de Virchow promovem trombose, a reversão de um destes fatores pode promover a embolização; por exemplo, o retorno da motilidade da parede miocárdica após uma cardioversão elétrica. Isto explica porque a incidência de embolias se dá 5-21 dias após a cardioversão, período em que retorna a motilidade atrial.

DROGAS USADAS CLINICAMENTE PARA ANTICOAGULAÇÃO

Os anticoagulantes convencionais, heparina e warfarina, têm sido empregados há mais de 50 anos, antes mesmo do total conhecimento de seu mecanismo de ação.

Heparina:

O termo heparina se refere, na verdade, a uma família de mucopolissacarídeos de várias composições e comprimentos. Ela por si só não apresenta nenhuma propriedade anticoagulante. Ela se liga a antitrombina III, inibindo a trombina e os fatores X, IX e XI e em altas doses liga-se ao co-fator II, agindo no decaimento da trombina. O fator Xa, ligado às plaquetas e a trombina ligada ao endotélio ou à fibrina, é protegido da ação do complexo heparina-antitrombina III. Isto explica por que uma maior quantidade de heparina é mais necessária para impedir a extensão de um trombo do que para impedir a sua formação. O caráter heterogêneo da heparina explica sua curva dose-resposta complexa, exigindo constante monitorização através do PTT.

Heparina de baixo peso molecular: o fracionamento da heparina em moléculas menores leva a uma alteração no seu comportamento frente aos fatores da coagulação, enquanto a heparina tradicional possui uma razão de 1:1 entre a inibição da trombina e do fator X; esta razão varia de 4:1 a 2:1 nas diversas preparações comerciais de heparina de baixo peso molecular. Em teoria o aumento da inibição de um fator mais precoce na cadeia da coagulação aumenta o poder anticoagulante devido ao efeito cascata. Este

fato, aliado a uma curva dose-resposta mais homogênea (permitindo dosagens padronizadas), maior meia vida e menor taxa de outros efeitos pró-hemorrágicos (aumento de permeabilidade vascular, efeito antiplaquetário, trombocitopenia, entre outros), tem tornado essas drogas cada vez mais empregadas.

Warfarina:

A warfarina e drogas correlatas inibem a ação da vitamina K nos hepatócitos, levando à diminuição dos fatores da coagulação dependentes desta (II, VII, IX e X), além de inibir também os fatores anticoagulantes proteína C e S. Como os fatores que possuem menor meia-vida são os fatores VII e a proteína C, durante o início do tratamento com warfarina, na verdade, pode se produzir um estado hipercoagulável. A resposta ao warfarina é totalmente individual, requerendo também monitorização regular do tempo e atividade de protrombina (TAP). Várias drogas influenciam no efeito do warfarina, assim como várias condições clínicas (insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, hipotireoidismo). O maior risco da terapia com warfarina é sangramento, sendo este estimado em 6% ao ano no total, sendo os sangramentos importantes entre 0,8 e 2%.

DROGAS INIBIDORAS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA:

Drogas inibidoras da função plaquetária têm sido usadas para prevenir trombos em algumas situações, como veremos mais detalhadamente a seguir.

A aspirina inibe o tromboxane A₂, inibindo a agregação plaquetária. A ticlopidina e o clopidogrel agem por bloquear a glicoproteína IIb/IIIa; seu uso na angina instável e em outras síndromes coronarianas está bem estabelecido, porém seu uso associado a arritmias cardíacas ainda não foi alvo de estudos.

ARRITMIAS CARDÍACAS ASSOCIADAS À FORMAÇÃO DE TROMBOS ENDOCAVITÁRIOS

De todas as condições arrítmicas associadas a fenômenos tromboembólicos, a mais conhecida e estudada é a fibrilação atrial^{4,5}. Embora muito menos freqüente, outras arritmias atriais como o flutter atrial⁶ também estão associados à ocorrência de trombos, especialmente em pacientes com outros fatores de risco para trombose. Porém a real incidência e a melhor estratégia são ainda incertas, devido aos poucos estudos destas situações. Muitas das decisões

terapêuticas são tomadas por associação com a Fibrilação Atrial. Condições clínicas freqüentemente associadas a arritmias como a displasia arritmogênica do ventrículo direito, algumas cirurgias cardíacas e os aneurismas ventriculares também podem propiciar a formação de trombos^{7,8}.

FIBRILAÇÃO ATRIAL.

É a arritmia cardíaca mais estudada em relação à formação de trombos e embolia sistêmica e pulmonar. A ausência de contração atrial efetiva seria a responsável pela estase circulatória e, portanto, pela trombose endocavitária.

A grande prevalência desta arritmia (2,2 milhões de pessoas nos EUA) e o alto percentual de fenômenos tromboembólicos, chegando a se imputar que 31% dos acidentes vasculares isquêmicos em pessoas acima de 80 anos são decorrentes da fibrilação atrial, levaram a grandes estudos prospectivos randomizados para a definição da melhor estratégia para a profilaxia dos acidentes tromboembólicos nesta população⁹⁻¹⁸.

Alguns conceitos fundamentais surgiram destes estudos:

- 1- Os pacientes idosos, acima de 75 anos e principalmente mulheres, apresentam um potencial pelo menos 4 vezes maior de apresentarem fenômenos tromboembólicos devidos a FA, sendo o grupo que mais se beneficia do tratamento anticoagulante, derrubando o conceito antigo que contra-indicava o tratamento destes pacientes.
- 2- Não existe diferença quanto à incidência de embolias em pacientes com FA persistente ou permanente e pacientes com FA paroxística.
- 3- Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus, Antecedentes de eventos tromboembólicos,

Disfunção Ventricular, Átrio esquerdo > 5cm, trombo atrial ou disfunção atrial, doença valvar reumática são fatores de risco adicionais.

Em 1993¹⁹, realizamos um estudo retrospectivo com 358 pt com fibrilação atrial, no Hospital Universitário da UFRJ, com o intuito de verificar a prevalência de embolização pulmonar e sistêmica e uso de antitrombóticos nesses pacientes. Nesse estudo foi verificado que a incidência de trombo-embolismo nos pacientes com fibrilação atrial paroxística e crônica foi igual, sendo este 13% ao ano. Apenas 110/358 pt (31%) estavam em uso de drogas antitrombóticas, sendo 55 pt com AAS e 55 com warfarina. Deste grupo 98/358 pt (27%) tiveram pelo menos um episódio de tromboembolismo em 2 anos de acompanhamento médio. A incidência desses eventos embólicos nos pacientes sem drogas antitrombóticas, AAS e cumarínico foi de 22%, 7% e 4%, respectivamente.

Este trabalho foi intensamente debatido no Hospital e, em 1998, realizamos um outro estudo retrospectivo para verificar o impacto da divulgação da importância do uso de antitrombóticos nos pt com FA. Estudamos então 94 pt de 1993 a 1997 e verificamos que 75/94 pt (80%) estavam em uso de antitrombóticos e que a incidência de tromboembolismo decresceu significativamente em relação ao primeiro período estudado. Deste grupo de pacientes, a mortalidade secundária a sangramento se restringiu a um único paciente que não fazia controle do INR, demonstrando a importância do uso de antitrombóticos nessa população estudada.

Apresentaremos um resumo muito breve dos grandes estudos envolvendo os pacientes com FA não-reumática. Todos estes estudos envolveram vários centros, foram prospectivos e randomizados e comparavam Warfarina, AAS e placebo para prevenir acidentes tromboembólicos (figura 1).

Estudo	No Pt	Warfarina	AAS	Placebo	Redução de Risco	Sangramento
AFASAK	1007	INR 2,8-4,2	75 mg	sim	60% a favor do grupo Warfarina.	6% no grupo Warfarina contra <1% nos demais
BAATAF	378	INR1,5-2,7	Sim	sim	86% a favor do grupo Warfarina	dobro de sangramento com warfarina
SPINAF	525	INR 1,4-2,8	Não	sim	79% a favor do grupo warfarina	15,3% com Warfarina versus 11,4% no placebo
SPAF I	1330	INR 2-4,5	Sim	sim	82% a favor do grupo Warfarina	5%/ano com warfarina
SPAF II	1100	INR 2-4,5	Sim	não	AAS não protegeu o grupo de alto risco	
SPAF III	892		Sim	não	AAS 325 mg protegeu pt baixo risco	

Figura 1:

Comparação dos diferentes estudos. Benefício do Warfarina em pacientes com fibrilação atrial crônica, eficácia da anticoagulação com Warfarina para prevenção de embolias cerebral e sistêmica.

Apesar de todos os estudos apontarem para a necessidade do uso da warfarina (pacientes de alto risco) ou de aspirina na dose de 325 mg em pt de baixo risco ou com contra-indicação ao uso de cumarínicos, ainda existe um alto grau de resistência ao uso destas drogas, resistência esta que vem caindo com a divulgação destes estudos. Já foi demonstrado que a ampla divulgação dos benefícios da anticoagulação para médicos generalistas promove um impacto positivo no número de prescrições e no prognóstico destes pacientes quanto a embolias.

REVERSÃO DE FIBRILAÇÃO ATRIAL

Outro problema no tocante à prevenção de embolias no paciente com fibrilação atrial está naquele paciente que indicamos a reversão ao ritmo sinusal por cardioversão química ou elétrica, uma vez que o retorno da contração atrial promove a liberação de trombos que possam estar presentes previamente. Em geral se considera que, após 48 horas do início da fibrilação atrial, já exista risco significativo da presença de trombos endocavitários.

O esquema clássico propõe anticoagulação com cumarínico para manter o INR entre 2-3 por 4 a 6 semanas prévias à cardioversão. Recentemente um estudo denominado ACUTE²⁰ comparou esta estratégia com outra guiada por ecocardiograma trans-esofágico. Quando o eco trans-esofágico não demonstrava a presença de trombo, os pacientes eram submetidos a cardioversão, prontamente seguida de anticoagulação com heparina até ajuste do warfarina, este mantido por 4 semanas. Os resultados deste estudo demonstraram não haver diferença no índice de embolização utilizando as duas estratégias.

FLUTTER ATRIAL

O Flutter Atrial tipo I é considerado classicamente uma arritmia de baixo potencial emboligênico devido à presença de atividade contrátil dos átrios. Porém, por vezes, esta arritmia pode estar associada a períodos de fibrilação atrial ou a outras condições de risco para a formação de trombos endocavitários.

Não existem informações de estudos prospectivos randomizados sobre qual deveria ser a melhor conduta no Flutter em relação ao uso de anticoagulantes. No entanto existem alguns relatos de embolia sistêmica logo após reversão de flutter atrial. Em nossa experiência, com mais de 400 pacientes com flutter atrial crônico submetidos à ablação por radiofrequência, dois pacientes tiveram embolia

cerebral, sendo um imediatamente após a ablação e outro 2 dias após o procedimento. Mesmo com uma prevalência extremamente baixa, podemos observar que alguns pacientes têm risco mais elevado de ter embolia sistêmica após a reversão do flutter. Em nossa opinião isso deve ocorrer, porque alguns pacientes com flutter crônico tipo I tem uma instabilidade elétrica de tal ordem que muitas vezes, além do flutter tipo I documentado, têm também flutter tipo II e por vezes paroxismos de fibrilação atrial.

A nossa conduta atual tem sido a realização do eco trans-esofágico antes de submeter o paciente com flutter atrial crônico a ablação por radiofrequência ou cardioversão elétrica. Os pacientes que apresentam rêmora atrial esquerda importante ou trombos intracavitários são anticoagulados previamente à reversão, no mesmo esquema utilizado para fibrilação atrial.

No tratamento a longo prazo dos pacientes com flutter atrial tipo II ou daqueles que têm, além do flutter, episódios de fibrilação atrial, deve ser considerado o uso de AAS ou cumarínico.

ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA

A aplicação de energia de radiofrequência através de cateter é um método largamente empregado para o tratamento definitivo de várias arritmias. Tem sido utilizado como tratamento de primeira escolha na grande maioria das arritmias supraventriculares e de algumas arritmias ventriculares. Por criar uma lesão tissular, o método está sujeito a apresentar formação de trombos "in situ" com potencial para embolização. Durante o procedimento de ablação por radiofrequência, utiliza-se heparina venosa tanto para as ablações das cavidades direitas como esquerdas. O protocolo da heparinização varia com as experiências dos diferentes Serviços. Após o procedimento, mantém-se o paciente em uso de anti-trombóticos (AAS) entre 15 e 30 dias.

Maior atenção deve ser dada aos pacientes que se submetem à ablação da fibrilação atrial. Antes do procedimento de ablação, o paciente deve ser mantido com anticoagulação plena, por um período de um mês, e suspensa imediatamente antes da realização do estudo eletrofisiológico. Durante o procedimento, logo após punção transeptal, deve-se anticoagular o paciente com heparina e controlar com tempo de coagulação ativada (acima de 300 s). Na recuperação os pacientes são mantidos com uso de cumarínicos entre 3 e 6 meses.

NOVOS AVANÇOS

Novas informações sobre como lidar com os fenômenos tromboembólicos, especialmente associados à fibrilação atrial, surgirão com os novos estudos. O AFFIRM, que pretende envolver 4300 pt, acompanhados por 2 anos, pretende responder vários questionamentos sobre as vantagens da manutenção do ritmo sinusal versus anticoagulação e controle da frequência ventricular. Novas drogas, como os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, devem ser avaliadas no manejo dos pacientes de risco, especialmente com contra-indicações ao uso dos cumarínicos. Finalmente estão em avaliação estratégias não farmacológicas como o uso de dispositivos oclusores de aurícula, na tentativa de minimizar a formação de trombos.

RECOMENDAÇÕES:

I - Utilização de anticoagulantes na reversão das arritmias com cardioversão elétrica ou drogas:

- 1 - Taquicardia ventricular: **Não** anticoagular
- 2 - Taquiarritmias supraventriculares regulares: **Não** anticoagular
- 3 - Fibrilação Atrial:
 - a. Início inferior a 48 horas:
Reverter e avaliar anticoagulação a longo prazo.
 - b. Início ignorado ou superior a 48 horas:
 - b1. Cumarínico por 4 semanas, posteriormente reverter e manter anticoagulação por pelo menos 4 semanas e reavaliar anticoagulação a longo prazo. **ou**
 - b2 - Eco transesofágico – se normal, anticoagular e reverter; na presença de trombo anticoagular por 4 semanas e reavaliar para reversão. Sempre fazer a avaliação de anticoagulantes a longo prazo.
- 4 - Flutter atrial:
 - a. Flutter atrial agudo tipo I: não anticoagular
 - b. Flutter atrial crônico tipo I: eco transesofágico e reverter caso não tenha trombo, sem anticoagulação. Caso tenha trombo, tratar com o mesmo esquema da fibrilação atrial.
 - c. Flutter atrial tipo II com ou sem episódios documentados de fibrilação atrial: a estratégia de tratamento deve ser semelhante à da fibrilação atrial.

II – Utilização de Anticoagulantes na fibrilação atrial persistente:

Idade	Risco	Recomendação
< 65 anos	Baixo	AAS
	Moderado	AAS ou Warfarina
	Alto	Warfarina
65/75 anos	Sem fator de risco	AAS ou Warfarina
	Baixo, Moderado ou Alto	Warfarina
	> 75 anos	Todos os pacientes

Observação:

AAS deve ser utilizada na dose de 325 mg/dia. Warfarina deve ser utilizado na dose individual para manter o INR entre 2 e 3 (só utilizar cumarínico quando não existir contra-indicação para seu uso).

Alto risco: doença reumática, embolias prévias (cerebral ou sistêmica), hipertensão arterial sistólica > 160 mm Hg, insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular diagnosticada pela ecocardiografia.

Risco moderado: diabetes, doença tireoidiana, doença vascular periférica, átrio esquerdo > 5 cm.

Baixo risco: sem nenhum fator de risco e idade inferior a 65 anos.

III – Utilização de anticoagulantes em fibrilação atrial paroxística:

A estratégia do uso de anticoagulantes deve ser semelhante ao dos pacientes com fibrilação atrial crônica, com exceção dos pacientes com idade superior a 75 anos, sem fator de risco, nesse caso deve-se utilizar AAS invés de warfarina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coulshed N, Epstein E, McKendrick CS et al. Systemic embolism in mitral valve disease. Br Heart J 1970; 32: 26-34.
2. Shrestha NK, Moreno FL, Narciso FV al. Two-Dimensional echocardiographic diagnosis of left atrial thrombus in rheumatic heart disease. A clinicopathologic study. Circulation 1983; 67: 34-347.
3. Chimowitz ML, DeGeorgia MA, Poole RM et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation. Stroke 1993; 24: 1015-1019.

4. Giardina EG. Atrial Fibrillation and Stroke: elucidating a newly discovered risk factor. *Am J Cardiol* 1997; 80: 4C.
5. Capucci A, Villani GQ, Ascherri D. Risk of complications of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1684-1681.
6. Liaudet L, Kehtari R, Enrico JF. Cerebral Thromboembolism after direct current cardioversion for pure atrial flutter. *Intensive Care Med* 1997; 27: 196-197.
7. Attenhofer JCH, Bombeli T, Schimpf C et al. Extensive Thrombus formation in the right ventricle due to a rare combination of ARVD and heterozygous prothrombin gene mutation G20210 A. *Cardiology* 2000; 93: 127-130.
8. Vogt M. Intracardiac Thrombus Formation after the Fontan Operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119 :4-9.
9. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760-1764.
10. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27: 1765-1769.
11. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation Study: Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
12. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343: 1508-1509.
13. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J 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.
14. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999; 281: 1830-1835.
15. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
16. Caro JJ, Groome PA, Flegel KM. Atrial fibrillation and anticoagulation: From randomised trials to practice. *Lancet* 1993; 341:1381-1384.
17. Laupacis A, Albers G, Dalen J et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579-589.
18. Van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, et al. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke with nonrheumatic atrial fibrillation. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. *Stroke* 1995; 25: 801-806.
19. Cavadas L, Basto S, Atié J. Fibrilação atrial: análise retrospectiva do risco de embolização e benefício do uso profilático de AAS e cumarínico. *Reblampa*. 1993; 4: 72A.
20. Klein A L, Grivin D O, Murray R D et al. Use of transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion in Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411- 1420.