



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

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

[OCTÁVIO DOMINGOS MACIEL VIVEIROS]

***[A FIBRILHAÇÃO AURICULAR NÃO VALVULAR E O
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL]***

[ARTIGO DE REVISÃO]

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
[PROF. DR. ANTÓNIO FREIRE GONÇALVES]
[DR. GUSTAVO ANTÓNIO PEREIRA RODRIGUES CORDEIRO
SANTO]**

[MARÇO/2010]

*A FIBRILHAÇÃO AURICULAR NÃO VALVULAR E O ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL.*

Artigo de revisão

Octávio Domingos Maciel Viveiros ⁽¹⁾

(1)

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereco: Rua Dr. António José D'Almeida n° 206 – 4° Drt° – Coimbra; 3000-042 Coimbra

Email: octavioviveiros@gmail.com

***“A journey of a thousand miles begins with a single step”
(Provérbio Chinês)***

Agradecimentos

Ao meu Orientador de Mestrado, Professor Doutor António Freire Gonçalves e ao meu Co-Orientador Doutor Gustavo Cordeiro, pela sugestão do tema, por todo o conhecimento e saber que me transmitiram, e ainda, por toda a atenção, paciência e tempo dispensado, o meu Obrigado.

Agradeço aos meus pais, irmão, irmã, namorada, colegas e amigos pela força e coragem transmitida, pelo apoio incondicional, por tudo o que sou e por tudo que me permitiram alcançar.

Agradeço ainda a esta Universidade, particularmente à Faculdade de Medicina de Coimbra, e a todos os professores e médicos por terem permitido e acompanhado o crescimento pessoal e profissional.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAE	apêndice auricular esquerdo
AAS	ácido acetilsalicílico
ABE	anion binding exosite
ACC	antagonistas dos canais de cálcio
ACE	autocontraste ecográfico
ACO	anticoagulante oral
AE	aurícula esquerda
AHA	american heart association
AIT	acidente isquémico transitório
ANP	atrial natriuretic peptide
ARA	antagonistas dos receptores da angiotensina II
ARF	ablação por radiofrequência
ATIII	antitrombina III
ATP	adenosina trifosfato
AVC	acidente vascular cerebral
AVK	antagonistas da vitamina K
BNP	brain natriuretic peptide
BAP	batimentos auriculares precoces
CHADS	cardiac failure; HTA; age \geq 75; DM;Stroke/TIA
CO	monóxido de carbono
DAC	doença arterial coronária
DCV	doenças cardiovasculares
DM	<i>diabetes mellitus</i>
ECG	electrocardiograma
EF	estudo electrofisiológico
ELR	event loop recording
ETE	ecocardiografia transesofágica
ETT	Ecocardiografia transtorácica
EUA	estados unidos da américa
FA	fibrilhação auricular
FDA	food drug administration

FFP	fresh frozen plasma
FLA	flutter auricular
FP	factores plaquetares
FT	factor tecidual
HBPM	heparina(s) de baixo peso molecular
HIC	hemorragia intracerebral
HNF	heparina(s) não fraccionada(s)
HTA	hipertensão arterial
IECA	inibidores da enzima de conversão da angiotensina II
ICAM-1	inter-cellular adhesion molecule
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IDT	inibidores directos da trombina
INR	<i>international normalized ratio</i>
LACI	lacunar stroke
MCOT	mobile cardiac outpatient telemetry
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphatate
PACI	partial anterior circulation infarct
PC	Protéina C
PCC	Prothrombin complex concentrates
PiCT	prothrombinase-induced clotting time
PLAATO	percutaneous left atrial appendage occluders
POCI	posterior circulation infarct
PS	protéina S
PTFE	polytetrafluoroethylene
ROS	reactive oxygen species
SRAA	renina-angiotensina-aldosterona
TACI	total anterior circulation infarct
TFPI	inibidor da via do factor tecidual
t-PA	tissue plasminogen activator
TOAST	trial of org 10172 in acute stroke treatment
TTPa	tempo de tromboplastina parcial activado
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VE	Ventrículo esquerdo

VKORC epoxide reductase complex

vWF von Willebrand

INDICE

INTRODUÇÃO	1
1. Panorama Mundial das Doenças Cardiovasculares.....	1
2. O Acidente Vascular Cerebral.....	2
3. A Fibrilhação Auricular.....	4
OBJECTIVOS E MÉTODOS	8
DESENVOLVIMENTO	9
I. EPIDEMIOLOGIA.....	9
1. Geral.....	9
2. Idade.....	11
3. Sexo.....	11
4. Raça.....	11
5. Estrato social e educação.....	12
6. Associação a outros factores de risco.....	12
II. FISIOPATOLOGIA.....	13
1. Fisiopatologia da hemostase e da trombose.....	14
1.1 A hemostase normal.....	14
1.1.1 Formação do tampão plaquetar.....	15
1.1.2 Formação do coágulo de fibrina.....	17
1.1.3 A parede dos vasos sanguíneos – A célula endotelial.....	19
1.2 Fisiopatologia da trombose.....	20

2.	Morfologia do trombo.....	22
3.	História natural do trombo.....	23
4.	Fisiopatologia da FA.....	24
5.	Localização do AVC isquémico de etiologia cardioembólica.....	27
III.	DIAGNÓSTICO.....	27
1.	Avaliação Básica do doente com FA.....	27
1.1	História clínica e Exame Físico.....	27
1.2	Investigação da FA.....	28
2.	Investigação Adicional em doentes com FA.....	29
2.1	ECG e prova de esforço.....	30
2.2	Ecocardiograma Transesofágico (ETE).....	31
2.3	Estudo electrofisiológico (EF).....	32
2.4	Monitor de eventos electrocardiográficos (ELR).....	33
2.5	Sistema ambulatório de telemetria cardíaca móvel (MCOT).....	34
IV.	ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO.....	35
V.	TERAPÊUTICA.....	38
1.	Modificação dos factores de risco.....	38
2.	Terapêutica a montante («upstream»).....	39
2.1	Terapêutica farmacológica de controlo da frequência/ritmo cardíaco.....	39
2.2	Cardioversão eléctrica.....	40
2.3	Terapêutica invasiva ablativa da FA.....	41
2.4	Recomendações da terapêutica «upstream».....	46

3. Terapêutica a jusante («downstream»).....	47
3.1 Terapêutica antitrombótica.....	48
3.1.1 Antiagregantes plaquetares.....	48
3.1.2 Agentes anticoagulantes não selectivos.....	49
❖ Antagonistas da Vitamina K (AVK).....	49
❖ Heparina e heparinóides.....	52
3.1.3 Inibidores selectivos dos factores da coagulação.....	53
❖ Inibidores do Factor Xa da cascata da coagulação.....	53
❖ Inibidores directos do Factor Xa (acção curta).....	54
❖ Inibidores indirectos do Factor Xa (acção longa).....	55
❖ Inibidores do factor IIa(trombina).....	56
3.1.4 Monitorização da terapêutica anticoagulante.....	59
3.1.5 Antagonistas da terapêutica anticoagulante.....	60
3.1.6 Interrupção da anticoagulação para intervenções diagnósticas ou terapêuticas.....	62
3.2 Terapêutica ablativa do AAE.....	62
3.3 Prevenção de tromboembolismo: Recomendações para a terapêutica «downstream».....	67
3.3.1 Recomendações para terapêutica médica.....	67
3.3.2 Recomendações para a prevenção do tromboembolismo em situações específicas de doentes com FA.....	70
3.3.3 Recomendações para terapêutica tromboprolifática invasiva.....	71
3.4 Perspectivas Futuras.....	72

CONCLUSÃO.....	74
BIBLIOGRAFIA.....	76
ANEXOS.....	82

RESUMO

Introdução

A fibrilhação auricular é a arritmia cardíaca mais comum na população ocidental. Estima-se que 6 milhões de pessoas na Europa têm fibrilhação auricular. O acidente vascular cerebral tromboembólico constitui a complicação mais grave deste tipo de arritmia.

Objectivos e Métodos

Este trabalho de revisão teve por objectivo analisar a associação entre a fibrilhação auricular não-valvular e o acidente vascular cerebral isquémico. Abordou-se a epidemiologia, etiologia e fisiopatologia e deu-se particular ênfase ao diagnóstico e às actuais recomendações terapêuticas no âmbito da prevenção de eventos cardioembólicos. Foram consultados, através dos motores de busca Pubmed, Medline, Emedicine, um conjunto de artigos científicos que versavam os tópicos: «fibrilhação auricular» e «acidente vascular cerebral».

Desenvolvimento

Os doentes com fibrilhação auricular, cuja prevalência tem vindo a aumentar, apresentam um risco cinco vezes maior de desenvolver um acidente vascular cerebral isquémico em relação à população geral. Admite-se ainda que esta arritmia responda por cerca de 20% de todos os acidentes vasculares cerebrais isquémicos. Estes eventos cardioembólicos, no contexto de fibrilhação auricular, são habitualmente mais graves e causam maior compromisso funcional do que os atribuídos a outra etiologia.

A primeira manifestação de fibrilhação auricular é frequentemente um acidente vascular cerebral isquémico. Assim, todo o enfoque deve ser colocado na detecção precoce deste tipo de arritmia, designadamente através de estratégias coordenadas de rastreio.

Uma vez efectuado o diagnóstico de fibrilhação auricular, as medidas a instituir baseiam-se em dois pressupostos: o controlo/ abolição da arritmia (terapêutica «upstream») e a prevenção dos eventos tromboembólicos («downstream»).

O score CHADS2 permite a estratificação deste risco e, desta forma, apresenta-se como o método adequado para a definição da melhor estratégia terapêutica.

Em doentes com um score igual ou superior a 2 está indicada a terapêutica anticoagulante com antagonistas da vitamina K, que se traduz numa redução de risco relativo de 62%. Apesar da sua eficácia, estes fármacos exigem uma monitorização especial e apresentam um elevado número de interacções (alimentos, outros fármacos).

Os resultados do estudo RE-LY recentemente publicados, demonstraram que o inibidor directo da trombina dabigatran, quando comparado com o varfarina, apresenta uma eficácia não inferior na dose de 110 mg duas vezes/dia e resulta numa redução significativa no número de hemorragias major. Na dose de 150 mg, administrada em duas tomas diárias, revelou uma eficácia superior. Apesar do seu elevado preço, tem a vantagem de não exigir uma monitorização laboratorial apertada. Apresenta-se, desta forma, como uma terapêutica altamente promissora, estando por definir, no entanto, os sub-grupos nos quais se constitui como terapêutica de primeira linha.

Apesar dos recentes desenvolvimentos, não existe, no momento, evidência clínica robusta de benefício a longo prazo das diversas abordagens cirúrgicas ou percutâneas, no sentido de promover a ablação da FA ou prevenção dos eventos tromboembólicos.

Conclusão

A fibrilhação auricular constitui-se como um dos principais problemas de saúde pública no âmbito das doenças cardiovasculares. Apresentam-se, neste trabalho, as medidas que conduzam à sua detecção precoce e, na sua presença, à estratificação do risco de modo a definir a melhor abordagem terapêutica que previna os eventos tromboembólicos.

Palavras-chave: fibrilhação auricular, acidente vascular cerebral, tromboembolia, anticoagulação oral.

ABSTRACT

Introduction

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in western population. It is estimated that 6 million people in Europe have atrial fibrillation. The thromboembolic stroke is the most serious complication of this type of arrhythmia.

Objectives and Methods

This review aimed to analyse non-valvular atrial fibrillation and ischemic stroke association. The author approaches epidemiology, etiology and pathophysiology emphasizing this arrhythmia diagnosis and the current therapeutic recommendations for cardioembolic events prevention. A wide range of scientific articles approaching «atrial fibrillation» and «stroke» were consulted through the following search engines: Pubmed, Medline and Emedicine.

Discussion

Atrial fibrillation patients, whose prevalence has been increasing, have a fivefold risk boost of developing an ischemic stroke compared to general population. This arrhythmia accounts for about 20% of all ischemic strokes. The cardioembolic events associated to atrial fibrillation are frequently more severe, with worse functional impairment than attributed to other etiology.

The first manifestation of atrial fibrillation is often an ischemic stroke. Thus, all focus should be placed on early detection of this type of arrhythmia, particularly through coordinated

screening strategies. Following atrial fibrillation diagnosis, measures should be considered on two assumptions: arrhythmia control / elimination («upstream» therapy) and thromboembolic events prevention («downstream»).

The CHADS₂ score allows risk stratification, thus presenting itself as an appropriate method for defining the best therapeutic strategy. For CHADS₂ scores ≥ 2 oral anticoagulation therapy with vitamin K antagonists is indicated, promoting a relative risk reduction of 62%. Despite their effectiveness, these drugs not only require special monitoring but also have a high number of interactions (food, other drugs). The RE-LY study results, recently published, showed that direct thrombin inhibitor dabigatran compared with warfarin has no inferiority at a dose of 110 mg twice a day, resulting in a significant major bleedings reduction. At a dose of 150 mg administered twice a day, showed superiority. Despite its high price, it has the advantage of not requiring tight laboratory control. Thus is presented as a highly promising therapeutic, despite of the need to identify the sub-groups in which can be applied as a first-line therapy.

At the moment, in spite of recent developments, there is no clinical evidence concerning long-term benefit of surgical or catheter approaches in order to promote atrial fibrillation ablation or thromboembolic events prevention.

Conclusion

Atrial fibrillation is one of the major health public problems in cardiovascular diseases context. In this review, the author presents early detection measures and risk stratification to define the best therapeutic approach for thromboembolic events prevention, in atrial fibrillation patients.

Key-words: atrial fibrillation, stroke, thromboembolia, oral anticoagulation.

INTRODUÇÃO

1. Panorama Mundial das Doenças Cardiovasculares

O último século testemunhou a mais radical melhoria dos cuidados de saúde da história da humanidade. A esperança média de vida à nascença aumentou de 46 anos em 1950 para 66 em 1998, aproximando-se actualmente dos 80 anos. A dicotomia saúde/doença, sempre esteve intimamente relacionada com o desenvolvimento económico e a organização social das sociedades humanas. Com a revolução industrial, na segunda metade do século XIX, as sociedades mais desenvolvidas registaram uma alteração progressiva das causas principais de mortalidade e morbilidade. As infecções e as deficiências nutricionais foram substituídas pelas doenças degenerativas e crónicas [como as cardiovasculares (DCV), cancro e *Diabetes Mellitus* (DM)] [1,2,3].

Antes da década de 90 do século transacto, as DCV eram responsáveis por menos de 10% de todos os óbitos no mundo. Actualmente respondem por cerca de 30% das mortes no planeta, atingindo valores próximos dos 40% nos países desenvolvidos e cerca de 28% nos subdesenvolvidos. Constitui assim, um grave problema de saúde pública em rápida ascensão nos países em desenvolvimento [4].

Na população Europeia, as modificações na dieta e no estilo de vida associadas ao crescimento económico culminaram num aumento marcado do sedentarismo, excesso de peso, obesidade, hipercolesterolemia, DM e hipertensão arterial (HTA). Estes factores têm um papel inquestionável no incremento das DCV na sociedade actual [1].

2. O Acidente Vascular Cerebral

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é caracterizado por uma perda súbita de um conjunto de funções neurológicas decorrente da oclusão ou ruptura de um vaso sanguíneo cerebral [5]. A primeira resulta no AVC isquémico (responsável por cerca de 85% dos acidentes vasculares cerebrais), a segunda no AVC hemorrágico [11].

Estima-se que aproximadamente 20% da população venha a falecer de doença vascular cerebral. Dos sobreviventes, metade exibirá algum grau de incapacidade e cerca de um terço dependência significativa [7]. De acordo com a OMS, em 2004 a doença cerebrovascular foi a segunda causa de incapacidade em Portugal (depois das doenças neuropsiquiátricas) com 18% do total de DALY [8].

Correia *et al.*, num estudo epidemiológico que incidiu sobre a região Norte de Portugal, encontraram uma incidência bruta de 279 casos de AVC por 100.000 habitantes por ano, o que equivale a uma incidência ajustada à população europeia de 181 por 100.000. Confirmaram a existência de diferenças entre a população rural e urbana, com uma incidência bruta maior na primeira (305 vs. 269 por 100.000/ano). Também a distribuição da incidência por idades revelou um comportamento diferente nas duas populações estudadas [9].

Um estudo anterior aquele, que incidiu sobre a região Oeste, encontrou uma incidência bruta de 240,2 por 100.000 habitantes por ano. Este valor corresponde a uma incidência padronizada ajustada à população europeia e ao grupo etário dos 45 aos 84 anos de 371,2 [10].

O AVC isquémico pode ser classificado, de acordo com a apresentação clínica, em:

- 1) **TACI (Total Anterior Circulation Infart)** – enfarte total da circulação anterior

2) **LACI (Lacunar Stroke)** - enfarte lacunar;

3) **PACI (Partial Anterior Circulation Infart)** - enfarte parcial da circulação anterior;

4) **POCI (Posterior Circulation Infart)** – enfarte no território vertebro-basilar.

Esta classificação, de Oxfordshire, tem por base a avaliação clínica, daí inferindo a localização e extensão do enfarte cerebral, a etiologia e o prognóstico [12].

A classificação de TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) foi desenvolvida de acordo com a etiologia do AVCs isquémico. Os subtipos incluem:

- Aterosclerose de artéria de largo calibre.
- Cardioembolismo.
- Oclusão de pequenos vasos.
- AVC de outro agente etiológico.
- AVC de agente etiológico desconhecido [13].

Os mecanismos que podem resultar em enfarte cerebral, de um modo geral, são:

1. **Trombose** - oclusão de uma artéria cerebral por trombo “*in situ*” que se desenvolve a partir de placas ateroscleróticas. Estas são encontradas, tipicamente, em vasos de grande calibre, como as artérias carótidas internas, as cerebrais médias e o sistema vertebrobasilar. Nas oclusões da artéria basilar e da carótida interna predominam os fenómenos trombóticos locais [14];
2. **Embolia** – oclusão de uma artéria cerebral resultante da instalação de um êmbolo com origem noutras partes do corpo. Normalmente, o êmbolo é um trombo, mas pode ser maioritariamente constituído por outras substâncias como gordura, ar, células neoplásicas ou agregados bacterianos. Os locais de origem mais frequentes são o

coração e segmentos arteriais proximais. A embolização atinge, predominantemente, os ramos da artéria cerebral média [14].

3. **Hipoperfusão sistêmica** – resultante da diminuição do suprimento sanguíneo, de que é exemplo o choque hipovolêmico. A hipoperfusão sistêmica é mais frequente na insuficiência da bomba cardíaca, após enfarte do miocárdio ou arritmias, tromboembolia pulmonar (TEP) ou hemorragia sistêmica [14].
4. **Trombose venosa** – A trombose de um seio venoso cerebral conduz ao enfarte cerebral resultante do aumento da pressão venosa, que excede a pressão arterial. O enfarte venoso têm uma maior predisposição para a transformação hemorrágica que outros tipos de enfartes cerebrais [15].
5. **Criptogénico** – quando o agente etiológico é desconhecido [14].

Aproximadamente um terço dos acidentes vasculares cerebrais isquémicos são cardioembólicos, sendo a fibrilhação auricular (FA) a etiologia predominante [14].

3. A Fibrilhação Auricular

A FA é uma arritmia supraventricular comum caracterizada por um distúrbio da frequência e ritmo da actividade atrial com conseqüente deterioração mecânica funcional, por um deficiente funcionamento do sistema condutor eléctrico cardíaco. Esta deficiente coordenação atrial pode levar a uma miríade de cenários clínicos incluindo Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), AVC cardioembólico, isquémia, fadiga e taquicardia assintomática [16].

É a arritmia cardíaca mais comum na prática clínica por todo o Mundo, contabilizando cerca de 1/3 de hospitalizações [17], atingindo cerca de 2,5 milhões de pessoas no Estado Unidos da

América (EUA) e 6 milhões na União Europeia [18]. Nos últimos 20 anos as admissões hospitalares por FA têm aumentado cerca de 66% devido ao envelhecimento da população, ao aumento da prevalência de doenças cardíacas crónicas e ao aumento do uso de monitorização electrocardiográfica ambulatoria ou outros factores [19]. Actualmente, uma em cada 10 pessoas com mais de 80 anos tem FA, estimando-se uma prevalência aproximadamente de 1% na população em geral. Face ao crescente envelhecimento da população, estima-se que a prevalência desta arritmia duplique até o ano 2050. Em populações com elevados factores de risco, especificamente em insuficientes cardíacos, a incidência da FA está elevada [18]. O AVC tromboembólico constitui a complicação mais grave da FA, predominantemente em doentes com factores de risco elevados. Desde modo, esta arritmia é considerada um factor de risco independente para o AVC tromboembólico [17;20]. O risco anual de AVC em doentes com FA é entre 3% a 8% conforme os factores de risco associados [19]. A incidência mais elevada está presente em doentes de 70-80 anos e outras populações com elevados factores de risco [18].

Em Portugal a prevalência de FA não está claramente definida. Num estudo realizado entre Junho e Novembro de 2003, no âmbito da Rede Médicos-Sentinela, a prevalência de FA foi globalmente de 0,53% numa população de 32.185 utentes dos Centros de Saúde incluídos. Esta prevalência, mais baixa que a descrita na literatura, aumentava progressivamente com a idade: 0,02% nos indivíduos com 35 a 44 anos de idade, 0,13% no grupo com 45 a 54 anos, 0,63% entre os 55-64 anos, 1,83% entre os 65-74 anos e 2,87% em idades iguais ou superiores a 75 anos [19].

A FA pode ser classificada em valvular ou não valvular, independente ou associada com outras patologias cardíacas, permanente ou paroxística e ainda como hereditária ou adquirida [21].

O esquema classificativo recomendado para FA deve ser:

- 1) **Primeiro episódio detectado de FA** – o médico deve considerar o primeiro episódio detectado de FA, quer sintomático, quer assintomático ou auto-limitado, reconhecendo a incerteza sobre a sua duração ou a existência de episódios prévios não detectados. Após a sua detecção pode tornar-se paroxística ou persistente [22].
- 2) **FA recorrente** – após dois ou mais episódios, podendo ser:
 - a. **Paroxística** – se a arritmia termina espontaneamente e tem duração inferior a sete dias (a duração é geralmente inferior a 48 horas) [22].
 - b. **Persistente** – se persiste para além de sete dias, podendo ser de longa duração (mais de um ano) e tornar-se permanente (a interrupção da arritmia com terapêutica farmacológica ou cardioversão eléctrica não altera esta designação) [22].
- 3) **FA permanente** – nos casos em que a arritmia se torna permanente, com diagnóstico efectuado há anos e com cardioversão eléctrica sem sucesso ou não tentada [22].

Estas categorias não são mutuamente exclusivas. O doente pode ter vários episódios de FA paroxística e ocasionalmente FA persistente, ou o inverso. Na prática deve classificar-se o doente de acordo com a sua forma de apresentação mais frequente [22].

O termo FA isolado aplica-se aos indivíduos com menos de 60 anos sem evidência clínica ou ecocardiográfica de doença cardiopulmonar, incluindo HTA. Estes indivíduos têm prognóstico favorável relativamente ao tromboembolismo e à mortalidade. Com o decorrer do tempo, contudo, devido ao aumento da idade e ao desenvolvimento de alterações cardíacas como dilatação da aurícula esquerda (AE), os riscos de tromboembolismo e de mortalidade aumentam [22].

O termo FA não valvular aplica-se aos casos de FA sem doença mitral reumática e sem prótese ou reparação valvular [22].

Na FA, a alteração patológica primária é caracterizada pela instalação de processo de fibrose da aurícula e a perda de massa muscular auricular [22]. A fibrose intersticial aumenta com a idade e com determinados estados inflamatórios que afectam o coração. Este tecido fibrosado cria condições favoráveis ao aparecimento da FA, no entanto os mecanismos e vias exactas envolvidas são desconhecidas [22].

A dilatação auricular pode dever-se a qualquer anormalidade cardíaca que leve ao aumento das pressões intra-cardíacas, como a patologia valvular cardíaca, HTA e ICC. Após dilatação da auricular há o desenrolar de eventos que levam à activação do Sistema de Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), com subsequente remodelação e fibrose auricular resultando em perda de massa muscular auricular. A fibrose não está limitada ao tecido muscular, afectando também o nódulo sinusal e o auriculoventricular [22].

Na FA, o impulso regular produzido no nódulo sinusal para o batimento cardíaco é interrompido pela rápida descarga eléctrica produzida pela aurícula e locais adjacentes às veias pulmonares. A fonte destes distúrbios pode ser focos automáticos, frequentemente localizados a uma veia pulmonar, ou a um pequeno número de fontes de reentrada, localizados na parede posterior da AE, próximo das junções com as veias pulmonares. A patologia progride de FA paroxística para persistente enquanto as fontes multiplicam-se e localização difusa na aurícula [23].

A etiologia da FA está relacionada com patologia cardíaca, no entanto pode ocorrer em corações normais. Os agentes etiológicos conhecidos são os seguintes:

- 1) HTA

- 2) Patologia cardíaca primária, DAC, estenose ou insuficiência mitral, cardiomiopatia hipertrófica, pericardite, patologia cardíaca congénita, cirurgia cardíaca.
- 3) Patologia pulmonar - pneumonia, sarcoidose, carcinoma do pulmão.
- 4) Consumo alcoólico excessivo
- 5) Hipertiroidismo
- 6) Intoxicação com CO (monóxido de carbono)
- 7) Pacemaker em duas câmaras cardíacas, na presença de condução atrioventricular normal
- 8) Hereditária [22].

OBJECTIVOS E MÉTODOS

Este trabalho de revisão teve por objectivo analisar a associação entre a fibrilhação auricular não-valvular e o acidente vascular cerebral isquémico. Abordou-se a epidemiologia, etiologia e fisiopatologia e deu-se particular ênfase ao diagnóstico e às actuais recomendações terapêuticas no âmbito da prevenção de eventos cardioembólicos. Foram consultados, através dos motores de busca Pubmed, Medline, Emedicine, um conjunto de artigos científicos que versavam os tópicos: «fibrilhação auricular» e «acidente vascular cerebral».

Os artigos encontrados por esta pesquisa foram seleccionados tendo em vista a melhor adequação ao tema do trabalho. Foram ainda incluídos outros artigos com relevância para o presente trabalho e pesquisada informação em alguns livros de Medicina Interna, Cardiologia e Farmacologia.

DESENVOLVIMENTO

1. EPIDEMIOLOGIA

1. Geral

O nexó de causalidade entre FA e AVC isquémico foi sugerido pela primeira vez em 1875 por Gowers. Este, ao descrever um caso clínico de oclusão da artéria cerebral média esquerda e da artéria da retina homolateral, teorizou que o coração era uma fonte potencialmente tromboembólica.

É hoje indisputável que a FA é um dos mais relevantes factores de risco para a ocorrência de AVC isquémico. Admite-se que esta arritmia responda por cerca de 20% de todos os episódios de AVC isquémico e seja responsável por mais de 80% dos eventos vasculares cerebrais que se presumam de etiologia cardioembólica [24].

O risco anual de ocorrência deste tipo de AVC em doentes com FA situa-se entre 3% e 8% (média de 4,5% por ano) [25]. Um doente com FA não valvular apresenta um risco cinco vezes maior de desenvolver um AVC: Por seu lado, em doentes com FA de causa valvular, o risco é ainda mais significativo, de cerca de dezassete vezes [26;27].

. Estes eventos cardioembólicos, no contexto de fibrilhação auricular, são habitualmente mais graves e causam maior compromisso funcional do que os atribuídos a outra etiologia.

Em Portugal, cerca de 75% dos AVC são isquémicos e dados recentes sobre a incidência de FA nos doentes com AVC isquémico submetidos a fibrinólise endovenosa nas primeiras três horas de início de sintomas, revelaram que cerca de 25% apresentavam FA [24].

Como já referido anteriormente, a FA, com uma prevalência de aproximadamente 1% na população adulta, é a arritmia mais comum em todo o mundo. A incidência deste tipo de arritmia aumenta com a idade e é mais prevalente no sexo feminino (**Gráfico 1e 2**) [17]. O risco de ocorrer um evento tromboembólico cerebral aumenta de 1,5% em doentes com FA e idades compreendidas entre 50 e 59 anos para 23% em doentes com esta arritmia e com 80 a 89 anos.

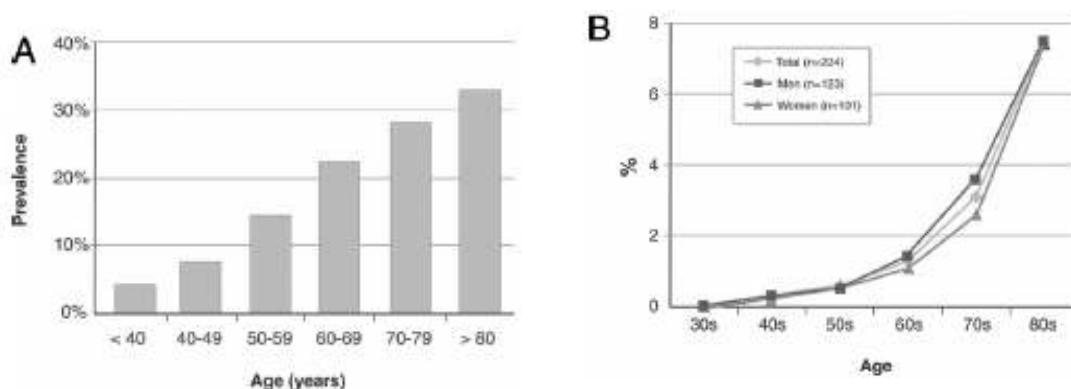


Gráfico nº1 e 2 - Incidência da FA de acordo com a idade (A) e sexo (B).

Um estudo epidemiológico envolvendo 29 079 indivíduos de raça asiática demonstrou que o AVC isquémico foi o evento cerebrovascular mais comum, verificando-se nos indivíduos com FA uma incidência significativamente maior em comparação com aqueles que não apresentavam FA associada. Os resultados obtidos neste estudo foram sobreponíveis aos encontrados nas sociedades ocidentais [17].

2. Idade

Aproximadamente 70% dos doentes com FA têm entre 65 e 85 anos, apresentando uma idade média de 75 anos [22]. Os doentes com FA com idade inferior a 75 anos apresentam menos de metade da incidência de AVC do que os doentes com idade igual ou superior aquela [3]. Um estudo português em indivíduos com AVC isquémico prévio revelou que a FA estava presente em 21% dos homens acima de 65 anos e em 5% abaixo desta idade. Nas mulheres demonstrou a sua presença em 27% no grupo com idade superior a 65 anos e 9% no grupo inferior [28].

3. Sexo

A prevalência da FA é semelhante em homens e mulheres, contudo por razões de difícil interpretação aproximadamente 60% dos doentes com FA acima dos 75 anos são mulheres [22].

4. Raça

O AVC cardioembólico secundário à FA parece ser mais frequente na raça branca do que nos não brancos [3].

No estudo de Mahanttan pretendeu-se estudar a incidência do AVC isquémico numa comunidade multiétnica, tendo-se verificado uma prevalência de FA de 29% dos indivíduos brancos, em contraste com 14% nos hispânicos em 18% em negros. Num outro sub-estudo de caso controlo constatou-se que o risco estimado de AVC atribuível à FA, era de 0,20 em brancos, de 0,02 em hispânicos e de 0,03 em negros. As taxas de AVC cardioembólico entre a raça negra e hispânica são inferiores às taxas de AVC não embólicos quando comparados com os indivíduos de raça branca [3].

5. Estrato social e educação

Paradoxalmente, parece não haver evidência da influência que o estrato social ou o nível educacional potencialmente exerce no risco de AVC de origem cardioembólica em doentes com FA [3]. Podemos especular, no entanto, que estratos sociais e níveis educacionais mais elevados, pela facilidade de acesso aos cuidados de saúde, são susceptíveis de apresentar menor risco. A existir, este facto deve-se, provavelmente, a uma conjugação de factores, especialmente a detecção precoce de FA e a monitorização adequada dos parâmetros de anticoagulação.

6. Associação a outros factores de risco

Doentes com FA e outras co-morbilidades como HTA, Insuficiência cardíaca (IC) e DM têm um risco acrescido de desenvolver um AVC, quando comparado com outros sem essas co-morbilidades [3]. Como adiante se explicará, este facto é da maior relevância clínica pois tem implicações na estratificação do risco e na consequente estratégia terapêutica.

A Tabela 1 apresenta um resumo dos factores de risco de AVC em doentes com FA.

Tabela 1-Factores de risco de AVC em doentes com FA [22]
• Embolismo prévio (AIT ou AVC)
• Idade superior a 75 anos
• Cardiopatia estrutural
• Cardiopatia valvular ou reumática.
• Prótese Valvular
• HTA
• ICC com disfunção significativa do ventrículo esquerdo (VE)
• DAC

- DM

II. FISIOPATOLOGIA

O mecanismo subjacente ao AVC isquêmico no contexto de FA consiste na formação de um trombo no AEE ou na AE, com consequente liberação do material trombótico para a árvore arterial cerebrovascular (**Figura 1**) [26].

Para melhor entendimento do mecanismo fisiopatológico desta co-relação FA/AVC, desde a formação do trombo no AAE ou AE, até a ocorrência do AVC isquêmico, é imprescindível familiarizarmos com os mecanismos fisiológicos da hemostase e coagulação. Só com este conhecimento, perceberemos em que medida é que a disfunção deste mecanismo influencia a formação do trombo na FA e no consequente episódio de infarto cerebral.

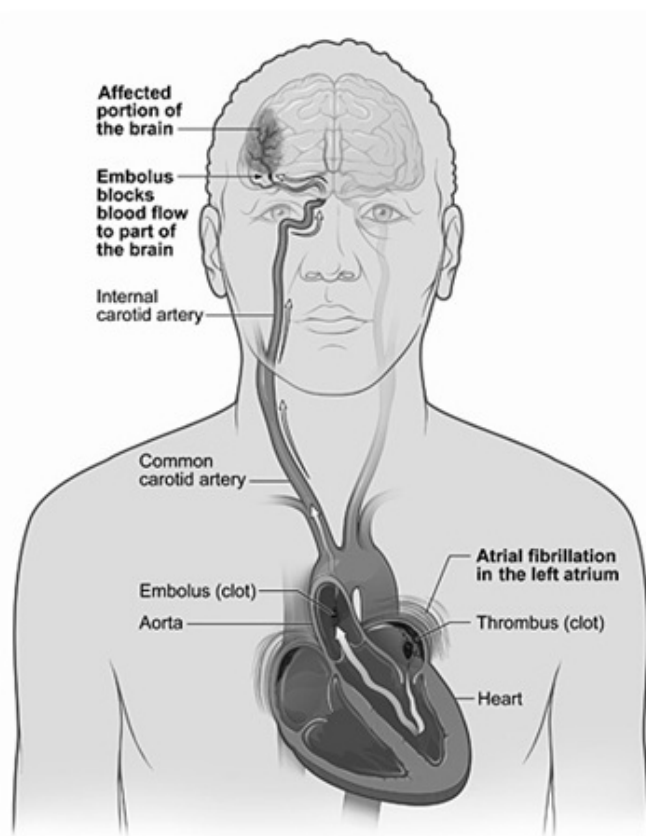


Figura 1 – AVC isquêmico de etiologia cardioembólica.

1. Fisiopatologia da hemostase e da trombose

1.1 A hemostase normal

A hemostase é um mecanismo rápido e eficiente de interrupção de uma hemorragia nos locais em que ocorre lesão vascular (**Figura 2**). No entanto, esta resposta hemostática à lesão vascular tem de ser altamente controlada para prevenir a formação de coágulos extensos. Em casos de activação errónea do sistema de coagulação, este deve destruí-los logo que a lesão seja reparada. Desta forma, o sistema hemostático representa um equilíbrio delicado entre mecanismos pró e anticoagulantes aliados a um processo de fibrinólise endógena [29].

Os componentes do sistema hemostático incluem os vasos, as plaquetas, as proteínas plasmáticas procoagulantes, os anticoagulantes naturais e o sistema fibrinolítico, todos actuando de modo integrado e limitados ao local onde surja uma lesão vascular. Quando esta ocorre, a hemostase é rapidamente iniciada, com a agregação das plaquetas ao local, o que leva à formação de um trombo plaquetar friável, que necessita de ser estabilizado por fibrina (**Figura 2**) [29].

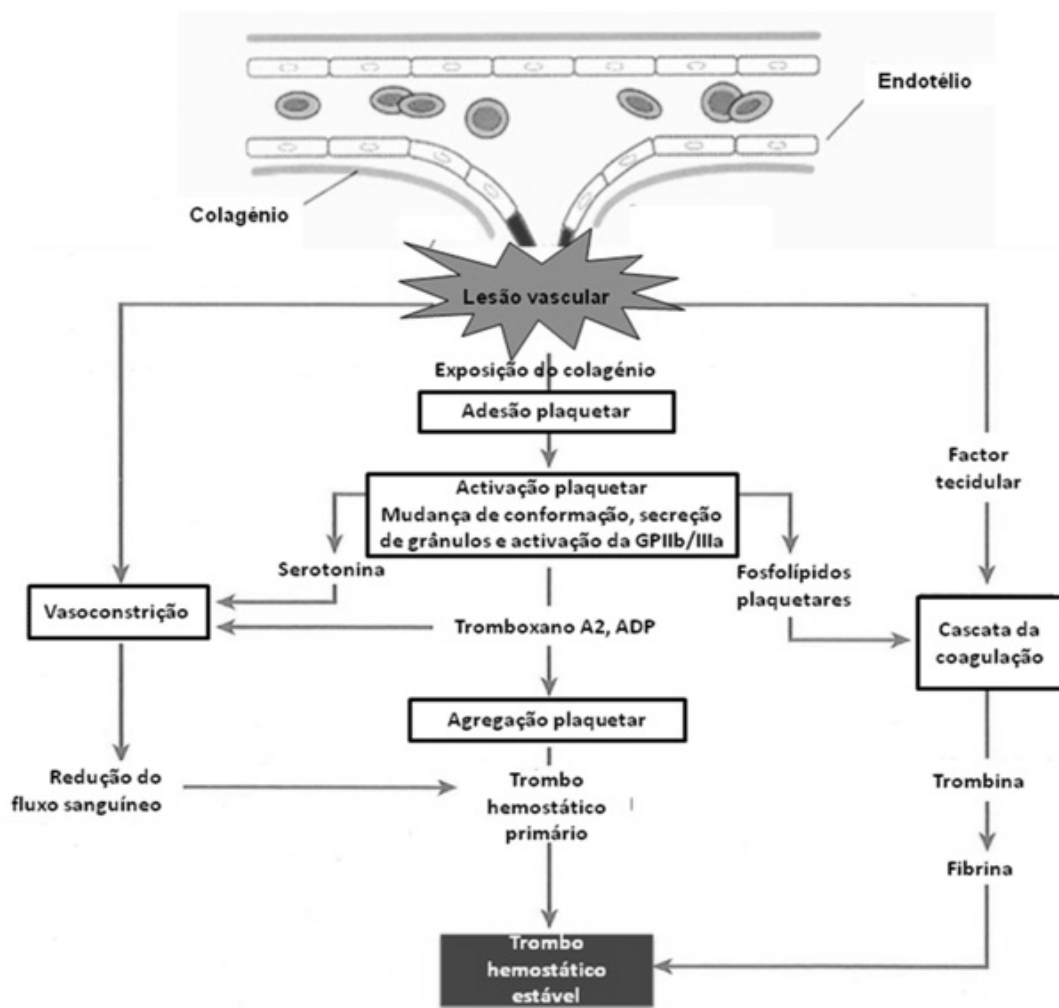


Figura 2 – Mecanismos envolvidos na hemostase. Está representada a interacção ente os vasos sanguíneos, as plaquetas e a cascata da coagulação sanguínea [29].

1.1.1 Formação do tampão plaquetar

Após lesão vascular, as plaquetas aderem às proteínas da matriz subendotelial, no local de lesão (superfície desnudada da íntima), através de glicoproteínas específicas (GPIb, IIb e IIIa) que se ligam ao factor de von Willebrand (vWF). Ocorre também ligação directa do colagénio subendotelial a receptores plaquetares específicos (GPIa); **(Figura 3)** [29]. A libertação dos mediadores pelas plaquetas iniciais, particularmente de adenosina difosfato e do tromboxano A2, vai promover a atracção e activação de mais plaquetas. Inicialmente forma-se o coágulo

primário, as plaquetas unem-se umas às outras através de uma glicoproteína da membrana GpIIb/IIIa pelo fibrinogénio, mas depois, por influência da trombina, ocorre contracção e estabilização originando-se o coágulo secundário, irreversível. Nesta estabilização a rede de fibrina também desempenha um papel. O coágulo inclui leucócitos conectados às plaquetas através de moléculas de adesão e contribuindo para o processo inflamatório. A activação plaquetar vai proporcionar as condições indispensáveis para o desenvolvimento da cascata da coagulação ao disponibilizar: a matriz fosfolipídica, o cálcio e estímulos para a activação, e o factor tecidual (tromboplastina) que por sua vez interferem com os factores VII e IX. Estes factores levam à activação do Factor X e este à activação do Factor V. Finalmente este actua no Factor II (protrombina) que origina a trombina. Ocorre um recrutamento das plaquetas em circulação, resultando na agregação plaquetar e na formação de um trombo plaquetar oclusivo que é estabilizado pela fibrina [4].

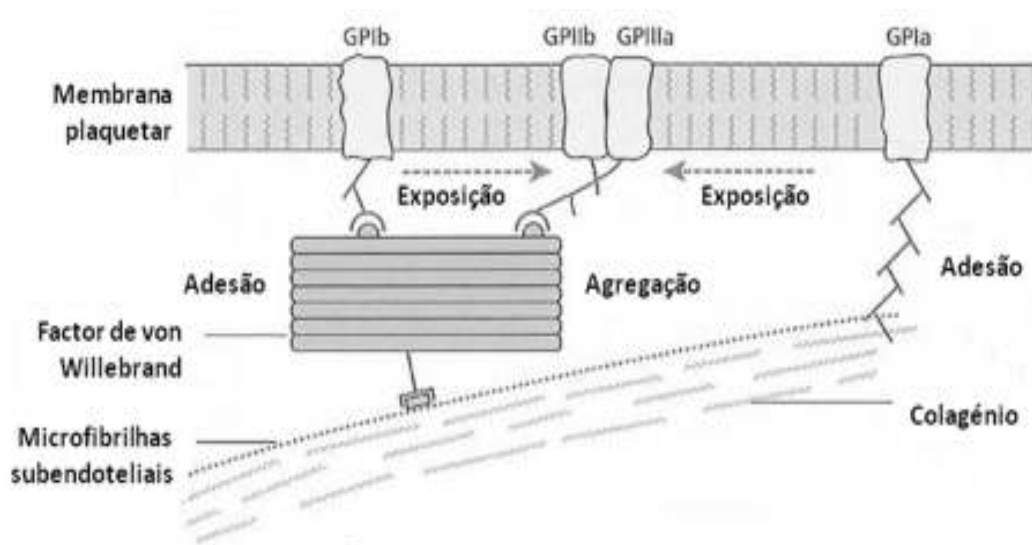


Figura 3 – Adesão das plaquetas ao subendotélio dos vasos. A ligação da GPIb ao factor de vWF permite a adesão e exposição das GPIIb e IIIa, permitindo a agregação plaquetar [29].

posteriormente ligar-se ao FVIIc (uma serinoprotease - vitamina K dependente) activando-o, formando-se um complexo, FT-FVIIa, com capacidade enzimática. Este complexo actua nos seus substratos, os factores Xc e IXc, activando-os, de modo a formar pequenas quantidades de FXa e FIXa, originando uma pequena quantidade de trombina (**fase de iniciação**) (**Figura 5**) [33].

A pequena quantidade de trombina produzida na “fase de iniciação” vai activar as plaquetas e induzir a “**fase de aceleração**”. Nesta fase têm grande relevância os factores, FVIIIc e FIXc. Estes factores são coadjuvados pelos FVc, FXIc e FXc, agrupados segundo dois complexos, o complexo *tenase* (factor IXa/factor VIIIa), que converte o FXc em FXa, e o complexo *protrombinase* (factor Va/fator Xa) que converte a protrombina em trombina, levando à formação de trombina [4]. A “**finalização**” ocorre quando são activados, também sob a acção da trombina, os inibidores naturais da coagulação, a antitrombina III (ATIII), a proteína C (PC) e a proteína S (PS).

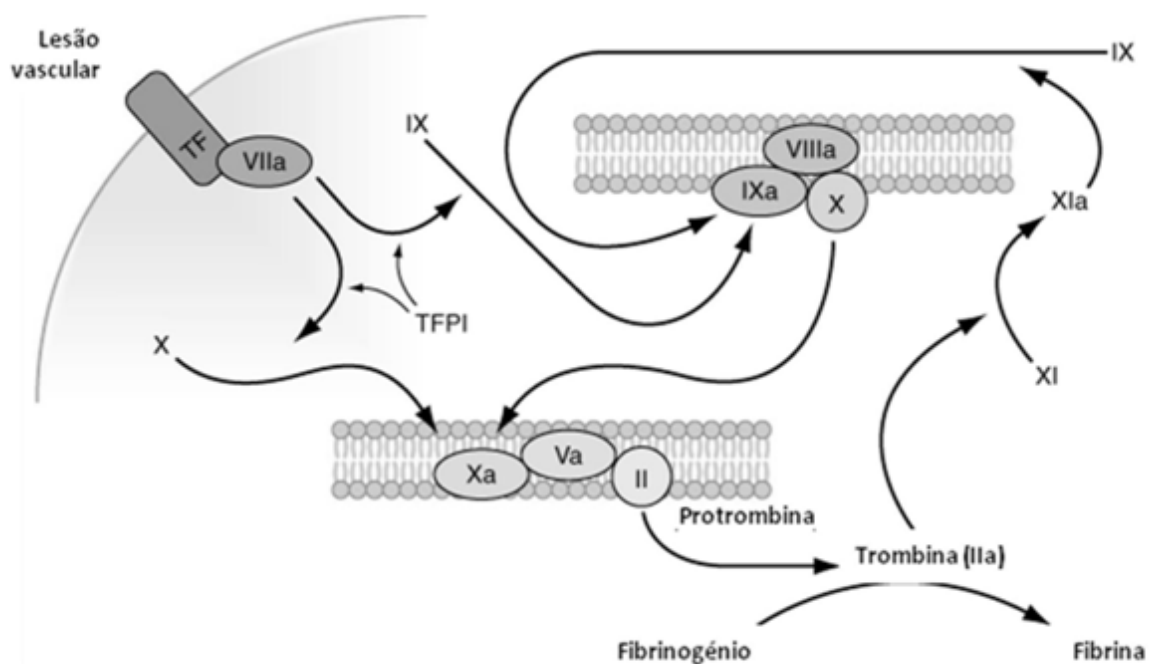


Figura 5 – Os factores da coagulação sanguínea. A coagulação é iniciada pela exposição do factor tecidual, o qual com o factor VIIa activa os factores IX e X, que por seu turno com os factores VIII e V como cofactores, respectivamente, levam à formação de trombina e subsequente conversão do fibrinogénio em fibrina. A trombina activa os factores XI, VIII e V, amplificando a coagulação. O inibidor da via do factor tecidual (TFPI) inibe a via do TF/FVIIa. Neste processo é necessário cálcio (não mostrado) [4].

1.1.3 A parede dos vasos sanguíneos – A célula endotelial

A desnudação endotelial não é, no entanto, indispensável, podendo o endotélio tornado disfuncionante levar ao desequilíbrio no sentido da coagulação. Na origem do endotélio disfuncionante podem estar processos variados como físicos (hipertensão, turbulência), químicos (produtos originados no fumo, colesterol, homocisteína), entre outros.

A célula endotelial produz substâncias que podem iniciar a coagulação, como o FT, que induzem vasodilatação e inibição da agregação plaquetar, como a prostaciclina e o óxido nítrico. Além disso, produz também inibidores da coagulação como os proteoglicanos heparinizados, a antitrombina III (ATIII), a trombomodulina, a proteína C e S, e activadores da fibrinólise como o TFPI (**Figura 6**). A antitrombina é o inibidor “major” da trombina e de outros factores de coagulação, sendo que a formação de complexos de inactivação aumenta milhares de vezes na presença de heparina [4;29].

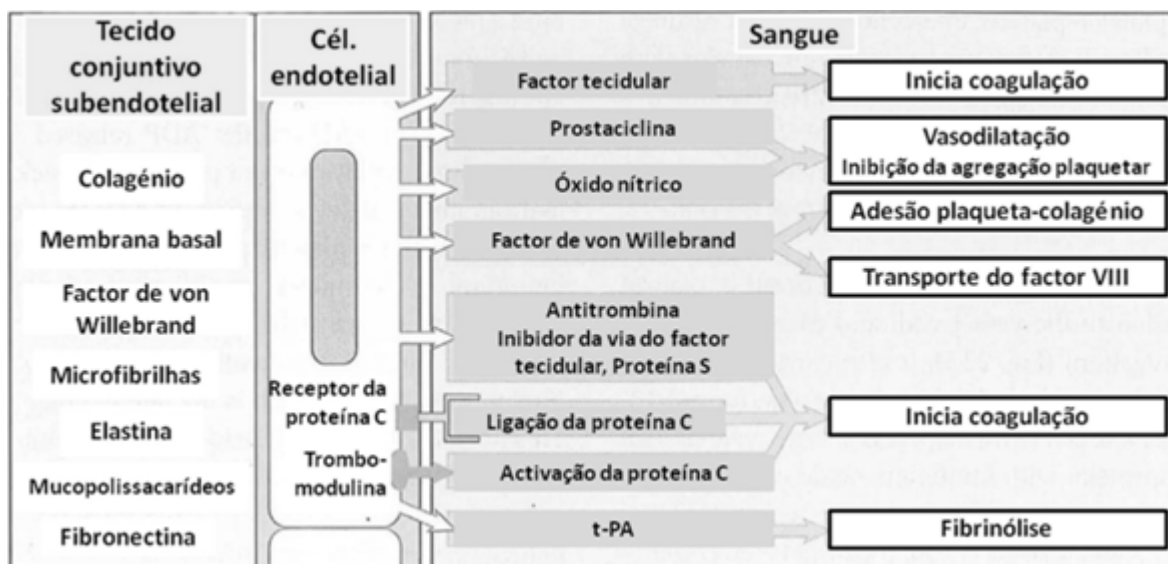


Figura 6 – A célula endotelial e a hemostase. A célula endotelial forma uma barreira entre as plaquetas, os factores de coagulação e o tecido conectivo subendotelial. Produz substâncias que iniciam a coagulação, causam vasodilatação, inibem a agregação plaquetar e a hemostase, ou induzem a fibrinólise. t-PA, activador do plasminogénio tecidual [29]

1.2 Fisiopatologia da trombose

Como reconhecido por Virchow, a trombose ocorre quando surge lesão do endotélio/disfunção do endotélio vascular (já referido anteriormente), diminuição do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade, a clássica tríada de Virchow (**Figura 7**), isto é, quando há alteração dos factores pró-coagulantes ou anticoagulantes que favoreça a formação do coágulo.

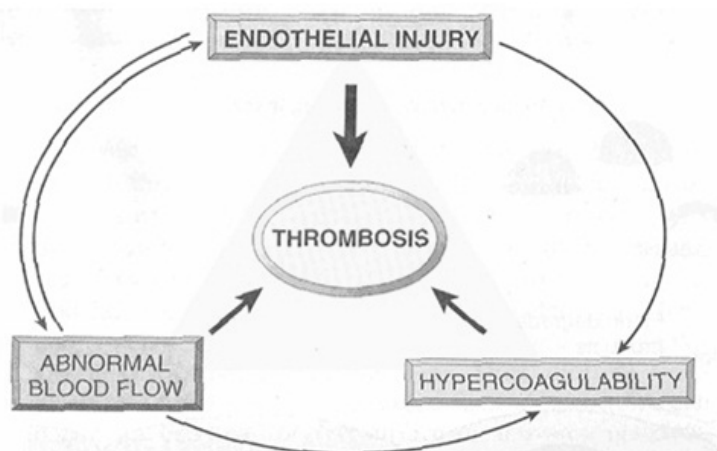


Figura 7 – Tríade de Virchow [34].

A hipercoagulabilidade pode-se definir como a alteração das vias de coagulação que levam a uma elevada predisposição para a trombose. Apesar de ser o factor que menos contribui para a trombogénese não deixa de ser um elemento crucial na equação.



Figura 8 – “Forças” pró e anticoagulantes do sistema hemostático. Em (A) a hemostase é normal, pois existe um equilíbrio entre o sistema coagulante e anticoagulante. Em (B) existe desregulação deste sistema conduzindo a um estado protrombótico (B) que favorece a trombose.

Este estado de hipercoagulabilidade pode resultar de factores quer genéticos quer adquiridos, ao contrário dos 2 primeiros componentes da tríade de Virchow, que se devem mais frequentemente a situações adquiridas [35]. Como vimos existem 3 componentes “major” no sistema hemostático, as plaquetas, as proteínas plasmáticas e a parede vascular [4]. O aumento de síntese de proteínas procoagulantes, o défice dos inibidores naturais da coagulação (ATIII, PC e PS), a resistência aos inibidores naturais da coagulação e a diminuição da actividade fibrinolítica (aumento de PAI-1) decorrente das mutações no gene, PAI-1 4G/5G e PAI-1 A844G, podem levar a um estado de hipercoagulabilidade, e por isso susceptibilidade ao desenvolvimento de trombos (**Figura 8**) [36].

Finalmente, na tríade de Virchow surge a perturbação do fluxo. A **alteração do fluxo sanguíneo** no sentido da turbulência facilita o processo trombótico no sistema vascular venoso e nas cavidades cardíacas, contribuindo para a lesão endotelial assim como representam locais de estase local. A estase como já referido anteriormente é o factor “major” à trombose em sistemas de baixa pressão nomeadamente sistema vascular venoso e cavidades cardíacas. O fluxo sanguíneo normal é um fluxo laminar, isto é, as células constituintes do sangue fluem centralmente no lúmen arterial, e o plasma circula periféricamente. Consequentemente, a estase e turbulência contribuem para a disrupção do fluxo laminar, aproximando as plaquetas do endotélio vascular, assim como impede a diluição e o arrastamento de produtos pró-coagulantes acumulados que facilitam o crescimento do trombo. Esta perturbação vai ainda atrasar a actuação dos factores inibidores da coagulação, com consequente activação endotelial à formação do trombo [4].

2. Morfologia do trombo

O processo trombótico pode ter início em qualquer local do sistema cardiovascular, nomeadamente, nas cavidades cardíacas, nas cúspides valvulares, artérias, veias, ou capilares. De forma e tamanho variável, dependendo das circunstâncias que levam ao seu desenvolvimento [34].

O processo trombótico arterial inicia-se frequentemente num local de lesão endotelial ou de turbulência apresentando crescimento retrógrado do ponto de fixação [34].

Os trombos venosos caracteristicamente ocorrem em locais de estase, apresentando crescimento anterógrado, isto é, acompanham o fluxo sanguíneo [34].

Estudos pós-mortem demonstraram que o AVC tromboembólico apresenta uma variedade de trombos, incluindo trombos brancos, vermelhos, e mistos [34].

Os trombos brancos (**Figura 9**), tipicamente aderente à parede arterial lesionada são compostos, predominantemente por agregados plaquetares, enquanto os trombos vermelhos (**Figura 10**) são mais ricos em fibrina e eritrócitos. A composição do trombo é condicionada pelas características do fluxo sanguíneo. Os trombos brancos formam-se em áreas

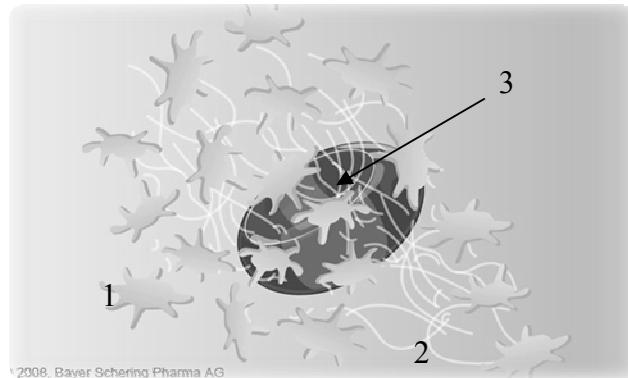


Figura 9- Trombo branco. (1) Plaqueta; (2) Fibrina; (3) Eritrócito

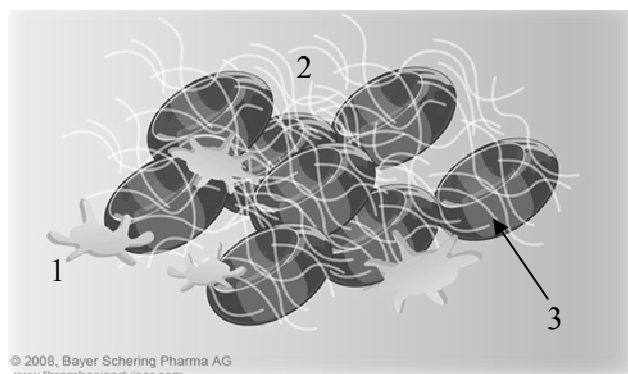


Figura 10- Trombo vermelho. (1) Plaqueta; (2) Fibrina; (3) Eritrócito

de grande stress, de que são exemplo as áreas de elevada turbulência no sistema arterial [34]. Por seu lado, os trombos vermelhos formam-se em sistemas de baixa pressão, como o sistema venoso e cardíaco. São áreas de estase sanguínea em que a sua formação resulta da activação da cascata da coagulação. Desta forma, se compreende que os êmbolos de origem cardíaca, no âmbito da FA são predominantemente vermelhos ou mistos [37;38].

3. História Natural do Trombo

Após início do processo trombótico, o trombo pode sofrer um destes 4 destinos finais:

- **Propagação** - O trombo acumula mais plaquetas e fibrina, com conseqüente obstrução do vaso.

- **Embolização** - O trombo pode deslocar-se do local de fixação e irá obstruir um vaso da vasculatura de menor calibre (cerebral média).
- **Dissolução** - O trombo pode ser removido pela actividade fibrinolítica endógena.
- **Organização e repermeabilização** - O trombo induz inflamação e fibrose (organização) e pode eventualmente repermeabilizar, isto é, restabelece o fluxo vascular, ou ser incorporado pela parede vascular [34].

4. Fisiopatologia da FA

A formação de trombo resultante de estase no apêndice auricular esquerdo (AAE) é a principal fonte de cardioembolismo em doentes com FA. O mecanismo responsável pelo início e manutenção da FA parece ser uma interacção complexa entre os agentes responsáveis pelo início do evento e o complexo substrato anatómico auricular que garante a manutenção de múltiplas pequenas ondas de reentrada. Ao longo da última década, descobertas significativas evidenciaram a importância dos agentes desencadeantes. Estes parecem ter origem predominantemente na musculatura auricular que penetra nas veias pulmonares. (Figura 11) [4].

A ausência de uma contracção auricular adequada conduz a um aumento da sua pressão, com consequente remodelação estrutural. A dilatação é o desfecho final. Esta combinação, associada a uma estase sanguínea intra-auricular e no AAE à disfunção endotelial e a um estado pró-trombótico são os

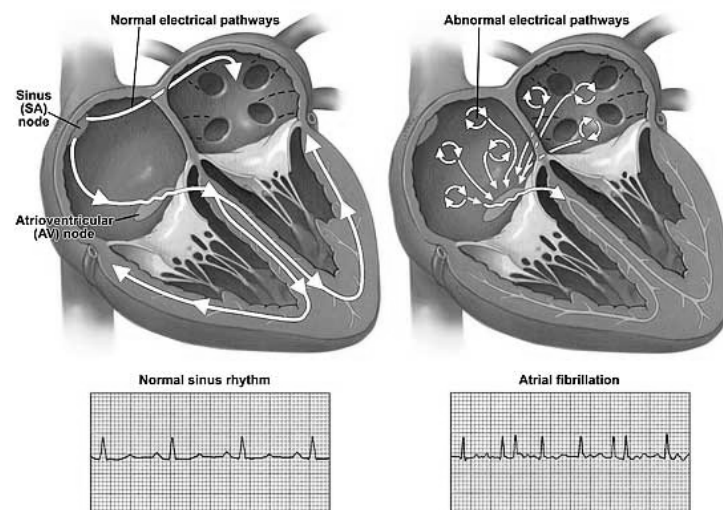


Figura 11- Esquema ilustrativo da actividade eléctrica cardíaca em ritmo sinusal e numa FA.

pré-requisitos para a trombogénese [26;39]. O risco de libertação de um trombo entretanto formado aumenta na altura da cardioversão (por método eléctrico, farmacológico ou espontâneo) ou quando a FA tem duração superior a 48 horas [20].

O AAE é o local de origem da tromboembolia em 90% dos casos de AVC isquémico associados à FA não valvular. No entanto quando há dilatação auricular, há um risco acrescido de desenvolvimento trombo nessa câmara cardíaca. O AAE relaciona-se com a parede livre do VE contribuindo para o enchimento e esvaziamento do AAE. Assim, verificamos que a disfunção ventricular pode determinar estase sanguínea no AAE [40].

O despoletar do processo trombótico no sistema vascular está intimamente ligado às alterações endoteliais patológicas. A lesão endotelial ou o remodelamento endocárdico têm que estar presentes na FA para que o desenvolvimento de trombos auriculares possa ser explicado. Assim, a compreensão da fisiopatologia das alterações do endocárdio protrombótico é de grande interesse para o estudo das novas opções terapêuticas [26].

Na FA, o miocárdio auricular está associado a uma disfunção mitocondrial e a um aumento da actividade da NADPH oxidase, determinada pela Angiotensina II, através do receptor da Angiotensina II (**Figura 12**). Consequentemente, há stress oxidativo e formação de espécies reactivas de oxigénio (ROS), elevando a expressão vascular de moléculas de adesão celular (VCAM) no endocárdio, o que promove a adesão leucocitária. Na FA, a interacção entre as células inflamatórias e as plaquetas está exacerbada pela expressão da P-selectina plaquetar. Assim, a expressão endotelial da VCAM podem ser uma etapa fisiopatológica inicial na trombogénese, através da adesão de leucócitos, plaquetas e monócitos à superfície endocárdica. Estudos recentes demonstram que os níveis plasmáticos da ICAM-1 e VCAM-1 apresentam-se elevados nos doentes com FA, atingindo o pico máximo quando co-existe um trombo auricular. Num estudo realizado por Hammwöhner *et al.*, verificou-se que o aumento

sistémico de VCAM-1, é um factor preditivo independente de trombose auricular. De referir ainda que se verifica um aumento significativo de VCAM-1 nos tecidos da AE, contrariamente ao que acontece na aurícula direita [26].

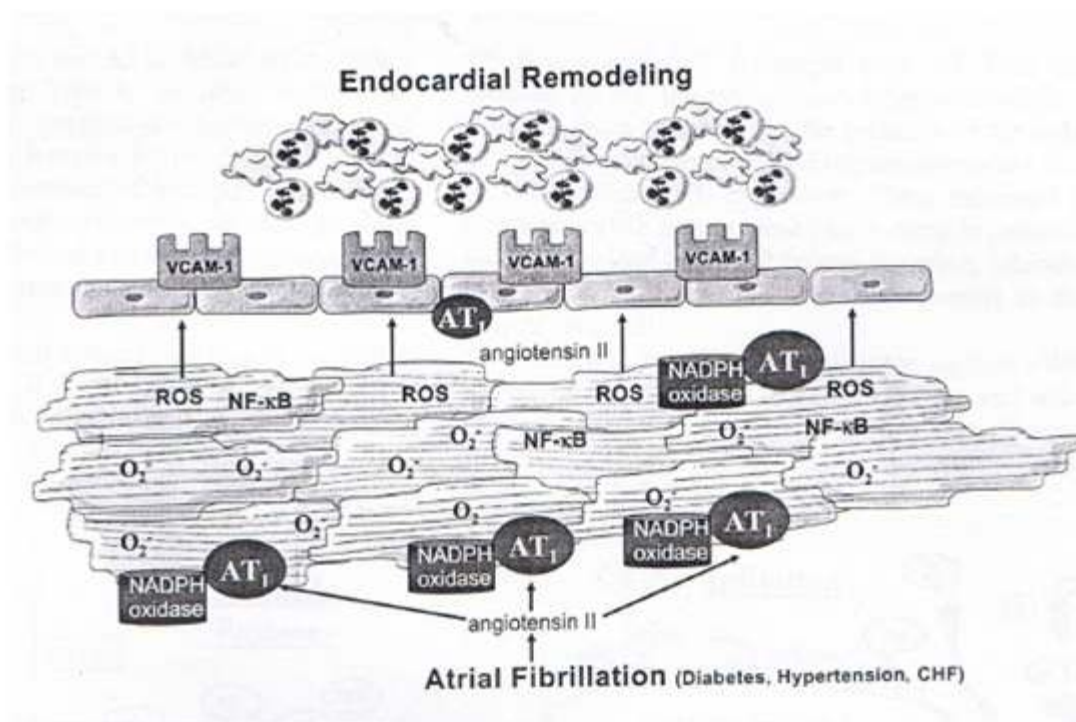


Figura12 - Conceito da remodelação endocárdica - Aumento da expressão auricular da Angiotensina II causa activação da NAPH oxidases através da activação dos receptores da Angiotensina II, com consequente formação de ROS. O aumento de ROS aumenta a expressão de VCAM-1. Isto causa um aumento da adesão de células inflamatórias que levam à agregação plaquetar [26].

Verificamos assim que a presença dos três factores da tríade de Virchow, a lesão endotelial, a estase sanguínea e o estado prótrombótico intra-auricular torna esta entidade nosológica, a FA, numa patologia com elevado potencial tromboembólico.

5. Localização do AVC isquémico de etiologia cardioembólica

Mais de 80 % dos êmbolos cardíacos sintomáticos ou clinicamente reconhecíveis envolvem a circulação cerebrovascular. Destes, a grande maioria (próximo dos 80%) atingem a circulação anterior ao passo que os restantes são conduzidos para o território vertebro-basilar.[41].

Ao contrário dos trombos, a aderência dos êmbolos à parede vascular é reduzida, pelo que podem migrar distalmente. Quando ocorre a recanalização dos pequenos vasos ocluídos, os capilares e arteríolas lesados, permitem o extravasamento de sangue para as áreas isquémicas circundantes. Este mecanismo, poderá explicar a frequente transformação hemorrágica dos enfartes cerebrais de etiologia cardioembólica. No entanto, na maioria das vezes, este facto não produz deterioração neurológica significativa uma vez que ocorre em áreas de tecido necrosado [28].

III. DIAGNÓSTICO

1. Avaliação Básica do doente com FA

1.1 História clínica e Exame Físico

O diagnóstico da FA assenta na história clínica e no exame objectivo e é confirmado por um electrocardiograma (ECG) de rotina, algumas vezes por ECG holter e, raramente, por telemetria cardíaca [22].

A avaliação inicial do doente com suspeita de FA envolve a confirmação e caracterização do padrão arritmico (paroxístico ou persistente) e a determinação da eventual etiologia.

Os sintomas decorrentes da FA podem variar significativamente. Muitos doentes são assintomáticos e aparentemente não apresentam qualquer alteração hemodinâmica, outros queixam-se apenas de palpitações ligeiras ou irregularidades de pulso. Não obstante, palpitações graves poder ser experienciadas. Hipotensão arterial, sintomas de congestão pulmonar e angina de peito podem ser intensos em alguns doentes [4].

Tipicamente, a FA ocorre em doentes com patologia cardiovascular subjacente, como a HTA. Outras causas de FA, como a patologia valvular cardíaca e a insuficiência cardíaca congestiva são relativamente frequentes. Outras patologias, como doença pulmonar, síndromes de pré-excitação e patologia tiroideia apresentam-se com menor frequência. Outros factores, como o álcool, cafeína, privação de sono e stress emocional são comumente desencadeantes de FA paroxística [22]. Recomenda-se igualmente uma história familiar bem documentada, designadamente quanto à presença de arritmia por FA.

O exame físico pode sugerir FA na base de um pulso radial irregular, pulsos venosos jugulares irregulares, variações da intensidade do primeiro batimento cardíaco, assim como a ausência de um quarto tom preexistente no ritmo sinusal. Pode verificar-se, ainda, ao exame objectivo sinais de insuficiência ou a existência de patologia valvular cardíaca. Esta clínica é semelhante no flutter, com excepção do ritmo que é regular, com rápidas oscilações venosas, ocasionalmente visíveis no pulso jugular [22].

1.2 Investigação da FA

O diagnóstico da FA requer um ECG de pela menos uma derivação durante a arritmia, que pode ser auxiliado pela consulta de registos anteriores do serviço de urgência, monitorizações de Holter e registos antigos de telemetria cardíaca. Um ECG portátil pode ser uma ferramenta que auxilia a estabelecer o diagnóstico em caso de FA paroxística [22].

A radiografia do tórax pode detectar o alargamento das câmaras cardíacas. A ecocardiografia apresenta um papel preponderante na avaliação rotineira dos doentes com FA. Como parte do

estudo inicial, todos os doentes com FA devem submeter-se a uma ecocardiografia 2D com Doppler, para avaliar a dimensão da AE e do VE. Este exame é também útil para avaliar a espessura e função da parede do VE, para excluir patologia valvular oculta, pericárdica ou cardiomiopatia hipertrófica. A performance sistólica e diastólica do VE orienta a terapêutica anti-arrítmica e/ou anticoagulante. O trombo deve ser pesquisado no AAE e na AE, contudo raramente é detectado se não se realizar uma ecocardiografia transesofágica (ETE). As provas de função tiroideia, renal e hepática, assim como doseamento de electrólitos, e o hemograma devem ser requisitados pelo menos uma vez durante a avaliação do doente com FA [22].

2. Investigação Adicional em doentes com FA

A detecção, através do ECG, de anormalidades na duração da onda P durante o ritmo sinusal que reflectem a condução anormal está associada a um risco acrescido de desenvolvimento de FA. A avaliação da onda P média através do ECG tem uma sensibilidade e um valor preditivo negativo elevado, contudo tem uma baixa especificidade e um baixo valor preditivo positivo, limitando esta técnica [22].

O péptido natriurético tipo B (BNP), sintetizado no ventrículo e o péptido natriurético atrial (ANP), sintetizado na aurícula, estão relacionados com a FA. Os níveis plasmáticos de ambos os péptidos natriuréticos estão elevados em doentes com FA paroxística e persistente, diminuindo rapidamente após restituição do ritmo sinusal. Assim, a presença de FA deve ser considerada quando se interpretam os níveis plasmáticos destes péptidos. Na ausência de insuficiência cardíaca, há uma correlação inversa entre o volume da AE e os níveis de ANP e BNP. Uma conversão espontânea de FA em ritmo sinusal está associada a um aumento dos níveis plasmáticos de ANP durante a FA e com diminuição do volume da AE. Valores elevados de BNP podem predizer um evento tromboembólico e FA recorrente, contudo deve ser realizada uma maior investigação sobre o valor prognóstico do BNP [22].

2.1 ECG e prova de esforço

Uma monitorização frequente ou prolongada pode ser necessária para revelação dos episódios assintomáticos de FA, os quais podem ser causa de um AVC cardioembólico. Note-se que uma percentagem não definida mas seguramente importante de AVC isquémico é classificada de criptogénico, na medida em que uma causa de cardioembolismo, como a FA, não consegue ser documentada.

O ECG na FA é caracterizado por ausência de actividade auricular organizada e irregularidade na resposta ventricular. Ocasionalmente, observa-se em V1 o surgimento da actividade auricular organizada que pode ser confundida com flutter auricular (FLA). Isto ocorre porque a crista terminal serve como uma barreira anatómica efectiva à condução eléctrica, e a activação da parte lateral da aurícula pode estar representada por uma onda de activação mais uniforme originada na região superior do átrio direito. A avaliação pelo ECG do intervalo PP (intervalo entre duas ondas P de um ECG), > 200ms, e a morfologia caótica da onda P nas demais derivações confirmam a presença de FA. [4]

Haft *et al*, verificaram que 19,3% dos indivíduos com AVC isquémico apresentavam, concomitantemente, FA no ECG de admissão. Outros investigadores demonstraram que a monitorização, durante a presença no serviço de urgência, resultava numa detecção adicional de FA em 7,7% dos doentes com AVC isquémico. Outros 7,3% só manifestariam FA mais tarde, durante o período de internamento [42].

A monitorização, através de ECG holter, pode auxiliar à detecção de episódios arrítmicos, e é usado por rotina na pesquisa de FA paroxística [43]. Esta tecnologia pode fornecer informação vital para a definição da melhor abordagem terapêutica. Um estudo revelou que a monitorização do ritmo cardíaco através de um ECG holter de 24-48 horas detectou FA em 1-5% dos doentes, a qual não foi observada no ECG inicial.

Actualmente não há recomendações quanto à pesquisa de FA, por rotina, através do Holter, em doentes com AVC agudo/AIT [44].

Doentes com AVC e com predisposição para o desenvolvimento de FA paroxística apresentam batimentos auriculares precoces (BAP). Para doentes com BAP frequentes no holter, Wallmann *et al.* recomendam o registo de ECG durante 7 dias em intervalos distintos para pesquisar a FA paroxística. Segundo o mesmo autor esta abordagem é eficiente na identificação da FA em doentes com AVC que poderiam, potencialmente beneficiar de uma terapêutica anticoagulante oral (ACO) [43].

A prova de esforço deve ser realizado em caso de suspeita de isquémia miocárdica e início prévio de terapêutica anti-arrítmica classe IC. Outra indicação para a realização deste exame é a necessidade de se avaliar o ritmo e a frequência cardíaca durante as actividades do doente com FA persistente ou permanente. O melhor momento para se iniciar a monitorização cardíaca e a duração dessa monitorização após evento isquémico cerebrovascular continua incerto [44].

2.2 Ecocardiograma Transesofágico

O ETE não faz parte da avaliação inicial padrão dos doentes com FA. Este exame fornece informações relevantes acerca da estrutura e função cardíacas, revelando-se, deste modo, uma técnica com sensibilidade e especificidade superior ao ecocardiograma transtorácico (ETT) na detecção de trombos e de potenciais mecanismos de cardioembolismo [22]. De salientar que os trombos no AAE não são, habitualmente, visíveis no ETT. Verificamos assim, que o ETE revela uma maior sensibilidade que o ETT na identificação da origem do tromboembolismo cardíaco em doentes com AVC/AIT e com FA [45]. A identificação do cardioembolismo em doentes com antecedentes de AVC /AIT é essencial pois influencia a abordagem terapêutica futura [45]. Haft *et al.* demonstraram que os indivíduos com FA persistente ou intermitente apresentavam uma incidência aumentada de alargamento da AE e do VE, disfunção

sistólica/diastólica e hipertrofia do VE [42]. O ETE possibilita a identificação de trombos intra-auriculares /AAE, do auto-contraste ecográfico (ACE), da redução da velocidade do fluxo no AAE e de anormalidades ateromatosas aórticas. O ACE é um marcador de estase, com padrão hiperecogénico semelhante a “fumo” ou “neblina”. No entanto, não está confirmado que a sua utilidade como marcador de risco tromboembólico seja superior à avaliação clínica individual [46]. Estas alterações identificadas pelo ETE estão associadas ao tromboembolismo em doentes com FA não valvular. A detecção de trombo na AE/AAE em doentes com enfarte cerebral ou com embolia sistémica sugere fortemente uma etiologia cardioembólica [22].

De sublinhar, no entanto, que estes eventos ocorrem, frequentemente, logo após a cardioversão química ou eléctrica em doentes que não estão sob uma terapêutica anticoagulante. Este aspecto reforça a necessidade da hipocoagulação em doentes a quem se propõe aquela atitude terapêutica, mesmo na ausência de documentação da presença de trombo [22].

O ETE deve ser realizado rotineiramente em todos os doentes com AVC/AIT criptogénico [45].

A ressonância magnética de contraste-aumentado é uma técnica emergente na detecção de trombos intracardíacos. Este exame parece apresentar uma maior sensibilidade sobreponível à do ETE, logo superior à do ETT [22].

2.3 Estudo electrofisiológico (EF)

O estudo electrofisiológico é uma forma de cateterismo cardíaco que visa estudar o funcionamento do sistema eléctrico cardíaco, através da introdução de cateteres (dois a três) por via venosa (a mais comum) ou por via arterial. Trata-se de um exame que pode ser útil quando a FA é uma consequência de uma taquicardia reentrante com o flutter auricular, reentrada intra-auricular, ou reentrada auriculoventricular quando uma via acessória está

presente. A detecção de uma onda delta na superfície do ECG num doente com história de FA ou síncope é uma firme indicação para EF e para ablação ou bypass do feixe. Alguns doentes com flutter documentado têm simultaneamente FA e a ablação do flutter pode eliminar a FA, apesar desta não eliminar a possibilidade de desenvolver FA no futuro. A FA associada a frequências ventriculares rápidas com complexo QRS largo, pode algumas vezes ser rotulado de taquicardia ventricular e um estudo EF pode diferenciar os dois tipos de arritmia. Em resumo, o estudo EF está indicado quando a terapêutica ablativa das arritmias que deflagram a FA ou a ablação da FA é planeada [22].

Em doentes com FA que são candidatos a ablação, um estudo EF é essencial para definir os alvos ou os locais de ablação na AE ou nas estruturas do lado direito [22].

2.4 Monitor de eventos electrocardiográficos (ELR)

O monitor é de pequeno porte e fácil manipulação, aplicado a um doente em ambulatório durante uma ou mais semanas. Dois eléctrodos de contacto são fixados no tórax do doente e conectam-se ao gravador por meio de um cabo (**Figura 13**). O sistema pode ser mantido por vários dias ou semanas, permitindo o esclarecimento diagnóstico sem que o indivíduo modifique os seus hábitos de vida [47].

Electrode and Lead Wire Placement

Right Electrode: white lead wire

Left Electrode: black lead wire

Monitor/Recorder

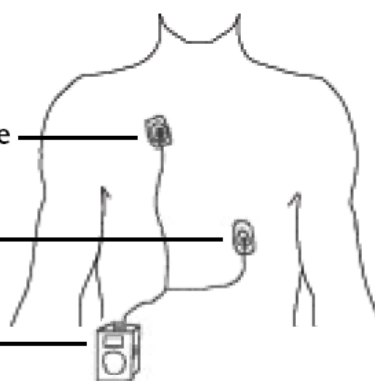


Figura 13 - Monitor de eventos electrográficos- Na figura podemos verificar os locais de colocação dos eléctrodos.

Com o aparecimento dos sintomas (palpitações, dor precordial) ou após síncope, o doente acciona um botão no monitor que, conseqüentemente, regista os sinais electrocardiográficos adquiridos alguns minutos antes e após a activação. O aparelho também está calibrado para auto-registar assim que apareça um episódio arritmico. Assim, é possível correlacionar os sintomas clínicos com os distúrbios electrocardiográficos correspondentes [47].

Um estudo verificou que a monitorização através do ELR, durante 7 dias permitiu a detecção de FA em 5,7% (5 doentes numa amostra de 88) dos doentes com AVC/AIT, com ECG inicial e holter de 24 horas normais [20].

2.5 Sistema ambulatório de telemetria cardíaca móvel (MCOT)

O sistema MCOT, aprovado pela Food Drug Administration (FDA) é um dispositivo que permite a monitorização da telemetria cardíaca de um doente em ambulatório até 21 dias. O sistema MCOT é um dispositivo que usa um algoritmo de detecção de eventos bem adaptado à captação de eventos paroxísticos assintomáticos, inclusive FA intermitente. O MCOT apresenta uma sensibilidade de 99% e um valor preditivo positivo de 96% para um FA com duração superior a 30 segundos. Para episódios arritmicos de duração inferior, o MCOT apresenta uma sensibilidade reduzida e requer uma revisão manual para detecção de FA [20].

Contrariamente ao ELR, o MCOT não tem limites no armazenamento, registando 24 horas por dia durante 21 dias. O MCOT determina uma FA provável baseado na variabilidade do intervalo RR e na morfologia do QRS [20].

Tayal *et al.* realizaram um estudo com intuito de demonstrar que a detecção da FA pode ser realizada através da monitorização prolongada em doentes com AVC/AIT criptogénico. Verificaram que o MCOT apresentou uma taxa de detecção de FA assintomática de 23% nos doentes com AVC/AIT criptogénico, podendo estar relacionado com três factores: 1) aumento do intervalo de monitorização (21 dias) em comparação com estudos anteriores; 2)

monitorização de um número bem definido de doentes com AVC/AIT criptogénico com FA; e 3) detecção automática do evento arritmico. Neste estudo o primeiro episódio arritmico de FA detectado através do MCOT, só ocorreu ao 7º dia de monitorização. Foram ainda detectados 27 episódios de FA assintomática em 13 doentes, dos quais 85% foram episódios que se prolongaram por menos de 30 segundos e os restantes com duração entre 4 a 24 horas [20].

IV. ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO

O risco de ocorrência de um AVC cardioembólico em doentes com FA não valvular aumenta em função da presença de determinados factores de risco. Os mais consistentes, em doentes com FA não valvular, são o AVC/AIT, DM, HTA e a idade avançada. Analisando a **Tabela 2** verificamos que doentes com história de AVC/AIT e sem quaisquer outros factores de risco associados apresentam um risco absoluto anual de tromboembolismo de 6 a 9%. A HTA apresenta um risco absoluto anual até 3% ao ano, enquanto na DM este valor é de até 3,5%. A insuficiência cardíaca ou DAC não foram considerados factores de risco independentes de tromboembolismo uma vez que os estudos, a este respeito, foram inconclusivos [19].

Factores de Risco	Risco Relativo	Risco Absoluto*
AVC ou AIT prévio	2,5	6%-9% ao ano
DM	1,7	2%-3,5% ao ano
HTA	2,0	1,5%-3% ao ano
Idade avançada (por década)	1,5	1,5%-3% ao ano⁺

***Risco absoluto de AVC na presença de um único factor de risco em doentes não anticoagulados**
+ Refere-se a idade superior a 75 anos

Tabela 2- Risco Relativo e Absoluto de AVC na presença de um único factor de risco em

doentes com FA não anticoagulados [19].

Como já referido anteriormente este risco eleva-se em função da associação de determinados factores de risco. Os principais são: AVC/AIT prévio, DM, HTA, idade igual ou superior a 75 anos e insuficiência cardíaca. Em conjunto, constituem os elementos do “score” CHADS₂ [18], uma ferramenta de fácil utilização na prática clínica e que fornece uma razoável estimativa do risco cardioembólico em indivíduos com FA [48]. A existência de antecedentes de AVC/AIT contabiliza 2 pontos neste score, ao passo que os restantes pontuam 1 (**Tabela 3**) [21]. Um score CHADS₂ de 0 é considerado de baixo risco embólico, um score de 1 a 2 indica um risco moderado. Doentes com score CHADS₂ 3 a 6 são considerados de elevado risco trombótico [49].

Tabela 3- Estratificação do risco de AVC em doentes com FA: pontuação CHADS₂

Insuficiência cardíaca recente	1
HTA	1
Idade \geq a 75	1
DM	1
AVC/ATI prévio	2

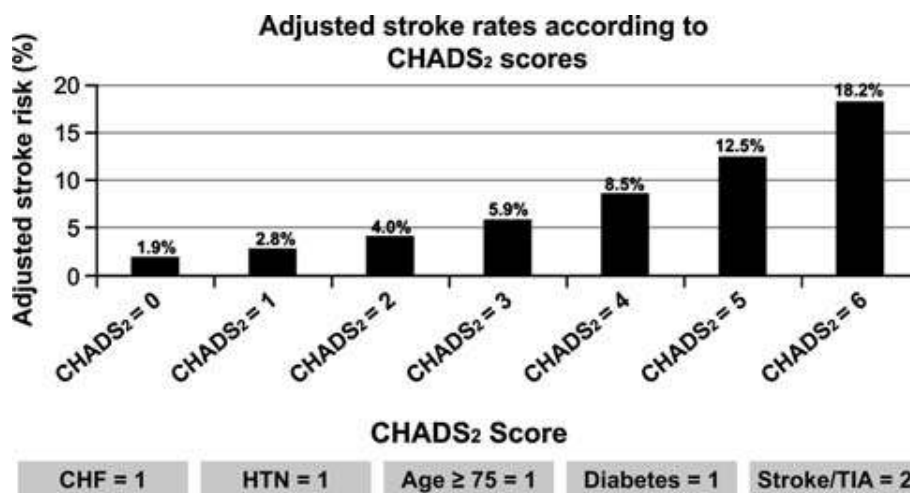


Gráfico 3- Risco de AVC ajustado em doentes com AF, sem terapêutica anticoagulante de acordo com o “score” CHADS₂ [18].

Para um doente com um “score” CHADS₂ de 0 a probabilidade de ocorrer um AVC é de 1,9%/ano que se eleva para 18,2% num doente com um “score” de 6 (**Gráfico 3**) [18].

Em doentes com baixo risco (CHADS₂ =0) está indicado uma terapêutica com ácido acetil-salicílico (AAS 85-325 mg 1id), clopidorel ou ticlopidina (**Classe I;A**) [21].

Em indivíduos com “score” CHADS₂ de 1, a terapêutica (ACO ou antiagregação) deve ser individualizada, dependente de outros factores de risco presentes e da preferência do doente. Na ausência de contra-indicações, um doente com AVC/AIT prévio (CHADS₂ =2) e FA deve ser medicado com ACO de forma a obter um INR entre 2.0 e 3.0 (**Classe I;A**) [23]. A mesma recomendação se aplica aos doentes sem história de patologia vascular cerebral mas com um score igual ou superior a 2, na ausência de contra-indicações (**Classe I;A**) [50].

V. TERAPÊUTICA

As estratégias para a prevenção do AVC cardioembólico em doentes com FA passam pela instituição de:

- 1. Estratégias farmacológicas e não farmacológicas que reduzam o risco de desenvolvimento de FA crónica ou paroxística em doentes sem essa arritmia.** Para cumprir este objectivo é necessário promover a prevenção primária da FA através da modificação dos factores de risco associados.
- 2. Estratégias terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas que permitam o controlo/ abolição da FA (terapêutica «upstream»).** Estas estratégias passam pela instituição de terapêutica com intuito de promover a ablação da FA, contribuindo significativamente para uma redução das taxas de embolia cerebral na população em geral [21].
- 3. Estratégias terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas que reduzam o risco tromboembólico em doentes com esta patologia (terapêutica «downstream»).**

1. Modificação dos factores de risco

A instituição de medidas de redução do risco de desenvolvimento de FA crónica ou paroxística em doentes sem esta arritmia passa inicialmente pelo controlo dos factores de risco modificáveis (HTA, DM, obesidade, consumo de álcool, terapêutica hormonal

substitutiva, hipertiroidismo) através de medidas não farmacológicas e/ou farmacológicas [22].

2. Terapêutica a montante («upstream»)

Apesar dos recentes avanços e novas abordagens promissoras, a ablação ou o controlo da FA recorrente apresenta-se como a melhor forma de prevenir os eventos tromboembólicos relacionados com FA [21].

2.1 Terapêutica farmacológica de controlo da frequência/ ritmo cardíaco

Uma terapêutica anti-arrítmica deve ser instituída em doentes com FA sintomática recorrente e persistente. A cardioversão farmacológica está indicada no caso de a FA ter uma duração inferior a um ano e não apresentar alterações de remodelação da AE. Os fármacos anti-arrítmicos a utilizar são: β -Bloqueantes, antagonistas dos canais de cálcio (ACC), amiodarona (se redução da contractilidade cardíaca), propafenona, flecanida ou ibutilde (se manutenção da contractilidade cardíaca) e os digitálicos [21].

Os β -Bloqueantes (atenolol e propranolol) e os ACC (diltiazem e verapamil) são os agentes de primeira-linha no controlo do ritmo auricular na FA, na ausência de contra-indicações. A digoxina pode ser instituída no episódio agudo, contudo não tem grande utilidade no controlo da ritmicidade ventricular em doentes activos, logo raramente é utilizado em monoterapia. Está indicada em doentes com ICC ou quando há disfunção ventricular. A amiodarona é recomendada quando o doente não tolera ou é resistente a outros agentes. Deve ser dada especial atenção à perfusão de amiodarona em doentes sem terapêutica anticoagulante prévia, dado o risco cardioembólico [43]. Existe evidência clínica de que a amiodarona apresenta

eficácia superior aos antiarrítmicos classe I na manutenção a longo-prazo do ritmo cardíaco em doentes com FA paroxística ou persistente refractária a outros fármacos [22].

Para doentes sintomáticos com FA, a terapêutica inicial passa pelo controlo da frequência cardíaca com β -bloqueantes e ACO, enquanto os objectivos a longo prazo passam pela conversão do ritmo cardíaco a sinusal [22]. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e o inibidores dos receptores da angiotensina II (ARA) podem melhorar a manutenção do ritmo sinusal, uma vez que são cardioprotectores, inibindo a remodelação cardíaca e prevenindo a disfunção endocárdica auricular. No entanto, num estudo retrospectivo, não houve evidência de benefício da administração destes fármacos em doentes com FA, excepto naqueles com mais de 75 anos. Estudos preliminares revelam que as estatinas, como a atorvastatina, permitem a redução da incidência da FA após cirurgia cardíaca e impedem a recorrência da FA após cardioversão eléctrica, particularmente em associação com β -bloqueantes [21].

Nos estudos realizados até a data, demonstrou-se, que a abordagem através do controlo da frequência ou do ritmo cardíaco apresenta índices de mortalidade semelhantes [22].

A cardioversão química é menos eficaz que a cardioversão eléctrica e apresenta elevado risco de aparecimento de outras arritmias mais severas [22].

2.2 Cardioversão eléctrica

A cardioversão eléctrica urgente está indicada sobretudo em doentes hemodinamicamente instáveis, com FA recente (menos de 24 horas de evolução). Se a duração da FA exceder as 48 horas, ou for desconhecida deve administrar-se heparina antes daquela abordagem [21].

2.3 Terapêutica invasiva ablativa da FA

Como já foi referido anteriormente o desenvolvimento da FA requer uma “trigger zone” (zona gatilho) e um substrato susceptível. Os objectivos da ablação da FA consistem na prevenção desta arritmia através da produção de lesões endo/pericárdicas, eliminação do factor iniciador da FA ou alteração do substrato arritmogénico. A estratégia ablativa mais frequentemente empregue envolve o isolamento das veias pulmonares através da criação de lesões circunferenciais em redor dos *ostia* das veias pulmonares esquerdas e direitas (Figura 22). Na prática estamos a isolar electricamente as veias pulmonares que são simultaneamente substrato e factor desencadeante da FA. A lesão circunferencial interrompe a enervação autonómica simpática e parassimpática, identificados como potenciais desencadeantes de FA (Figura 14) [23].

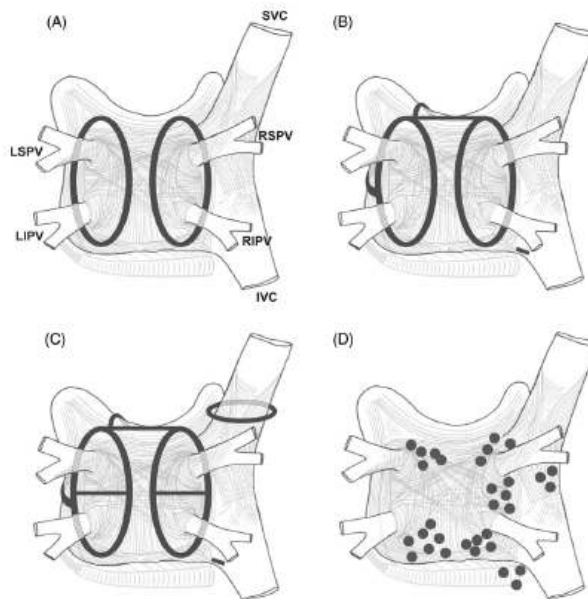


Figura 14- Esquema ilustrativo do conjunto de lesões aplicadas na ablação da FA.

O tratamento cirúrgico desta entidade está indicado principalmente para os casos de FA permanente ou quando associada a cardiopatias estruturais com indicação cirúrgica. Os objectivos principais do tratamento cirúrgico da FA permanente são: o alívio dos sintomas

propiciado pelo restabelecimento do ritmo sinusal, a ressincronização auriculoventricular, a manutenção da contractilidade auricular efectiva com conseqüente melhoria do desempenho hemodinâmico e a redução do risco de ocorrência de fenómenos tromboembólicos [51].

O procedimento cirúrgico capaz de atingir estes objectivos foi descrito como a técnica do labirinto - “MAZE”, apresentada por James L. Cox *et al.*, [52], em 1991. A operação de “Cox-Maze” consiste na realização de múltiplas incisões e suturas auriculares, com o intuito de bloquear os circuitos de macro-reentrada envolvidos com a síntese e a manutenção da FA, além de permitir que os impulsos eléctricos activem o miocárdio auricular de forma homogénea [52].

Após duas modificações técnicas, o autor desenvolveu a operação de “Cox-Maze” III [53], a qual vem sendo realizada desde 1992, apresentando resultados satisfatórios em termos de restabelecimento do ritmo sinusal, com índices de sucesso ao redor de 98%. Porém, apesar de sua alta eficácia, a sua utilização não foi amplamente difundida por causa da elevada complexidade técnica, exigindo uma circulação extracorpórea prolongada e com risco elevado de sangramento através das diversas incisões cirúrgicas no período pós-operatório.

Deste modo, apesar da operação de “Cox-Maze” III ser eficiente e segura (mortalidade operatória inferior a 1%), apresenta efeito absoluto reduzido sobre o total de doentes portadores de FA. Estes factos motivaram a busca por alternativas cirúrgicas com menor grau de complexidade para o tratamento da FA permanente, de forma a ampliar os benefícios da intervenção a um número maior de doentes [23].

A evolução da cirurgia da FA envolveu o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas menos invasivas, através da substituição das linhas de secção e sutura auriculares pela aplicação de fontes de energia no miocárdio auricular, com o intuito de criar lesões transmuralis, que bloqueiem os circuitos de macro-reentrada. As principais fontes de energia empregadas actualmente são: a criotermia, a radiofrequência, as microondas, o ultra-som e os raios laser.

Os sistemas disponíveis para ablação são constituídos por uma fonte de energia e um dispositivo para aplicação nos tecidos. Os dispositivos de aplicação permitem que as linhas de ablação sejam feitas no endocárdio ou no epicárdio auricular [23].

As linhas de ablação são feitas em sequência semelhante às incisões da técnica convencional de “Cox-Maze” III, porém deve ter-se em consideração o conceito de “lesões essenciais”, isto é, a realização apenas das lesões tidas como essenciais para se proceder ao bloqueio dos circuitos de macro-reentrada e reverter a FA. Na AE, as lesões essenciais envolvem o isolamento das veias pulmonares, isoladamente as esquerdas e as direitas ou em bloco, e o istmo da AE, isto é a conexão entre as veias pulmonares esquerdas e o anel da válvula mitral [23].

Os doentes submetidos a esta técnica (num universo de 8745) apresentaram as seguintes complicações: o tamponamento cardíaco (em cerca de 6% do doentes), a estenose da veia pulmonar (em 0,32% do doentes), lesão esofágica/fístula aurículo-esofágica (em menos de 25 % dos doentes) lesão do nervo frénico (entre 0% e 0,48% dos doentes), tromboembolismo (entre 0% e 7% dos doentes), embolia gasosa, arritmias pós-ablativas (entre 5% a 25% dos doentes), oclusão da artéria coronária, lesão vagal periesofágica e exposição a radiação durante a técnica ablativa [23].

As técnicas cirúrgicas menos invasivas são:

1 – Ablação por criotermia

A crioablação foi a primeira fonte de energia utilizada para a realização de lesões transmuralis no tratamento cirúrgico da FA. A operação denominada de “Mini-Maze”, também idealizada por James L. Cox, envolve a realização apenas das lesões essenciais na aurícula direita e esquerda e pode ser realizada através de linhas de secção e sutura auriculares associadas à utilização da criotermia [23]. A crioablação apresentou resultados satisfatórios em termos de

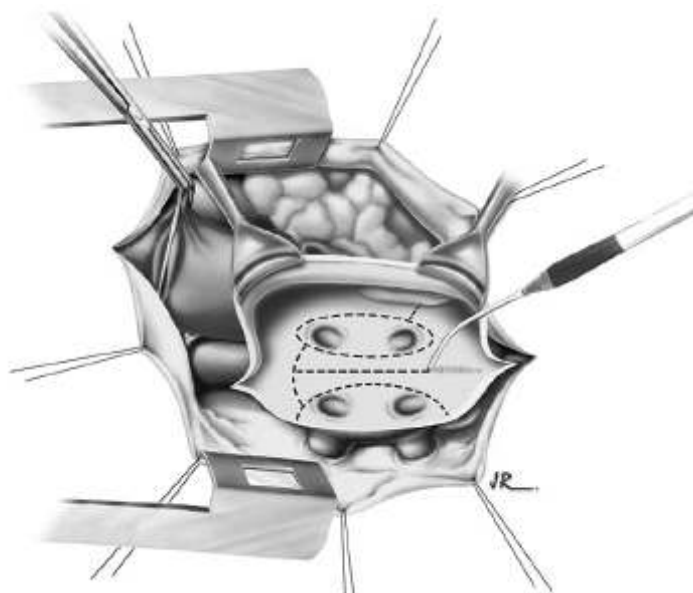
restabelecimento do ritmo sinusal, Sueda *et al.* [54] demonstraram um índice de sucesso de 78% com este método,

2 – Ablação por radiofrequência (ARF)

A radiofrequência é realizada através de um cateter percutâneo, introduzido na AE aplicando posteriormente energia térmica na superfície endocárdica com o objectivo de criar uma lesão transmural. A ARF não elimina a lesão estrutural, logo é normal encontrarmos actividade ectópica em locais que não foram sujeitos à terapêutica, possibilitando assim, a recorrência da FA [55]. Gillinov *et al.* consideraram a ablação por radiofrequência uma técnica eficaz para o tratamento da FA permanente, em doentes com cardiopatias associadas. Segundo esses autores, os índices de sucesso na reversão para o ritmo sinusal variam de 70% a 80% [56].

A **Figura 15** apresenta o dispositivo de ablação endocárdica unipolar por radiofrequência, sendo utilizado na AE.

Figura 15 - Dispositivo unipolar dotado de ponta irrigada com solução salina, usado para aplicação endocárdica da radiofrequência na AE, com o isolamento das veias pulmonares.



3 – Ablação por microondas

O uso das microondas para ablação da FA permanente apresenta índices de sucesso de cerca de 80% [17]. O método apresenta algumas vantagens: tempo reduzido para aplicação, maior

capacidade de criação de lesões teciduais transmuralis, risco reduzido de complicações tromboembólicas e facilidade para utilização através de técnicas minimamente invasivas (devido à alta flexibilidade dos dispositivos desenvolvidos para a sua aplicação) [57].

4 – Ablação por ultra-som

O uso do ultra-som como fonte de energia para criação de lesões transmuralis e ablação da FA é recente e as experiências iniciais estão mais voltadas para a sua aplicação através de cateteres percutâneos e para o tratamento da FA paroxística [58].

5 – Ablação por raio laser

A utilização do laser para tratamento da FA é recente, encontrando-se em fase de experimentação. Estudos preliminares apontam esta técnica como a fonte de energia alternativa para a realização do procedimento de “Coc-MAZE III”. [23]

De acordo com Garcia *et al.*, não há actualmente estudos metodologicamente relevantes que apresentem evidência científica do benefício destas técnicas na redução do risco tromboembólico numa dada população com FA [59].

Nos doentes submetidos à ablação, não há estudos conclusivos que demonstrem a redução da incidência de AVC de acordo com o CHADS₂ [23]

A qualidade de vida pós-ablação tem sido objecto de estudo, apontando para uma melhoria significativa da qualidade de vida nos doentes ao fim de 6 meses, em comparação com os doentes que mantêm a terapêutica anti-arrítmica [23].

Em resumo, duas décadas passaram desde que a terapêutica ablativa invasiva da FA foi realizada pela primeira vez. No entanto, é necessária a realização de mais ensaios clínicos prospectivos para que se possa definir adequadamente a segurança e eficácia destes procedimentos [23].

2.4 Recomendações da terapêutica «upstream»:

Estas são algumas das recomendações tendo por base o documento da Direcção Geral de Saúde, Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares acerca de “Recomendações sobre Terapêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular” de 2008. Estas baseiam-se, maioritariamente, nas mais recentes “Guidelines for the management of patients with Atrial Fibrillation” da AHA/ESC de 2006 (Consultar tabela 1 e 2 do anexo 1 para visualizar classificação da evidência para testes de diagnóstico e para intervenções terapêuticas assim como para averificação das definições dos níveis de recomendação).

❖ Terapêutica farmacológica do controlo da frequência e do ritmo da FA

Em geral, doentes em FA há mais de 48h, não devem ser submetidos a cardioversão (química ou eléctrica) até anticoagulação completa ou ausência de coágulo auricular demonstrável por ETE. Opções terapêuticas incluem β -bloqueantes, digoxina, diltiazem, magnésio ou uma combinação destes fármacos. Se a duração da FA é inferior a 48h, iniciar perfusão de amiodarona (300 mg durante 20-60 minutos) seguido de 900 mg durante 24 h (Tabelas 3 e 4 do anexo 2.) [60].

❖ Cardioversão eléctrica

As recomendações oficiais Classe I para a cardioversão eléctrica e para a tromboprolifaxia em doentes com FA submetidos à cardioversão eléctrica podem consultadas nas tabelas 5 e 6 do anexo 3.

❖ Terapêutica invasiva ablativa da FA

- As recomendações oficiais referem que esta abordagem constitui uma alternativa razoável à terapêutica farmacológica na prevenção da FA recorrente em doentes sintomáticos com pouca ou nenhuma dilatação da AE. (*Classe IIA;C*)

É importante sublinhar que esta terapêutica é alternativa e que não deve ser considerada de primeira linha. A existência de um trombo na AE/AAE contra-indica esta abordagem [23].

Calkins et al. apresentam um conjunto de indicações actuais, não oficiais, para a terapêutica ablativa cirúrgica:

- Doentes com FA sintomáticos submetidos a outros procedimentos cirúrgicos cardíacos;
- Em doentes assintomáticos, submetidos a cirurgia cardíaca nos quais a ablação pode ser realizada com mínimo risco;
- A ablação da FA isolada deve ser considerada em doentes com FA sintomáticos que preferem esta terapêutica, em indivíduos cuja terapêutica ablativa percutânea não foi eficaz ou que apresentem contra-indicações à sua execução [23].

3. Terapêutica a jusante («downstream»)

O fármaco ideal para a profilaxia a longo-prazo de eventos tromboembólicos em doente com FA tem que responder aos pré-requisitos seguintes:

- Mecanismo de acção rápido.
- Elevada biodisponibilidade oral
- Baixa ligação às proteínas plasmáticas.
- Pouca ou nenhuma interacção farmacológica.
- Alta eficácia.

- Grande janela de segurança.

Em doentes com FA e CHADS₂ maior ou igual a 2 está recomendada a terapêutica anticoagulante oral com varfarina. Em doentes que apresentem contra-indicações à terapêutica anti-coagulante ou que pontuam 0 ou 1 na classificação CHADS₂, os agentes antiagregantes plaquetares estão recomendados [26].

A oclusão percutânea do AAE deve ser ponderada em doentes de alto risco não tolerantes à terapêutica anti-coagulante com varfarina, ou em doentes com AVC recorrentes, apesar da anticoagulação. Contudo, não existe ainda evidência de benefício clínico [61].

3.1 Terapêutica antitrombótica

3.1.1 Antiagregantes plaquetares

Na prevenção primária de eventos tromboembólicos em doentes com FA, os antiagregantes plaquetares constituem uma abordagem eficaz na redução do risco tromboótico. Em doentes com baixo risco (score CHADS₂ <2), está indicado uma terapêutica com ácido acetil-salicílico (AAS), clopidogrel ou ticlopidina para a prevenção primária do AVC [21].

O AAS é um fármaco económico, disponível e relativamente seguro com algumas vantagens sobre a varfarina, apresentando menos interações com a dieta ou com outros fármacos, sem necessidade de monitorização constante. Uma meta-análise sugeriu que a terapêutica com AAS diminuía a incidência de eventos tromboembólicos em doentes com FA, verificando-se uma eficácia superior ao placebo. No entanto o efeito protector comparativamente com a terapêutica anticoagulante com varfarina com INR terapêutica demonstrou ser inferior. A varfarina confere uma diminuição do risco tromboembólico de 62 % enquanto o AAS confere uma diminuição de 22% [59].

Um derivado da tienopiridina, o clopidogrel inibe a agregação plaquetar por um mecanismo diferente do AAS. A combinação do clopidogrel com AAS demonstrou um benefício significativo nos doentes com cardiopatia isquémica. A estratégia de combinação destes dois fármacos demonstrou uma prevenção menos eficaz do AVC que a varfarina (ACTIVE-W). Actualmente está decorrer o estudo ACTIVE-A, com objectivo de avaliar se a associação do clopidogrel com o AAS apresenta eficácia superior à terapêutica isolada com AAS, em doentes com FA e com contra-indicação para a varfarina [59].

O estudo NASPEAF foi efectuado com o intuito de avaliar a eficácia antitrombótica e a segurança da combinação da antiagregação plaquetar (com triflusal 300mg 2id) com a anticoagulação moderada (INR 1.9-2,5) em doentes com FA. Os resultados sugeriram que a combinação destes dois fármacos diminuía o risco de eventos tromboembólicos em comparação com a monoterapia anticoagulante, apresentando risco hemorrágico semelhante [62].

3.1.2 Agentes anticoagulantes não selectivos

❖ *Antagonistas da Vitamina K (AVK)*

Apesar de serem utilizados na prática clínica há mais de 50 anos, só há uma década é que se demonstrou o benefício desta terapêutica anticoagulante na prevenção primária e secundária dos eventos tromboembólicos [21]. De acordo com as recomendações actuais para o tratamento da FA, os AVK como o acenocumarol ou a varfarina constituem a terapêutica farmacológica de preferência para a prevenção de eventos tromboembólicos [26].

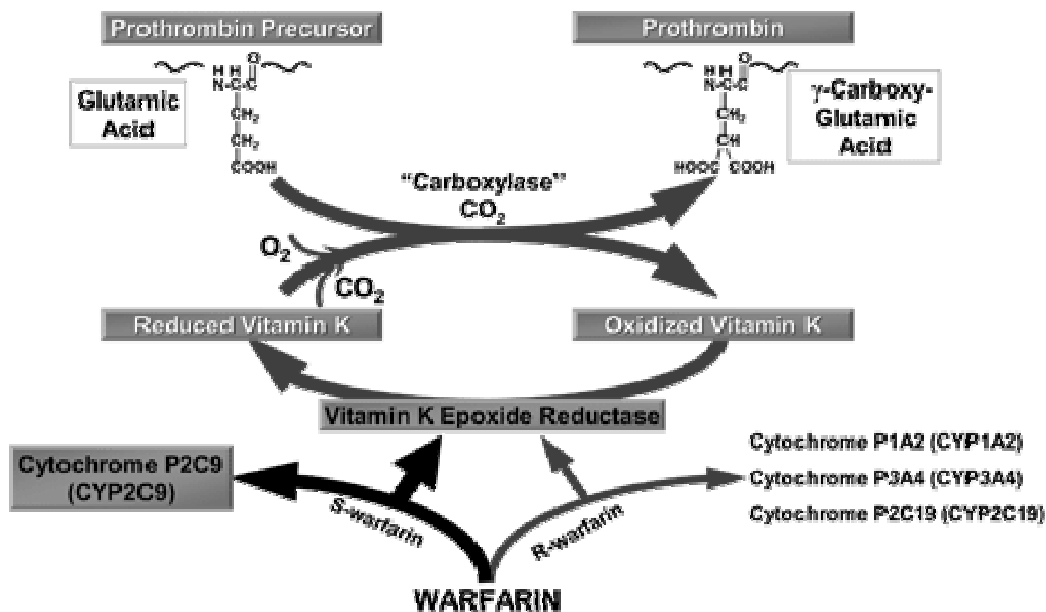


Figura 16- Esquema ilustrativo do mecanismo de acção da varfarina.

Os AVK exercem o seu efeito através da inibição do complexo epóxido reductase da vitamina K (VKORC-1). O complexo VKORC-1 reduz a vitamina K que serve como um factor essencial para a síntese de proteínas através da γ -carboxilação dos resíduos de glutamato da protrombina.(II), dos factores VII, IX, X e das proteínas anticoagulantes endógenas C e S (**Figura 16**). O bloqueio origina factores de coagulação incompletos que são biologicamente inactivos. A carboxilação das proteínas está acoplada à oxidação da vitamina K, logo a vitamina deve ser então reduzida para reactivá-la. Na prática, reduzem a concentração sanguínea dos factores inactivos II, VII, IX, e X por inibição da síntese destes factores [26].

Apesar da sua eficácia na prevenção dos eventos tromboembólicos, apenas 54-61% dos doentes com FA e elevado risco de desenvolver um AVC fazem esta terapêutica [57].

A varfarina é o representante farmacológico dos AVK, apresentando um início de acção 8 a 12 horas após administração. O efeito anticoagulante é atingido ao fim de dez dias e resulta

do equilíbrio entre a inibição parcial da síntese e a degradação inalterada dos 4 factores da coagulação dependentes da vitamina K (VII, IX, X e II) [63]. Farmacocineticamente apresenta uma biodisponibilidade de 100%, com ligação à albumina plasmática de 99% e uma grande inter-individualidade, dependente da idade, peso corporal e interações farmacológicas, apresentando assim uma curta janela terapêutica. A metabolização é feita no fígado através das isoenzimas do citocromo P450 [63].

Um estado pró-coagulante pode ser verificado numa fase inicial da terapêutica. Este facto resulta da semi-vida plasmática curta das proteínas C e S (anti-coagulantes) comparativamente com os factores da coagulação. A inibição da síntese destas duas proteínas leva a um decréscimo precoce da sua concentração plasmática, altura em que os factores de coagulação apresentam uma concentração plasmática normal, verificando-se assim um estado pró-coagulante [26].

Em termos de segurança verificou-se que a varfarina apresentava um risco de hemorragia intracerebral (HIC) de 0,3% ao ano com um INR terapêutico entre 2.0 e 3.0. Por ano teremos 1 a 2 eventos de HIC por cada 1000 doentes tratados com varfarina, fundamentando um eventual benefício desta terapêutica nos doentes com FA [59].

Apesar da eficácia comprovada na redução dos eventos tromboembólicos em doentes com FA, a classe médica resiste à instituição de uma terapêutica anticoagulante na prática clínica, particularmente nos doentes mais idosos. Uma desvalorização da redução do risco relativo tromboembólico resultante da terapêutica com ACO associado a uma sobrevalorização do risco absoluto de HIC sob esta mesma terapêutica constituem os principais factores condicionantes [64]. Quando a terapêutica é realmente instituída, a monitorização do INR constitui um outro desafio. Isto deve-se à estreita margem terapêutica da varfarina associado às inúmeras interações com a dieta e outros fármacos. Este aspecto, na medida em que obriga

a análises seriadas e frequentes ajustes de dose resulta também na sua sub-utilização [6]. Alguns estudos demonstraram que os doentes que realmente fazem a terapêutica, apenas mantinham INR terapêuticos (2.0-3.0) em metade do tempo em que faziam o anticoagulante. Verificaram ainda que dois terços dos doentes com FA que apresentaram um AVC isquémico sob varfarina, apresentavam um INR abaixo do recomendado [64].

Só após a estabilização clínica do doente, após o enfarte cerebral, é que se deve instituir a terapêutica anticoagulante com varfarina. O tempo exacto para iniciá-la após um AVC ainda não está determinado. Normalmente aguarda-se uma semana para dar início à terapêutica anticoagulante crónica com varfarina, uma vez que o risco de recorrência de um novo episódio isquémico é superior nas 2 a 4 semanas após um episódio inicial [61].

❖ *Heparina e heparinóides*

A heparina não fraccionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) são fármacos anticoagulantes. Actuam de forma inespecífica em vários factores da coagulação. A HNF tem uma actividade equipotente nos factores IIa e Xa mas também actua nos factores XIa, XIIa e XIIIa. As principais desvantagens da HNF são: a administração exclusivamente intravenosa, a dificuldade de controlo laboratorial, a activação da agregação plaquetar e uma trombocitopenia induzida pela heparina. Apesar de a HBPM ter uma semi-vida previsível, a sua administração subcutânea a longo prazo apresenta certos riscos, nomeadamente osteoporose, pelo que não se recomenda [21].

Uma vez, neste grupo de doentes, o risco de recorrência de um evento tromboembólico é elevado é fundamental a instituição de uma terapêutica anticoagulante precoce após o primeiro episódio. Adicionalmente, numa fase inicial da terapêutica com antagonistas da vitamina K verifica-se um estado pró-trombótico. Desde modo, até que o valor de INR atinja

os parâmetros desejados, recomenda-se a instituição de HBPM ou HNF. Sublinha-se, no entanto, que a utilização destes fármacos numa fase hiperaguda pós-AVC pode resultar em complicações hemorrágicas [65], pelo que devem ser manuseados com cautela e numa base individual.

3.1.3 Inibidores selectivos dos factores da coagulação

Abordagens mais recentes na prevenção primária e secundária do AVC em doentes com FA incluem inibidores específicos dos factores da coagulação que intervêm na iniciação ou propagação da cascata da coagulação (factores Xa, II) [21].

❖ *Inibidores do Factor Xa da cascata da coagulação*

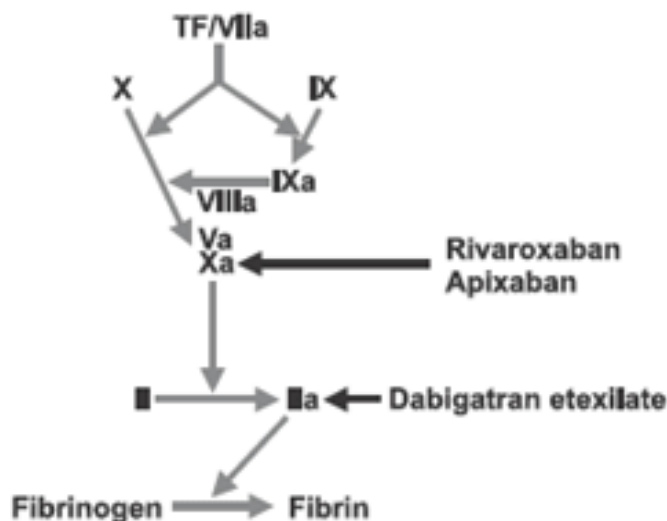
O factor Xa, sendo um factor convergente da via intrínseca e extrínseca da cascata da coagulação torna-se um alvo atractivo para o desenvolvimento de fármacos inibidores. A inibição directa ou indirecta, com ou sem mediação da AT-III, são as duas estratégias terapêuticas sob investigação. Os inibidores directos, sem mediação da antitrombina-III, têm uma elevada biodisponibilidade, uma semi-vida curta, um início de acção curto e apresentam administração oral. Os fármacos incluídos neste grupo são: o rivaroxaban, apixaban, razaxaban, otamixaban entre outros. Os inibidores indirectos têm uma baixa biodisponibilidade, uma semi-vida longa, uma acção prolongada e administração por via subcutânea. O grupo inclui: o idraparinux, o bionelato de idraparinux e o fondaparinux [21].

Apenas os fármacos experimentais e de aplicação clínica na prevenção de tromboembolismos em doentes com FA serão discutidos.

❖ **Inibidores directos do Factor Xa (acção curta)**

No momento actual, vários inibidores directos do factor Xa estão sob estudo em ensaios clínicos. Rivaroxaban e apixaban são os inibidores directos do factor Xa mais conhecidos (Figura 17) [26].

Actualmente, ambos fármacos (rivaroxaban e apixaban) estão sob avaliação em ensaios clínico fase III, ROCKET e ARISTOTLE respectivamente [26]. O apixaban é um inibidor altamente selectivo e reversível do factor Xa livre (Figura 18) com



actividade protrombinase e atinge o

Figura 17- Esquema ilustrativo dos locais de acção dos fármacos IDT.

pico plasmático às 3 horas. Apresenta uma semi-vida de 9 a 14 horas possibilitando uma dose diária, com metabolização hepática dependente do CYP3A4. Cerca de 25 % do composto tem eliminação renal sendo a restante biliar. Prolonga o INR e a APTT e a sua acção é dose-dependente [26].

Rivaroxaban é uma pequena molécula não peptídica com uma elevada biodisponibilidade oral e inibe directamente o factor Xa bem como o factor Xa livre (Figura 18). Apresenta ainda actividade protrombinase e reduz a formação de trombina [21]. É rapidamente absorvido atingindo a concentração plasmática máxima entre 2 a 4 horas após a administração. Apresenta uma semi-vida de 5 a 9 horas em doente jovens e de 12 horas em idosos. A eliminação é predominantemente renal (2/3) sendo o restante por via biliar. Os resultados preliminares dos ensaios em que estão envolvidos não estão ainda disponíveis [26].

❖ *Inibidores indirectos do Factor Xa (acção longa)*

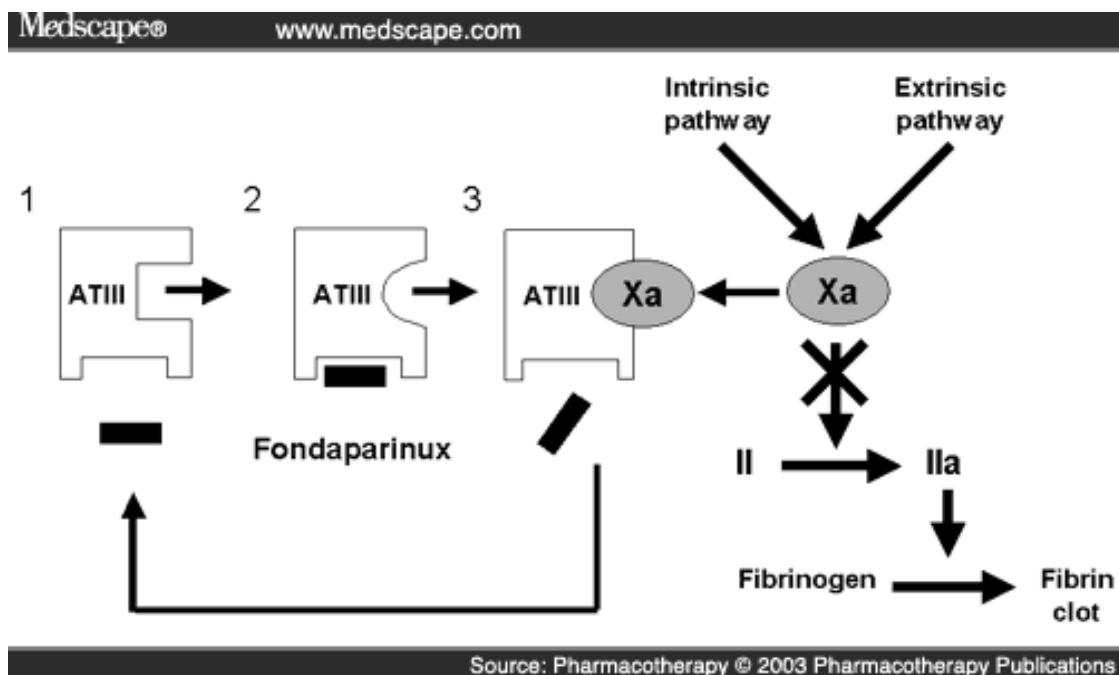


Figura 18- Esquema ilustrativo do mecanismo de acção do Fondaparinux.

Os inibidores indirectos do factor Xa bloqueiam exclusivamente esse factor (**Figura 18**). O fondaparinux é o fármaco mais conhecido e actua ligando-se à AT-III ou através da inactivação do factor Xa livre. Está disponível no mercado e foi aprovado para profilaxia pós-operatória da trombose venosa profunda e da tromboembolia pulmonar. Na Europa, já foi aprovado na angina instável e no enfarte sem supra ST na sequência dos resultados dos estudos OASIS-5 e OASIS-6. É administrado por via subcutânea, uma vez por dia. Apresenta uma semi-vida de 17 horas e é excretado inalterado na urina [26].

Um fármaco alternativo para coagulação intermédia poderá ser o idraparinux. Trata-se de um pentassacarídeo sintético que se liga à AT-III induzindo, assim, uma inactivação específica da protease procoagulante do factor X [21]. Não só difere estruturalmente do fondaparinux, como apresenta uma semi-vida de 80 horas, permitindo uma única administração semanal. Não apresenta toxicidade hepática. No estudo AMADEUS pretendeu-se comparar a eficácia e

segurança deste fármaco com os AVK na prevenção de eventos trombóticos em doentes com FA. No entanto, o estudo teve que ser interrompido precocemente devido às complicações hemorrágicas [26].

Face a este desfecho, numa tentativa de compensar o insucesso do idraparinux, foi desenvolvido recentemente o bionelato de idraparinux. Este fármaco tem como principal vantagem o facto de apresentar um antídoto, a avidina. O estudo BOREALIS teve início em Outubro de 2009 e pretende avaliar a eficácia e segurança daquele fármaco na prevenção da tromboembolia em doentes com FA [21].

❖ *Inibidores do factor IIa (trombina)*

A trombina tem três domínios diferentes, nos quais os seus fármacos inibidores podem actuar: o local activo ou catalítico e dois locais de ligação secundários, o ABE-1 (“anion binding exosite”) e o ABE-2 (exosite-2)(**Figura 19**). Os inibidores directos da trombina (IDT) actuam no local de ligação da fibrina à trombina (ABE-1) e /ou ao local activo catalítico. O ABE-2 está primariamente relacionado com a ligação dos glicosaminoglicanos/heparina à trombina. Os IDT têm vantagens em relação à heparina: não necessitam da AT-III como co-factor e assim, os trombos livres ou associados à trombina podem ser inactivados; não causam trombocitopenia pois não interagem com os factores plaquetares IV (FP-IV) e não têm ligação relevante às proteínas plasmáticas [26].

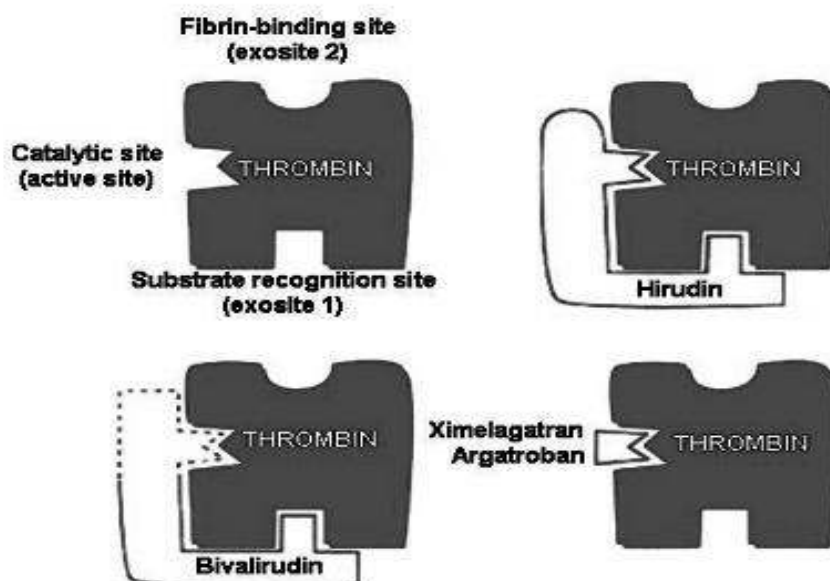


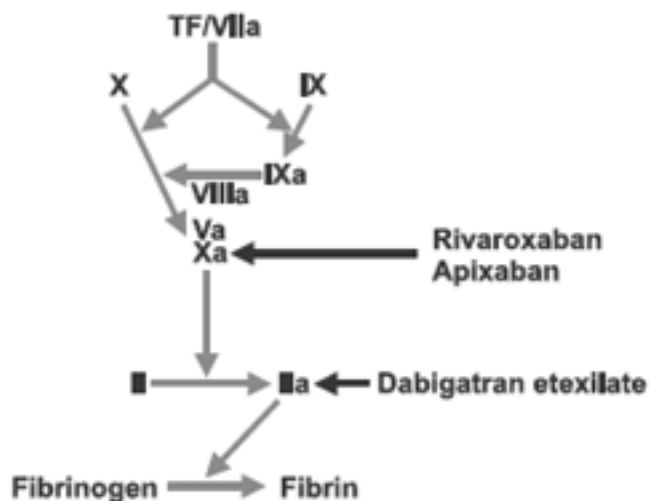
Figura 19- Esquema ilustrativo do mecanismo de acção dos inibidores do factor IIa (trombina).

Todos os IDT têm uma actividade anti-plaquetar através da inibição da capacidade de activação trombina-plaqueta. Apesar da já conhecida hirudina, novos fármacos parentais como o argatroban e bivalirudina estão disponíveis. Ao contrário da hirudina, a bivalirudina e argatroban não se ligam de forma irreversível ao ABE-1 da trombina, apresentando assim um perfil de segurança maior. A bivalirudina liga-se reversivelmente ao local catalítico activo da trombina e ao ABE-1. No entanto, o argatroban, o melagatran e o dabigatran ligam-se apenas ao local catalítico activo. Ambos os fármacos, bivalirudina e argatroban, não foram considerados no âmbito da tromboprolifaxia da FA, uma vez que apenas estão disponíveis para administração parentérica [26].

Apenas os fármacos que estão sob investigação actual, na prevenção da tromboembolia em doentes com FA serão discutidos.

O ximelagatran é um IDT que apresenta uma boa disponibilidade oral como principal vantagem. Este fármaco, ao contrário da varfarina, não requer monitorização dos parâmetros da coagulação [26].

Do ponto de vista farmacodinâmico e farmacocinético esteve próximo de ser o sucessor dos AVK. No entanto, os estudos realizados (SPORTIF III e V) demonstraram uma elevada toxicidade hepática pelo que a FDA não aprovou o



fármaco [26].

Figura 20- Esquema ilustrativo dos locais de acção dos fármacos IDT.

Mais promissores foram os resultados do

estudo RE-LY, que analisou um fármaco da mesma família, o dabigatran etexilato. É um pró-fármaco administrado por via oral que é rapidamente convertido na forma activa através da quebra de uma cadeia lateral hidrofóbica. O dabigatran é um inibidor directo e específico da trombina e não apresenta antídoto (**Figura 20**). Atinge o pico plasmático duas horas após administração. Tem uma semi-vida de 8 a 10 horas para toma única e de 12 a 14 horas para múltiplas tomas [26].

O estudo RE-LY randomizou 18.113 doentes de 44 países e os resultados foram apresentados em 2009. O estudo pretendia comparar a eficácia e segurança de duas doses de dabigatran etexilato (110 e 150 mg) com a varfarina na prevenção do AVC isquémico e da tromboembolia sistémica em doentes com FA não valvular. Os doentes incluídos neste estudo apresentavam fibrilhação auricular e um dos seguintes factores de risco para o desenvolvimento de AVC: História prévia de AVC /AIT; fracção de ejeção do VE inferior a

40%; insuficiência cardíaca sintomática classe II da NYHA; idade igual ou superior a 75 anos; idade igual ou superior a 65 associado a um ou mais dos seguintes factores: DM, HTA ou CAD. [66]. Os resultados do estudo demonstraram que o dabigatran etexilato na dose de 110 mg duas vezes/dia revelou uma eficácia não inferior à varfarina, resultando numa redução significativa (20%) no número de hemorragias maior. Na dose de 150 mg, administrada em duas tomas diárias, revelou uma eficácia superior [66].

O fármaco não apresentou qualquer toxicidade hepática, ao contrário do ximelagatran [66]. O estudo RE-LY excedeu todas as expectativas, pois demonstrou que o dabigatran proporciona uma maior protecção dos eventos tromboembólicos em doentes com FA associado a uma diminuição do risco hemorrágico. Acresce que não necessita de monitorização dos tempos de coagulação, contrariamente à varfarina [66]. Na apresentação dos resultados foi sugerido que o dabigatran etexilato (150 mg 2id) pode prevenir cerca de 3000 AVC por dia a nível mundial em comparação com uma terapêutica com varfarina sob monitorização apertada [66].

Face aos resultados verificados neste estudo aguardam-se para breve novas recomendações no âmbito da trombopprofilaxia da FA.

3.1.4 Monitorização da terapêutica anticoagulante

A determinação do INR é a melhor forma de monitorização dos AVK. Uma anticoagulação terapêutica em doentes com FA com elevado risco tromboembólico é alcançada através de um INR entre 2.0 e 3.0 [21].

O efeito anticoagulante da HNF é normalmente monitorizado pela determinação do tempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Uma anticoagulação terapêutica é alcançada quando verificada uma elevação da TTPa de 2 vezes o valor normal de referência [21].

O efeito anticoagulante da HBPM é monitorizado através da determinação da actividade do anti-factor Xa, o que não é habitualmente realizado na prática clínica. O efeito anticoagulante da HNF, HBPM e inibidores directos da trombina podem também ser monitorizados através do doseamento do tempo de coagulação induzido pela protrombinase (PiCT). O PiCT é o único método para medição do efeito dos inibidores da trombina [21]. A sua utilização pode vir a revelar-se útil dada a recente demonstração de eficácia clínica do dabigatran etexilato.

3.1.5 Antagonistas da terapêutica anticoagulante

Em situações de hemorragia decorrentes da terapêutica anticoagulante com HNF deve administrar-se sulfato de protamina. A protamina é um produto básico que se combina com a heparina como um par iónico formando um complexo sem actividade anticoagulante [21]. Por cada 100U/L de heparina deve-se injectar 1 mg intra-venoso de sulfato de protamina. O excesso de sulfato de protamina apresenta acção anticoagulante pelo que deve evitado [63]. As HBPM podem ser antagonizadas com o sulfato de protamina ou com complexos concentrados de protrombina [21].

O idraparinux pode ser inibido eficazmente com factor VIIa recombinante [21].

Actualmente não há antídotos disponíveis para o dabigatran. [21].

A varfarina pode ser antagonizada com:

1. Vitamina K

Em caso de HIC, a terapêutica anticoagulante deve ser imediatamente revertida. Apesar de altas doses de Vitamina K intravenosa (10-20mg) serem usualmente suficientes, demoram cerca de 12 a 24 horas a reverter o efeito anticoagulante da varfarina, para além de exigirem

uma função hepática normal. A mortalidade associada à HIC limita assim, a instituição monoterápica da vitamina K, recomendando-se uma terapêutica mais agressiva [61].

2. Plasma congelado fresco (FFP)

Nos EUA, por muitos anos o plasma congelado fresco era considerado o inibidor do estado anticoagulante resultante da terapêutica com varfarina. Cerca de 10-15 cc/kg FFP eram suficientes. O timing é muito mais importante que a dose a administrar para obter melhores resultados. A principal desvantagem consiste na necessidade de descongelamento e verificação de compatibilidade. A normalização do INR, após a administração do plasma congelado fresco pode demorar até 30 horas [61].

3. Concentrados do complexo da protrombina (PCC)

Concentrados do complexo da protrombina contêm factores da coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) os quais se apresentam deficitários num doente tratado com varfarina. Assim, o PCC numa dose de 25 a 59 U/kg é recomendado em hemorragias potencialmente fatais resultando numa diminuição do INR de 3,8 para 1,3 imediatamente após a sua administração. A administração de vitamina K deve acompanhar sempre a administração do PCC. Na Europa é considerado o agente de primeira linha para reversão imediata da terapêutica anticoagulante com varfarina [61]. O anexo 4 (tabela 7 e 8) apresenta o protocolo da Unidade de AVC dos Hospitais da Universidade de Coimbra na abordagem a alterações da coagulação e hemorragias em doentes sob anticoagulação oral.

3.1.6 Interrupção da anticoagulação para intervenções diagnósticas ou terapêuticas.

Em doentes com FA e sem próteses valvulares, a anticoagulação pode ser interrompida por um período máximo de uma semana para intervenções cirúrgicas ou diagnósticas com risco hemorrágico, sem necessidade de instituição de tratamento suplementar com heparina [19].

Em doentes de maior risco, especialmente os que têm história prévia de AVC/AIT ou embolismo sistémico, ou quando se prevê a necessidade de interrupção de anticoagulação oral por períodos mais prolongados pode ser administrada heparina não fraccionada ou de baixo peso molecular, por via endovenosa ou subcutânea [19].

Na generalidade dos doentes com FA e prótese valvular mecânica, nos quais é necessário interromper a anticoagulação oral, esta deve ser substituída por heparina não fraccionada ou de baixo peso molecular [19].

3.2 Terapêutica ablativa do AAE

A eficácia da terapêutica ACO na prevenção do AVC em doentes com FA está claramente estabelecida [67]. No entanto, a ACO crónica com varfarina apresenta problemas de segurança e os doentes apresentam, muitas vezes, renitência à adesão terapêutica. Como já referido anteriormente, apenas metade dos doentes a fazer varfarina apresentam terapêutica ACO com INR adequado. Adicionalmente, aproximadamente 14 a 40% dos indivíduos com elevado risco tromboembólico têm contra-indicação para a terapêutica ACO, pelo que a terapêutica invasiva tem que ser considerada [67;68].

O AAE é local de origem de 91 % dos trombos embólicos nos doentes com FA. Assim, a oclusão percutânea do AAE constitui uma terapêutica alternativa, nomeadamente em doentes

de alto risco intolerantes à terapêutica anti-coagulante com varfarina ou naqueles com AVC recorrente, apesar da anticoagulação [61].

Na maior parte dos doentes o AAE é uma discreta estrutura anatómica que pode ser relativamente simples de excluir da circulação sistémica através de excisão, ligação, sutura, clampagem, ou dispositivos implantáveis [68]

A oclusão do AAE é frequentemente realizada aquando da cirurgia da doença da válvula mitral de etiologia reumática. O objectivo é o de minimizar o risco futuro de tromboembolismo dada a frequente associação com a FA de causa valvular [68].

A oclusão pode ser realizada por três vias diferentes: toracotomia, toracoscopia ou percutânea [67].

Actualmente, há três dispositivos percutâneos específicos para a oclusão percutânea do AAE:

1. O dispositivo de Oclusão Percutânea do AAE (PLAATO)
2. O dispositivo WATCHMAN LAA.
3. O dispositivo de oclusão septal de Amplatzer

1. Oclusão Percutânea do AAE

O dispositivo PLAATO foi o primeiro a ser desenvolvido especificamente para oclusão do AAE. O dispositivo consiste numa “cage” auto-expansível de nitinol coberta por uma membrana oclusiva de politetrafluroetileno. A membrana oclui o óstium do AAE, mas permite a incorporação de tecido no dispositivo [67].

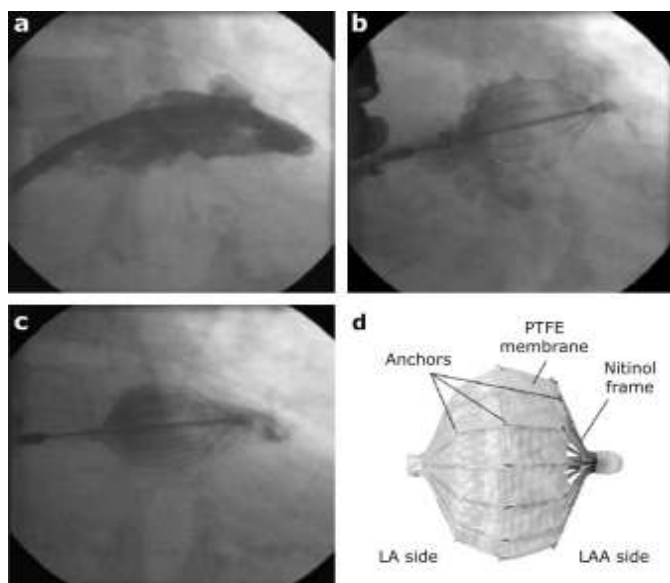


Figura 21- Angiograma realizado durante o procedimento PLAATO. (a), Angiograma do AAE antes da implatação do dispositivo. A oclusão do AAE pode ser avaliada através da injeção de contraste proximal (b) e distal (c) pós colocação do dispositivo. (d) Dispositivo PLAATO. LA- AE; PTFE- polytetrafluoroethylene [67].

A colocação é feita por via transeptal ou venosa, guiada por ecografia transesofágica e fluroscopia, até o local específico onde é colocado o dispositivo no AAE (**Figura 21**). Através da injeção de contraste, podemos verificar se o dispositivo foi colocado adequadamente. Inicialmente os doentes devem fazer uma terapêutica antiagregante com clopidogrel e AAS [68]. Estudos preliminares revelaram que o procedimento PLAATO é exequível, apresentando uma taxa de sucesso de 97.3% em 108 doentes com FA não valvular com elevado risco de AVC e com contra-indicação para a ACO. Verificou-se ainda que o procedimento apresentava taxas de sucesso a rondar os 98% ao fim dos primeiros 6 meses, não se verificando eventos trombóticos ou outras complicações num intervalo de 6 meses pós-procedimento. O estudo demonstrou uma redução do risco relativo de ocorrência de evento isquémico cerebrovascular em 65% quando o procedimento PLAATO é realizado. Num outro estudo com um “follow-up” mais prolongado (cerca de 14,7 meses) demonstrou-se uma redução do risco tromboembólico em 61 % [67].

2. O dispositivo WATCHMAN LAA

Um outro dispositivo percutâneo de oclusão do AAE é o WATCHMAN. Este dispositivo é colocado no AAE através de uma abordagem transeptal distalmente ao ostium do AAE. O objectivo deste procedimento é realizar a oclusão do fluxo sanguíneo para o AAE e prevenir a migração de um trombo com origem no AAE para a circulação sistémica/cerebral. O implante tem uma membrana de polietileno de 160- μ m, na face proximal da “gaiola” (*cage*) de nitinol, incorporado com um conjunto de fixadores a meio perímetro (**Figura 22**). No “follow-up” é vital a verificação

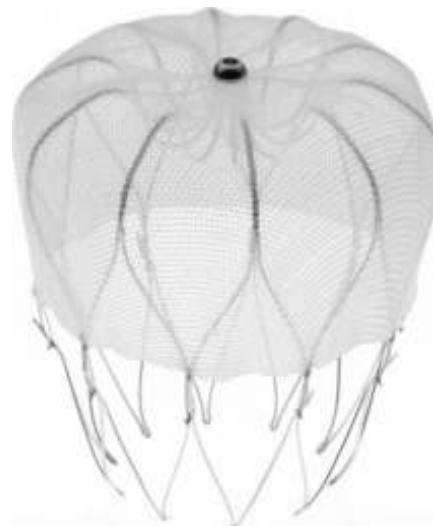


Figura 22-Dispositivo WATCHMAN [61].

da estabilidade do dispositivo assim como excluir a existência de trombo através de ETE, antes da interrupção da terapêutica ACO. Aproximadamente 91,7% dos indivíduos com varfarina podem interrompê-la ao fim de 6 meses. O tamponamento cardíaco e embolização do dispositivo são as complicações mais frequentes. Dados preliminares sugerem que o WATCHMAN é um procedimento viável e seguro [67]. O estudo PROTECT AF, um ensaio clínico prospectivo randomizado incluiu 800 doentes. O seu objectivo foi o de demonstrar a segurança e eficácia do dispositivo WATCHMAN na prevenção de eventos tromboembólicos em doentes com FA, comparativamente à terapêutica ACO com varfarina. Os resultados foram apresentados na *American College of Cardiology Scientific Sessions* em 2009. Este estudo demonstrou que nos doentes com AF candidatos à terapêutica ACO com varfarina a oclusão do AAE através do dispositivo WATCHMAN está associado a uma redução do risco de AVC hemorrágico e não foi inferior à varfarina na prevenção de eventos trombóticos cerebrovasculares. Salienta-se ainda que 87% dos doentes que realizaram o procedimento em

questão abandonaram a terapêutica ACO ao fim de 45 dias. No entanto, há que ter em mente que o estudo tinha uma amostra relativamente pequena [69]. Como já referido anteriormente, esta técnica tem indicação em doentes com FA com elevado risco tromboembólico e com evidente contra-indicação à terapêutica ACO [67].

3. Oclusão do AAE com o dispositivo Amplatzer

A oclusão do AAE pode ser realizada através do dispositivo septal de Amplatzer (**Figura 23**), uma técnica relativamente semelhante à técnica realizada no encerramento de septos auriculares anormais. Os resultados a curto-prazo, em 15 doentes submetidos a esta técnica, foram favoráveis [67].

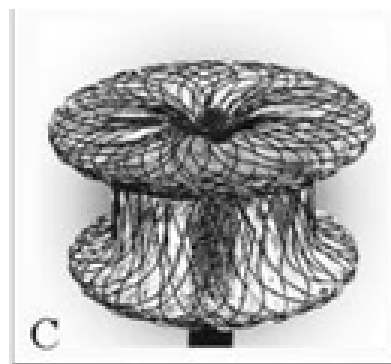


Figura 23- Dispositivo Amplatzer.

❖ Desvantagens da oclusão do AAE

Apesar da vantagem da visualização do AAE na abordagem cirúrgica, a oclusão é, na maioria das vezes, incompleta. O estudo LAAOS demonstrou, através de ETE, uma oclusão incompleta em 55% dos doentes submetidos a tratamento através de sutura e em 28% dos sujeitos a oclusão através de agramos [67].

É importante ter em mente o papel modelador do AAE na tensão arterial através do péptido natriurético auricular (ANP). A diminuição da libertação do ANP pode levar a retenção hídrica em doentes com excisão de ambos os apêndices auriculares. Não se verificou retenção hídrica em oclusões isoladas do AAE [67].

De acordo com o estudo LAOOS a obtenção de uma oclusão completa do AAE é um verdadeiro desafio, com taxas de sucessos muito dependentes da experiência do cirurgião ou dos dispositivos utilizados. O estudo refere, ainda, que é necessário um ensaio clínico

randomizado com uma amostra maior para determinar a eficácia desta técnica na prevenção do tromboembolismo [70].

3.3 Prevenção de tromboembolismo: Recomendações para a terapêutica «downstream»

3.3.1 Recomendações para terapêutica médica (tabela 7 do anexo 5)

As recomendações seguintes apresentam Classe I de evidência:

- 1) A terapêutica antitrombótica para prevenir o tromboembolismo é recomendada a todos os doentes com FA, excepto aqueles com FA isolada ou com contra-indicações.

(Classe I;A)

Constituem contra-indicações ou condições nas quais são exigidas precauções:

- Hemorragia activa
- Impossibilidade de monitorização e controlo terapêutico (INR)
- Neoplasias
- HTA grave
- Gravidez
- Úlcera Péptica activa
- Trombocitopenia (< 50 000 plaquetas U/l) ou disfunção plaquetária
- AVC hemorrágico ou hemorragia major recente.
- Demência ou défice cognitivo grave (sem apoio)
- Alcoolismo
- Quedas frequentes (> 3 /ano)

- Cirurgia ou procedimento invasivo electivo (suspensão 4-5 dias antes)
 - Uso crónico de AINE's
- 2) A selecção dos fármacos antitrombóticos deve basear-se nos riscos absolutos de AVC e hemorragia e nos riscos e benefícios relativos para o doente individual. *(Classe I;A)*
 - 3) Nos doentes com alto risco tromboembólico, sem próteses valvulares mecânicas, é recomendado AVK em dose ajustada, mantendo um INR alvo entre 2,0 e 3,0, a não ser que haja contra-indicações. *(Classe I;A)*
 - 4) Nos doentes com mais de um factor de risco moderado (idade igual ou superior a 75 anos, HTA, DM, insuficiência cardíaca, reduzida função sistólica ventricular esquerda, está indicado um AVK dose-ajustada. *(Classe I;A)*
 - 5) O INR deve ser determinado semanalmente durante o início da terapêutica e mensalmente quando a anti-coagulação estiver estável. *(Classe I;A)*
 - 6) Como alternativa aos AVK, nos doentes de baixo risco ou nos doentes com contra-indicações para anticoagulação oral é recomendada aspirina, na dose diária de 81-325 mg, nos indivíduos de baixo risco tromboembólico ou com contra-indicações à anticoagulação oral. *(Classe I;A)*

As seguintes recomendações enquadram-se na Classe IIa (procedimento razoável de aplicar porque o benefício é superior ao risco):

- 1) Na prevenção primária é razoável usar-se aspirina ou anticoagulante oral, nos doentes com FA com apenas um factor de risco bem validado (idade superior a 75 anos, especialmente sexo feminino, HTA, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular direita, DM) segundo a avaliação do risco hemorrágico, segurança na manutenção da anticoagulação crónica e preferências do doente. (*Classe IIa; A*)
- 2) Os doentes com FA e mais do que um factor de risco menos validado (idade entre 65-74 anos, sexo feminino, doença coronária) podem fazer AVK ou AAS, segundo a avaliação do risco hemorrágico, segurança na manutenção da anticoagulação crónica e preferência do doente. (*Classe IIa; B*)
- 3) A decisão terapêutica pode ser tomada independentemente do tipo de Classificação da FA. (*Classe IIa; B*)
- 4) É razoável reavaliar a necessidade de anticoagulação a intervalos regulares. (*Classe IIa; C*)

As seguintes recomendações enquadram-se na Classe IIb (procedimento que pode ser considerado de aplicar porque o risco não é superior ao benefício):

1. Os doentes com idade superior ou igual a 75 anos e risco hemorrágico elevado, sem contra-indicações absolutas para anticoagulação oral ou outros doentes incapazes de tolerar com segurança a terapêutica, um INR alvo de 2,0 pode ser considerado entre 1,6 a 2,5. (*Classe IIb; C*)
2. Em doentes com FA isolada e com baixo risco tromboembólico sem tratamento, a eficácia da AAS para prevenção primária de AVC e embolia sistémica, em relação ao risco hemorrágico ainda não está esclarecida. (*Classe IIb; C*)
3. Não é recomendada a anticoagulação oral a longo prazo de doentes com idade inferior a 60 anos com FA isolada e sem factores de risco. (*Classe III; C*).

3.3.2 Recomendações para a prevenção do tromboembolismo em situações específicas de doentes com FA.

❖ Portadores de próteses valvulares mecânicas

A intensidade da anticoagulação oral deve basear-se no tipo de prótese, com um INR de pelo menos 2,5. (*Classe I; B*)

❖ Cardioversão

Nos doentes que vão ser submetidos a cardioversão por FA com 48 ou mais horas de evolução, deve ser instituída anticoagulação oral pelo menos 3 semanas antes e até 4 semanas após a cardioversão (*Classe I; B*)

Naqueles com instabilidade hemodinâmica, com necessidade de cardioversão urgente, deve ser administrada heparina em bólus, a menos que contra-indicada, de modo a prolongar em 1,5 a 2 vezes o TTPa. (*Classe I; C*)

❖ FA pós-operatória

O tratamento com β -bloqueantes orais está recomendado, na ausência de contra-indicações. (*Classe I;A*) É razoável administrar medicação antitrombótica em doentes que desenvolvem FA pós-operatória, tal como recomendado para os doentes não cirúrgicos. (*Classe IIa; B*)

❖ Enfarte Agudo do Miocárdio

É recomendado a administração de HNF, quer por infusão endovenosa contínua, quer por injeção subcutânea intermitente, na dose suficiente de forma a prolongar o TTPa para menos

de 1,5 a 2 vezes o valor controlo de referência, a menos que existam contra-indicações para anticoagulação. (*Classe I; C*)

❖ **Hipertiroidismo**

É recomendada a anticoagulação oral (INR entre 2,0 a 3,0) em doentes com FA em tireotoxicose. Uma vez normalizada a função tiroideia, as recomendações para a prevenção antitrombótica são as mesmas que para os doentes sem hipertiroidismo. (*Classe I; C*)

❖ **Gravidez**

É recomendada a prevenção contra o tromboembolismo, para todas as doentes com FA durante a gravidez (excepto os com FA isolada e /ou baixo risco tromboembólico). A terapêutica deve ser escolhida de acordo com a fase da gravidez. (*Classe I;C*) A administração de heparina pode ser considerada no primeiro trimestre e no último mês de gravidez para doentes com FA com factores de risco tromboembólicos. (*Classe II;B*) A ACO pode estar indicada no segundo trimestre em doentes com elevado risco embólico. (*Classe II;C*)

❖ **Miocardiopatia hipertrófica**

Anticoagulação oral (INR entre 2,0 e 3,0) é recomendada nos doentes com miocardiopatia hipertrófica que desenvolvem FA. (*Classe I; B*)

3.3.3 Recomendações para terapêutica tromboprolática invasiva

- Actualmente não há recomendações oficiais para o uso de técnicas de carácter invasivo [61].

- A oclusão percutânea do AAE está indicada doentes de alto risco não tolerantes à terapêutica anti-coagulante com varfarina, ou em doentes com AVC recorrentes, apesar da anticoagulação

3.4 Perspectivas Futuras

O tratamento dos doentes com FA constitui um desafio uma vez que a existência de duas abordagens terapêuticas, uma «upstream» e outra «downstream» combinadas com diferentes factores de risco, dificulta a decisão terapêutica.

Uma terapêutica «upstream» seria a estratégia ideal, pois ao reverter a FA, obter-se-ia a cura desta arritmia. No entanto, esta abordagem, medicamentosa, cirúrgica ou percutânea ainda não demonstrou índices de eficácia que permitam considerá-la isoladamente. Ainda assim, as diversas técnicas (por via percutânea) que têm vindo a ser desenvolvidas, permitem afirmar, com alguma segurança, que o futuro se apresenta promissor neste domínio.

Face à carência de abordagens «upstream» eficazes, a investigação médica tem-se dedicado, predominantemente, às terapêuticas «downstream».

Uma nova vaga de estratégias terapêuticas está em desenvolvimento. Entre estas destacam-se o inibidor directo da trombina dabigatran, administrado em duas tomas diárias por via oral (acima referido e que já demonstrou eficácia clínica com menos efeitos secundários) e os inibidores directos do factor Xa como o rivaroxaban (em estudo). Outras abordagens não farmacológicas, como a oclusão por via percutânea do AAE ou a sua excisão cirúrgica, apresentam-se como alternativas igualmente promissoras mas ainda sem evidência clínica de benefício significativo.

Algumas questões relativas ao dabigatran permanecem não respondidas. Por um lado, este fármaco não foi devidamente estudado em população idosa com múltiplos factores de risco vascular pelo que, provavelmente, os resultados do RE-LY não podem ser generalizados para esta população. Acresce que os resultados do estudo BAFTA sugerem que a varfarina é altamente eficaz neste sub-grupo de doentes. Por outro lado, o seu custo é desproporcionadamente mais elevado que as terapêuticas anticoagulantes já disponíveis. Assim, uma vez aprovado, será provavelmente necessário definir os sub-grupos de doentes passíveis de ser tratados com este fármaco. Deste modo, podemos especular que doentes com resistência genética à varfarina ou polimedicados (com múltiplos fármacos metabolizados pelo citocromo p450) apresentam-se como potenciais candidatos a receber esta terapêutica. Segundo Connolly, o autor principal do estudo RE-LY, o dabigatran etexilato será, a longo prazo, a terapêutica ACO de primeira linha em doentes com FA

As perspectivas futuras não podem excluir diversas abordagens cirúrgicas que têm vindo a ser testadas mas que carecem ainda de evidência clínica. O tratamento cirúrgico ideal deve apresentar as seguintes características: envolver apenas a realização das lesões auriculares essenciais, fazer uso de alguma das fontes de energia actualmente disponíveis para criação das lesões transmuralis, poder ser aplicado tanto no endocárdio quanto no epicárdio auricular, poder ser realizado sem a utilização de circulação extracorpórea e através de técnicas minimamente invasivas. O procedimento deverá ser efectivo para o tratamento das diversas formas clínicas de apresentação da FA e do flutter auricular [30]. Desta forma, a indicação para o tratamento cirúrgico da FA poderá vir a ser feita mais precocemente, envolvendo inclusive os casos de FA isolada, isto é, não associada a cardiopatias estruturais, podendo atender a um maior número de doentes portadores desta arritmia refractária ao tratamento médico.

CONCLUSÃO

A FA é a arritmia cardíaca mais comum, constituindo uma causa importante, potencialmente modificável, de AVC.

O AVC tromboembólico constitui a complicação mais grave da FA, particularmente em doentes com outros factores de risco cardiovascular. A FA é um importante factor de risco independente para o AVC tromboembólico (risco anual de 3 a 8 %).

O AVC é a principal causa de morte e incapacidade em Portugal. São justificadas, por isso, todas as medidas que actuam a montante do evento vascular, nas quais se inclui a prevenção do tromboembolismo associado à FA.

O diagnóstico deste tipo de arritmia deve ser realizado o mais precocemente possível com o intuito de instituir uma prevenção primária ou secundária dos eventos tromboembólicos que a ela estão associados. Assim, todo o enfoque deve ser colocado na detecção precoce da FA, designadamente através de estratégias coordenadas de rastreio.

Uma vez efectuado o diagnóstico de FA, as medidas a instituir baseiam-se em dois pressupostos: o controlo/ abolição desta arritmia (terapêutica «upstream») e a prevenção dos eventos tromboembólicos («downstream»).

Antes de se instituir uma terapêutica é importante estratificar o risco de ocorrência de um AVC, num indivíduo com FA. O score CHADS₂ é um método validado de estratificação desse risco em doentes com este tipo de arritmia. De acordo com a pontuação CHADS₂ (1 ponto para os quatro primeiros factores e 2 pontos para antecedente de AVC/AIT), o doente é classificado como de baixo (score < 2), moderado (1-2) ou elevado risco (> 3).

Segundo as recomendações internacionais, os indivíduos com risco elevado de eventos tromboembólicos, devem fazer terapêutica ACO com varfarina (por forma a obter um INR entre 2.0 e 3.0) o que permite uma redução do risco absoluto de 62%. Os indivíduos com risco moderado, podem fazer terapêutica com ACO ou AAS (81-325mg lid) ao passo que os de baixo risco devem realizar uma terapêutica antiagregante com AAS.

Apesar da evidência clínica, apenas 54 a 61% dos doentes com FA que apresentam elevado risco tromboembólico recebem terapêutica anticoagulante. Assim, todas as medidas que promovam a sua adequada utilização devem ser incentivadas, particularmente ao nível dos cuidados primários.

Os resultados do estudo RE-LY recentemente publicados, demonstraram que o inibidor directo da trombina dabigatran, quando comparado com o varfarina, apresenta uma eficácia não inferior na dose de 110 mg duas vezes/dia e resulta numa redução significativa no número de hemorragias major. Na dose de 150 mg, administrada em duas tomas diárias, revelou uma eficácia superior. Apesar do seu elevado preço, tem a vantagem de não exigir uma monitorização laboratorial apertada. Apresenta-se, desta forma, como uma terapêutica altamente promissora, estando, no entanto, por definir os sub-grupos nos quais se constituiu como terapêutica de primeira linha.

Diversas abordagens cirúrgicas e percutâneas têm sido desenvolvidas no passado recente. O objectivo, dependendo da técnica, é o de promover a ablação da FA ou a prevenção do cardioembolismo a ela associado. Apesar de promissoras, não existe, até ao momento, evidência clínica robusta de benefício deste tipo de intervenção.

BIBLIOGRAFIA

1. **Yusuf et al., (2001).** Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104(22); (pp. 2746-2753).
2. **Yusuf et al., (2001).** Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part II: Variations in Cardiovascular Disease by Specific Ethnic Groups and Geographic Regions and Prevention Strategies. *Circulation* 2001; 104; (pp. 2855-2864).
3. **Shen et al., (2008).** Racial/Ethnic Differences in Ischemic Stroke Rates and the Efficacy of Warfarin Among Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2008; 39; (pp. 2736-2743).
4. **Fauci et al., (2008).** *Harrison Medicina Interna - 17ª edição.* McGraw-Hill.
5. **Klausener & Lewandowski (2002).** Infrequent causes of stroke. *Emergency Clinics of North America* 2002; 20(3);14; (pp. 657-70).
6. **Sacoo et al., (2006).** Guidelines for Prevention of stroke in patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2006; 37; (pp. 577-617).
7. **Gresham & Stason (1998).** Rehabilitation of the Stroke Survivor. *In H. J. M.*
8. **Ten leading disability groups. (2006).** *Highlights on health, Portugal 2004* Retrieved 8-12-2007, from http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/CHHPOR/burden/20041123_27.
9. **Correia et al., (2004).** Prospective Community-Based Study in Northern Portugal Incidence and Case Fatality in Rural and Urban Populations. *Stroke* 2004; Sep; 35(9): (pp. 2048-2053).
10. **Rodrigues et al., (2002).** Stroke in Europe: where is Portugal? Pop-basis 2000 study. *Cerebrovascular Diseases* 13.
11. **Becker et al., (2009).** Stroke, Ischemic: Differential Diagnoses & Workup. In Emedicine.com.
12. **Bamford (2000).** The role of the clinical examination in the subclassification of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10 Suppl 4: (pp.2-4).

13. **Adams et al., (1993).** Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; January; 24 (1); (pp. 35–41).
14. **Becker et al., (2009).** Stroke, Ischemic. In Emedicine.com.
15. **Stam (2005).** Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *The New England Journal of Medicine* 2005; April; 352 (17): (pp. 1791–1798).
16. **Rosenthal et al., (2009).** Atrial Fibrillation. In Emedicine.com.
17. **Hu & Sun (2008).** Epidemiology, risk factors for stroke, and management of atrial fibrillation in China. *J Am Coll Cardiol.* 2008; Sep 2; 52(10): (pp. 865-868).
18. **Lopes et al., (2008).** Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26 (3): (pp.167-174).
19. **Ferreira et al., (2009).** Terapêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular. Publicação da Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares.
20. **Tayal et al., (2008).** Prospective comparative trial of endovaginal sonographic bimanual examination versus traditional digital bimanual examination in nonpregnant women with lower abdominal pain with regard to body mass index classification. *J Ultrasound Med.* 2008 Aug; 27(8): (pp. 1171-1177).
21. **Finsterer & Stöllberger (2008).** Strategies for primary and secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neth J Med.* 2008 Sep; 66(8): (pp.327-333).
22. **Fuster et al., (2006).** ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 15; 48(4) : (pp. 854-906).
23. **Calkins et al., (2007).** HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up. *Europace* 2007; 9; (pp. 335 – 379).
24. **Ascensão (2006).** Fibrilhação auricular e prevenção do tromboembolismo. Estudo numa população de utentes de Centros de Saúde. *Rev Port Clin Geral* 2006; 22; (pp. 13-24).
25. **Stramba-Badiale (2008).** Atrial fibrillation subtypes, risk of stroke, and antithrombotic therapy. *European Heart Journal* 2008; 29; (pp. 840 – 842).

26. **Hammwöhner et al., (2008).** Will warfarin soon be passé? New approaches to stroke prevention in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Jul; 52(1): (pp. 18-27). Review.
27. **Wolf et al., (1991).** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22; (pp. 983-988).
28. **Sousa (2007).** Aspectos epidemiológicos do acidente vascular cerebral na Cova da Beira – importância dos dados regionais para o planeamento de saúde. *Tese de Doutoramento em Medicina.*
29. **Hoffbrand et al., (2006).** Essential hematology; edition: 5.
30. **Hoffman & Monroe. (2001).** A Cell-based Model of Hemostasis. In *Thromb Haemost;* 85 (pp. 958-965).
31. **Hopper (2005).** The Modern Coagulation Cascade and Coagulation Abnormalities Associated with Sepsis. In *50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC.*
32. **Franco (2001).** Fisiologia da anticoagulação, coagulação e fibrinólise. In *Medicina, Ribeirão Preto, 34* (pp. 229-237).
33. **Monroe & Hoffman (2006).** What Does It Take to Make the Perfect Clot? In *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology;* 26 (pp. 41-48).
34. **Kumar et al., (2005).** *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease;* 7th Edition.
35. **März et al., (2000).** The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. In *Zeitschrift für Kardiologie;* 89 (7) (pp. 575-586).
36. **Martinelli I et al., (2006).** Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. In *Haematologica.* 2006 Jun;91(6) (pp. 844-847).
37. **Cho et al., (2005).** Significance of susceptibility vessel sign on T2*-weighted gradient echo imaging for identification of stroke subtypes. *Stroke* 2005 Nov;36(11):(pp.2379-2383).
38. **Kirchhof et al., (2003).** Differentiation of White, Mixed, and Red Thrombi: Value of CT in Estimation of the Prognosis of Thrombolysis—Phantom Study1. *Radiology* 2003.

39. **Leithäuser & Park (2009)**. Cardioembolic stroke in atrial fibrillation—rationale for preventive closure of the left atrial appendage. *Korean Circ J*. 2009 Nov; 39(11):(pp. 443-458).
40. **Nakagami et al., (1998)**. Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *American Heart Journal* 136 (3): (pp. 528–532).
41. **Schneck et al., (2008)**. Cardioembolic Stroke, 2008. In Emedicine.com.
42. **Haft & Teichholz (2008)**. Echocardiographic and clinical risk factors for atrial fibrillation in hypertensive patients with ischemic stroke. *Am J Cardiol*. 2008 Nov 15;102 (10): (pp. 1348-1351).
43. **Wallmann et al., (2007)**. Frequent Atrial Premature Beats Predict Paroxysmal Atrial Fibrillation in Stroke Patients: An Opportunity for a New Diagnostic Strategy. *Stroke* 2007;38; (pp. 2292-2294).
44. **Liao et al., (2007)**. Noninvasive Cardiac Monitoring for Detecting Paroxysmal Atrial Fibrillation or Flutter After Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Stroke* 2007;38; (pp. 2935-2940).
45. **Bruijn et al., (2006)**. Transesophageal Echocardiography Is Superior to Transthoracic Echocardiography in Management of Patients of Any Age With Transient Ischemic Attack or Stroke. *Stroke* 2006;37; (pp. 2531-2534).
46. **Knebel et al., (2009)**. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovascular Ultrasound* 2009, 7:15.
47. **Jabaudon et al., (2004)**. Usefulness of Ambulatory 7-Day ECG Monitoring for the Detection of Atrial Fibrillation and Flutter after Acute Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2004;35; (pp.1647-1651).
48. **Beri & Punnam (2008)**. Anticoagulation in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation—a Balance of Risks and Benefits. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22; (pp. 419 – 425).
49. **Lip (2008)**. Risk factors and stroke risk stratification for atrial fibrillation: limitations and new possibilities. *Am Heart J*. 2008 Jul; 156(1): (pp. 1-3).
50. **Ringleb et al., (2008)**. Recomendações para o Tratamento do AVC Isquémico e do Acidente Isquémico Transitório 2008. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. In *ESO.org*.
51. **Deneke et al., (2002)**. Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease: a randomized, prospective trial. *Eur Heart J*. 2002; 23(7): (pp.558-566).

52. Cox *et al.*, (1991). The surgical treatment of atrial fibrillation III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 101(4): (pp.569-583).
53. Cox *et al.*, (1995). Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation II. Surgical technique of the maze III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110 (2): (pp.485-495).
54. Sueda *et al.*, (1997). Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63(4): (pp.1070-1075).
55. Stollberger *et al.*, (2008). Prevention of embolic stroke by catheter ablation of atrial fibrillation. *European Journal of Neurology* 2008, 15: (pp.1419-1420).
56. Gillinov *et al.*, (2002). Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(6): (2210-2217).
57. Kress (2003). Radiofrequency and microwave ablation for atrial fibrillation. In: Franco KL, Verrier ED, editors. *Advanced therapy in cardiac surgery. 2nd ed.* 2003.
58. Wang *et al.*, (2003). Ultrasound ablation of pulmonary veins for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Zhejiang Univ Sci.* 2003;4(6):(pp.745-748).
59. Garcia *et al.*, (2008). Reducing the Risk for Stroke in Patients Who Have Atrial Fibrillation. *Cardiol Clin.* 2008; 26 (pp.267–275).
60. **Manual de suporte avançado de vida.** Direcção de serviços de formação. Fevereiro de 2006.
61. Marmagkiolis *et al.*, (2008). Approach to and management of the acute stroke patient with atrial fibrillation: a literature review. *J Hosp Med.* 2008 Jul; 3(4) :(pp.326-332).
62. Gómez *et al.*, (2004). Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19; 44(8): (pp.1557-1566).
63. Katzung, Bertram G. (2009). *Basic and Clinical Pharmacology.* MCGRAW-HILL EDUCATION - EUROPE, 2009.
64. Jackson *et al.*, (2008). Antithrombotic drug development for atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, July 25-27, 2005. *Am Heart J* 2008; 155 :(pp.829-840).
65. Audebert *et al.*, (2008). Initiation of Oral Anticoagulation after Acute Ischaemic Stroke or Transient Ischaemic Attack: Timing and Complications of Overlapping Heparin or Conventional Treatment. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 26: (pp.171 – 177).
66. Connolly *et al.*, (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17; 361(12): (pp.1139-1151).

67. **Onalan et al., (2007).** Left Atrial Appendage Exclusion for Stroke Prevention in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Stroke* 2007;38; (pp.624-630).
68. **Lerakis et al., (2008).** Transcatheter Occlusion Devices for the Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2008; 48: (pp.33-36).
69. **Holmes et al., (2009).** Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation (PROSPECT AF): A randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009.
70. **Healey et al., (2005).** Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): Results of a Randomized Controlled Pilot Study of Left Atrial Appendage Occlusion during Coronary Bypass Surgery in Patients at Risk for Stroke. *American Heart Journal*. 2005. Aug; 150(2): (pp.288-293).
71. **The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee.** Recomendações para o tratamento do AVC isquémico e do Acidente Isquémico Transitório. 2008.
72. **Protocolo de Abordagem a alterações da coagulação e hemorragias em doentes a fazer anticoagulação oral.** Unidade de acidente vascular cerebral dos Hospitais da Universidade de Coimbra, 2010.

ANEXOS

ANEXO 1

Tabela 1: Classificação da evidência para testes de diagnóstico e para intervenções terapêuticas [71]		
	Esquema de classificação da evidência para um teste de diagnóstico	Esquema de classificação da evidência para uma intervenção terapêutica
Classe I	Estudo prospectivo num espectro alargado de pessoas com a situação suspeita, utilizando uma norma padrão para definição de caso, no qual o teste é aplicado numa avaliação em ocultação, e permitindo a avaliação com testes apropriados de precisão diagnóstica.	Ensaio clínico controlado, aleatorizado, prospectivo com poder adequado com avaliação em ocultação do resultado numa população representativa ou uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados prospectivos com poder adequado com avaliação em ocultação do resultado em populações representativas. Requerem-se os seguintes pontos: a. ocultação da aleatorização b. objectivo(s) primário(s) claramente definido(s) c. critérios de exclusão/inclusão claramente definidos d. contagem adequada dos

		<p>abandonos e dos cruzamentos com números suficientemente baixos, de forma a ter um potencial mínimo de viéses</p> <p>e. as características basais relevantes são apresentadas e são substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou existe um ajustamento estatisticamente apropriado para as diferenças</p>
Classe II	<p>Estudo prospetivo num espectro reduzido de pessoas com a situação suspeita ou estudo retrospectivo bem desenhado num espectro alargado de pessoas com uma situação estabelecida (por norma padrão) comparado com um espectro alargado de controlos, no qual o teste é aplicado numa avaliação em ocultação e permitindo a avaliação com testes apropriados de precisão diagnóstica</p>	<p>Estudo de coorte prospetivo com grupos emparelhados numa população representativa com avaliação em ocultação do resultado que satisfaça os pontos a-e acima indicados ou um ensaio controlado, aleatorizado numa população representativa que não satisfaça um dos critérios a-e</p>
Classe III	<p>Evidência proveniente de um estudo retrospectivo onde quer as pessoas com a situação estabelecida ou os controlos tem um espectro reduzido e no qual o teste é aplicado numa</p>	<p>Todos os outros ensaios controlados (incluindo controlos com história natural bem definida ou doentes servindo como os próprios controlos) numa população</p>

	avaliação em ocultação	representativa, onde a avaliação do resultado é independente do tratamento do doente.
Classe IV	Evidência de estudos não controlados, séries de casos, descrição de casos ou opinião de peritos	Evidência de estudos não controlados, séries de casos, descrição de casos ou opinião de peritos

Tabela 2: Definições para os níveis de recomendação [71]	
Nível A	Estabelecido como útil/preditivo ou não útil/preditivo para um teste diagnóstico ou estabelecido como eficaz, ineficaz ou perigoso para uma intervenção terapêutica; requer pelo menos um estudo de Classe I convincente ou pelo menos dois estudos Classe II consistentes e convincentes
Nível B	Estabelecido como útil/preditivo ou não útil/preditivo para um teste diagnóstico ou estabelecido como eficaz, ineficaz ou perigoso para uma intervenção terapêutica; requer pelo menos um estudo de Classe II convincente ou evidência de classe III inequívoca
Nível C	Estabelecido como útil/preditivo ou não útil/preditivo para um teste diagnóstico ou estabelecido como eficaz, ineficaz ou perigoso para uma intervenção terapêutica, requer pelo menos dois estudos de Classe III .

ANEXO 2

Tabela 3- Recomendações, Classe I e IIa para a cardioversão química em doentes com FA até 7 dias de evolução [22].	
Drug (with proven efficacy)/route of administration	Recommendation and level of Evidence
Dofetilide (Oral)	I; A
Flecainide (Oral or intravenous)	I; A
Ibutilide (Intravenous)	I; A
Propafenone Oral or Intravenous	I; A
Amiodarone Oral or intravenous	IIa; A

Tabela 4- Recomendações, Classe I e IIa para a cardioversão química em doentes com FA superior a 7 dias de evolução [22].	
Drug (with proven efficacy)/route of administration	Recommendation and level of Evidence
Dofetilide (Oral)	I; A
Amiodarone (Oral or intravenous)	IIa; A
Ibutilide (Intravenous)	IIa; A

ANEXO 3

Tabela 5- Recomendações oficiais para a cardioversão eléctrica em doentes com FA [22].	
Class I	<ol style="list-style-type: none">1. When a rapid ventricular response does not respond promptly to pharmacological measures for patients with AF with ongoing myocardial ischemia, symptomatic hypotension, angina, or HF, immediate R-wave synchronized direct-current cardioversion is recommended. (<i>Level of Evidence: C</i>)2. Immediate direct-current cardioversion is recommended for patients with AF involving preexcitation when very rapid tachycardia or hemodynamic instability occurs. (<i>Level of Evidence: B</i>)3. Cardioversion is recommended in patients without hemodynamic instability when symptoms of AF are unacceptable to the patient. In case of early relapse of AF after cardioversion, repeated direct-current cardioversion attempts may be made

	<p>following administration of antiarrhythmic medication. (<i>Level of Evidence: C</i>)</p>
<p>Class IIa</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Direct-current cardioversion can be useful to restore sinus rhythm as part of a long-term management strategy for patients with AF. (<i>Level of Evidence: B</i>) 2. Patient preference is a reasonable consideration in the selection of infrequently repeated cardioversions for the management of symptomatic or recurrent AF. (<i>Level of Evidence: C</i>)

Tabela 6- Recomendações oficiais Classe I para a tromboprofilaxia em doentes com FA submetidos à cardioversão eléctrica [22].

	<p>1. For patients with AF of 48-h duration or longer, or when the duration of AF is unknown, anticoagulation (INR 2.0 to 3.0) is recommended for at least 3 wk prior to and 4 wk after cardioversion, regardless of the method (electrical or pharmacological) used to restore sinus rhythm. (<i>Level of Evidence: B</i>)</p> <p>2. For patients with AF of more than 48-h duration requiring immediate cardioversion because of hemodynamic instability, heparin</p>
<p>Classe I</p>	

	<p>should be administered concurrently (unless contraindicated) by an initial intravenous bolus injection followed by a continuous infusion in a dose adjusted to prolong the activated partial thromboplastin time to 1.5 to 2 times the reference control value. Thereafter, oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0) should be provided for at least 4 wk, as for patients undergoing elective cardioversion. Limited data support subcutaneous administration of low-molecular-weight heparin in this indication. (<i>Level of Evidence: C</i>)</p> <p>3. For patients with AF of less than 48-h duration associated with hemodynamic instability (angina pectoris, MI, shock, or pulmonary edema), cardioversion should be performed immediately without delay for prior initiation of anticoagulation. (<i>Level of Evidence: C</i>)</p>
--	--

ANEXO 4

**Protocolo de Abordagem a alterações da coagulação e hemorragias
em doentes a fazer anticoagulação oral**

UAVC dos HUC, 2010

Tabela 7-Assintomático/hemorragia clinicamente não significativa [72].		
INR	Procedimento	
3.0-6.0 (INR Alvo: 2.5)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reduzir ou suspender Varfarina ➤ Recomeçar quando INR<5.0 	
4.0-6.0 (INR Alvo: 3.5)		
6.0-8.0	Suspender Varfarina	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Considerar 1mg Vit K1 p.o. se risco aumentado sangramento ➤ Considerar 2-4mg de Vit K1 p.o. se redução de INR necessária para procedimento minimamente invasivo ➤ Recomeçar quando INR<5.0
>8.0		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Administrar 1-2mg Vit K1 p.o. ➤ Repetir INR 12h depois ➤ Recomeçar quando INR<5.0

Tabela 8- Hemorragia potencialmente fatal (inclui todas as hemorragias intra-cranianas) [72].		
<i>INR</i>	<i>Procedimento</i>	
1.4 - 3.9	⇒ Suspender Varfarina ⇒ Administrar 10mg Vit K1, i.v., perfusão em 15min	Administrar CPC 25UI/Kg, i.v., perfusão a 2.5-7.5mg/min
4.0 - 6.0		Administrar CPC 35UI/Kg i.v., perfusão a 2.5-7.5mg/min
>6.0		Administrar CPC 50UI/Kg i.v., perfusão a 2.5-7.5mg/min

ANEXO 5

Tabela 7- Recomendações oficiais para a terapêutica antitrombótica em doentes com FA [22].	
Classe I	<ol style="list-style-type: none">1. A terapêutica antitrombótica para prevenir o tromboembolismo é recomendada a todos os doentes com FA, excepto aqueles com FA isolada ou com contra-indicações. <i>(Nível de evidência A)</i>2. A selecção dos fármacos antitrombóticos deve basear-se nos riscos absolutos de AVC e hemorragia e nos riscos e benefícios relativos para o doente individual. <i>(Nível de evidência A)</i>3. Nos doentes com alto risco tromboembólico, sem próteses valvulares mecânicas, é recomendado AVK em dose ajustada, mantendo um INR alvo entre 2,0 e 3,0, a não ser que haja contra-indicações. <i>(Nível de evidência A)</i>4. Nos doentes com mais de um factor de risco moderado (idade igual ou superior a 75 anos, HTA, DM, insuficiência cardíaca, reduzida função

	<p>sistólica ventricular esquerda, está indicado um AVK dose-ajustada. (Nível de evidência A)</p> <p>5. O INR deve ser determinado semanalmente durante o início da terapêutica e mensalmente quando a anti-coagulação estiver estável. (Nível de evidência A)</p> <p>6. Como alternativa aos AVK, nos doentes de baixo risco ou nos doentes com contra-indicações para anticoagulação oral é recomendada aspirina, na dose diária de 81-325 mg, nos indivíduos de baixo risco tromboembólico ou com contra-indicações à anticoagulação oral. (Nível de evidência A)</p>
<p>Classe IIa</p>	<p>1. Na prevenção primária é razoável usar-se aspirina ou anticoagulante oral, nos doentes com FA com apenas um factor de risco bem validado (idade superior a 75 anos, especialmente sexo feminino, HTA, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular direita, DM) segundo a avaliação do risco hemorrágico,</p>

	<p>segurança na manutenção da anticoagulação crónica e preferências do paciente. (Nível de evidência A)</p> <p>2. Os doentes com FA e mais do que um factor de risco menos validado (idade entre 65-74 anos, sexo feminino, doença coronária) podem fazer AVK ou AAS, segundo a avaliação do risco hemorrágico, segurança na manutenção da anticoagulação crónica e preferência do paciente. (Nível de evidência B)</p> <p>3. A decisão terapêutica pode ser tomada independentemente do tipo de Classificação da FA. (Nível de evidência B)</p> <p>4. É razoável reavaliar a necessidade de anticoagulação a intervalos regulares. (Nível de evidência C)</p>
	<p>5. Os doentes com idade superior ou igual a 75 anos e risco hemorrágico elevado, sem contra-indicações absolutas para anticoagulação oral ou outros doentes incapazes de tolerar com segurança a terapêutica, um INR alvo de 2,0 pode ser considerado entre 1,6 a 2,5. (Nível de evidência C)</p>

<p>Classe IIb</p>	<p>6. Em doentes com FA isolada e com baixo risco tromboembólico sem tratamento, a eficácia da AAS para prevenção primária de AVC e embolia sistémica, em relação ao risco hemorrágico ainda não está esclarecida. (Nível de evidência C)</p> <p>7. Não é recomendada a anticoagulação oral a longo prazo de doentes com idade inferior a 60 anos com FA isolada e sem factores de risco. (Nível de evidência C)</p>
--------------------------	--

A Short History of Medicine

2000 B.C. - "Here, eat this root."

1000 B.C. - "That root is heathen, say this prayer."

1850 A.D. - "That prayer is superstition, drink this potion."

1940 A.D. - "That potion is snake oil, swallow this pill."

1985 A.D. - "That pill is ineffective, take this antibiotic."

2000 A.D. - "That antibiotic is artificial. Here, eat this root."

(Author Unknown)