

# **Estratégias Terapêuticas Antitrombóticas na Fibrilhação Auricular e Doença Cerebrovascular Isquémica**

*Antithrombotic Treatment Strategies in  
Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke*

Sebastian Köhler<sup>a</sup>  
João Sargento Freitas<sup>b</sup>  
Luís Cunha<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Estudante do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

Sebastian Köhler  
Quinta da Bela Vista, It-4 cx-174  
Praia da Luz  
8600-184 Luz (Lagos)  
Portugal

[s.koehler.md@gmail.com](mailto:s.koehler.md@gmail.com)

Escrito segundo as Normas da Revista Portuguesa de Cardiologia

Contagem de palavras: 4.706

## **Índice**

Resumo .....	2
Abstract.....	3
Lista de Abreviaturas.....	4
Introdução.....	5
Métodos .....	8
Resultados.....	10
Discussão.....	15
Conclusões.....	20
Agradecimentos.....	21
Bibliografia.....	22
Anexos.....	26

## **Resumo**

*Introdução e objetivos:* A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia mais frequente e é a principal causa de doença cerebrovascular isquêmica (DCVI). A anticoagulação oral é o tratamento preconizado para doentes de alto risco cardioembólico, mas as limitações inerentes ao uso de antagonistas da vitamina K condicionam a sua prescrição adequada. Neste trabalho pretendemos avaliar o perfil epidemiológico das DCVI agudas, o estado diagnóstico e terapêutico da FA e o resultado funcional da DCVI numa população hospitalar.

*Métodos:* Avaliámos prospectivamente 458 casos consecutivos de DCVI admitidos na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais e enfermaria cerebrovascular de um hospital central. Para cada caso identificámos a síndrome clínica, etiologia, gravidade e resultado funcional. Nos casos de cardioembolia registámos a causa subjacente, altura de diagnóstico de FA quando presente, tratamento anticoagulante prévio, perfil de coagulação à entrada e anticoagulação à alta. Comparámos gravidade, resultado funcional e mortalidade entre as etiologias e procurámos associações com variáveis demográficas.

*Resultados:* A cardioembolia é a principal causa de DCVI (33,4% dos eventos), sendo a FA responsável por 91,5% dos casos. Em 71,2% dos casos o diagnóstico de FA antecedeu a DCVI; 34,5% destes doentes recebiam terapêutica anticoagulante. Encontrámos diferenças significativas na gravidade, resultado funcional e mortalidade entre as várias etiologias, sendo a cardioembólica a mais grave. Detectámos maior prevalência da cardioembolia nos idosos e no sexo feminino.

*Conclusões:* Apesar da FA ser adequadamente diagnosticada, observámos uma subutilização preocupante da terapêutica anticoagulante, colocando os portadores da arritmia em risco de sofrerem DCVI cardioembólica com elevada gravidade e mortalidade.

**Palavras-Chave:** Fibrilhação auricular, doença cerebrovascular isquêmica, cardioembolia, anticoagulação, prevenção primária, prevenção secundária.

## **Abstract**

*Introduction and objectives:* Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and the leading cause of ischemic stroke. Oral anticoagulation therapy (OAT) is the recommended treatment for patients with high cardioembolic risk, but underlying restrictions to the use of vitamin K antagonists limit their appropriate prescription. The purpose of our study was to assess the epidemiologic profile of acute ischemic stroke, diagnostic and therapeutic state of AF and functional outcome of stroke in a hospital-based population.

*Methods:* We prospectively analyzed 458 consecutive cases of acute ischemic cerebrovascular disease that were admitted to the Stroke Unit and cerebrovascular ward of a central hospital. For each case we identified clinical syndrome, etiology, severity and functional outcome. In case of cardioembolism we registered the underlying cause, occasion of AF diagnosis if present, previous OAT, coagulation profile at admission and OAT at discharge. We compared severity, functional outcome and mortality between different etiologies and looked for associations with demographic variables.

*Results:* Cardioembolism is the leading cause of stroke (33.4% of all events), with AF being responsible for 91.5% of those cases. In 71.2% diagnosis of AF preceded stroke; 34.5% of those patients were receiving OAT. We found significant differences in severity, functional outcome and mortality between etiologies, being cardioembolism the most serious one. We detected higher prevalence of cardioembolism in the elderly and in women.

*Conclusions:* Despite being adequately diagnosed, we found a preoccupying underprescription of OAT in AF, putting patients with the arrhythmia in risk of suffering potentially severe and lethal cardioembolic strokes.

**Keywords:** Atrial fibrillation, ischemic stroke, cardioembolism, anticoagulation therapy, primary prevention, secondary prevention.

## **Lista de Abreviaturas**

AIQ: amplitude interquartis

AIT: acidente isquémico transitório

AVC: acidente vascular cerebral

CHUC-HUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra

DCVI: doença cerebrovascular isquémica

DP: desvio-padrão

FA: fibrilhação auricular

INR: *International Normalized Ratio*

mRS: Escala de Rankin Modificada

NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*

OCSP: *Oxfordshire Community Stroke Project*

SCPO: síndrome da circulação posterior

SLCA: síndrome lacunar da circulação anterior

SPCA: síndrome parcial da circulação anterior

STCA: síndrome total da circulação anterior

TOAST: *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

UAVC: Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais

## Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) constitui a segunda causa de mortalidade a nível mundial, provocando anualmente mais de 5 milhões de mortes<sup>1</sup>. Em Portugal, a mortalidade associada ao AVC tem vindo a diminuir nas últimas décadas mas continua a ser considerável. Com uma incidência acima dos 200 casos por 100.000 habitantes, a doença cerebrovascular é a principal causa de mortalidade e morbidade neste país, condicionando entre 20.000 e 25.000 internamentos hospitalares por ano<sup>2-4</sup>.

A maioria dos AVC é de origem isquémica, constituindo cerca de 75% a 85% de todas as doenças cerebrovasculares<sup>4-6</sup>. Clinicamente, manifestam-se por um défice neurológico focal de início súbito e duração superior a 24 horas e que corresponde à distribuição da artéria cerebral comprometida. Por vezes ocorre a recanalização espontânea do vaso ocluído, sendo que não se verifica lesão estrutural e os sintomas neurológicos persistem por um tempo inferior a 24 horas. Nestes casos convencionou-se a denominação de acidente isquémico transitório (AIT) que constitui um importante factor de risco para a recorrência do evento isquémico.<sup>7</sup>

A determinação da causa subjacente ao AVC isquémico tem implicações no prognóstico e na escolha da terapêutica adequada. No ensaio *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*<sup>8</sup> foi proposta uma classificação etiológica para AVC isquémicos baseada nos sinais neurológicos e nos dados fornecidos pelos exames auxiliares de diagnóstico (*Tabela 1*). Estudos prévios indicam o AVC cardioembólico como responsável por 14 a 30% dos enfartes cerebrais<sup>9</sup>. Clinicamente, doentes que se apresentam com alterações do nível de consciência, gravidade máxima dos sintomas *ab initio*, ocorrência do quadro após uma manobra de Valsalva, regressão rápida dos défices e atingimento de territórios vasculares distintos simultânea ou sequencialmente fazem suspeitar de causa cardioembólica<sup>9,10</sup>.

Os êmbolos cardíacos podem surgir através de mecanismos diversos, nomeadamente a formação de trombos nas cavidades cardíacas esquerdas ou em superfícies valvulares anormais ou a passagem de um êmbolo da circulação venosa<sup>9</sup>. As causas mais comuns de car-

dioembolia são a fibrilhação auricular (FA), valvulopatias (especialmente a estenose mitral), próteses valvulares, endocardite, enfarte agudo do miocárdio recente, miocardiopatia dilatada, *foramen ovale* patente e aneurismas do septo interauricular<sup>10</sup>.

A FA é, a nível global, a arritmia cardíaca mais frequente<sup>10,11</sup>. Na população

em geral apresenta uma prevalência de 1-2% que aumenta com a idade, chegando aos 9% nos indivíduos com mais de 80 anos<sup>12,13</sup>. A FA aumenta em média cinco vezes o risco de ocorrência de enfarte cerebral, constituindo a principal causa de AVC cardioembólico<sup>5,11,12,14</sup>. Para além disso, a FA coexiste frequentemente com outras patologias vasculares, nomeadamente doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca, valvulopatias, miocardiopatias e hipertensão arterial. Deste modo, esta arritmia associa-se a um aumento da mortalidade quer global quer por AVC isquémicos<sup>11,14</sup>.

As estratégias terapêuticas para a FA envolvem controlo de ritmo, frequência e tromboprofilaxia, mas somente esta última mostrou influenciar a incidência e mortalidade por AVC<sup>10,11</sup>. Segundo as orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia, a decisão sobre o tipo de tratamento – anticoagulação ou antiagregação – é realizada tendo em conta a estratificação do risco de AVC indicado pelas escalas CHADS<sub>2</sub> ou CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>-VASc<sup>11,15,16</sup>. Foi demonstrado que a varfarina diminui em mais de 60% o risco relativo de enfarte cerebral e reduz a mortalidade geral por FA, propondo-se um alvo terapêutico de *International Normalized Ratio* (INR): 2,0 a 3,0<sup>17,18</sup>. A antiagregação plaquetar com ácido acetilsalicílico, pelo contrário, só reduz a incidência de AVC em 20% e não altera a mortalidade geral, sendo o seu emprego preconizado unicamente em casos de baixo risco de AVC ou se houver contra-indicação ao uso de antagonistas da vitamina K<sup>11,18</sup>.

**Tabela 1** Classificação TOAST dos subtipos de AVC isquémicos agudos.

Aterotrombótico
Cardioembólico
Doença de pequenos vasos (enfarte lacunar)
Outra causa rara
Causa indeterminada
Por causas coexistentes
Por estudo inconclusivo
Por estudo incompleto

AVC: acidente vascular cerebral; TOAST: *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*.

Embora a varfarina seja indubitavelmente superior na prevenção de eventos cerebrovasculares, as limitações inerentes ao seu uso fazem com que menos de metade dos doentes com FA de alto risco para cardioembolia recebam este tratamento<sup>10,19,20</sup>. Recentemente surgiram novos anticoagulantes orais (dabigatrano, rivaroxabano, apixabano) que demonstram eficácia superior ou sobreponível à da varfarina e que podem constituir potenciais alternativas eficazes, seguras e mais convenientes na prevenção de AVC<sup>20-22</sup>.

Neste trabalho pretendemos avaliar o perfil epidemiológico das doenças cerebrovasculares isquémicas agudas na Unidade de AVC (UAVC) e enfermaria cerebrovascular do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra (CHUC-HUC), Portugal, as etiologias dos eventos cardioembólicos, o estado diagnóstico e terapêutico da FA. Tencionamos igualmente comparar os AVC cardioembólicos com os de outras causas em termos de gravidade e resultado funcional.



## **Métodos**

Incluimos neste estudo todos os doentes que foram admitidos consecutivamente para internamento na UAVC e na Enfermaria de Neurologia A do CHUC-HUC entre Janeiro e Dezembro de 2011, com o diagnóstico de doença cerebrovascular isquémica (DCVI) aguda. Englobámos nesta definição tanto os enfartes cerebrais como os AIT.

Construímos uma base de dados prospectiva e registámos, para cada caso, variáveis demográficas do doente (sexo e idade), síndrome clínica, etiologia, gravidade da DCVI à entrada e à data da alta hospitalar e o nível de independência dos indivíduos à alta. A caracterização clínica foi efectuada de acordo com a classificação do *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP)<sup>23</sup>. O diagnóstico etiológico dos casos seguiu a classificação TOAST modificada<sup>8</sup>, sendo que os aterotrombóticos e aterotrombóticos prováveis foram analisados em conjunto. A gravidade das DCVI foi quantificada com recurso à escala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS)<sup>24,25</sup>. O grau de independência nas actividades da vida diária foi avaliado através da Escala de Rankin Modificada (mRS)<sup>26</sup>. As escalas foram aplicadas por neurologistas vasculares certificados na sua aplicação.

Dentro dos casos de DCVI com etiologia cardioembólica procedemos ainda ao registo da sua causa, altura de diagnóstico da FA quando presente, existência ou não de tratamento anticoagulante prévio, INR à entrada, prescrição ou não de anticoagulação à data da alta e justificação para a sua não prescrição, quando tal foi o caso.

### *Análise Estatística*

Realizámos a análise estatística dos dados utilizando o software SPSS Statistics 17.0.

Na análise descritiva, determinámos a frequência absoluta e frequência relativa, em percentagem, para as variáveis categóricas. Nas variáveis quantitativas com distribuição normal calculámos a média e o desvio-padrão (DP); naquelas com distribuição não normal avaliámos a mediana e a amplitude interquartis (AIQ).

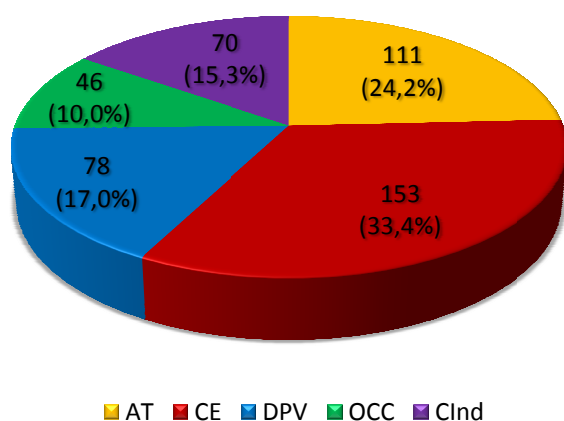
Na análise comparativa recorreremos ao teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para as variáveis categóricas e aos testes t de Student e U de Mann-Whitney para variáveis quantitativas no caso de apresentarem distribuição normal ou não normal, respectivamente.

Definimos o nível de significância estatística para  $p < 0,05$ .

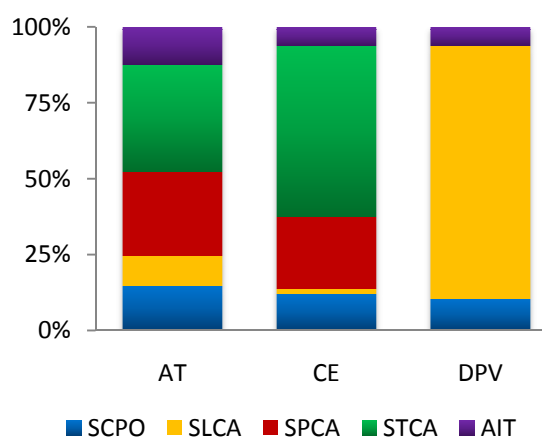
## Resultados

Durante o período estudado foram internados 458 doentes com o diagnóstico de doença cerebrovascular isquêmica aguda, com predomínio do sexo masculino (62,2%; n=285). A idade média da população em estudo foi de 71,4±12,9 anos, variando entre os 24 e os 99 anos de idade. A idade média nos homens foi de 70,3±12,1 anos e nas mulheres foi de 73,1±14,0 anos, sendo esta diferença de idades estatisticamente significativa ( $p = 0,025$ ). Dentro de todos os casos houve 11,8% de AIT (n=54). O CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc mediano da população foi de 6,0 (AIQ: 1,0)<sup>27</sup>.

As proporções das etiologias dos AVC isquêmicos são apresentadas na Figura 1. A Figura 2 mostra a distribuição das síndromes clínicas em relação à etiologia.

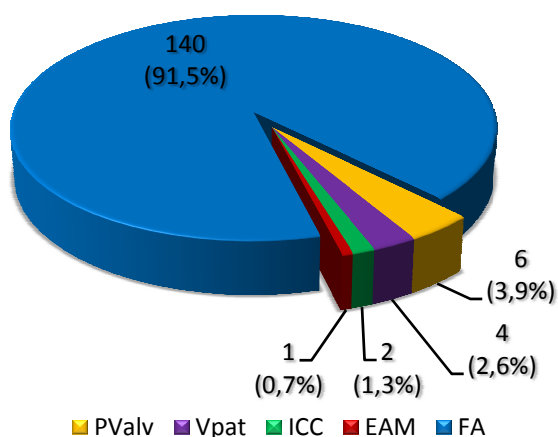


**Figura 1** Etiologia dos eventos isquêmicos segundo a classificação TOAST. Frequência absoluta (percentagem). AT: aterotrombótico; CE: cardioembólico; CInd: causa indeterminada; DPV: doença de pequenos vasos; OCC: outra causa conhecida; TOAST: *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*.

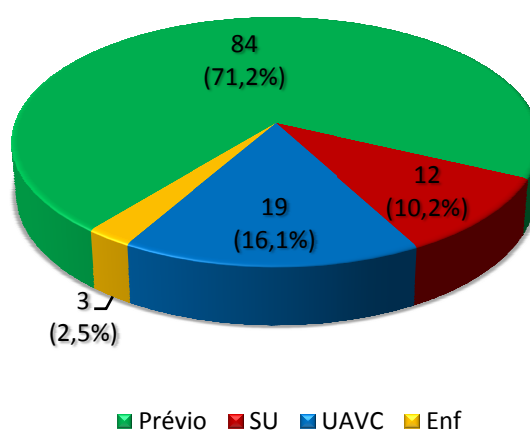


**Figura 2** Síndrome clínica de acordo com a etiologia do evento isquêmico. AIT: acidente isquêmico transitório; AT: aterotrombótico; CE: cardioembólico; DPV: doença de pequenos vasos; SCPO: síndrome da circulação posterior; SLCA: síndrome lacunar da circulação anterior; SPCA: síndrome parcial da circulação anterior; STCA: síndrome total da circulação anterior.

A FA foi a causa mais frequente de cardioembolia, estando presente em 91,5% dos casos (n=140) (Figura 3). Entre toda a população de DCVI a FA foi diagnosticada em 30,6% dos indivíduos.

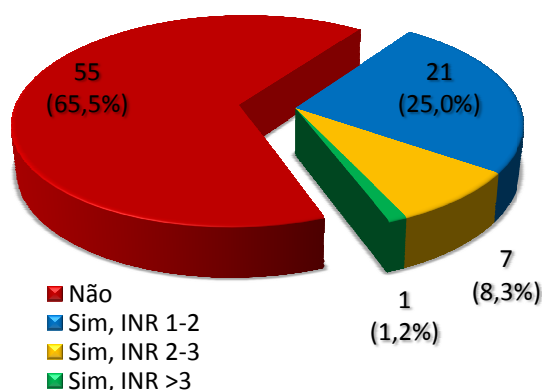


**Figura 3 Etiologia dos eventos cardioembólicos.** Frequência absoluta (percentagem). EAM: enfarte agudo do miocárdio; FA: fibrilhação auricular; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; PValv: prótese valvular; Vpat: valvulopatia.

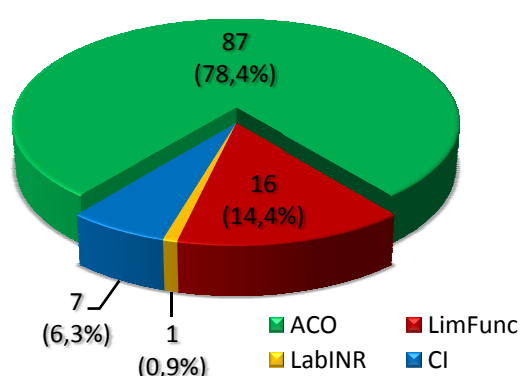


**Figura 4 Altura de diagnóstico da FA em doentes com evento cardioembólico.** Frequência absoluta (percentagem). Enf: enfermaria; FA: fibrilhação auricular; SU: Serviço de Urgência; UAVC: Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais.

Verificámos que em mais de 70% dos casos de DCVI por FA esta havia sido diagnosticada previamente (Figura 4), estando 34,5% anticoagulados (Figura 5). A Figura 6 mostra que após a alta hospitalar 78,4% (*i.e.*, 83,7% considerando somente doentes sem contra-indicações) foram anticoagulados.

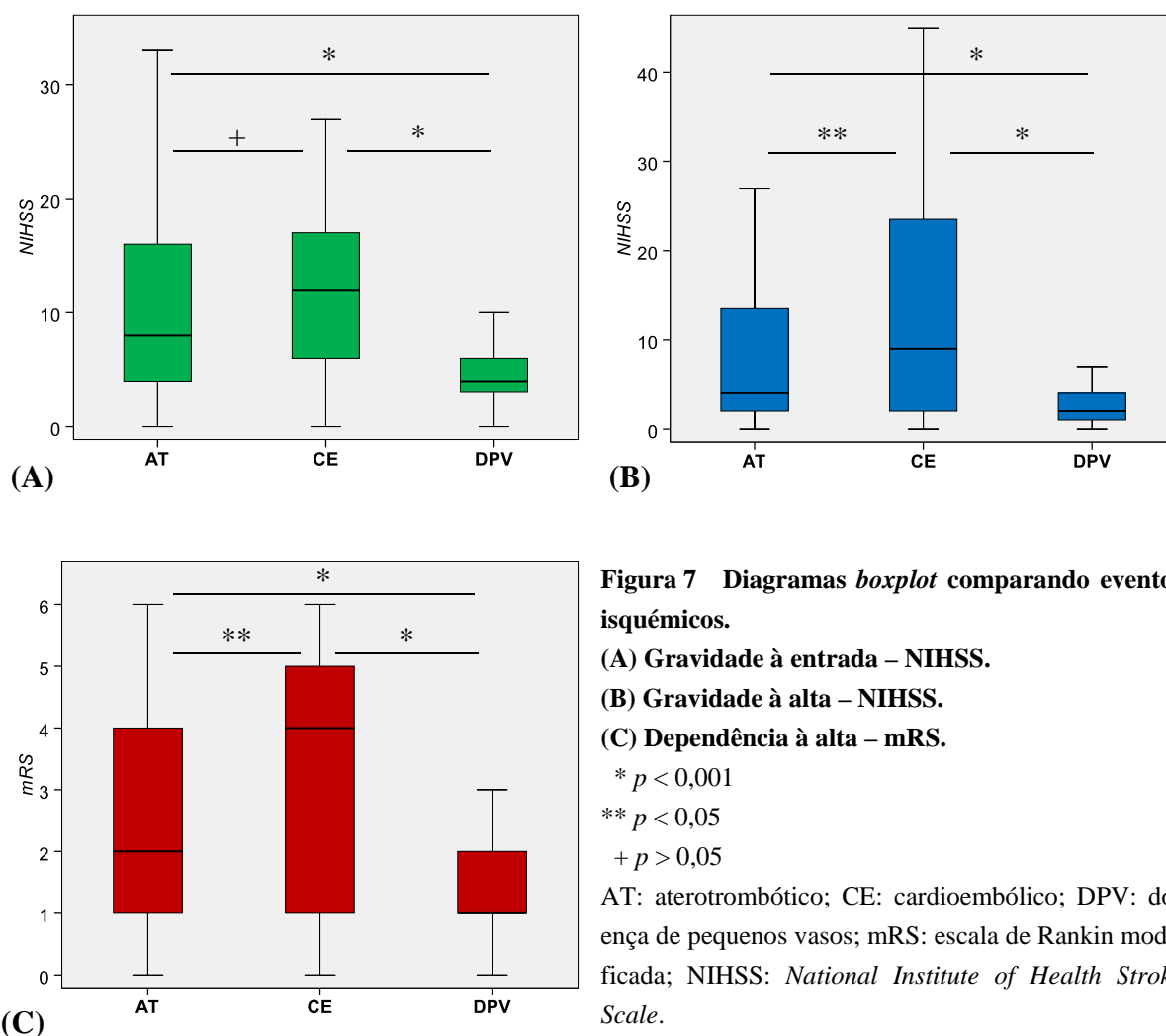


**Figura 5 Anticoagulação nos doentes com diagnóstico prévio de fibrilhação auricular.** Frequência absoluta (percentagem). INR: *International Normalized Ratio*.

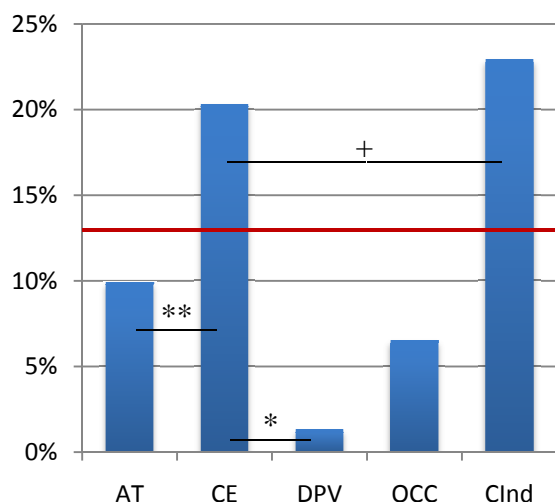


**Figura 6 Anticoagulação à alta e razões para não anticoagulação.** Frequência absoluta (percentagem). ACO: anticoagulado à alta; CI: não anticoagulado por contra-indicação; LabINR: não anticoagulado por labilidade da *International Normalized Ratio*; LimFunc: não anticoagulado por limitação funcional.

Os resultados da análise comparativa da gravidade das DCVI segundo a sua etiologia são apresentados na Figura 7. Quanto à gravidade inicial, os eventos cardioembólicos e os aterotrombóticos não diferem entre si, sendo ambos mais graves do que os eventos por doença de pequenos vasos. A gravidade dos sintomas e o grau de independência à data da alta foram estatisticamente diferentes entre as três etiologias.



Refere-se também a elevada mortalidade nas DCVI de etiologia cardioembólica e indeterminada em relação às outras causas (Figura 8) e a anticoagulação prévia associada a NIHSS de entrada e mRS de alta menores (Figura 9).



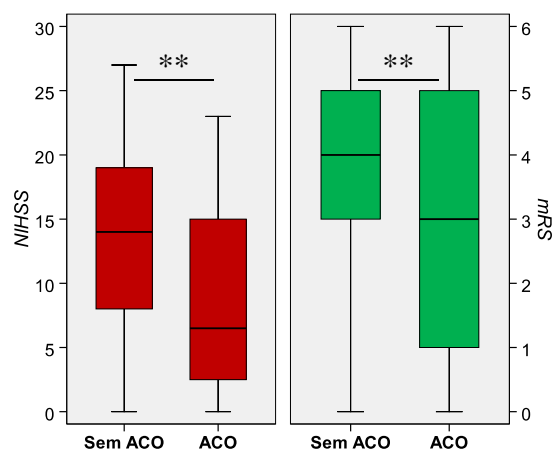
**Figura 8** Mortalidade na doença cerebrovascular isquêmica por etiologia. A linha horizontal vermelha representa a mortalidade geral (13,5%).

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,05$

+  $p > 0,05$

AT: aterotrombótico; CE: cardioembólico; CInd: causa indeterminada; DPV: doença de pequenos vasos; OCC: outra causa conhecida.



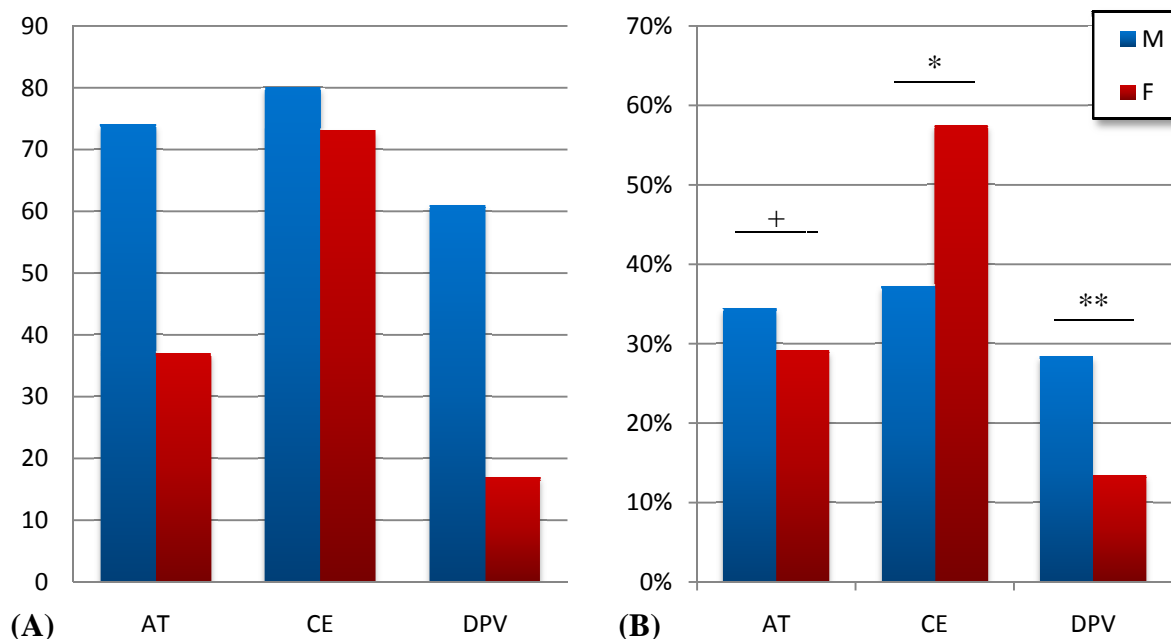
**Figura 9** Gravidade e dependência do evento isquêmico nos doentes previamente anticoagulados e não anticoagulados por FA.

\*\*  $p < 0,05$

ACO: anticoagulação oral; FA: fibrilhação auricular; mRS: escala de Rankin modificada; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*.

Verificámos ainda associação entre o sexo feminino e a etiologia cardioembólica, com um *odds ratio* (OR) de 2,28. Na Figura 10 mostram-se as frequências absolutas e relativas das diferentes etiologias para os dois sexos. Notámos que mulheres e homens apresentam um número absoluto semelhante de DCVI cardioembólicos (73 e 80 casos, respectivamente). Contudo, a percentagem de eventos cardioembólicos é superior no sexo feminino (57,5% vs. 37,2%).

A figura 11 mostra a percentagem de DCVI causada por FA relativamente aos diferentes grupos etários.



**Figura 10** Frequência absoluta e relativa das etiologias por sexo.

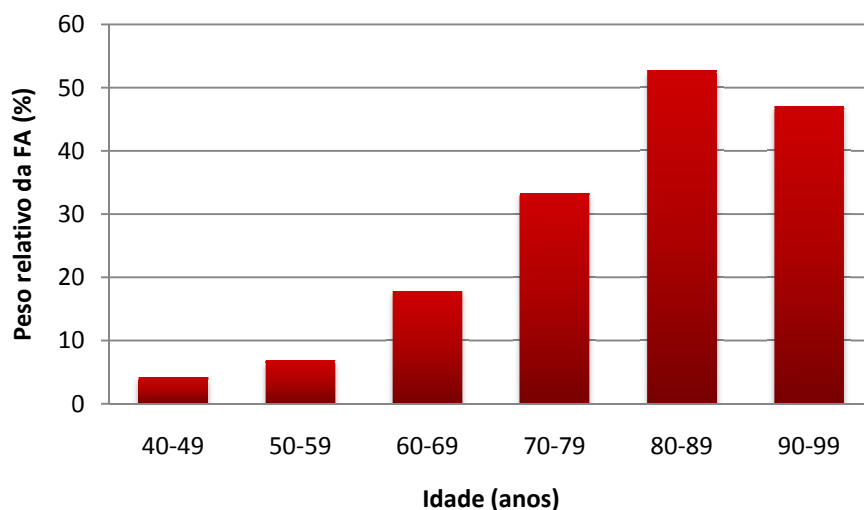
(A) Número de casos. (B) Percentagem de casos e odds ratio para o sexo feminino.

\*  $p < 0,001$  e OR=2,28 (IC: 1,46-2,57)

\*\*  $p < 0,001$  e OR=0,39 (IC: 0,22-0,70)

+  $p > 0,05$  e OR=0,78 (IC: 0,49-1,26)

AT: aterotrombótico; CE: cardioembólico; DPV: doença de pequenos vasos; F: sexo feminino; IC: intervalo de confiança a 95%; M: sexo masculino; OR: odds ratio.



**Figura 11.** Peso relativo da FA como causa do evento isquêmico. FA: fibrilhação auricular.

## **Discussão**

Neste trabalho pretendemos analisar o perfil epidemiológico das doenças cerebrovasculares isquémicas agudas na população estudada. Verificámos que os AIT constituem 11,8% de todos os eventos isquémicos internados, valor que coincide com os resultados de estudos prévios<sup>5</sup>.

Quanto às etiologias TOAST, vimos que uma em cada três DCVI é de origem cardioembólica. Esta proporção difere daquelas detectadas noutros estudos<sup>6,9,28</sup>, mas assemelha-se ao trabalho de Marnane *et al*<sup>29</sup>. Verificámos que mais de metade das DCVI cardioembólicas se apresentam clinicamente como síndrome total da circulação anterior (STCA). Este resultado e o facto da cardioembolia se associar a poucos enfartes lacunares coincidem com trabalhos de outros autores<sup>30</sup>, nos quais a prevalência de STCA era, contudo, inferior à encontrada nesta população.

Os resultados referidos demonstram o impacto que os eventos isquémicos de etiologia cardioembólica têm na população estudada. A quantidade significativamente maior de enfartes causados por êmbolos de origem cardíaca reflecte-se no atingimento de áreas mais extensas de tecido córtico-subcortical, o que explica a grande proporção de STCA e síndromes parciais da circulação anterior (SPCA) que detectámos.

Dada a importância da etiologia cardioembólica interessa averiguar o mecanismo determinante da génese do êmbolo. Detectámos que em mais de 30% de todas as DCVI agudas foi possível diagnosticar a presença de FA. Esta prevalência é bastante mais alta do que os 15% a 20% relatados em trabalhos prévios<sup>5,11,30</sup>. Vista a importância desta arritmia na nossa população e sendo possível reduzir o risco de evento cerebrovascular com a terapêutica correcta da FA<sup>18</sup>, seria essencial que o tratamento fosse adequadamente executado.

Segundo Wolf *et al*<sup>31</sup> e Bansil *et al*<sup>28</sup>, em cerca de 25% a 35% dos casos de DCVI aguda por FA o diagnóstico da arritmia é conseguido apenas no hospital. Na nossa população verificámos valores semelhantes. Este facto poder-se-á dever, por um lado, ao início muito



recente da arritmia, condição que implica potencialmente um risco de DCVI superior do que uma FA crónica<sup>13</sup>. Por outro lado, poder-se-á tratar de uma chamada “FA silenciosa”, assintomática, relatada como presente em cerca de um terço de todos os casos<sup>11</sup>. Chama-se também atenção ao facto do número de diagnósticos de FA feitos na enfermaria ser bastante inferior à UAVC. Isto demonstra a importância da monitorização contínua, realizada sistematicamente na UAVC, para o diagnóstico da arritmia.

Quanto à prevalência de anticoagulação encontrámos um cenário pouco encorajador. Menos de um terço dos doentes com o diagnóstico prévio de FA recebiam tratamento anti-coagulante. Isto constitui uma proporção ainda mais pequena do que as relatadas por outros autores<sup>10,19,32</sup>, especialmente atendendo ao risco cardioembólico elevado (expresso no CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) desta população. Muitos médicos e também doentes receiam o recurso ao anticoagulante clássico, a varfarina, pelo risco inerente de hemorragia (especialmente em indivíduos idosos que constituem a maior parte dos doentes com FA), pela inconveniência da necessidade de controlo do INR e de ajustes frequentes da dose, e pelos cuidados acrescidos devido a interacções medicamentosas e alimentares que o seu uso implica<sup>19</sup>. Com efeito, o facto da prevalência de anticoagulação ser baixa nos indivíduos que sofreram DCVI cardioembólica reflecte igualmente a sua eficácia pela baixa incidência de eventos isquémicos em doentes anticoagulados.

A recente introdução no mercado de novos anticoagulantes orais pode, futuramente, alterar este panorama. O etexilato de dabigatrano (Pradaxa<sup>®</sup>), inibidor directo e reversível da trombina, o rivaroxabano (Xarelto<sup>®</sup>) e apixabano (Eliquis<sup>®</sup>), inibidores directos do factor Xa da cascata de coagulação, mostraram ter uma eficácia no mínimo sobreponível à da varfarina na prevenção de DCVI<sup>21,22</sup>. Estes fármacos constituem actualmente, ou a curto prazo para alguns, alternativas seguras e convenientes ao uso de varfarina, promovendo uma maior adesão às orientações terapêuticas para a FA.

A ocorrência de DCVI num indivíduo coloca-o em alto risco de recorrência do evento, pelo que deve ser anticoagulado<sup>11,15,16</sup>. Conseguimos detectar que a prescrição de anticoagulação à alta hospitalar é frequente na nossa população, sendo superior a algumas séries<sup>32,33</sup> mas inferior a outras<sup>34</sup>. A principal justificação para não recorrer à terapêutica é a limitação funcional dos doentes. Essa limitação condiciona, por exemplo, dificuldades na deslocação para as consultas de controlo e na realização da monitorização do INR, essenciais para o correcto tratamento anticoagulante. Mesmo assim, o benefício da anticoagulação mantém-se independentemente do estado funcional dos indivíduos, tal como foi demonstrado por um estudo prévio do nosso grupo<sup>27</sup>.

Os êmbolos cardíacos ocluem com frequência artérias de grande calibre, causando sintomas marcados em virtude da isquemia de um maior volume de tecido cerebral<sup>10</sup>. Este facto foi comprovado no nosso estudo pela maior gravidade inicial e sobretudo maior impacto funcional à data de alta. Na população estudada, as DCVI cardioembólicas são as que apresentam maior mortalidade intra-hospitalar, o que está em concordância com os resultados de trabalhos previamente publicados<sup>6,9,17,28</sup>. Acresce que entre os doentes classificados como indeterminados (também com mortalidade elevada) estão incluídos os doentes com mortalidade intra-hospitalar precoce, ainda sem estudo etiológico, e doentes com estudo etiológico completo e FA paroxística não detectada, estimados em cerca de 25% destes<sup>35,36</sup>.

A diferença na gravidade e independência pós-DCVI também se verifica dentro do grupo dos eventos causados por FA. Verificámos que os doentes anticoagulados, mesmo apresentando um INR com níveis maioritariamente subterapêuticos, sofriram AVC menos graves e mantinham maior grau de independência quando comparados com os indivíduos não anticoagulados. Este facto é controverso na literatura, sugerindo que a anticoagulação oral não só reduz o risco de um portador de FA sofrer um evento isquémico, mas diminui também o impacto funcional que esse evento traz para o doente<sup>10,17</sup>.

Averiguámos ainda que, na nossa população, as mulheres que sofriam um evento isquémico tinham duas vezes mais probabilidade deste ser de origem cardioembólica do que os homens. Há várias hipóteses para explicar este achado. Por um lado, as mulheres têm menos doença de pequenos vasos confirmando a maior prevalência de factores de risco ateromatosos nos indivíduos de sexo masculino<sup>37</sup>. Por outro lado, sugere um maior risco cardioembólico entre o sexo feminino. Este facto é corroborado na escala de risco CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>-VASc que atribui risco acrescido aos indivíduos do sexo feminino<sup>16</sup>.

Os nossos resultados mostram que o peso relativo que a FA tem como causa subjacente às DCVI cresce exponencialmente com o avançar da idade<sup>12,13</sup>. O aumento da prevalência da arritmia com o aumento da idade pode ser responsável por isto. Por outro lado, os factores de risco para doença coronária e hipertensão arterial têm menos impacto nas pessoas mais idosas, pelo que outras patologias cardiovasculares podem, até certo grau, ver reduzida a sua importância como causadoras de eventos isquémicos<sup>12</sup>.

O presente estudo analisou todos os casos de AVC isquémico e de AIT que deram entrada na UAVC e enfermaria cerebrovascular do CHUC-HUC ao longo de um ano. Foi-nos possível obter uma amostra populacional bastante sólida, com dados referentes a 458 doentes, registados prospectivamente em base de dados construída para este efeito. O facto de abranger um espaço de tempo apreciável ajuda a diminuir o risco de inflação dos resultados por influências pontuais provenientes do meio ambiente.

A nossa análise incidiu sobre uma população de utentes de um hospital central, inerentemente enviesada para eventos clínicos de maior gravidade. AVC fatais a nível pré-hospitalar não chegam a integrar a população-alvo do nosso trabalho. As conclusões tiradas a partir dos dados obtidos nesta amostra podem, por isso, não ser aplicáveis na íntegra à população em geral.

Sabe-se que em condições de FA paroxística, esta pode não ser detectada a não ser através da monitorização electrocardiográfica contínua durante um espaço de tempo prolon-

gado e pode, mesmo assim, passar despercebida<sup>38,39</sup>. A existência da etiologia indeterminada na classificação TOAST, necessária devido a incertezas diagnósticas que surgem constantemente, condiciona, portanto, a avaliação das causas efectivamente responsáveis pelos acidentes isquémicos.

Quanto ao resultado das DCVI podemos, igualmente, estar perante variáveis confundentes. Não podemos excluir que algum grau de mortalidade atribuída ao AVC cardioembólico seja, na realidade, fruto da idade média mais elevada nesse grupo de doentes. A diferença de mortalidade em relação aos outros tipos de doença cardiovascular não sugere, no entanto, que essa diferença seja muito relevante. Naturalmente, existem diversos factores no internamento que têm impacto determinante na evolução clínica intra-hospitalar. Contudo, sendo impossível o controlo estatístico adequado de todas as variáveis, não deixa de ser significativa e relevante a análise univariada de uma larga população de doentes, tratadas por uma equipa homogénea de base formativa e organizacional idêntica.

## **Conclusões**

O presente trabalho permitiu-nos avaliar o impacto que a doença cerebrovascular isquêmica por fibrilhação auricular tem num hospital central.

A cardioembolia constitui a causa mais frequente de enfarte cerebral. Tem especial impacto em indivíduos idosos e do sexo feminino, assumindo prevalência particularmente elevada na nossa população de doentes. A FA é, na esmagadora maioria dos casos, a origem dos êmbolos. Apesar de adequadamente diagnosticada em prevenção primária observou-se uma subutilização preocupante de terapia anticoagulante neste contexto. Acresce a necessidade de monitorização contínua do ritmo cardíaco para aumentar a detecção da FA, além do risco significativamente aumentado dos indivíduos não anticoagulados de sofrerem um tipo de enfarte cerebral que se destaca como sendo o mais grave, com maior taxa de dependência e mortalidade. Esperamos que a nova geração de medicação antitrombótica venha a alterar positivamente este cenário a curto prazo.

## **Agradecimentos**

Agradeço aos doutores Gustavo Cordeiro, Fernando Silva, Nuno Mendonça, Cristina Machado, Bruno Rodrigues, Carmo Macário e Argemiro Geraldo, médicos neurologistas da UAVC e Enfermaria de Neurologia A do CHUC-HUC que contribuíram para a avaliação clínica dos doentes em estudo.

Agradeço também aos meus colegas de curso Joana Ribeiro, Maria João Costa, Ana Rita Nogueira, Tiago Sá e Vítor Hugo Pinheiro que participaram na elaboração da base de dados.

## **Bibliografia**

1. World Health Statistics 2008. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z et al. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke*, 2000 Jul;31(7):1588-601.
3. Direcção-Geral da Saúde. Direcção de Serviços de Planeamento. Unidades de AVC: recomendações para o seu desenvolvimento. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2001.
4. Correia M, Silva MR, Matos I et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*, 2004 Sep;35(9):2048-53.
5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr. et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*, 1978 Oct;28(10):973-7.
6. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 2001 Dec 1;32(12):2735-40.
7. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PA et al. Incidence of transient ischemic attacks in Oxfordshire, England. *Stroke*, 1989 Mar;20(3):333-9.
8. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ et al. 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 Jan;24(1):35-41.
9. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*, 2010 Aug;6(3):150-61.
10. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*, 2003 Mar;2(3):177-88.
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010 Oct;31(19):2369-429.

12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991 Aug;22(8):983-8.
13. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 1998 Oct 16;82(8A):2N-9N.
14. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*, 1998 Feb 9;158(3):229-34.
15. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010 Feb;137(2):263-72.
17. Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2003 Sep 11;349(11):1019-26.
18. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007 Jun 19;146(12):857-67.
19. Gladstone DJ, Bui E, Fang J et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*, 2009 Jan;40(1):235-40.
20. Eikelboom JW, Hart RG. Antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation and mechanical heart valves. *Am J Hematol*, 2012 Jan 28.
21. Bassand JP. Review of atrial fibrillation outcome trials of oral anticoagulant and antiplatelet agents. *Europace*, 2012 Mar;14(3):312-24.



22. Kaya E, Frommeyer G, Monnig G et al. Vorhofflimmern: Neue Antiarrhythmika und Antikoagulanzen. *Herz*, 2012 Mar;37(2):159-65.
23. Bamford J, Sandercock P, Dennis M et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*, 1991 Jun 22;337(8756):1521-6.
24. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 1989 Jul;20(7):864-70.
25. Lyden P, Brott T, Tilley B et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*, 1994 Nov;25(11):2220-6.
26. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 1988 May;19(5):604-7.
27. Sargento-Freitas J, Silva F, Köhler S et al. Fibrilhação auricular na doença cerebrovascular – a perspectiva neurológica nacional. Submetido 2012.
28. Bansil S, Karim H. Detection of atrial fibrillation in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2004 Jan-Feb;13(1):12-5.
29. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*, 2010 Aug;41(8):1579-86.
30. Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*, 2005 Jun;36(6):1115-9.
31. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL et al. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke*, 1983 Sep-Oct;14(5):664-7.
32. Pisters R, van Oostenbrugge RJ, Kottner IL et al. The likelihood of decreasing strokes in atrial fibrillation patients by strict application of guidelines. *Europace*, 2010 Jun;12(6):779-84.

33. Schwammenthal Y, Bornstein NM, Goldbourt U et al. Anticoagulation remains underused in prevention of stroke associated with atrial fibrillation: insights from two consecutive national surveys. *Int J Cardiol*, 2011 Nov 3;152(3):356-61.
34. Lewis WR, Fonarow GC, Grau-Sepulveda MV et al. Improvement in use of anticoagulation therapy in patients with ischemic stroke: results from Get With The Guidelines-Stroke. *Am Heart J*, 2011 Oct;162(4):692-9.
35. Dangayach NS, Kane K, Moonis M. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Ther Clin Risk Manag*, 2011 Jan 28;7:33-7.
36. Bhatt A, Majid A, Razak A et al. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring. *Stroke Res Treat*, 2011 Feb 22;2011:172074.
37. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008 Feb 12;117(6):743-53.
38. Elijovich L, Josephson SA, Fung GL et al. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009 May-Jun;18(3):185-9.
39. Kamel H, Lees KR, Lyden PD et al. Delayed detection of atrial fibrillation after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009 Nov-Dec;18(6):453-7.