

Varfarina ou Aspirina na Prevenção de Fenômenos Embólicos na Valvopatia Mitral com Fibrilação Atrial

Warfarin or Aspirin in Embolism Prevention in Patients with Mitral Valvulopathy and Atrial Fibrillation

Paulo de Lara Lavitola, Roney Orismar Sampaio, Walter Amorim de Oliveira, Berta Napchan Bôer, Flavio Tarasoutchi, Guilherme Sobreira Spina, Max Grinberg

Instituto do Coração - HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) associada à doença valvar mitral reumatisal (DVMR) aumenta a incidência de tromboembolismo (TE), sendo a Varfarina a medicação padrão, apesar das dificuldades na adesão e no controle terapêutico.

Objetivo: Comparar a eficácia da Aspirina contra a Varfarina na prevenção do TE em pacientes com FA e DVMR.

Métodos: Acompanhamos 229 pacientes (pts), portadores de FA e DVMR, em estudo prospectivo e randomizado. 110 pts receberam Aspirina 200 mg/dia, compondo o Grupo A (GA), e 119, a Varfarina, em doses ajustáveis individualmente, compondo o Grupo V (GV).

Resultados: Ocorreram 15 eventos embólicos no GA e 24 no GV ($p = 0,187$), dos quais 21 com o INR menor que 2,0. Assim, excluindo os pacientes com INR inadequado, houve maior número de eventos embólicos no GA (15 vs 3) ($p < 0,0061$). Houve menor adesão ao tratamento no GV ($p = 0,001$). Não houve sangramentos maiores em ambos os grupos. Pequenos sangramentos foram mais frequentes no GV ($p < 0,01$). O nível sérico de colesterol e triglicérides aumentados constituiu fator de risco para maior número de eventos tromboembólicos na população estudada, não havendo diferença entre os grupos.

Conclusão: Na DVMR com FA há menos de um ano e sem embolia prévia, a Aspirina é uma opção pouco eficaz na prevenção do TE. Nos portadores de valvopatia mitral com menor risco (insuficiência mitral e prótese biológica mitral), sobretudo se houver contraindicação ou baixa aderência à Varfarina, a Aspirina pode ter algum benefício na prevenção do TE. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 749-755)

Palavras-chave: Tromboembolia, varfarina, valva mitral/fisiopatologia, fibrilação atrial.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) associated to rheumatic mitral valve disease (RMVD) increases the incidence of thromboembolism (TE), with warfarin being the standard therapy, in spite of difficulties in treatment adherence and therapeutic control.

Objective: To compare the effectiveness of Aspirin vs Warfarin in TE prevention in patients with AF and RMVD.

Methods: A total of 229 patients (pts) with AF and RMVD were followed in a prospective and randomized study. The first group consisted of 110 pts receiving Aspirin - 200 mg/day (Group Aspirin - GA) and the second group consisted of 119 pts receiving Warfarin at individually-adjusted doses (Group Warfarin - GW).

Results: There were 15 embolic events in GA and 24 in GW ($p = 0.187$), of which 21 presented INR < 2.0 . Thus, after excluding patients with inadequate INR, there was a higher number of embolic events in GA than in GW (15 vs 3) ($p < 0.0061$). The GW showed lower treatment adherence ($p = 0.001$). Neither group presented episodes of major bleeding. Small bleeding episodes were more frequent in the GW ($p < 0.01$). Increased serum levels of cholesterol and triglycerides constituted a risk factor for a higher number of thromboembolic events in the studied population, with no difference between the groups.

Conclusion: In patients presenting RMVD with AF for less than a year and no previous embolism, Aspirin is little effective in preventing TE. Patients with lower-risk mitral valvulopathy (mitral regurgitation and mitral biological prosthesis), especially in cases presenting contraindication to or low adherence to Warfarin, Aspirin use can present some benefit in TE prevention. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 749-755)

Keywords: Thromboembolism; warfarin; aspirin; mitral valve/physiopathology; atrial fibrillation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Paulo de Lara Lavitola •

Rua Pamplona, 191/142 - Bela Vista - 01405-000 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: m.lavitola@yahoo.com.br

Artigo recebido em 04/11/09; revisado recebido em 22/04/10; aceito em 30/04/10.

Introdução

Há maior incidência de eventos tromboembólicos nos portadores de doença valvar mitral reumatisal (DVMR), associada à fibrilação atrial (FA), quando comparado àqueles que mantêm o ritmo sinusal^{1,2}.

A história natural da DVMR pode ser modificada de forma expressiva após a ocorrência do tromboembolismo (TE), o que torna inquestionável a necessidade de sua prevenção. A Varfarina tornou-se o fármaco de eleição na prevenção do TE^{3,4}. Para que a droga “antivitamina K” seja eficaz, é necessário que exista, por parte do paciente, uma atitude comportamental obediente a normas complexas. Na prática diária, nem sempre é possível manter por tempo prolongado a aderência exigida ao tratamento, resultando em perdas dos valores-alvo do INR. Para os pacientes cujo controle do INR é difícil, a Aspirina tem sido utilizada como droga alternativa, sobretudo pelo mais fácil manuseio na prevenção do TE^{5,6}.

Entretanto, apesar da mais fácil aplicabilidade da Aspirina como antitrombótico em pacientes com DVMR com valva nativa ou prótese de natureza biológica associada à FA, essa alternativa é pouco explorada, tornando-se um desafio⁷. O objetivo deste estudo foi avaliar se a terapia com Aspirina pode ser utilizada em pacientes com DVMR e FA, como alternativa eficaz ao uso da Varfarina, na população de risco para eventos tromboembólicos que tenha dificuldade em cumprir as normas do tratamento com a Varfarina.

Métodos

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de fibrilação atrial com início até 12 meses e história de doença reumática ou diagnóstico ecocardiográfico de afecção reumática prévia associados a: 1) estenose valvar mitral, discreta a importante, de acordo com a classificação preconizada pela *American Society of Echocardiography* (área valvar $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ = discreta, área valvar $< 1,5 \text{ cm}^2$ = moderada/importante); 2) insuficiência valvar mitral ou bioprótese mitral (implantada há mais de seis meses) com regurgitação, ambos quantificados, no início do estudo, como de grau discreto ou discreto/moderado, também de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Society of Echocardiography*⁸. O estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética em Pesquisa da nossa instituição. Todos os pacientes concordaram com o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes foram acompanhados no Ambulatório da Unidade Clínica de nosso serviço.

Constituíram-se critérios de exclusão: idade inferior a 18 anos, estar em uso de algum antitrombótico, episódios de embolia ou doença hemorrágica prévia, doença coronariana, hipertensão arterial (definida como pressão superior a 140 x 90 mmHg), classe funcional III ou IV segundo a *New York Heart Association* ou presença de disfunção ventricular esquerda, definida como fração de ejeção menor que 60%, pelo método de Teichholz, ou menor que 55%, pelo método de Simpson⁸. Pacientes que ficassem mais de oito dias sem tomar a medicação (abandono voluntário da medicação), que abandonassem o tratamento no ambulatório, cujo controle laboratorial não fosse possível ou ainda com que não houvesse comunicação telefônica foram também excluídos do estudo.

Inicialmente, foram selecionados aleatoriamente 339 pacientes com doença valvar mitral reumatisal (DVMR) para o estudo a partir de lista de randomização especialmente preparada para esse fim. Os pacientes que abandonaram o tratamento em até 18 meses do estudo foram excluídos da avaliação. Os demais 229 pacientes compuseram a amostra do estudo. O término do protocolo foi considerado quando: 1) houvesse evento embólico, 2) evento hemorrágico, 3) término do período do estudo (além de 18 meses até o máximo de sete anos).

Os 229 pacientes restantes formaram, então, dois grupos, a saber: 110 medicados com a Aspirina 200 mg/d, compondo o Grupo A (GA), e 119 pacientes, com a Varfarina, com dose variável, mas suficiente para manter o INR na média de 2,5 (oscilando entre 2,0-3,0), compondo o Grupo V (GV). Todos tiveram igual oportunidade de receber a droga, não sendo permitida a escolha individual do medicamento. O período máximo de seguimento foi 84 meses (média de 57 ± 18 meses).

O diagnóstico da lesão foi possível por meio do exame físico completo, além do ecocardiograma transtorácico realizado no momento da inclusão do estudo, que deu maior embasamento à impressão clínica da patologia valvar. O ecocardiograma transesofágico (ETE) foi realizado em 203 pacientes, nos primeiros seis meses de admissão ao estudo, a fim de permitir a identificação de eventual trombo em átrio esquerdo, não tendo ocorrido evento TE nesse período. Os demais 26 pacientes realizaram o ecocardiograma transesofágico, após os seis meses de admissão, em função de problemas técnicos. Como em nenhum desses 26 pacientes que realizaram pouco mais tardiamente o exame (ETE) foi detectado trombo em átrio esquerdo e em auriculeta, a análise estatística considerou o total de 229 pacientes. O eletrocardiograma de 12 derivações permitiu selecionar aqueles que apresentavam fibrilação atrial.

Em ambos os grupos, a avaliação da adesão ao tratamento foi conseguida por meio de questionário aplicado e repetido a cada 30 dias, em média, procurando conhecer a obediência à prescrição sugerida e o aparecimento de algum efeito colateral.

Para os pacientes do GV, cobravam-se o controle do INR, que era avaliado por um único pesquisador em intervalo de tempo não superior a 30 dias, e o cumprimento à dieta, quando se insistia em cardápio pouco variado, com ingestão de verduras em quantidade constante (três colheres de sopa de verdura cozida), evitando-se a flutuação dos níveis plasmáticos da vitamina K, o antídoto do anticoagulante oral, além da tomada das doses fracionadas do fármaco. Ainda nesse grupo, os contatos seriam antecipados se houvesse necessidade de informar sobre a inclusão de novo medicamento aos preexistentes. Dessa forma, foram considerados não aderência ao tratamento: a) falta ao dia marcado para o controle do INR; b) cardápios modificados; c) falhas acidentais ou involuntárias ou a não obediência à dose prescrita; d) falta de informação da inclusão de novo medicamento aos anteriormente conhecidos.

As informações prestadas pelos pacientes eram catalogadas em banco de dados específico para esse fim e obtidas periodicamente via telefone ou durante o retorno ambulatorial com o pesquisador.

Artigo Original

O conhecimento da concentração plasmática do fármaco (ACO) por meio dos índices do INR mostrou, de forma objetiva, se a dose prescrita estava eficaz. Para os pacientes do GA, cobrava-se a correta ingestão de dois comprimidos diários de ácido acetilsalicílico.

Todos foram orientados a se comunicar com o centro de pesquisa diante do surgimento de eventos embólicos ou hemorrágicos.

Foram avaliados outros fatores de risco para eventos TE. Presença de Diabetes melito⁹ (definida como valores da glicemia de jejum superior a 126 mg/dl), tabagismo¹⁰ (definido como consumo de mais de dez cigarros/dia) e dislipidemia¹¹ (definida como valores plasmáticos do colesterol da lipoproteína de baixa densidade superior a 130 mmol/dl ou valores inferiores a 35 mg/dl do colesterol da lipoproteína de alta densidade). Definiram-se como hipertrigliceridemia valores plasmáticos superiores a 150 mg/dl. Todos esses valores foram considerados na ausência de medicação específica.

Na análise estatística, empregou-se o método do teste do qui-quadrado, para comparar os grupos GA e GV quanto à homogeneidade de proporções, ou o teste exato de Fisher, quando não era possível a aplicação do qui-quadrado. O teste t-Student foi utilizado para a comparação quantitativa entre os dois grupos. O método de Wilcoxon foi escolhido para comparar os grupos desde o início do tratamento até o surgimento do evento embólico ou hemorrágico. A análise uni e multivariada foi também realizada pelo método de variância de medidas repetidas, regressão logística e coeficiente de correlação de Pearson.

Resultados

Eventos tromboembólicos e fatores de risco

Na população estudada, não houve diferença na distribuição dos pacientes entre os grupos GA e GV em relação a sexo, natureza da lesão valvar, diabetes melito, tabagismo, dislipidemia ou classe funcional (CF). O grupo de maior idade (> 65 anos) foi mais numeroso entre os que receberam Aspirina ($p = 0,0319$) (Tabela 1).

Os eventos TE, considerando-se os dois grupos, ocorreram em 39 pacientes (17,03%) – 3,70% paciente/ano. Analisando-se os grupos separadamente, não houve diferença na incidência de eventos embólicos no grupo GV (24) em relação ao GA (15), $p = 0,189$) (Tabela 2). Entretanto, é fundamental ressaltar que, entre os 24 pacientes em uso de Varfarina (GV), em 21 deles, o INR era menor que 2,0 e que somente em três havia INR entre 2,0 e 2,2 no momento do evento TE. Assim sendo, caso considerássemos a exclusão dos pacientes com INR fora da faixa terapêutica haveria três episódios embólicos no GV contra 15 no GA ($p < 0,0061$) (Gráfico 1).

Ainda em análise separada dos grupos, os eventos tromboembólicos cerebrais foram observados em dez (66,7%) pacientes do GA, com alguma seqüela em 50% deles, e em 19 (79,2%) do GV, com seqüela em 42,1% deles (Tabela 2). Os eventos tromboembólicos periféricos ocorreram em cinco pacientes no GA e no GV, sem seqüelas. Não houve diferença estatística entre eles (Tabela 2).

Tabela 1 - Distribuição dos grupos quanto a sexo, idade, doença valvar reumatisal, diabetes melito e dislipidemia

Variável	Categoria	Aspirina (n = 110)		Varfarina (n = 119)	
		n	%	n	%
Sexo	Feminino	85	77,3	95*	79,8
	Masculino	25	22,7	24	20,2
Idade	< 65 anos	90	81,8	109*	91,6
	≥ 65 anos	20	18,2	10**	8,4
DVMR	EM	66	60,0	74	62,2
	IM	14	12,7	10	8,4
	Pb	30	27,3	35	29,4
Classe funcional	I – II	110		119*	
Diabetes melito		14	12,7	15*	12,6
Dislipidemia		10	9,1	14*	11,8
Triglicérides ≥ 200 mg/dl		9	8,2	20*	16,8

* $P = ns$, ** $P < 0,0319$. DVMR - doença valvar mitral reumatisal; EM - estenose mitral; IM - insuficiência mitral; Pb - prótese biológica. Diabetes melito (glicemia > 126 mg/dl); dislipidemia definida como LDL colesterol ≥ 130 mg/dl ou HDL < 40 mg/dl; hipertrigliceridemia definida como triglicérides > 200 mg/dl.

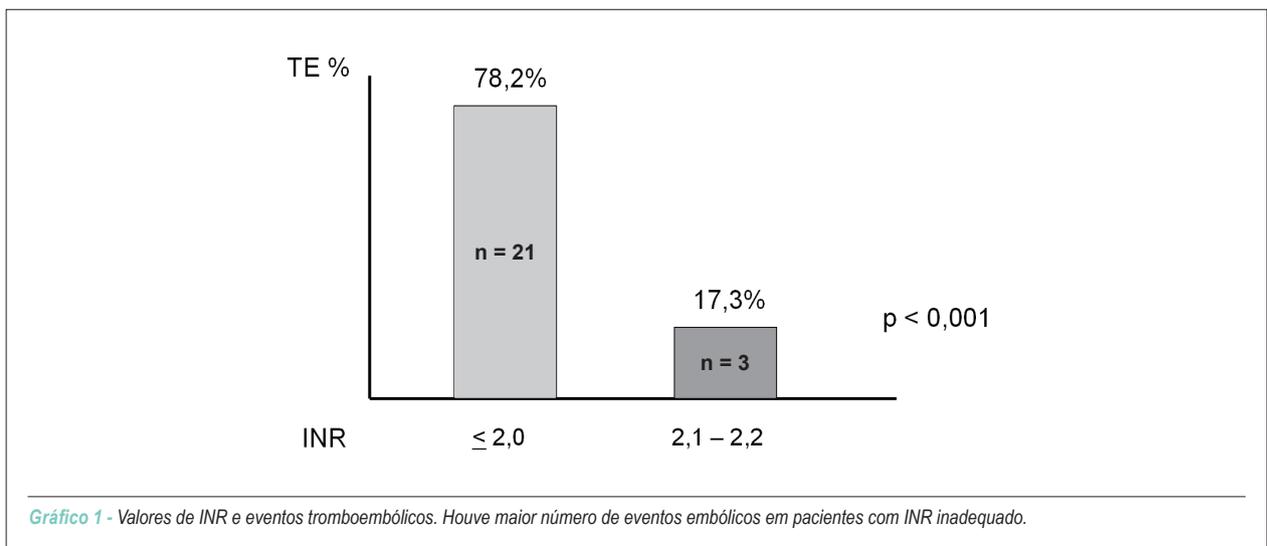
Tabela 2 - Ocorrência e tipo de eventos embólicos e sangramentos maiores (gastrointestinal e ginecológico) nos grupos estudados

Variável	Categoria	Aspirina (n = 110)		Varfarina (n = 119)	
		n	%	n	%
Tromboembolismo		15	13,6	24*	20,2
Tipo	Cerebral	10	66,7	19*	79,2
	Periférico	5	33,3	5	20,8
Seqüela	Cerebral	5	50,0	8*	42,1
	Periférico	0		0	
Sangramento	Gastrointestinal e Ginecológico	21	19,0	44	36,9**
	Patologias Associadas	19	17,2	40	33,6**

* $P = ns$ (Aspirina vs. Varfarina). ** $P < 0,05$.

Na população estudada, os 39 pacientes que apresentaram TE estavam assim distribuídos em relação aos grupos e à patologia valvar. No GA, 11 (16,6%) dos 66 pts com Estenose Mitral (EM) e quatro (9,0%) dos 44 pts com insuficiência leve/moderada de valva nativa ou bioprótese. No GV, 17 (22,9%) dos 74 pts com EM e sete (15,5%) dos 45 pts com IM leve/moderada em valva nativa ou da prótese biológica (Tabela 3). A presença de contraste espontâneo foi observada em todos os ecocardiogramas transesofágicos realizados nos 229 pacientes, e em 39 (17,0%) desses havia trombo em apêndice atrial esquerdo (Tabela 3).

A presença de trombo em átrio esquerdo ou em aurícula não foi determinante para o evento embólico (Tabela 3) no



grupo em uso de Varfarina. Entretanto, houve maior número de tromboembolismo no grupo que recebeu Aspirina, em que foi observado trombo intracavitário ($p = 0,007$) - Tabela 3.

As comorbidades dislipidemia e tabagismo, quando consideradas em toda a população estudada, constituem-se em fator de risco a mais para eventos tromboembólicos (Tabela 4). Entretanto, em análise univariada, considerando-se apenas os pacientes com colesterol e triglicérides aumentados e os tabagistas, notou-se que a incidência de TE não apresentou significado estatístico ($p = 1,000 - 0,431$ e $0,322$ respectivamente).

Na análise univariada, considerando-se apenas os pacientes com colesterol aumentado no grupo GA (10 pts), quatro tiveram TE (40,0%). No grupo GV, dos 14 pts com colesterol aumentado, seis (42,9%) pts tiveram TE ($p = 1,000$). Da mesma forma, também pela análise univariada, e considerando-se os nove pts com triglicérides aumentado no

grupo GA, dois (22,0%) pts apresentaram TE. No grupo GV, de 20 pts com hipertrigliceridemia, oito (40,0%) pts apresentaram TE ($p = 0,431$).

Aderência ao tratamento

Observou-se que 72,7% dos pacientes do GA e 42% do GV aderiram ao tratamento ($p = 0,001$). Houve redução da adesão no GV em relação ao GA no decorrer dos três períodos de estudo, com diferença significativa no terceiro período (Tabela 5). A diferença de comportamento às normas de tratamento no GV resultou em maior porcentagem de exames de INR inferior a 2,0 durante o estudo e maior incidência de eventos TE nesse grupo (Gráfico 1).

Durante o período de estudo para o GV, observou-se que 37,54% dos exames de INR eram inferiores a 2,0, 51,28% entre 2,0 e 3,0 e 11,18% acima de 3,0 (Gráfico 2).

Tabela 3 - Frequências e porcentagens de TE por grupo, sexo e patologia na presença e na ausência de trombo

	Aspirina (n = 110)				Varfarina (n = 119)			
	Presente (24)		Ausente (86)		Presente (15)		Ausente (104)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TE	10	41,7	5	5,8*	6	40,0	18	17,3**
Feminino	19		66		13		82	
TE	8	42,1	5	7,6*	6	46,2	15	18,3*
Masculino	5		20		2		22	
TE	2	40,0	0		0		3	13,6*
Estenose mitral	15		51		8		66	
TE	7	46,7	4	7,8*	5	62,5	12	18,2*
Insuficiência valvar	9		35		7		38	
TE	3	33,3	1	2,9*	1	14,3	6	15,8*

* Presença de trombo no grupo Aspirina vs ausência ($p < 0,0007$). ** Presença de trombo no grupo Varfarina vs ausência ($p = ns$). TE - tromboembolismo.

Artigo Original

Tabela 4 - Valores de colesterol total, triglicérides e número de tabagistas em relação aos episódios de tromboembolismo na população estudada

Variável		Tromboembolismo				
		Presente		Ausente		
		n	%	n	%	
Colesterol	Aumentado (n=24)	10	41,7	14	14	58,3
	Normal (n=205)	29*	14,2	176	176	85,8
Triglicérides	Aumentado (n=29)	10	34,5	19	19	65,5
	Normal (n=200)	29**	14,5	171	171	86,5
Tabagismo	Presente (n=44)	13	29,6	31	31	70,4
	Ausente (n=185)	26***	14,1	159	159	85,9

*Colesterol aumentado vs normal em relação a tromboembolismo ($p = 0,002$).

**Triglicérides aumentado vs normal em relação a tromboembolismo ($p = 0,015$).

*** Tabagismo presente vs ausente em relação a tromboembolismo ($p = 0,014$).

Tabela 5 - Distribuição da adesão adequada nos três períodos de estudo segundo o grupo TE

Períodos	Grupos (n)	Adesão adequada		TE presente		p
		n	%	n	%	
1º Período (0 – 24 m)	GA (110)	105	95,8	9	8,2	0,055
	GV (119)	96	81,0	3	2,5	
2º Período (25 – 48 m)	GA (102)	85	84,1	6	5,9	0,101
	GV (104)	62	60,3	13	12,5	
3º Período (49 – 94 m)	GA (54)	44	83,1	0	0,0	0,007
	GV (60)	24	40	8	13,3	

GA - grupo Aspirina; GV - grupo Varfarina; m - meses; TE - tromboembolismo.

Por meio de análise multivariada, demonstrou-se que, a cada 1% dos índices de INR inferiores a 2,0, a probabilidade de ocorrer evento TE aumenta em 8,4%.

Eventos hemorrágicos

As complicações hemorrágicas foram mais frequentes no GV – 7,9% paciente/ano - em relação ao GA - 4,09% paciente/ano ($p = 0,007$). Em ambos os grupos, não houve hemorragia cerebral.

No GV, houve 44 eventos hemorrágicos (Tabela 2). Identificou-se doença subclínica em todos os 40 pacientes que apresentaram hemorragia com valores do INR-alvo (2,0-3,0) ou ligeiramente superior. No GA, dos 21 eventos hemorrágicos, em apenas dois (9,5%) não foi identificada doença associada predisponente ao sangramento. A diferença de sangramento entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,0007$) (Tabela 2).

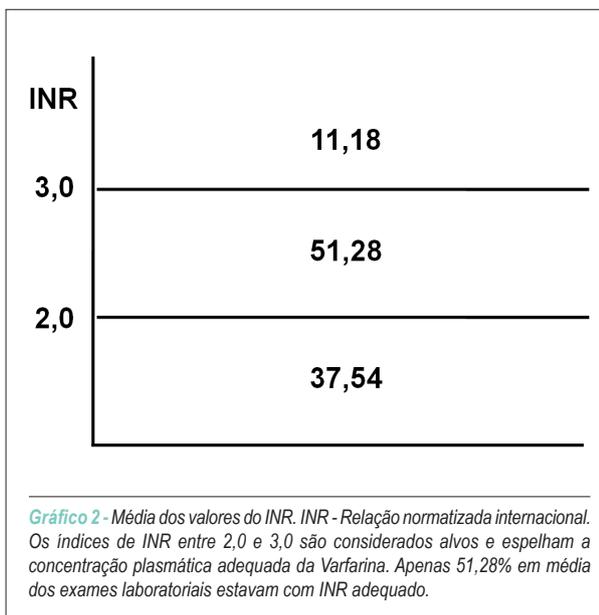


Gráfico 2 - Média dos valores do INR. INR - Relação normalizada internacional. Os índices de INR entre 2,0 e 3,0 são considerados alvos e espelham a concentração plasmática adequada da Varfarina. Apenas 51,28% em média dos exames laboratoriais estavam com INR adequado.

Discussão

Nos grandes estudos sobre as consequências da FA, os pacientes com DVMR são sistematicamente excluídos^{12,13}. Nosso estudo enfoca pacientes com FA e DVMR. Todos foram randomizados para receber Aspirina ou Varfarina como droga preventiva ao evento TE.

A Varfarina é a droga apontada em todos os grandes estudos como a mais eficaz na prevenção do TE, por suas propriedades farmacológicas favoráveis¹⁴. Entretanto, essa atuação prende-se à obediência a normas rígidas, tais como cardápios pouco variados; visitas periódicas ao laboratório e ao médico para adequação do INR; obediência às doses fracionadas e frequentemente modificadas da Varfarina; controle das condições da dinâmica cardíaca, sobretudo em portadores de insuficiência cardíaca; e comunicação obrigatória sempre que houver a necessidade de inclusão de medicação às preexistentes. Essas condições são desgastantes a longo prazo, pouco práticas e, muitas vezes, motivo de descumprimento das normas de tratamento sugeridas, resultando redução da eficácia esperada - e desejada - da Varfarina. O tratamento antitrombótico com a Aspirina é mais simples, facilitando a obediência ao que lhe é prescrito. A diferença na adesão aos tratamentos, talvez pela comodidade e simplicidade citadas, ajuda na explicação para os resultados encontrados¹⁵.

Em nosso estudo, a incidência de eventos embólicos entre os 110 pacientes que receberam 200 mg/dia de Aspirina (GA) foi de 2,9% paciente/ano em relação aos 4,3% paciente/ano dos que receberam a Varfarina (GV) ($p = 0,189$). Entretanto, se excluirmos os pacientes cujo INR estava abaixo do valor terapêutico no momento do TE, observamos maior incidência de episódios embólicos nos pacientes que receberam Aspirina, como, aliás, é esperado¹⁶.

A aderência adequada ao tratamento, independentemente da droga escolhida, atrelou-se ao menor número de eventos tromboembólicos. Em nosso estudo, foi notória a melhor

aderência ao tratamento no grupo GA em relação ao grupo GV (Tabela 5). À medida que nos afastamos do início do tratamento, observamos redução na adesão no grupo GV e aumento de embolias. Os reduzidos índices de INR com valores desejados é consequência direta da dificuldade na adequação ao tratamento com a droga antivitamina K. Houve correlação entre os índices de INR inadequados, a menor adesão ao tratamento e a incidência do TE (Gráfico 1 e Tabela 4), como, aliás, já havia sido identificado previamente¹⁷. Demonstrou-se, ainda, que, a cada 1% dos valores de INR inferiores a 2,0, houve aumento em 8,4% de eventos TE.

Novas drogas, como os inibidores do fator X ativado utilizados por via oral ou antitrombóticos diretos, parecem ser promissores como substitutos aos tradicionais dicumarínicos. Recente publicação sobre um grande estudo multicêntrico em portadores de fibrilação atrial demonstrou eficácia do Dabigatran, um inibidor de trombina direto, em comparação com a Varfarina¹⁸. Dabigatran na dose de 110 mg esteve associado a igual quantidade de TE cerebral e sistêmico e a menor número de complicações hemorrágicas¹⁸. Outros antitrombóticos, como Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban, estão em desenvolvimento, podendo ser igualmente promissoras¹⁹.

A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia contribuíram para a maior incidência de eventos TE. Tais achados mostram que essa população de pacientes com FA e DVMR deve incluir o adequado controle da dislipidemia na prevenção do TE.

Houve maior incidência numérica de eventos embólicos entre os pacientes com estenose mitral, em relação aos que apresentaram refluxo, embora sem significância estatística. A estenose mitral é doença de maior risco para TE do que a insuficiência mitral. Além disso, Yamamoto e cols.²⁰ demonstraram que os níveis plasmáticos dos marcadores

de ativação do sistema de coagulação, tais como D-dímero, complexo trombina-antitrombina III e os fragmentos da protrombina (F1 + 2), eram mais reduzidos na FA associada à insuficiência da valva mitral, quando comparado com a FA isolada, o que pode auxiliar nesses achados.

Observamos maior número de eventos hemorrágicos no GV em relação ao GA. Interessante notar que a maioria dos pacientes que sangraram com INR dentro da faixa terapêutica apresentava alguma patologia predisponente - como havia sido anteriormente observado²¹.

Conclusão

A prevenção de TE em portadores de valvopatia mitral é, sem dúvida, melhor com Varfarina do que com Aspirina. Os pacientes com insuficiência mitral e prótese biológica mitral, por haver risco de TE menor, podem ter algum benefício do uso preventivo de Aspirina, sobretudo se a administração de Varfarina for contraindicada ou se a aderência for baixa.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Paulo de Lara Lavitola pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Coulshed N, Epstein EJ, Mckendrick CS, Gallaway RW, Walter E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*. 1970; 32 (1): 26-34.
2. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978; 28 (10): 973-7.
3. Salem DH, Daudelin DH, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Riff J. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest*. 2001; 119 (1 Suppl.): 207-19.
4. Ramanathan KB, Horn DH. Anticoagulation for the patient with mitral valve disease and atrial fibrillation. In: Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds). *Valvular heart disease*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1999.
5. Hellemons ML, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens T, VanRee JW, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomized controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *Br Med J*. 1999; 319 (7215): 958-64.
6. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001; 345 (20): 1444-51.
7. Ansell JE. Oral anticoagulant therapy - 50 years later. *Arch Intern Med*. 1993; 153 (5): 586-96.
8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989; 2 (6): 358-67.
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Eriksson JM, Vale TT, Hamalainen H, et al. Finish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344 (18): 1343-50.
10. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries. *N Engl J Med*. 1965; 273 (15): 775-9.
11. Chacra APM, Diamant J, Forti NA. Classificação das dislipidemias. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2005; 15 (6): 465-72.
12. Gorelick MD. Combining aspirin with oral anticoagulant therapy: is this a safe and effective practice in patients with atrial fibrillation? *Stroke*. 2007; 38 (5): 1652-4.
13. Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4). CD 001925.
14. Ezekowitz MO, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1992; 12 (20): 1406-12.
15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobsen A, Crowley M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*. 2008; 113 (6 Suppl):

Artigo Original

- 160S-198S.
16. Salem DN, O'gara PT, Madias C, Pauber SG. Valvular and structural heart disease: Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133 (6 Suppl): 593S-629S.
 17. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensveld NC, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003; 349 (11): 1019-26.
 18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361 (12): 1139-51.
 19. Turpie A. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008; 29 (2): 155-65.
 20. Yamamoto KI, Fukazawa H, Shimada K. Effects of aspirin on the status of thrombin generation in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1996; 77 (7): 528-30.
 21. Lavitola PL, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M. Sangramento durante anticoagulação oral: alerta sobre um mal maior. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (2): 174-9.