

## FIBRILAÇÃO ATRIAL EM PACIENTE PORTADOR DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA E O USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS: RELATO DE CASO

*Atrial fibrillation in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and the anticoagulants oral use: case report.*

Sarah Francelli Alves Gandra<sup>1</sup>

Álcio Antunes Amariz<sup>1</sup>

Renato Amorim Carvalho<sup>1</sup>

Flávio Fonseca Gonçalves<sup>2</sup>

Rita de Cássia Oliveira Araújo<sup>3</sup>

Rodrigo Anderson Lopes Malveira<sup>4</sup>

André Luiz Cândido Sarmiento Drumond Nobre<sup>5</sup>

**Resumo:** A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é uma doença autossômica dominante que atinge cerca de 0,2% da população geral. É caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda assimétrica associada a uma câmara hiperdinâmica e não dilatada, na ausência de qualquer outro processo orgânico capaz de produzir alterações semelhantes. A CMH é um fator de risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial (FA) a qual predispõe ao acidente vascular encefálico (AVE). Em casos de FA persistente, na maioria das vezes, considera-se a anticoagulação oral. Nos últimos anos, a descoberta de fármacos bloqueadores da trombina ou do fator Xa trouxe uma nova perspectiva para a terapêutica anticoagulante. Esses fármacos não requerem monitoração laboratorial da anticoagulação e têm pouca interação com medicamentos e alimentos. Esses fatores, aliados à elevada eficácia e segurança, conferem a essas novas drogas o potencial de aumentar a aderência ao tratamento anticoagulante e o número de pacientes tratados. Estes medicamentos, também, devem ser utilizados antes, durante e depois de cardioversão elétrica ou química, conforme recomendação internacional. O presente relato mostra um caso com o diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica com fibrilação atrial crônica que evoluiu com AVE isquêmico, e, posteriormente, hemorrágico.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia Hipertrófica. Fibrilação atrial. Acidente vascular encefálico. Anticoagulantes.

1 Acadêmico de Medicina das Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros - FIP-MOC.

2 Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

3 Cardiologista pelo Hospital Aroldo Tourinho, Montes Claros - Minas Gerais; Especialização em terapia intensiva pela Faculdade de Ciências Médicas, Minas Gerais; Professora do curso de medicina das FIP-MOC e das Faculdades Unidas do Norte de Minas - FUNORTE.

4 Residente em hemodinâmica no Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo.

5 Mestre em Cuidado Primário em Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes; Professor do curso de medicina das FIP-MOC.

**Abstract:** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant disease that affects about 0.2% of the general population. It is characterized by asymmetric left ventricular hypertrophy associated with a hyperdynamic chamber and undilated in the absence of any other organic process capable of producing similar changes. HCM is a risk factor for the development of atrial fibrillation (AF) which predisposes to cerebrovascular accident (CVA). In cases of persistent AF, in most cases, it is considered oral anticoagulation. In recent years the discovery of blocking drugs thrombin or factor Xa brought a new perspective to anticoagulant therapy. These drugs do not require laboratory monitoring of anticoagulation and have little interaction with medicines and food. These factors, coupled with high efficacy and safety, give these new drugs the potential to increase adherence to anticoagulant therapy and the number of patients treated. These drugs should also be used before, during and after electrical or pharmacological cardioversion as international recommendation. This report shows a case with the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy with chronic atrial fibrillation who developed ischemic stroke and subsequently, hemorrhagic stroke.

**Keywords:** Hypertrophic Cardiomyopathy. Atrial fibrillation. Stroke. Anticoagulants.

## INTRODUÇÃO

---

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda assimétrica associada a uma câmara hiperdinâmica e não dilatada, na ausência de qualquer outro processo orgânico capaz de produzir alterações semelhantes<sup>1</sup>. A CMH atinge cerca de 0,2% da população geral<sup>1</sup>. É a doença cardíaca de origem genética mais comum, sendo uma patologia benigna, com mortalidade anual variando entre 0,5% a 1%, reprodutível inclusive em estudos nacionais<sup>2</sup>.

A apresentação da CMH pode variar desde a forma assintomática até apresentações mais graves, com morte súbita. Quando presente, a sintomatologia clínica inclui dispnéia, dor torácica e intolerância ao exercício. No entanto, a possibilidade de expressão tardia e a ocorrência de formas assintomáticas com hipertrofia segmentar discreta dificultam o diagnóstico e tornam importante o rastreamento pré-clínico da doença. O padrão histopatológico característico representado por hipertrofia e desorganização celular, aliadas a fibrose, predispõe ao surgimento de arritmias cardíacas, as quais expressam a condução eletrofisiológica anômala e a instabilidade elétrica do miocárdio<sup>3</sup>.

A fibrilação atrial (FA), tanto paroxística como persistente, é a forma de taquicardia supraventricular mais frequente na MCH, ocorrendo em 10 a 25%<sup>2</sup>. Os principais fatores associados à sua ocorrência são idade, classe funcional, conforme classificação da New York Heart Association (NYHA), hipertrofia severa e difusa do ventrículo esquerdo (VE), regurgitação mitral e tamanho do átrio esquerdo. A presença e o grau de obstrução da via de saída não é fator de risco para presença

de FA<sup>1</sup>. Existe a hipótese de haver uma mutação genética ligada à cardiomiopatia que culminaria com a miopatia atrial intrínseca que, combinada com a fragmentação da atividade elétrica atrial e retardo da condução intra-atrial do impulso, levaria à FA<sup>2</sup>.

Em casos de FA persistente, temos que considerar a anticoagulação oral, com controle clínico e laboratorial rigorosos. Estes fármacos também devem ser utilizados antes, durante e depois de cardioversão elétrica ou química, conforme recomendação internacional<sup>4</sup>.

O presente trabalho relata um caso de indivíduo com miocardiopatia hipertrófica, com desenvolvimento de fibrilação atrial crônica em uso de anticoagulante oral que evoluiu com acidente vascular encefálico isquêmico, e, posteriormente, hemorrágico. Para preservar o anonimato das informações, será utilizado no texto a terminologia “o caso” para se referir ao sujeito do estudo.

## RELATO DE CASO

---

Adulto jovem procura atendimento hospitalar referindo que há três dias apresentou desvio da comissura labial para esquerda e parestesia à direita com disartria associada. Apresentava como antecedentes patológicos: miocardiopatia hipertrófica assimétrica com diagnóstico há cinco anos e fibrilação atrial crônica, porém, estava hemodinamicamente estável até a ocasião. Utilizava as seguintes medicações diariamente: omeprazol, losartan e varfarina. Negava internações prévias ou outras patologias.

Ao exame físico: estava consciente, cooperativa, normocorada, sem edemas, pulsos radiais propulsivos, sincrônicos e arrítmicos,

frequência cardíaca em 89 batimentos por minuto (bpm), pressão arterial (PA) em 110/80 milímetros de mercúrio (mmHg), frequência respiratória (FR) em 15 incursões respiratórias por minuto (irpm). Ausculta cardíaca: ritmo cardíaco irregular. À análise do sistema neurológico confirmavam-se as alterações, anteriormente citadas (desvio da comissura labial para esquerda, paresia em dimídio direito e disartria).

Exames apresentados: última razão normalizada internacional (RNI) em 3,8. Eletrocardiograma (ECG) com fibrilação atrial e resposta ventricular controlada. Ecocardiograma transtorácico com aumento importante biatrial, VE com função preservada (fração de ejeção de 71%), não observado alteração de motilidade segmentar, hipertrofia septal assimétrica não obstrutiva do ventrículo esquerdo, espessura do septo em 17,1 milímetros, hipertrofia concêntrica importante do VE, massa ventricular em 310 gramas, além de disfunção diastólica grau II (padrão pseudonormal).

Ressonância magnética cardíaca também foi apresentada, mostrando: dilatação biatrial importante, ventrículos com dimensões e função preservadas, hipertrofia concêntrica do VE, espessura septal máxima de 17 milímetros em septo médio, além de presença de realce tardio subendocárdico não isquêmico multifocal, compatível com fibrose, nos segmentos médio (anterior, septal e inferior) e apical (anterior e inferior).

Tomografia computadorizada (TC) de crânio: Acidente encefálico isquêmico em região de núcleos da base à esquerda.

“O caso” em seguida, evoluiu com piora clínica, sendo admitido no Centro de Terapia Intensiva (CTI) Cardiovascular apresentando taquidispnéia, baixa saturação de oxigênio e má perfusão tissular, hipotensão, desvio da comissura labial à esquerda, disfasia e hemiplegia à direita. No dia posterior, desenvolveu midríase bilateral,

piora do padrão respiratório, necessitando de entubação endotraqueal, sedação e aminas vasoativas. Ao exame físico: acrocianótica, mucosas normocoradas e hidratadas, ausência de edemas periféricos. Apresentava na ocasião o pior grau na escala de coma, com ausência de reflexos semiológicos que mostrasse integridade do tronco cerebral. Os sinais vitais eram: FC em 170bpm, PA inaudível, saturação de oxigênio baixa; FR em 28 irpm. À ausculta cardíaca as bulhas mantinham-se arrítmicas.

Devido evolução desfavorável, “o caso” foi submetido a novos exames: TC de crânio, ECG e radiografia (RX) de tórax, além de exames laboratoriais. As hipóteses diagnósticas eram acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico complicando evento isquêmico prévio e insuficiência cardíaca descompensada.

Foi detectado ao ECG a presença de FA com alta resposta ventricular. Radiografia de tórax mostrava grande aumento de área cardíaca com infiltrado heterogêneo pulmonar bilateral, cúpula frênica e seio costofrênico com identificação imprecisa à esquerda. Por fim, a tomografia de crânio apresentava coleções hiperatenuantes circundadas por halo de edema parietal à esquerda, nos ventrículos laterais e preenchendo os sulcos corticais, compatível com AVE hemorrágico.

“O caso”, não resistindo ao tratamento instituído, evoluiu rapidamente a óbito. Dessa forma, complicações neurológicas (AVE isquêmico, e, posteriormente, hemorrágico) de patologias cardíacas complementares (FA e CMH) e do seu respectivo tratamento (anticoagulação oral), foram responsáveis por este desfecho desfavorável.

## DISCUSSÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) ou

hipertrofia septal assimétrica é uma doença hereditária com características de transmissão autossômica, com alterações estruturais das células contráteis cardíacas, hipertrofia do ventrículo esquerdo, especialmente da região do septo e alterações do sistema de condução<sup>5</sup>.

A fibrilação atrial é uma arritmia comum representando um importante fator de risco independente para a ocorrência de tromboembolias sistêmicas, e, particularmente, cerebrovasculares. Assim, a FA é uma causa importante de AVE, sendo esta a segunda principal causa de morte mundialmente, e a principal causa de incapacidade neurológica dependente de cuidados de reabilitação<sup>6</sup>.

A importância prognóstica da FA em indivíduos com MCH foi estudada em duas coortes pelo mundo<sup>3</sup>. A incidência de AVE foi oito vezes maior no grupo de pacientes com FA. A arritmia foi associada à piora da classe funcional e a um aumento significativo da mortalidade relacionada à MCH, principalmente, quando a arritmia ocorre antes dos 50 anos e em pessoas com obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo (gradiente  $\geq$  30 mmHg). Além disso, o aumento da mortalidade ocorreu em função de mortalidade por AVE e insuficiência cardíaca, não tendo havido aumento significativo na incidência de morte súbita<sup>3</sup>.

O risco de fenômenos tromboembólicos pode ser verificado pelo escore de CHADS<sub>2</sub><sup>7</sup>. Recorre-se à esta escala para determinar se a terapia anticoagulante ou antiplaquetária é ou não necessária, tendo em conta cinco fatores de risco: insuficiência cardíaca congestiva (1 ponto), hipertensão arterial sistêmica (1 ponto), idade maior ou igual a 75 anos (1 ponto), diabetes *mellitus* (1 ponto) e Antecedentes de AVE (2 pontos). O risco é classificado em baixo, moderado e alto; com a orientação para anticoagulação oral, se valores iguais ou superiores a dois pontos.

Outra ferramenta, mais recentemente utilizada é o escore de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc<sup>8</sup>. Com este escore ocorreu uma fidedigna separação entre baixo, intermediário e alto risco. Vários pacientes qualificados como de risco intermediário no escore CHADS<sub>2</sub><sup>7</sup> vieram a fazer parte de grupos de alto risco pelo novo escore, com impacto clínico (menor número de eventos tromboembólicos). A inovação foi o agrupamento de outros fatores de risco, como o sexo feminino, a doença vascular arterial (como doença arterial coronariana, insuficiência vascular periférica ou placas ateroscleróticas na aorta) e a idade intermediária (entre 65 e 74 anos). A idade maior ou igual a 75 anos, devido ao alto risco, passou a ser pontuada com 2 pontos.

Portanto, o escore de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc passa a ser um aprimoramento do CHADS<sub>2</sub>, quando esse último for pontuado como zero ou um. Todavia, como o escore de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc já aciona automaticamente os fatores de risco do CHADS<sub>2</sub>, fica mais simples e determinado que seja feito diretamente o acesso de risco de fenômeno tromboembólico em FA pelo escore de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. A terapêutica anticoagulante já é aconselhada para escores de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc acima de 1 ponto<sup>9</sup>.

A *European Society of Cardiology* mostra evidências sólidas que indicam o benefício da anticoagulação oral (ACO) crônica em pacientes de risco<sup>10</sup>. Por outro lado, essa terapia está associada a complicações hemorrágicas, sendo a mais grave a hemorragia intracraniana, relacionada com níveis de RNI acima da faixa terapêutica (maior que 3,5 a 4,0). Considerando que a faixa terapêutica do RNI é muito estreita (entre 2 e 3), vários escores para avaliar o risco hemorrágico foram criados, sendo o escore de risco HAS-BLED<sup>11</sup> (em inglês: *Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly [ $>$ 65], Drugs/Alcohol Concomitantly*)

o mais utilizado para indivíduos com FA. Caso a pontuação seja maior ou igual a três, a ACO deve ser feita com cautela e todo o empenho deve ser tentado para controlar os fatores de risco, tais como hipertensão arterial e consumo de álcool<sup>10</sup>.

A varfarina, em doses ajustadas, reduz 64% do risco de fenômenos tromboembólicos<sup>12</sup>. Entretanto, 50% das pessoas que deveriam ser tratados não o são por diversas razões que incluem a necessidade frequente de avaliação da taxa de anticoagulação, mediante a aferição do RNI, e o risco de hemorragia. Estes indivíduos também nem sempre permanecem com o RNI na faixa terapêutica apropriada, com isso ocorrendo pelo uso irregular da medicação, interação do medicamento com alimentos (particularmente os “verdes”) e com outras substâncias, como antibióticos e anti-inflamatórios. Isso ocorre, sobretudo, em idosos, que geralmente fazem uso de outros medicamentos para o tratamento de comorbidades associadas, em que o risco da anticoagulação estar fora da faixa terapêutica é constante<sup>12</sup>. Também, existe, ainda, a possibilidade de resistência genética individual ao medicamento. Dessa forma, a terapia anticoagulante, embora eficaz, não está isenta de inconvenientes<sup>13</sup>.

Fármacos que não requerem monitoração da anticoagulação e têm pouca interação com medicamentos e alimentos, os bloqueadores da trombina ou do fator Xa trouxeram uma nova perspectiva no tratamento anticoagulante<sup>12</sup>.

Esses fatores, aliados à elevada eficácia e segurança, conferem a essas novas drogas o potencial de aumentar a aderência ao tratamento ACO e o número de doentes tratados. São eles: a dabigatrana, um inibidor competitivo direto da trombina e, rivaroxabana e apixabana, bloqueadores do fator Xa<sup>13</sup>.

As Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia<sup>12</sup> fazem um apanhado de estudos que mostram os

benefícios dos novos anticoagulantes na fibrilação atrial não valvar.

No estudo ROCKET-AF<sup>14</sup>, a rivaroxabana comparada à varfarina mostrou menores taxas de AVE isquêmico, taxas similares de sangramento, porém índices menores de AVE hemorrágico e sangramento fatal. Em indivíduos com passado de AVE ou ataque isquêmico transitório, a rivaroxabana não se mostrou inferior à varfarina em relação à prevenção secundária.

Já na comparação entre dabigatrana e varfarina, feita pelo estudo de RE-LY<sup>15</sup> também foi evidenciada superioridade para os novos anticoagulantes, com menores taxas de AVE hemorrágico, taxa anual de AVE ou embolia sistêmica.

Também, foi comparado, em indivíduos com contraindicação para anticoagulação, o uso da apixabana e a aspirina (estudo AVERROES<sup>16</sup>). Precocemente, o estudo foi interrompido devido observação da clara redução de tromboembolismo sistêmico e AVE com a apixabana.

Por fim, pelo trabalho de ARISTOTLE<sup>17</sup>, a apixabana foi melhor que a varfarina na redução de AVE e tromboembolismo sistêmico, com menor risco de sangramento e de mortalidade.

Na fibrilação atrial e fatores de risco para fenômenos tromboembólicos, resultados dos estudos com os novos anticoagulantes (dabigatrana, rivaroxabana e apixabana) reforçam as novas indicações para o seu uso.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível observar a falta de estudos relacionando a MCH à FA, o que dificulta a discussão do caso clínico. Salienta-se a importância da detecção precoce da FA através da realização de ECG, de forma a aplicar estratégias que visem à



prevenção de ocorrência de AVE isquêmico. O elevado risco hemorrágico demonstrado pelo HAS-BLED score e valores de RNI fora do intervalo terapêutico recomendado corroboram as limitações da varfarina, anticoagulante que exige rigorosa monitorização e acompanhamento. Os novos anticoagulantes orais seriam uma opção a prevenção de eventos tromboembólicos seguros e eficazes na FA, porém, os mesmos ainda não foram testados em pacientes com FA e MCH.

No relato apresentado, “o caso” exibia score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc igual a 3 o que indica anticoagulação oral e apresentava HAS-BLED igual a 2, o que mostrava risco intermediário de sangramento, sendo necessários outros estudos para explicar a associação entre riscos da anticoagulação na associação fibrilação atrial e miocardiopatia hipertrófica.

## REFERÊNCIAS

1. MARON, B.J. Hypertrophic cardiomyopathy - a systematic review. *JAMA*. v.287, n.10, p.1308-1320, 2002.
2. ARTEAGA, E.; IANNI, B.M.; FERNANDES, F.; MADY, C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J*. v.149, p.1099-1105, 2005.
3. MARON, B.J. *et al.* American College of Cardiology / European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. v.24, n.21, p.1965-1991, 2003.
4. SHERRID, M.V. *et al.* Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. v.45, p.1251-1258, 2005.
5. JACKSON, J.M.; THOMAS, S.J. Valvular heart disease. In: *Kaplan JA. Cardiac anesthesia*, 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999, p.644-650.
6. MARON, B.J. *et al.* The case for surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. v.44, p.2044-2053, 2004.
7. GAGE, B.F. *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. v. 285, p. 2864–2870, 2001.
8. LIP, G.Y. *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*. v. 137, n. 2, p. 263-272, 2010.
9. KILICASLAN, F. *et al.* Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. v.3, p.275-280, 2006.
10. CAMM, A.J. *et al.*; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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*. v.31, n.19, p.2369-2429, 2010. Erratum in: *Eur Heart J*. v.32, n.9, p.1172, 2011.

11. LIP, G.Y.H. *et al.*. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* v.57, p. 173-180, 2011.
12. STEWART, R.A. Clinical trials of direct thrombin and factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. v.26, n.4, p.294-299, 2011.
13. LORGA FILHO, A.M. *et al.* Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. v. 101, n.3, Supl.3, p.1-93, 2013.
14. PATEL, M.R. *et al.* ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban *versus* warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med*. v.365, n.10, p.883-891, 2011.
15. CONNOLLY, S.J. *et al.* Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the *RE-LY trial*. *N Eng J Med*. v.363, n.19, p.1875-1876, 2010.
16. CONNOLLY, S.J. *et al.* AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. v.364, n.9, p.806-817, 2011.
17. GRANGER, C.B. *et al.*; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. v.365, n.11, p.981-992, 2011.