LUIZ ROBERTO DE MORAES

Prevalência de trombos intracavitários em pacientes com fibrilação atrial submetidos à anticoagulação oral: implicações quanto ao restabelecimento do ritmo sinusal

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Moraes, Luiz Roberto de

Prevalência de trombos intracavitários em pacientes com fibrilação atrial submetidos à anticoagulação oral: implicações quanto ao restabelecimento do ritmo sinusal / Luiz Roberto de Moraes.-- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Dalmo Antônio Ribeiro Moreira

Descritores: 1. Fibrilação Atrial 2. Trombo. 3. Ecocardiografia Transesofagiana.

USP/IDPC/Biblioteca/049/15

À minha esposa Silvia, pelo amor, pelos ensinamentos e pelo constante auxílio nessa minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

A meus pais, José Octávio (*in memoriam*) e Ovídia (*in memoriam*), pela vida e pelos exemplos de coragem, fraternidade e honestidade.

Aos meus irmãos José Carlos (*in memoriam*), Neide e Paulo Sérgio, pelo apoio constante e pela amizade em minha vida.

À minha esposa Silvia, companheira que dedica seu carinho e seu apoio irrestrito, e demonstrou-me novas descobertas para minha trajetória na vida.

Aos meus sogros Hamilton Leal (*in memoriam*) e Henriqueta, grandes incentivadores, amigos e orientadores que me aceitaram em sua companhia familiar.

Aos colegas da Seção Médica de Eletrofisiologia, Doutores Júlio César Gizzi (*in memoriam*), Carlos Sierra Reyes, Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, Ricardo Garb Habib, Rogério Braga Andalaf, Cláudia da Silva Fragata e Paulo Medeiros; que, pacientemente, continuam meu desenvolvimento ensinando-me com suas informações sempre oportunas.

Aos professores do curso de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que, com seus conhecimentos de alto nível, contribuíram para meu desenvolvimento e para a realização dessa tese.

Aos colegas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, da Seção Médica de Ecocardiografia, Emergências, Laboratório Clínico Central, Laboratório de Estatística (LEE) e colaboradores das respectivas seções com seu apoio importante.

Aos pacientes, principal objetivo do médico, que contribuíram para esse trabalho.

À Prof. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, Presidente da Comissão de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela oportunidade de ingresso nesse curso, e por ser grande incentivadora do desenvolvimento técnico e humano que nos estimula ao árduo aprendizado.

Por fim, o profundo respeito e agradecimento especial ao meu orientador Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, amigo incentivador da minha trajetória nessa instituição, sempre presente com sua palavra esclarecedora, paciência e dedicação durante a realização desta tese.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS
LISTA DE TABELAS
LISTA DE FIGURAS
RESUMO
SUMMARY
1 INTRODUÇÃO.....2
1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da fibrilação atrial.....4
1.2 Tromboembolismo em pacientes com FA.....5
1.3 Causas de fibrilação atrial.....6
1.4 Mecanismos eletrofisiológicos da fibrilação atrial 7
1.5 Gatilhos.....8
1.6 Substrato arritmogênico.....9
1.7 Fatores moduladores 11
1.8 Fibrilação atrial e o acidente vascular cerebral.....12
2 OBJETIVOS 19
2.1 Primários.....19
2.2 Secundários.....19
3 MÉTODOS.....21
3.1 Critérios de inclusão 21
3.2 Critérios de exclusão 22
3.3 Realização do ECOTEE.....23
3.4 Cardioversão elétrica 24
3.5 Análise estatística 26
4 RESULTADOS 29
4.1 Resultados da cardioversão elétrica 30
4.2 Presença de trombos ou contraste espontâneo.....31
4.3 Evolução após o restabelecimento do ritmo sinusal 37
5 DISCUSSÃO.....39
5.1 Análise das variáveis ecocardiográficas e clínicas da população estudada 43

5.2 Tamanho e volume do átrio esquerdo 43
5.3 Velocidade fluxo no apêndice atrial esquerdo.....44
5.4 Fração de ejeção 45
5.5 Pró-BNP.....45
5.6 Escore CHA_2DS_2VASc.....46
5.7 Limitações do estudo 48
6 CONCLUSÕES.....51
7 ANEXOS.....53
Anexo A - Variáveis clínicas e ecocardiográficas dos pacientes envolvidos no estudo 53
8 REFERÊNCIAS 58

LISTA DE SIGLAS ABREVIATURAS

ACO	Anticoagulação Clássica
AE	Átrio Esquerdo
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CVE	Cardioversão Elétrica
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiografia
ELF	Eletrofisiologia
ECOTEE	Ecocardiograma Transesofágico
FA	Fibrilação Atrial
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
INR	Índice de Normalização Internacional
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Aspectos clínicos dos pacientes incluídos no estudo. 29

Tabela 2 – Resultado do restabelecimento do ritmo sinusal (por meio de cardioversão elétrica ou espontânea), e as variáveis clínicas e eletrocardiográficas.....30

Tabela 3 – Variáveis clínicas associadas com a presença ou não de trombo e contraste espontâneo em pacientes que se submeteram ao restabelecimento do ritmo sinusal.....31

Tabela 4 – Variáveis clínicas e ecocardiográficas dos pacientes com fibrilação atrial e que apresentaram ou não trombo intra-atrial ao ECOTEE antes da CVE. 32

Tabela 5 – Variáveis clínicas e ecocardiográficas dos pacientes com fibrilação atrial e que apresentaram ou não trombo intra-atrial ao ECOTEE antes da CVE. 32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – À esquerda, ritmo sinusal normal apresentando ativação elétrica atrial organizada com ondas P presentes ao eletrocardiograma. À direita, ativação elétrica atrial desorganizada típica da fibrilação atrial. 2

Figura 2 – Mecanismos eletrofisiológicos envolvidos na origem e manutenção da fibrilação atrial 8

Figura 3 – Fatores relacionados com a formação do substrato arritmogênico que mantém a fibrilação atrial. 9

Figura 4 – Tamanho do átrio esquerdo antes e após a CVE nos pacientes nos pacientes com e sem trombos atriais 33

Figura 5 – Volume atrial esquerdo antes e após a CVE nos pacientes com e sem trombos atriais 34

Figura 6 – Velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo antes e após a CVE nos pacientes com e sem trombos atriais 35

Figura 7 – Nível plasmático de pró-BNP antes e após a CVE nos pacientes com e sem trombos atriais 35

Figura 8 – Preditores de formação de trombo atrial esquerdo e contraste espontâneo em pacientes com FA submetidos à anticoagulação plena antes da CVE 37

RESUMO

Moraes LR. *Prevalência de trombos intracavitários em pacientes com fibrilação atrial submetidos à anticoagulação oral: implicações quanto ao restabelecimento do ritmo sinusal* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: O tromboembolismo é uma grave complicação da fibrilação atrial (FA), particularmente em pacientes que vão se submeter à cardioversão, química ou elétrica. Para reduzir esse risco, os pacientes submetem-se à anticoagulação clássica, que vem sendo praticada há várias décadas. Apesar desta abordagem, em pacientes plenamente anticoagulados, não se conhece a prevalência de trombo ou contraste espontâneo no átrio esquerdo (AE). Por essa razão, alguns autores sugerem a realização do ecotransesofágico (ECOTEE) para confirmar o sucesso do tratamento e reduzir o risco de complicações tromboembólicas após a reversão. Os objetivos deste estudo foram: a) avaliar a prevalência de trombos e contraste espontâneo ao ECOTEE em pacientes que vão ser submetidos à cardioversão sob regime de anticoagulação plena; b) avaliar a incidência de tromboembolismo até 30 dias após o procedimento; c) avaliar a influência das variáveis clínicas (doenças associadas) e do ECOTEE (tamanho e volume indexado do AE, fração de ejeção ventricular; velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo), além do escore CHA_2DS_2VASc e níveis de pró-BNP plasmático sobre a formação de trombo/contraste espontâneo. **Métodos**: Foram incluídos 85 pacientes (62 homens; média de idade 61±12 anos) com FA não valvar com indicação para cardioversão. Todos receberam varfarina com controle da taxa de INR. Quando se considerava o paciente plenamente anticoagulado (INR ente 2 e 3 por três semanas consecutivas), era prescrito um fármaco antiarrítmico (propafenona, sotalol ou amiodarona) cuja escolha se baseou em critérios clínicos. Na ausência de normalização do ritmo, eram encaminhados para cardioversão elétrica (CVE). No dia da CVE, os pacientes submetiam-se ao ECOTEE cujo resultado só era conhecido no dia seguinte após a cardioversão. Os pacientes recebiam alta com anticoagulante e retornavam ao ambulatório após 30 dias quando realizavam outro ECOTEE. **Resultados**: Todos os pacientes foram cardiovertidos com INR na faixa terapêutica (2,9±0,7). A reversão com fármacos ocorreu em 9/85 pacientes (10,6%); 67/76 pacientes submeteram-se à CVE e, destes, 58/67 (86%) reverteram ao ritmo sinusal. O ECOTEE antes da CVE evidenciou trombo no AE em 8/85 pacientes (9,4%) e contraste espontâneo em 36/85 pacientes (42,3%). Nenhuma variável clínica, escore CHA_2DS_2VASc, níveis plasmáticos de pró-BNP ou variáveis ecocardiográficas identificou pacientes com maior probabilidade de apresentar trombo/contraste espontâneo no AE.

Após 30 dias, houve normalização das variáveis do ECOTEE. Em 5/8 (62,5%) pacientes, os trombos desapareceram e surgiu em outros dois pacientes (2,3%). O contraste espontâneo desapareceu em 24/38 (63%) pacientes. Não houve registro de nenhum caso de tromboembolismo sistêmico em 30 dias. A taxa de recorrência de FA foi de 21%. **Conclusões**: a) trombo atrial/contraste espontâneo foi detectado em 9,4% da população e nenhuma variável clínica ou ecocardiográfica identificou pacientes de risco; b) houve melhora das variáveis do ECOTEE após a reversão ao ritmo sinusal; d) o sucesso global da cardioversão foi de 88% e a taxa de recorrência de FA de 21% em 30 dias; c) não houve registro de tromboembolismo sistêmico em 30 dias, em ritmo sinusal ou em FA.

Descritores: Fibrilação atrial; Trombo; Anticoagulação; Ecocardiograma transesofágiana..

SUMMARY

Moraes LR. *Prevalence of atrial thrombi and spontaneous contrast in patients with atrial fibrillation undergoing oral anticoagulant therapy: implications for the restoration of sinus rhythm* [Thesis]. Sao Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology - Entity affiliated with the University of Sao Paulo; 2015.

Introduction: Thromboembolism is a serious complication of atrial fibrillation (AF), particularly in patients who will undergo chemical or electrical cardioversion. To reduce this risk patients receive classic anticoagulant therapy, which has been practiced for several decades. Despite this approach, it is not known the prevalence of thrombus or spontaneous contrast in the left atrium (LA) in patients fully anticoagulated. For this reason, some authors have recommended the transesophageal echocardiogram (TEECHO) to reduce the risk of thromboembolic complications after cardioversion. The objectives of this study were: a) to evaluate the prevalence of thrombus and spontaneous contrast by TEECHO in patients about to undergo cardioversion under full anticoagulation regime; b) evaluate the incidence of thromboembolism within 30 days after the procedure; c) evaluate the influence of clinical variables (associated diseases) and TEECHO parameters (LA size and LA indexed volume, ventricular ejection fraction, flow velocity in the left atrial appendage), CHA_2DS_2VASc score and plasma pro-BNP levels on thrombus/spontaneous contrast formation. **Methods**: We included 85 patients (62 men; mean age 61 ± 12 years) with non-valvular AF referred for cardioversion. All received warfarin with INR control. When considering the patient fully anticoagulated (INR in the range of 2 to 3 for three weeks) it was prescribed an anti-arrhythmic drug (propafenone, sotalol or amiodarone) whose choice was based on clinical criteria. In the absence of normal rhythm, patients were referred for electrical cardioversion (ECV). On the day of ECV, all patients were submitted to the ECOTEE whose result was known only the next day after cardioversion. The patients were discharged with anticoagulant and returned to the clinic after 30 days when another ECOTEE was performed. **Results**: All patients were cardioverted with INR in the therapeutic range (2.9±0.7). Sinus rhythm was restored with drugs in 9/85 patients (10.6%); 67/76 patients underwent ECV and 58/67 (86%) reverted to sinus rhythm. The TEECHO before cardioversion showed a thrombus in LA in 8/85 patients (9.4%) and spontaneous contrast in 36/85 patients (42.3%). No clinical variable, CHA_2DS_2VASc score, pro-BNP plasma levels or echocardiography variables identified patients with an increased likelihood of thrombus/spontaneous contrast in LA. After 30 days, there was normalization of TEECHO variables. In 5/8 (62.5%) patients thrombi disappeared and appeared in two patients (2.3%). Spontaneous contrast disappeared in 24/38 (63%) patients. There

were no reports of any case of systemic thromboembolism in 30 days. The AF recurrence rate was 21%. **Conclusions**: a) LA thrombus/ spontaneous contrast were detected in 9.4% of the population and no clinical or echocardiography variable identified patients at risk; b) there was an improvement of TEECHO variables after reversion to sinus rhythm; d) the overall success of cardioversion was 88% and the AF recurrence rate was 21% in 30 days; c) there was no systemic thromboembolism in 30 days, in patients in sinus rhythm or AF.

Descriptors: Atrial fibrillation; Thrombo; Anticoagulation; Transesophageal echocardiography.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma taquiarritmia supraventricular que se caracteriza pela ausência de ativação elétrica atrial organizada, ausência de contração atrial e ritmo cardíaco irregular, ora com frequências rápidas ora com frequências lentas (Figura 1). Ao eletrocardiograma (ECG), principal ferramenta para o diagnóstico desta arritmia, as ondas P são substituídas por ondulações irregulares na linha de base, complexos QRS de morfologia normal ou alterada na dependência das condições do sistema de condução intraventricular. A frequência ventricular estará na dependência da capacidade de condução do nódulo atrioventricular. Tipicamente, a frequência atrial oscila entre 400 e 600 bpm.[1]

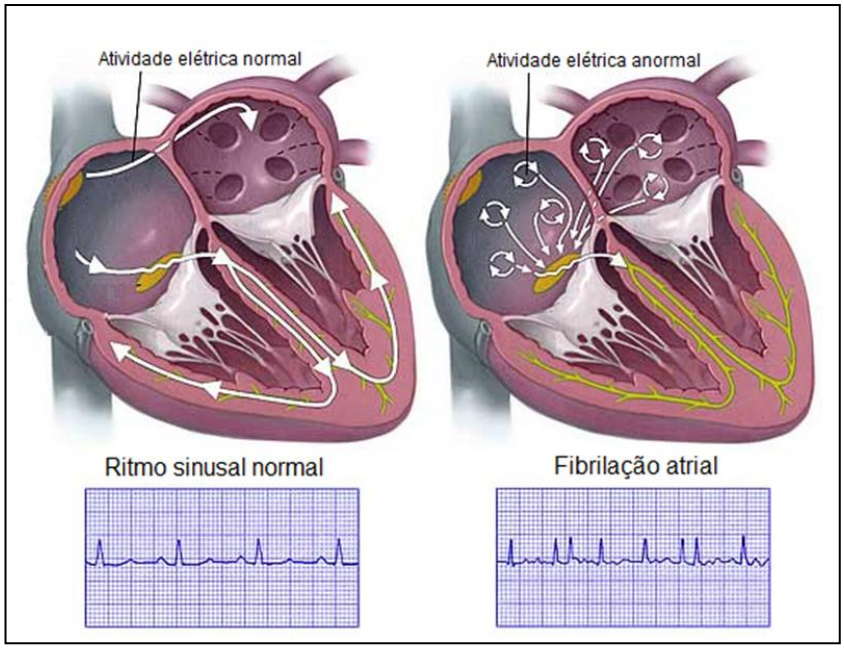


Figura 1 – À esquerda, ritmo sinusal normal apresentando ativação elétrica atrial organizada com ondas P presentes ao eletrocardiograma. À direita, ativação elétrica atrial desorganizada típica da fibrilação atrial. O traçado eletrocardiográfico abaixo apresenta as ondulações de linha de base e irregularidade do intervalo RR.

A FA é classificada, de acordo com seu tipo de apresentação, em: a) forma paroxística, que se caracteriza pela duração de, no máximo, 48 horas, com reversão espontânea; b) forma persistente, aquela com duração acima de uma semana, mas que nunca se tentou o restabelecimento do ritmo sinusal; c) forma persistente de longa duração, semelhante à definição anterior, exceto sua duração acima de um ano; d) forma permanente, a FA refratária a toda forma de tratamento ou, então, aquela que o paciente sabe que tem, mas não deseja ser tratado pelas técnicas de reversão química ou elétrica[1]. Uma outra apresentação da FA é aquela que é diagnosticada pela primeira vez, ou seja, quando o paciente é avaliado inicialmente e não se tem ideia a respeito de sua duração. A importância prática dessa classificação está relacionada com o prognóstico e, também, com a forma de tratar o paciente. A FA permanente é aquela que está associada ao prognóstico mais sombrio, pois, frequentemente, o paciente evolui com doenças associadas, cardíacas ou sistêmicas, com repercussão clínica. A melhor evolução clínica ocorre nos pacientes com FA paroxística ou persistente. Quanto a maneira de tratar pacientes com a forma paroxística, necessitam-se apenas de fármacos para prevenção de recorrências. A forma persistente necessita alguma abordagem, seja o controle da frequência cardíaca ou o restabelecimento do ritmo sinusal pela cardioversão química ou elétrica e, após o restabelecimento do ritmo sinusal, o tratamento farmacológico deve ser mantido para a prevenção de recorrências. Nas formas paroxística e crônica persistente, o tratamento mais eficaz na atualidade parece ser a ablação com cateter, seja circunferencial das veias pulmonares sejam outras técnicas combinadas, tendo sido esta a conduta que, mais frequentemente, associa-se à manutenção do ritmo sinusal, em comparação ao uso de fármacos isoladamente[2-5]. Por fim, na forma permanente, o tratamento de escolha é a o controle da frequência cardíaca. A necessidade de anticoagulação, como será comentado mais adiante, dependerá do escore de risco para tromboembolismo que esses pacientes apresentam.

A grande importância da FA, atualmente, na clínica, está relacionada a sua elevada prevalência, particularmente na idade mais avançada, na sintomatologia do paciente e nas complicações que acarreta. Está associada com risco maior de mortalidade, tanto no homem quanto na mulher, principalmente quando evolui com outras doenças cardíacas ou extracardiacas[6,7]. É causa frequente de internação hospitalar pela gravidade da sintomatologia, pelo quadro de insuficiência cardíaca com frequentes descompensações clínicas, além de tromboembolismo sistêmico em pacientes de alto risco. A FA é fator de risco independente para o surgimento de demência senil, vascular de doença de Ahlzeimer[8] não diretamente relacionada a microtromboembolismo cerebral, mas devido à intermitência de fluxo.

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da fibrilação atrial

Do ponto de vista epidemiológico, é uma arritmia cuja incidência aumenta com o envelhecimento, estando presente em cerca de 1% da população na faixa etária dos 60 anos, atingindo 10 a 15% dos pacientes entre 80 e 90 anos[9,-11]. Essa constatação é muito importante na atualidade, pois é sabido que a longevidade da população está aumentando, atingindo hoje os 75 anos no Brasil[12]. Em outras palavras, cada vez mais, deverá aumentar o número de indivíduos idosos atendidos em ambulatórios de cardiologia em nosso meio. Além disso, a concomitância com outras doenças próprias da idade avançada poderá trazer inconvenientes ao tratamento da FA devido à polifarmácia a que estes pacientes estão sujeitos[13], com todas as suas consequências, como interações farmacológicas e aumento do risco de efeitos colaterais. Essa conjunção de fatores pode ser a responsável pelo aumento dos casos de internação e, não raramente, de óbito nessa população.

Do ponto de vista clínico, a FA é causa de sintomatologia exuberante que interfere com qualidade de vida. Pacientes com FA têm piores escores

de qualidade de vida em comparação a indivíduos de mesma idade sem FA[14,15]. O desempenho nas atividades físicas é menor; há queixas frequentes de palpitações e falta de ar mesmo em repouso, todos relacionados com elevações da frequência cardíaca e irregularidade dos ciclos cardíacos. A ausência da contração atrial, que reduz o débito cardíaco em cerca de 30%, pode ser um deflagrador importante de sintomas em pacientes que dependem da sístole atrial para manter o débito cardíaco, tal como ocorre com pacientes com hipertrofia ventricular esquerda ou disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Pacientes com FA podem evoluir com insuficiência cardíaca quando a frequência cardíaca é mal controlada, quadro esse conhecido como taquicardiomiopatia[16]. Taquicardias persistentes, ausência da contração atrial e a irregularidade dos ciclos cardíacos são os principais fatores que se associam para o desencadeamento do quadro de insuficiência cardíaca.

1.2 Tromboembolismo em pacientes com FA

O tromboembolismo sistêmico é a mais grave e impactante complicação em pacientes com FA e, dentro deste quadro, o acidente vascular cerebral (AVC), infelizmente, é o mais frequente. Segundo informações da literatura, em comparação com vísceras e membros, o comprometimento da circulação cerebral é mais frequente, correspondendo até 70% de todos os casos de embolia sistêmica[17] Essa arritmia é causa de 20% dos quadros de acidente vascular cerebral (AVC) na clínica[18]. Essa, juntamente com insuficiência cardíaca, são complicações que podem ser facilmente prevenidas com tratamento específico, desde que identificadas e tratadas precocemente.

As causas diretamente relacionadas com a formação de trombos ainda são pouco conhecidas. Anormalidades da contração atrial, causadas pela doença subjacente ou por citocinas inflamatórias produzidas após a instalação da fibrilação atrial e que agridem o miócito; a estase sanguínea

atrial favorecida pela ausência de contração atrial e pelo fluxo lento dentro do apêndice atrial esquerdo; o estado hipercoagulável inerente à fibrilação atrial causado pela frequência atrial rápida, que acelera a formação de trombina e aumenta a agregação plaquetária, e a própria “carga” arrítmica, ou seja, a quantidade de tempo em que o paciente está em FA são os componentes mais importantes na formação dos trombos e estão em consonância com a chamada tríade de Virchow[19-21]. Estudos recentes confirmam que a frequência atrial rápida bem como a ausência de contração atrial intensificam o estado pró-trombótico em paciente com FA[22]. A disfunção endotelial, manifesta pela presença de concentração elevada de fatores da coagulação (fator de von Willebrand), trombomodulinas solúveis, selectina E, além de alterações na responsividade vascular manifesta por comprometimento do mecanismo de vasodilatação mediada pelo endotélio estão presentes em pacientes com FA e são causa importante da formação de trombos intra-atriais[23]. Essa condição pode ser agravada pela associação com doenças como o *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, sendo mais frequente em pacientes com idade mais avançada, geralmente acima dos 75 anos, pacientes do sexo feminino, ou com insuficiência cardíaca. Apesar de se saber que a formação de trombos pode ocorrer em alguns minutos em pacientes com FA, raramente, essa arritmia é causa isolada de trombose atrial ou de tromboembolismo sistêmico. Esse conhecimento tem permitido que escores de risco para detectar pacientes mais propensos a essa complicação grave estejam disponíveis na clínica atualmente, o que permite que a anticoagulação preventiva seja implementada[24,25].

1.3 Causas de fibrilação atrial

A FA é uma arritmia cuja origem é multifatorial, podendo se originar, secundariamente, a doenças de canais iônicos, particularmente relacionados a mutações de genes que estão envolvidos com síntese de proteínas que fazem parte da estrutura dos canais de potássio e sódio[26-28]. A FA

desencadeada nesta condição ocorre, geralmente, em indivíduos jovens, sem cardiopatia, sem uma causa ou fator deflagrador aparente. Neste grupo, deve-se ressaltar, também, a FA de causa familiar[29]. A FA pode-se originar, também, por alterações próprias do coração, ou seja, pela presença de cardiopatias primárias (miocardiopatias, doenças infiltrativas, hipertrofias miocárdicas, etc.); cardiopatias secundárias, como, por exemplo, a insuficiência coronariana, hipertensão arterial. Devem-se destacar as causas extracardíacas, como, por exemplo, doenças endócrinas, como o hipertireoidismo, feocromocitoma; pode estar relacionada com alguns hábitos de vida, como prática excessiva de esportes[30], consumo de drogas ilícitas, consumo excessivo de álcool[31-33]; estados psicológicos alterados, como acontece nos indivíduos muito estressados ou aqueles que apresentam sentimentos negativos, como acontece com a raiva[34]. A FA está associada a distúrbios digestivos, como refluxo gastroesofágico[35,36], além de alterações no sono, como apneia obstrutiva do sono e a síndrome metabólica[37,38]. A FA pode ser desencadeada por vários tipos de fármacos empregados para o tratamento de outras doenças, tais como antineoplásicos, simpaticomiméticos empregados para doenças respiratórias, corticosteroides, antipsicóticos, antidepressivos, dentre outros[39]. Enfim, a FA pode se originar por causas diversas, o que a torna uma arritmia, muitas vezes, de difícil tratamento, farmacológico ou não[40-42].

1.4 Mecanismos eletrofisiológicos da fibrilação atrial

A FA se origina pela interação harmônica de três fatores principais: a) presença de gatilhos representados pelas extrassístoles; b) formação de um substrato arritmogênico; c) presença de fatores moduladores, como interferências do sistema nervoso autonômico, acidose metabólica, isquemia etc. (Figura 2)[40].

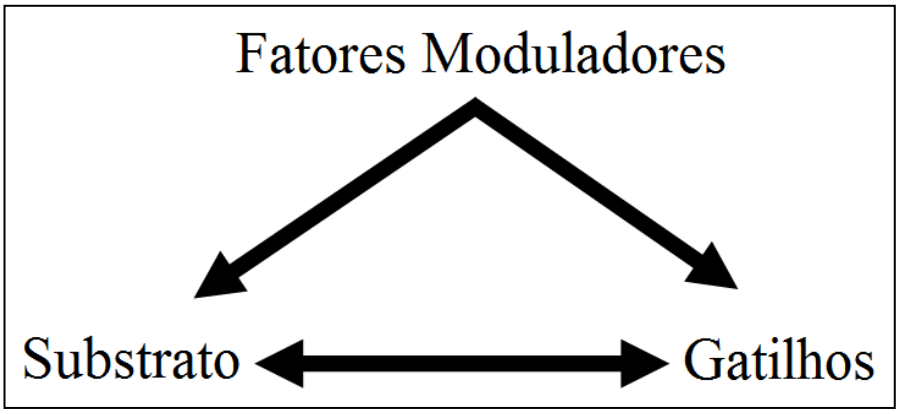


Figura 2 – Mecanismos eletrofisiológicos envolvidos na origem e manutenção da fibrilação atrial. São necessários gatilhos representados pelas ectopias; um substrato secundário ao remodelamento elétrico e estrutural atriais; fatores moduladores**,** como alterações do sistema nervoso autonômico, isquemia, etc.

1.5 Gatilhos

Os gatilhos, representados pelas ectopias atriais ou taquicardia atrial, ocorrem secundariamente a diversos fatores, dentre as quais se destaca a dilatação atrial[43]. Essa condição acompanha doenças como a hipertensão arterial, miocardiopatia hipertrófica ou a insuficiência cardíaca. A dilatação atrial distende o miócito que favorece a deflagração de ectopias atriais e episódios intermitentes de taquicardia atrial. Tais ectopias são o gatilho para encurtamento do período refratário atrial. Na atualidade, é conhecido o fato de que as veias pulmonares são a principal fonte de ectopias para deflagrar a FA[44]. Situações de aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo que repercute retrogradamente no átrio esquerdo, distende essa a câmara e a pressão atrial elevada é transmitida às veias pulmonares que se distendem. Tal distensão deflagra reflexamente a contração da musculatura da parede venosa e funciona como verdadeiras ectopias que têm como objetivo acelerar a frequência cardíaca para aliviar a pressão intrapulmonar elevada. Talvez essa seja uma explicação para justificar porque em muitos pacientes com insuficiência cardíaca, há aumento da frequência de ectopias atriais sempre que ocorre aumento da resistência pulmonar, conforme

demonstrado por marca-passos que soam um alarme toda vez que ocorre acúmulo de liquido nos pulmões[45].

O encurtamento da refratariedade atrial permite que ocorram aumentos significativos da frequência de ativação dos miócitos atriais[46-48] e permite inclusive que frequências atriais rápidas sejam mantidas por longos períodos tal como acontece na FA. Esse seria um papel importante que as ectopias apresentam, ou seja, preparar as condições para que a frequência atrial se eleve quando necessário. Ectopias atriais são achado comum em pacientes com diversos tipos de doenças cardíacas ou extracardíacas e, em condições apropriadas, podem ser um fator deflagrador de FA nessas doenças. Por outro lado, estudos demonstram que as ectopias atriais estão associadas ao mal prognóstico em diversas condições clinicas[48].

1.6 Substrato arritmogênico

É a estrutura tecidual atrial que mantém a FA e os fatores envolvidos na sua formação são múltiplos como pode ser observado na Figura 3.

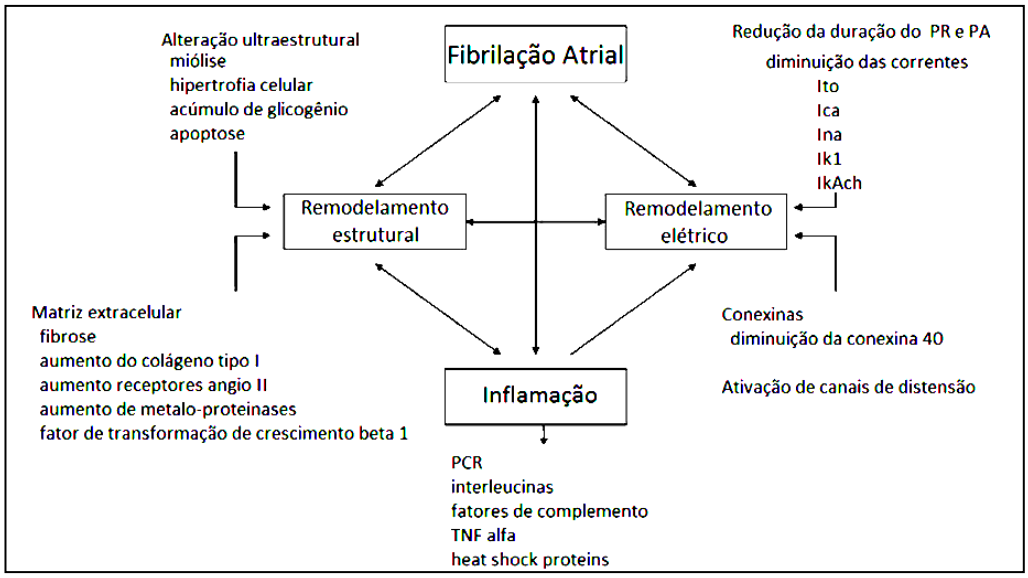


Figura 3 – Fatores relacionados com a formação do substrato arritmogênico que mantém a fibrilação atrial. Estão presentes os fatores relacionados com os remodelamentos estruturais e elétricos, além da inflamação (Modificado de Kourliouros A. *et al.*[49]).

O surgimento de episódios de FA pode ser secundário ao acúmulo de diversos fatores presentes ao longo da vida e que modificam as características elétricas e anatômicas dos átrios. Fatores de risco, como diabetes, hipertensão arterial, apneia obstrutiva do sono, obesidade, dentre outros, podem interferir nas características estruturais atriais, facilitando a formação de fibrose tecidual que culmina em distúrbios da condução do impulso elétrico atrial[40]. Retardos regionais da condução do impulso associados ao encurtamento da refratariedade atrial gerado pelas ectopias, conforme comentado acima, são fatores fundamentais para o estabelecimento de circuitos reentrantes para gerar e manter a arritmia. Esse conceito atual é conhecido como remodelamento elétrico e histológico atriais, e é um dos mais importantes que se deve considerar quando se pensa na abordagem terapêutica dos pacientes acometidos por essa arritmia[50].

Outro fator importante associado à formação do substrato é a inflamação[20,51,52]. Estudos demonstram que a desorganização da atividade elétrica atrial e a frequência atrial elevada favorecem a formação de citocinas inflamatórias, como a interleucina 6, proteína C reativa, fator de necrose tumoral, dentre outros[20]. Possivelmente seja um mecanismo que favoreça a formação de fibrose tecidual atrial, objetivando conter a dilatação atrial para reduzir o estresse de parede[49]. É sabido que, quando a FA se instala, há uma grande dilatação atrial e esse seria um dos gatilhos para a formação daquelas citocinas.

Por fim, alterações na síntese de conexinas que são proteínas relacionadas à condução intercelular do impulso elétrico podem favorecer a lentificação da condução elétrica atrial que, como comentado anteriormente, é um dos componentes do mecanismo de reentrada.

Portanto, quando se descrevem as alterações atriais relacionadas ao remodelamento atrial, modificações da matriz estrutural celular, como a miólise, hipertrofia celular, acúmulo de glicogênio intracelular e até apoptose celular causada pela ativação das caspases; alterações na matriz extracelular representadas pelo distúrbio na formação do colágeno que

culmina na fibrose tecidual; a inflamação; e alterações de correntes elétricas transmembrana proporcionadas pela presença das ectopias seriam os principais componentes a serem valorizados[20,53]. Por essa razão é que o tratamento da FA é complexo e inclui várias classes de fármacos, desde inibidores de formação de angiotensina (IECA)[54,55], bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)[56,57], diuréticos, antagonistas dos canais de cálcio, dentre outros, além, é claro, dos antiarrítmicos. Cada uma destas classes de medicamentos teria ação específica na abordagem do substrato arritmogênico[1].

1.7 Fatores moduladores

Tais fatores influenciam o papel dos gatilhos na instabilização do substrato arritmogênico gerando a FA. O paciente pode já ter o substrato formado, os gatilhos presentes, mas a arritmia não surge. Um estresse agudo, um distúrbio metabólico mais intenso pode instabilizar aquela relação e a FA ser deflagrada. A estimulação autonômica neural representada pela hiperatividade simpática, por exemplo, é um fator desencadeador de FA, e só aparece quando o substrato está presente[49]. O mesmo acontece em situações de acidose tecidual, em hipóxia celular ou em qualquer outra condição que agrida o miócito e instabilize a sua atividade elétrica. Um exemplo do papel de fatores moduladores na gênese da FA é o que ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca. O paciente pode estar estável, o aumento da retenção hídrica por excesso de sal pode causar descompensação hemodinâmica e aumentar o tônus adrenérgico, que pode culminar com o surgimento da FA. Uma prova desta relação é que, se o paciente for tratado com diurético, essa condição pode ser revertida e o ritmo sinusal ser restabelecido, sem nenhuma necessidade de efeito de um antiarrítmico. O fator modulador, portanto, instabiliza o substrato e a sua correção pode ser suficiente para a normalização do ritmo cardíaco.

Desde o seu diagnóstico, a FA apresenta vários desafios quanto a sua forma de tratar e isso diz respeito ao restabelecimento do ritmo sinusal ou ao controle da resposta ventricular, e, também, ao controle da coagulabilidade sanguínea para prevenção de tromboembolismo sistêmico, para os pacientes de alto risco. No que diz respeito à terapêutica não farmacológica, apesar do avanço nas técnicas de ablação por radiofrequência, ainda não existe um tratamento definitivo com sucesso indiscutível para a FA. Ablação circunferencial das veias pulmonares, extensão das linhas de bloqueio para outras regiões, incluindo o átrio direito, denervação parassimpática atrial, ablação de potencias fracionados, todos eles de maneira isolada ou associada, têm o seu papel no tratamento da FA por meio de cateter[58,59].

1.8 Fibrilação atrial e o acidente vascular cerebral

A noção de que a FA é causa de tromboembolismo sistêmico data da década de 1930, quando foi publicado o primeiro caso de embolia arterial para membro inferior de um paciente com FA crônica associada a períodos frequentes de descompensação clínica[60]. Desde esta época, é conhecido o fato de que essa arritmia é potencialmente trombogênica. Nos anos seguintes, em várias publicações sobre esse assunto, particularmente em pacientes com FA de origem valvar, divulgou-se o conhecimento do maior risco de AVC em pacientes com essa arritmia.

O AVC é a complicação mais temida em pacientes com FA devido ao impacto fortemente negativo na evolução dos pacientes[63]. Além de mais extensos e, portanto, mais graves, acarretam maior repercussão clínica manifestada pelas sequelas neurológicas mais graves, as quais afastam, frequente e precocemente, os pacientes do convívio social. O AVC é a principal causa de mortalidade no Brasil, responsável por cerca de 100.000 óbitos anuais, sendo a FA responsável por, pelo menos, por 20% destes casos[61,62]. O AVC secundário à FA ocorre pela presença de um trombo localizado no átrio esquerdo, mais especificamente originado no apêndice

atrial esquerdo. A tríade de Virchow (estase sanguínea, lesão endotelial, estado de hipercoagulabilidade) pode explicar os mecanismos da formação de trombos em pacientes com FA conforme comentado anteriormente[19]. Este fenômeno ocorre com a redução da velocidade do fluxo sanguíneo dentro do apêndice atrial esquerdo (equivalente à estase de Virchow). Além disso, a presença de contraste espontâneo (equivalente ao estado de hipercoagulabilidade de Virchow) também é frequentemente encontrada, não somente no apêndice atrial como também na cavidade atrial esquerda[64]. Assim, a formação de trombos atriais nestes pacientes é um evento de causa multifatorial.

Não são todos os pacientes com FA que apresentam maior risco para o AVC, algumas condições associadas parecem ser importantes. Alguns fatores de riscos cardíacos e extracardíacos estão envolvidos nesta condição. Assim, a insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, além da idade avançada (acima de 75 anos)[24], doença vascular periférica e, até mesmo, o sexo feminino, são as condições clínicas mais importantes. Estes fatores são, inclusive, parte de um escore de risco conhecido como CHA_2DS_2VASc, muito utilizado na atualidade na prática clínica para identificar pacientes de alto risco e que teriam a indicação de anticoagulação preventiva[25].

O AVC pode ocorrer após a instalação do quadro fibrilatório na evolução crônica deste estado, como também após o restabelecimento espontâneo ou por medidas, farmacológicas (cardioversão química) ou não farmacológicas (cardioversão elétrica [CVE]), do ritmo sinusal. Em qualquer destas condições, a utilização de anticoagulação preventiva vem se mostrando altamente eficaz em pacientes de alto risco.

A varfarina, no mercado mundial há mais de 50 anos, quando prescrita aos pacientes de risco, reduz em cerca de 69% as taxas de AVC, conforme demonstrado em meta-análise publicada há alguns anos[65]. Este medicamento inibe os fatores de coagulação sanguínea no fígado, reduzindo a capacidade da formação de trombos intra e extracardíacos.

Quando se opta pelo restabelecimento do ritmo sinusal, o anticoagulante deve ser sempre prescrito, particularmente para reduzir o risco de formação de trombos atriais. Baseado no conhecimento da fisiopatologia da formação dos coágulos, a anticoagulação plena (definida pelos valores do índice internacional normalizado – INR, dentro da faixa entre 2 e 3 para a FA não valvar) deve ser mantida por duas a três semanas, que seria o tempo apropriado para a prevenção de novos trombos[1]. Esta conduta vem sendo empregada há, pelo menos, cinco décadas e tem se confirmado altamente bem-sucedida na redução de tromboembolismo quando o ritmo sinusal é restabelecido[66-68]. Não há estudos randomizados que documentem a eficácia da anticoagulação precedendo a CVE da FA, entretanto, alguns estudos que analisaram esse aspecto demonstraram que a taxa de tromboembolismo sistêmico é da ordem de 5% a 12% nos pacientes não anticoagulados e de 1% ou até menos naqueles que recebem varfarina regularmente[66-68].

Na dependência da duração da FA, a recuperação da atividade mecânica atrial pode ocorrer precocemente (na FA de apenas algumas semanas) ou tardiamente (no caso de FA com duração acima de 3 semanas). Enquanto não houver a recuperação satisfatória da contração atrial, a estase sanguínea intra-atrial pode favorecer a formação de novos trombos. Este fenômeno bem conhecido como *stunning* atrial é um dos responsáveis pela embolia sistêmica após a normalização do ritmo cardíaco[69]. Por esta razão, estende-se o período de anticoagulação por mais quatro semanas como medida de segurança. Por outro lado, a necessidade de sua manutenção crônica ou por tempo indeterminado deverá ser decidida baseada no escore de risco do paciente[24,25]. Como existe risco de recorrências, mesmo assintomáticas, de FA, os pacientes com escore CHA_2DS_2VASc elevado estariam, novamente, sob risco de complicações embólicas graves. A manutenção da anticoagulação preveniria esta condição desastrosa.

O benefício do anticoagulante se dá pela prevenção da formação de novos trombos ou de redução da progressão da formação de um trombo pré-

existente e, com isso, dá tempo para que o sistema fibrinolítico do paciente lise o trombo já formado[70,71]. Estas etapas já foram demonstradas de maneira clara em ensaios clínicos que avaliaram o efeito da varfarina na redução do risco de tromboembolismo sistêmico, quando da utilização do ecocardiograma transesofágico (ECOTEE)[70,71].

Com o conceito vigente de que, quanto mais tempo a FA está presente, maior o grau de remodelamento elétrico e histológico atriais, tornando, portanto, a normalização do ritmo cardíaco ou a sua manutenção mais difícil após a cardioversão, idealizou-se a utilização do ECOTEE previamente à CVE para encurtar o tempo de anticoagulação e, deste modo, acelerar o processo de reversão e melhorar os resultados desta técnica de tratamento[70]. Com este procedimento de investigação, também pode-se verificar a eficácia da anticoagulação dos pacientes, que, embora mantidos numa faixa adequada de INR, poderiam, mesmo assim, correr o risco de apresentar um trombo intracavitário, com risco elevado de embolia sistêmica quando do restabelecimento da contração atrial efetiva[72-77]. O ECOTEE estaria também indicado nos pacientes cujo estado de anticoagulação não esteja confirmado, em situações em que há urgência no restabelecimento do ritmo sinusal ou, até mesmo, nos pacientes que apresentam contraindicação ao anticoagulante ou apresentam efeitos colaterais relacionados a essa classe de fármacos[1].

É conhecida a prevalência trombose atrial esquerda em pacientes não submetidos à anticoagulação antes da cardioversão elétrica[78]. Por outro lado, o conhecimento da presença do trombo, antes e após a CVE de pacientes com FA submetidos à anticoagulação clássica, seria fundamental para se comprovar a efetividade de tal conduta. A possível resolução de trombos detectados antes da CVE, quatro semanas após a realização desta ACO, viabilizaria a discussão sobre futuros estudos que envolvessem a CVE de pacientes com FA e trombo atrial, submetidos ao tratamento com anticoagulante. Ainda, a identificação de fatores de risco, epidemiológicos e ecocardiográficos que tivessem correlação com a persistência de trombo atrial após quatro semanas da CVE ou com a formação novos trombos após

a CVE, permitiria a seleção de subgrupos com menor risco para esse procedimento.

Apesar de todos os benefícios do ECOTEE no auxílio à decisão clínica quanto à CVE de pacientes com FA, ainda não está claro como proceder nos casos em que trombos intra-atriais são persistentemente detectados em repetidas realizações do ECOTEE, mesmo em condições ótimas de anticoagulação plena por várias semanas. Do ponto de vista clínico, estes pacientes nunca poderiam ter o ritmo sinusal restabelecido. Por outro lado, se for admitido o conceito de que o anticoagulante impede a formação de novos trombos ou reduz a progressão de crescimento do trombo antigo, favorecendo sua dissolução pelo sistema fibrinolítico próprio do paciente ou, ainda, que este seja firmemente aderido à parede atrial, organizando-se sem risco de se deslocar, a cardioversão realizada com a anticoagulação clássica poderia ser implementada com baixo risco para o paciente, independente do conhecimento da presença dos trombos intra-atriais.

Até o advento do ECOTEE com o propósito de avaliar pacientes com FA, as cardioversões, química ou elétrica, sempre se basearam somente no conceito da anticoagulação efetiva e plena, e os relatos de redução de risco de tromboembolismo pós-cardioversão foram baseados nessa prática clínica[79-81]. Além disso, no estudo ACUTE, que empregou o ECOTEE para guiar a cardioversão e comparou com a conduta clássica realizada há vários anos, não se demonstraram diferenças quanto ao sucesso e risco de complicações tromboembólicas com ambas as condutas[75]. Por outro lado, há relatos na literatura de pacientes que, embora anticoagulados plenamente, submeteram-se à CVE sem complicações, mesmo sabendo-se da presença de trombos no apêndice atrial esquerdo[76,77]. Orsinelli e Pearson detectaram trombos no apêndice atrial esquerdo em 8/31 pacientes (25%) ao ECOTEE e todos haviam sido submetidos à anticoagulação plena. Destes, dois pacientes foram cardiovertidos com sucesso, sem nenhuma intercorrência. Entretanto, este foi um estudo incluindo pequeno número de pacientes, cujas informações não seriam suficientes para se estabelecer uma conduta quanto à reversão da FA. Por esta razão, há necessidade de

um estudo que avalie especificamente estes aspectos para que a prática da CVE ou da cardioversão química seja baseada principalmente na conduta clássica, sem a necessidade imperativa de uma técnica de investigação complementar, como o ECOTEE. Pretende-se que esse estudo valorize a conduta clássica de anticoagulação plena para restabelecimento do ritmo sinusal.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Primários

1 – Detectar a prevalência de trombo e contraste espontâneo no átrio esquerdo e apêndice atrial esquerdo ao ECOTEE em pacientes com FA persistente, não valvar, candidatos à CVE eletiva, submetidos à anticoagulação plena clássica (taxa de INR entre 2,0 e 3,0 por, pelo menos, três semanas consecutivas e sua manutenção por, pelo menos, quatro semanas posteriormente). Observar a prevalência dos mesmos parâmetros ao ECOTEE, em todos os pacientes, após quatro semanas da realização da CVE eletiva;

2 – Avaliar os resultados da CVE quanto ao sucesso e às complicações pós-cardioversão (AVC isquêmico, tromboembolismo sistêmico) independentemente do resultado do ECOTEE.

2.2 Secundários

1 – Associar parâmetros ecocardiográficos do átrio esquerdo (diâmetro atrial, volume atrial, velocidade de fluxo do apêndice atrial, presença de contraste espontâneo) com a prevalência de trombo no átrio esquerdo antes e após a CVE;

2- Correlacionar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o escore CHA_2DS_2VASc, níveis plasmáticos de pró-BNP com os achados do ECOTEE, e com a prevalência de trombo atrial esquerdo antes e após a CVE.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

O estudo foi realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), com a participação dos setores de Eletrofisiologia (ELF), Ecocardiografia (ECO) e Emergências. Os pacientes foram selecionados no ambulatório de ELF, encaminhados para anticoagulação, para realização de ECOTEE no setor de ecocardiografia e CVE no setor de Emergências. O médico do setor de emergência não foi informado sobre os resultados do ECOTEE.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IDPC. Foi elaborado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido obedecendo às recomendações da Resolução n° 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional Saúde, o qual foi lido ao paciente elegível e, após sua compreensão e aceitação em participar do estudo, foi assinado pelo paciente e investigador e/ou testemunha, sendo entregue uma cópia ao paciente e outra arquivada em seu prontuário.

3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos, nesse estudo, pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos, portadores de FA ou *flutter* atrial, de origem não valvar, persistente (duração maior que 7 dias, não revertidos previamente). A comprovação da FA/*flutter* atrial foi feita por meio de eletrocardiograma de repouso (ECG) e/ou Holter de 24 horas.

3.2 Critérios de exclusão

Não foram considerados para o estudo pacientes com FA com duração menor que 48 horas; aqueles com contraindicação ao uso de anticoagulantes orais (discrasia sanguínea, AVC isquêmico ou hemorrágico há menos de 15 dias, úlcera péptica em atividade, presença de sangramento ativo; impossibilidade de atingir ou manter o INR entre 2 e 3 por três semanas consecutivas prévias à CVE e quatro semanas após); contraindicação à realização do ECOTEE (anomalia esofágica); pacientes com história de infarto do miocárdio, cardiopatia reumática, hipertireoidismo, doença do nódulo sinusal; FA de pós-operatório de cirurgia cardíaca; pacientes com doença maligna ou incapacitante que comprometesse o prognóstico em curto prazo; pacientes que não assinaram o consentimento informado.

O anticoagulante oral utilizado foi a varfarina sódica e o estado da anticoagulação foi avaliado pelo índice de normatização internacional (INR). Aceitou-se que o paciente estivesse plenamente anticoagulado quando a taxa de INR encontrava-se entre 2 e 3 por, pelo menos, três semanas consecutivas. Quando constatado o estado de anticoagulação plena, os pacientes eram encaminhados para realização do ECOTEE e, a seguir, para a CVE. O anticoagulante foi mantido por quatro semanas após a CVE ou por tempo indeterminado se o paciente apresentasse risco elevado de recorrências de FA e tivesse escore CHA_2DS_2VASc >1. Os pacientes que tinham indicação para uso contínuo de ACO após o estudo foram mantidos com varfarina com controle periódico da taxa de INR[1,82].

A manutenção do ritmo sinusal após CVE foi realizada pela administração de fármacos antiarrítmicos, cuja escolha foi baseada em critérios clínicos. Pacientes sem história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular ou sem risco para efeitos pró-arrítmicos (pacientes com desequilíbrio eletrolítico, baixa fração de ejeção, isquemia miocárdica e arritmias ventriculares complexas, incluindo taquicardia ventricular não sustentada) receberam propafenona oral (300 mg duas vezes ao dia) ou

sotalol oral (160 mg duas vezes ao dia). Caso contrário, a amiodarona era prescrita (dose de 200 a 400 mg via oral duas vezes ao dia). Era permitida a prescrição do antiarrítmico uma semana antes da CVE para melhor estabilização da atividade elétrica atrial e se evitar a recorrência precoce da arritmia[83]. O incremento das doses dos antiarrítmicos era realizado na consulta de retorno caso o paciente apresentasse algum sintoma que sugerisse a presença de arritmia. A medicação coadjuvante (betabloqueador, antagonista de canal de cálcio, diurético, inibidor de enzima de conversão da angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina, além de estatinas e espironolactona) foi administrada de acordo com critérios clínicos que incluíam: tempo de duração da FA (FA com duração maior que um ano e maior risco de remodelamento elétrico-histológico atrial); doenças associadas, como hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca, insuficiência coronariana ou de acordo com a necessidade individual dos pacientes. Ajustes da dose da varfarina foram sempre realizados após a administração destes medicamentos.

No período antes da CVE ou em caso de insucesso de restabelecimento do ritmo sinusal, o controle da reposta ventricular foi realizado com fármacos com atuação sobre nódulo atrioventricular (betabloqueador, antagonista de canal de cálcio, isoladamente ou em associação). O critério de escolha do agente, bem como a necessidade de associações ou de reajuste das does, era realizado baseado, principalmente, na sintomatologia do paciente. A frequência cardíaca alvo deste tratamento variou entre 80 e 110 batimentos por minuto.

3.3 Realização do ECOTEE

Foram utilizados ecocardiógrafos General Eletric com transdutor transesofágico, utilizando-se lidocaína *spray* a 10% 200mg e, eventualmente, sedação com midazolam em pacientes fóbicos. O ECOTEE foi realizado antes da CVE e quatro semanas após no setor de

ecocardiografia do IDPC, em jejum de, pelo menos, 6 horas. A rotina de aquisição de imagens seguiu a orientação da Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que se baseia nas diretrizes da Sociedade Americana para realização de ECOTEE[84].

Definiu-se trombo atrial a massa intracavitária circunscrita, uniformemente consistente e ecorreflectiva, diferente do endocárdio atrial e da musculatura pectinada, e presente em mais de um plano de imagem[77]. O contraste espontâneo, um índice da estase sanguínea e um marcador de risco de tromboembolismo, foi considerado presente quando ecos semelhantes à "fumaça" em redemoinho eram visibilizados dentro da cavidade atrial. Foi qualificada como ausente, discreta (quando vista no átrio somente com grande ganho do sinal) e significativa (quando ocupava grande parte da cavidade atrial e visibilizado mesmo com baixo ganho de aquisição do sinal). A presença de trombo e contraste era sempre determinada por dois observadores que não conheciam a história clínica.

3.4 Cardioversão elétrica

Após jejum de, pelo menos, 12 horas, o paciente era admitido na sala de emergência do Pronto Socorro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. A dosagem de eletrólitos (sódio, potássio) bem como a taxa de INR foram obtidas em todos os pacientes previamente à CVE na sala de emergência. Antes da aplicação dos choques, os pacientes foram monitorizados continuamente, tanto por meio de obtenção de registro eletrocardiográfico bem como da pressão arterial. A oxigenação foi mantida com oxigênio nasal contínuo. Material para intubação endotraqueal bem como de ressuscitação cardiopulmonar estavam disponíveis para uso, caso necessário.

Após a cateterização venosa e infusão contínua de soro glicosado a 5%, era realizada a sedação com administração de propofol (1,0 a 1,5mg/Kg) ou midazolam (0,01 a 0,1mg/Kg). A escolha do agente esteve a

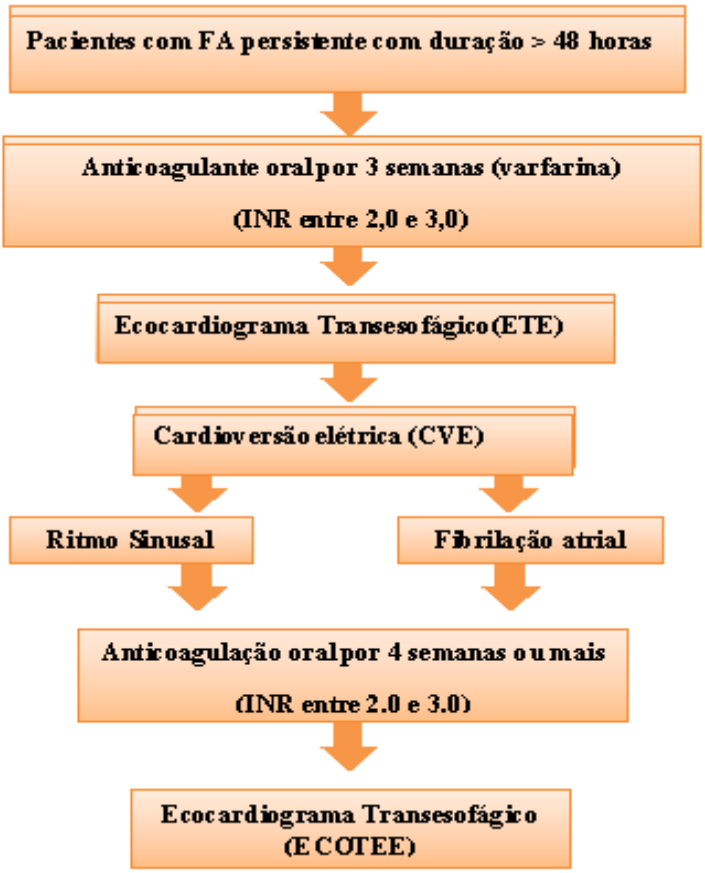
critério do médico assistente no momento da cardioversão. A CVE foi realizada com cardioversor de corrente contínua bifásica, com pás retangulares com eixo maior de 8 cm, cobertas com gel condutor. As pás eram colocadas na região anterior do tórax, uma no segundo espaço intercostal direito (anodo) e a outra na linha hemiclavicular esquerda, no sexto espaço intercostal (catodo). Foram aplicados choques sincronizados com o pico da onda R, com intensidades progressivamente crescentes de energia, começando com 50 Joules depois 100, 150 até 200 Joules (J). O protocolo era interrompido após o restabelecimento do ritmo sinusal ou após completarem-se a aplicação das cargas. O intervalo entre os choques foi o menor possível, tendo-se a preocupação para manter-se um peso de, aproximadamente, 10 quilos sobre as pás, bem como de não as retirar rapidamente, após cada choque aplicado, a fim de não dispersar energia.

Considerou-se restabelecimento do ritmo sinusal quando este ritmo era mantido por, pelo menos, uma hora, quando o paciente recebia alta para casa. Em casos de recorrência precoce, o procedimento era, novamente, realizado com o mesmo protocolo empregado inicialmente. Casos de insucesso, ou seja, o não restabelecimento do ritmo sinusal sob qualquer protocolo, o paciente era liberado e realizado apenas o controle da resposta ventricular, por meio da utilização de beta-bloqueador, diltiazem ou ambos associadamente.

Após cessar o efeito da sedação, foi realizado eletrocardiograma de 12 derivações que confirmou o sucesso ou insucesso do procedimento. Quando os pacientes estavam acordados e conscientes, sem qualquer efeito anestésico, recebiam alta (em média, uma hora após a CVE) com orientação de retornar ao ambulatório.

Os pacientes foram acompanhados no ambulatório de ELF do IDPC após a CVE três dias e 30 dias decorridos da CVE, quando se submetiam à realização do eletrocardiograma de repouso e da taxa de INR. O ECOTEE era repetido no trigésimo dia após a CVE.

PROTOCOLO



3.5 Análise estatística

Este é um estudo observacional prospectivo, não randomizado em que se procurou verificar o efeito da anticoagulação plena sobre a prevalência de trombo no átrio/apêndice atrial esquerdo previamente e 30 dias após a cardioversão química ou elétrica de pacientes com FA persistente. Os resultados das variáveis contínuas são apresentados como média e 1 desvio padrão da média. Os resultados das variáveis categóricas são apresentados como frequências absolutas e percentuais. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado, exato de Fisher ou de Mc Nemar, quando apropriado. A análise de regressão logística foi empregada para avaliar associação de fatores de risco como escore CHA_2DS_2VASc, fração

de ejeção, volume indexado do átrio esquerdo e velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo com a presença de trombos no átrio ou apêndice atrial esquerdo. Os testes t de Student e de Mann-Whitney foram empregados para avaliar as diferenças entre variáveis contínuas, como os níveis de Pró-BNP em pacientes com e sem trombo, bem como com e sem contraste espontâneo, atriais. Foram considerados significativos valores de $p<0,05$.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram incluídos 85 pacientes (62 homens, 23 mulheres com média de idade de 61±12,3 anos (variando entre 40 e 79 anos; mediana 61 anos) com FA não valvar ou *flutter* atrial (17 pacientes), consecutivos, com indicação para restabelecimento do ritmo sinusal. Os resultados demográficos são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Aspectos clínicos dos pacientes incluídos no estudo.

Característica	N	%
Total de pacientes	85	100
Sexo		
F	23	27,1%
M	62	72,9%
HAS	68	80,0%
IVP	7	8,2%
DM	23	27,1%
DAC	15	17,6%
IC	8	9,4%
AVC	9	10,6%
CHA2DS2 -VAsC		
0	11	12,9%
1	20	23,5%
2	16	18,8%
3	19	22,4%
4	12	14,1%
5	5	5,9%
6	1	1,2%
7	1	1,2%

A decisão sobre a cardioversão já havia sido estabelecida com o paciente que concordou com o procedimento. Em todos os casos, procedeu-se a anticoagulação e a tentativa inicial de cardioversão química. A maioria dos pacientes tinha escore $CH_2DS_2VASc > 1$. Cerca de 13% tinham escore zero, entretanto, a decisão para anticoagulação baseou-se no fato de que 12% dos pacientes que são submetidos à CVE sem anticoagulação têm tromboembolismo sistêmico[78]. Por outro lado, as orientações das diretrizes, nacionais e internacionais, são para que a anticoagulação plena seja

prescrita sempre que se vai praticar o restabelecimento do ritmo sinusal, independente do escore de risco do paciente[1,82,85].

4.1 Resultados da cardioversão elétrica

O valor médio da taxa de INR foi de 2,9±0,7 (variando entre 2,1 e 3,44; mediana de 2,79). O ritmo sinusal foi restabelecido em 76/85 pacientes (89,4%), tendo sido espontânea (em vigência do uso de antiarrítmicos) em 9/76 pacientes (11,8%) e por meio da cardioversão elétrica em 67/76 pacientes (88,2%). Em relação à quantidade de cargas, em 36 pacientes (47,4%), foi aplicada apenas uma carga; em 19 pacientes (25%), foram aplicadas duas cargas; em 16 pacientes (21%), foram aplicadas três cargas; em cinco pacientes (6,6%), foram aplicadas quatro cargas. Em 9 pacientes (11%,8) , não foi possível restabelecer o ritmo sinusal com a cardioversão elétrica com o protocolo de choques empregado. O tempo de duração da FA, bem como a fração de ejeção e o tamanho do átrio esquerdo e os níveis plasmáticos de Pró-BNP (Tabela 2) não foram estatisticamente diferentes entre os pacientes que restabeleceram ou não o ritmo sinusal.

Tabela 2 – Resultado do restabelecimento do ritmo sinusal (por meio de cardioversão elétrica ou espontânea), e as variáveis clínicas e ecocardiográficas.

	Sucesso	Insucesso	P
Tamanho átrio esquerdo(mm)	46±5	46±5	0,781
Volume atrial(ml/m^2)	49±11	48±14	0,803
Fração de ejeção(%)	55±11	58±5	0,423
Tempo de duração da FA(dias)	374±747	366±775	0, 962
Pró-BNP(pg/ml)	1330±1857	1176±1850	0,815

4.2 Presença de trombos ou contraste espontâneo

Quando se tomou conhecimento do resultado do ECOTEE, foi observado que 8 pacientes (9,4%) tinham trombos no átrio esquerdo (6 no apêndice atrial esquerdo e 2 na parede posterior do átrio esquerdo), além de contraste espontâneo, enquanto que, em 77 pacientes, não havia qualquer evidência de trombose atrial. A presença de contraste espontâneo classificada como significativa, ou seja, que tomava mais de 50% da cavidade atrial e/ou do apêndice atrial esquerdo, foi observada em 38/85 pacientes (44,7%). Não foram observadas diferenças significativas nos valores médios das variáveis clínicas e ecocardiográficas nos dois grupos, com trombo/contraste espontâneo em comparação com os pacientes sem esses achados (Tabelas 3 a 5).

Tabela 3 – Variáveis clínicas associadas com a presença ou não de trombo e contraste espontâneo em pacientes que se submeteram ao restabelecimento do ritmo sinusal.

	Trombo +	Trombo -	P	CE+	CE-	P
HAS	8	60	0,307	32	36	0,549
IVP	0	7	0,596	3	4	0,747
DM	3	20	0,941	12	11	0,550
DAC	1	14	0,948	9	6	0,305
IC	2	6	0,421	3	5	0,954
AVC	0	9	0,611	5	4	0,735

T+=trombo presente; T- trombo ausente; CE+=contraste espontâneo presente; CE -= contraste espontâneo ausente; HAS=hipertensão arterial; IVP = insuficiência vascular periférica; DAC = doença arterial coronária; IC= insuficiência cardíaca; AVC= acidente vascular cerebral.

Tabela 4 – Variáveis clínicas e ecocardiográficas dos pacientes com FA atrial e que apresentaram ou não trombo intra-atrial ao ECOTEE antes da CVE.

Presença de trombos antes da carvioversão elétrica						
	Não		Sim			
	Média/DP	N	Média/DP	N	Total	Valor p
Idade (anos)	62±10,50	77	66±9	8	85	0,339
DURAÇÃO da FA (dias)	385,65±769	75	172,50±154,30	6	81	0,481
Intensidade média	121,9±37,53	63	129±36,46	8	71	0,788
NÚMERO DE CHOQUES	121,9±37,53	63	129±36,46	8	71	0,530
AE PRE (mm)	46,30±5,22	77	47,13±4,42	8	85	0,556
AE POS (mm)	46,30±5,22	77	40±16	8	85	0,432
FE PRÉ-CVE	56±12	77	50±9	8	85	0,046
FE PÓS-CVE	58±6,43	77	54±14	8	85	0,159
VEL.FLUXO _pré (cm/s)	33±12,21	77	26±7,09	8	85	0,157
VEL.FLUXO_pós (cm/seg)	46±21,27	77	40±24,84	8	85	0,278
CHA2DS2 -VAsC	2,30±1,61	77	2,25±1,28	8	85	0,982
PRÓ-BNPpre (pg/qml)	1247±1929	74	1926±1481	8	82	0,081
PRÓ-BNPpós (pg/ml)	660±1116	65	672±826	8	71	0,918
VOL.INDEXADO_pré ml/m^2	49±16	77	50±11	8	85	0,723
VOL.INDEXADO_pós ml/m^2	49±15	77	44±10	8	85	0,493

DP=Desvio padrão; N=número de pacientes avaliado

Tabela 5 – Variáveis clínicas e ecocardiográficas dos pacientes com FA e que apresentaram ou não contraste espontâneo ao ECOTEE antes da CVE.

Presença de Constraste espontâneo antes da cardioversão elétrica						
	Não		Sim			
	Média/DP	N	Média/DP	N	Total	Valor p
IDADE (anos)	63,19±9,90	47	61,18±10,96	38	85	0,550
DURAÇÃO (dias)	454,76±972,37	47	263,75±231	36	81	0,508
Intensidade média (Joules)	118,04±36,96	38	127,73±37	37	34	0,428
NÚMERO DE CHOQUES	1,95±1,00	47	1,91±0,97	34	71	0,917
AE PRÉ CVE(mm)	45,96±5,60	47	46,89±4,50	38	85	0,179
AE PÓS CVE (mm)	44,55±8,21	47	43,26±11,31	38	85	0,940
FE PRÉ-CVE	57±12	47	53±12	38	85	0,075
FE PÓS-CVE	58±8	47	56±11	38	85	0,040
VEL.FLUXO PRÉ-CVE (cm/s)	33,83±13,46	47	30,17±9,49	38	85	0,081
VEL.FLUXO PÓS-CVE (cm/s)	48,47±22,54	47	41,84±19,90	38	85	0,203
CHA_2DS_2–VASc	2,11±1,67	47	2,53±1,45	38	85	0,184
PRÓ-BNP PRÉ-CVE (pg/ml)	1342±2387	46	1276±983	36	82	0,068
PRÓ-BNP PÓS-CVE (pg/ml)	731±1377	39	575±587	32	71	0,548

DP=Desvio padrão; N=número de pacientes avaliado

De maneira geral, tanto nos pacientes que apresentaram trombos/contraste espontâneo no átrio esquerdo como também naqueles sem esses achados, houve melhora nas variáveis ecocardiográficas, comparando-se as condições pré e pós-cardioversão dentro de cada um destes grupos. Entretanto, como poderá ser visto, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Possivelmente, o tempo de observação pode ter influenciado na melhora dos números já que a avaliação foi realizada com apenas 30 dias de evolução pós-CVE.

As Figuras 4 e 5 apresentam os resultados gráficos da redução do tamanho e do volume atrial esquerdos proporcionado pele CVE, tanto dentro do grupo de pacientes com como naqueles sem trombo/contraste espontâneo. De qualquer maneira, parece ter havido um benefício da CVE do ponto de vista de tamanho e volume da cavidade atrial, o que seria esperado com a normalização do ritmo cardíaco.

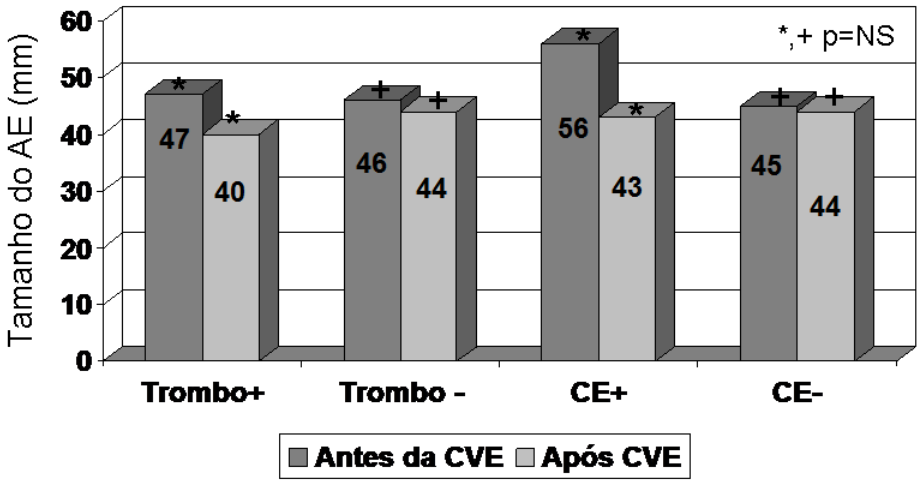


Figura 4 – Tamanho do átrio esquerdo antes e após a CVE nos pacientes com e sem trombos atriais (T+ e T-) e naqueles com e sem contraste espontâneo (CE+ e CE-). Apesar da redução observada, as diferenças não foram significativas.

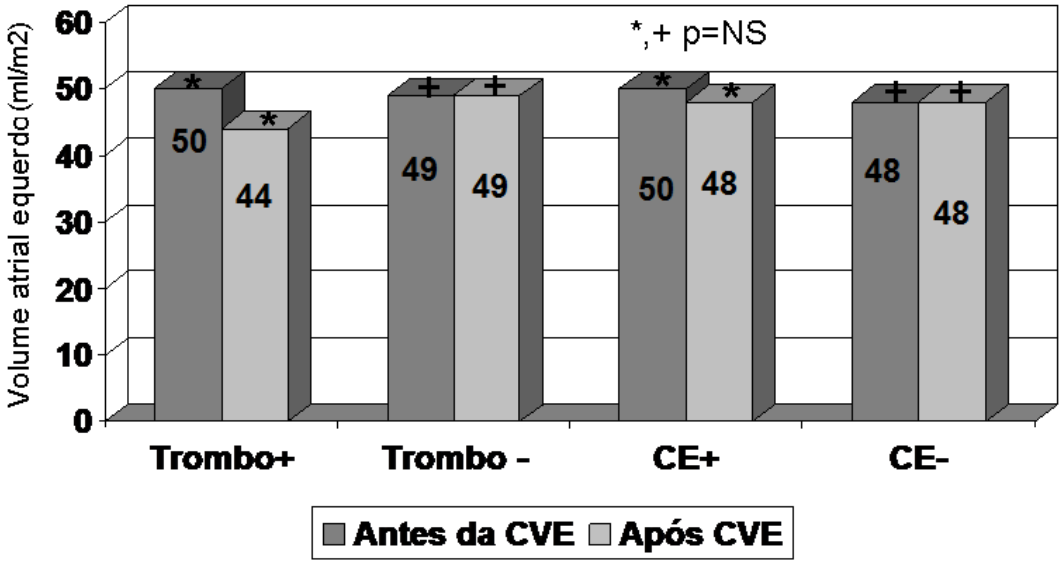


Figura 5 – Volume atrial esquerdo antes e após a CVE nos pacientes com e sem trombos atriais (T+ e T-) e naqueles com e sem contraste espontâneo (CE+ e CE-). Apesar da discreta redução observada, as diferenças não foram significativas.

Com relação à velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo, deve-se destacar que, nessa população com FA, não foram observados valores significativos baixos antes da CVE, ou seja, o fluxo no apêndice não estava tão gravemente comprometido, estando próximo do normal. Com a provável recuperação da função atrial esquerda, houve melhora importante nessa variável proporcionada pela CVE e isso pode ter influenciado a prevalência tanto de trombos quanto de contraste espontâneo após a CVE. Entretanto, as diferenças observadas mostraram apenas uma tendência, conforme comentado anteriormente (Figura 6).

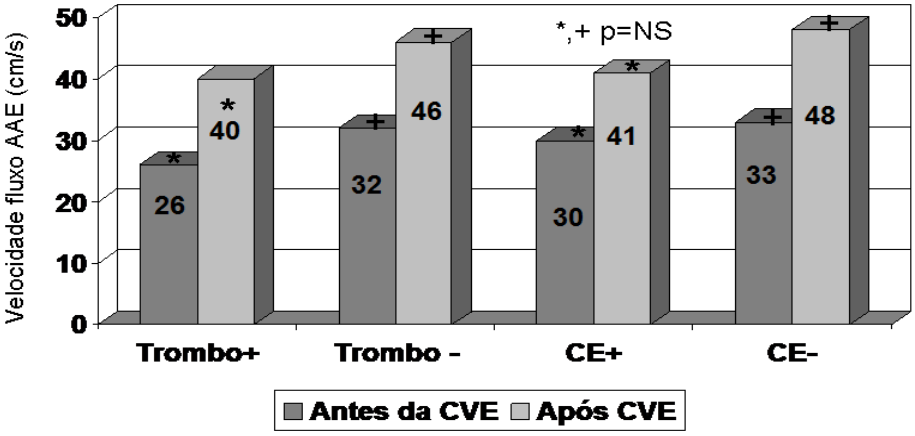


Figura 6 – Velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo antes e após a CVE nos pacientes com e sem trombos atriais (T+ e T-), e naqueles com e sem contraste espontâneo (CE+ e CE-). Apesar da redução observada, as diferenças não foram significativas.

E, por fim, com relação ao Pró-BNP, uma variável que avalia o estado da função ventricular, mas que, indiretamente, traz informações sobre a taxa de recorrências de FA e trombose atrial, espera-se que a queda seja indicativa tanto de melhora da *performance* ventricular que repercute sobre a atividade contrátil atrial como também sobre a manutenção do ritmo sinusal pós-CVE (Figura 7).

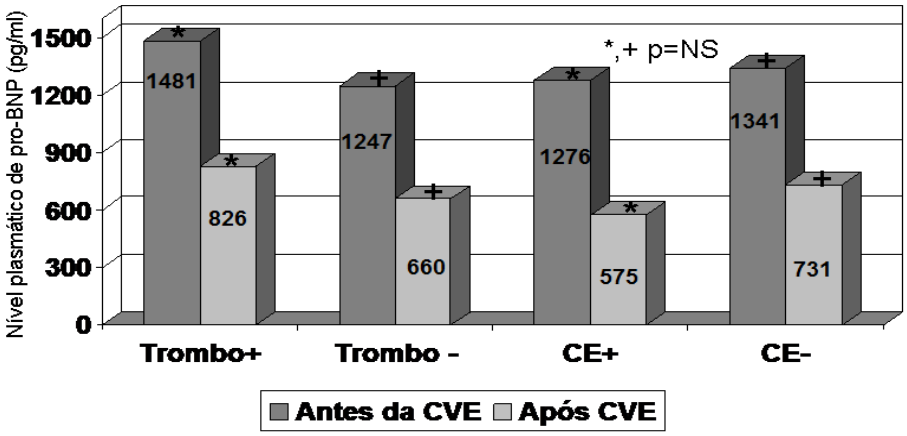


Figura 7 – Nível plasmático de pró-BNP antes e após a CVE nos pacientes com e sem trombos atriais (T+ e T-), e naqueles com e sem contraste espontâneo (CE+ e CE-). Apesar da redução observada, as diferenças não foram significativas.

Neste estudo, o escore CHA_2DS_2VASc não discriminou pacientes com maior probabilidade de trombose atrial ou contraste espontâneo atrial com relação ao aumento da pontuação do escore. Dos 8 pacientes com trombose atrial, 3 deles apresentavam escore abaixo de 2 (37,5%) antes da CVE, enquanto que, dos 77 pacientes sem trombo, 28 pacientes (36,4%) eram classificados como de baixo risco. Considerando-se os pacientes com escore CHA_2DS_2VASc acima de 2, a trombose atrial esteve presente em 5/8 pacientes (62,5%), enquanto que, no grupo de pacientes sem trombo, em 49/77 (63,6%) o escore estava aumentado (p=0,615). Visto de outra maneira, o valor médio da pontuação CHA_2DS_2VASc no grupo de pacientes que apresentava trombo intra-atrial era de 2,25±1,28 e no grupo sem trombo, 2,30±1,61 (p=0,691).

Dos pacientes que apresentaram trombo atrial esquerdo antes da CVE, 5/8 (62,5%) não tinham mais o trombo 30 dias após a normalização do ritmo cardíaco. Por outro lado, dos 38 pacientes com contraste espontâneo antes da cardioversão, 24 (63%) não tinham mais este achado após a normalização do ritmo cardíaco 30 dias depois. Esses dados indicam que a tendência de melhora das variáveis ecocardiográficas bem como dos níveis plasmáticos de Pró-BNP influenciaram favoravelmente essa evolução.

A formação de novos trombos foi observada em apenas 2/85 pacientes (2,3%). Um desses pacientes apresentava átrio esquerdo com 54 mm e manteve esse diâmetro na evolução clínica, mesmo permanecendo em ritmo sinusal; tinha fração de ejeção preservada (57%), havia apresentado normalização da velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo, entretanto, foi um dos pacientes que necessitou maior intensidade cumulativa de choque para restabelecer o ritmo sinusal (800 Joules no total). O outro paciente tinha átrio esquerdo de 43 mm, que reduziu para 40 mm na evolução, tinha fração de ejeção de 67% que se manteve após a CVE, havia normalizado a velocidade de fluxo no apêndice atrial e havia revertido a fibrilação atrial com apenas 100 Joules.

Na análise de regressão logística, o escore CHA_2DS_2VASc (OR 0,887; IC 95% 0,524-1501), a velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo (OR

0,954; IC 95% 0,890-1,023), volume indexado do átrio esquerdo (0,884; IC 95% 0,955-1,055) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (OR 0,033; IC 95% 0,000-9,485), não identificaram pacientes com maior risco para a presença de trombo e contraste espontâneo intra-atriais antes da CVE (Figura 8).

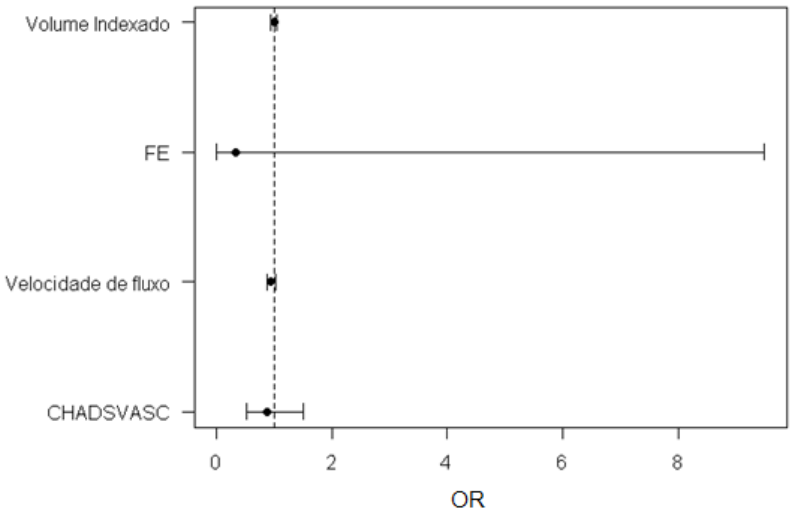


Figura 8 – Preditores de formação de trombo atrial esquerdo e contraste espontâneo em pacientes com FA submetidos à anticoagulação plena antes da CVE. As linhas indicam o intervalo de confiança, na abscissa**,** a razão de chances (OR=*odds ratio*). Na população avaliada**,** as variáveis não se associaram a maior risco de aparecimento de trombo/contraste espontâneo atrial.

4.3 Evolução após o restabelecimento do ritmo sinusal

Não foram registradas complicações clinicamente significativas relacionadas com a cardioversão elétrica. Em nenhum dos pacientes que reverteu com fármacos, foi detectada ação pró-arrítmica do medicamento. Quer seja no grupo com trombose atrial quer com contraste espontâneo, não foram observados casos de tromboembolismo sistêmico nos 30 dias que se sucederam à cardioversão elétrica.

A taxa de recorrência de fibrilação atrial após a CVE foi de 21% (16/76 pacientes).

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este estudo mostra, pela primeira vez, em nosso meio, que pacientes portadores de FA não valvar e que vão se submeter à CVE não são isentos de apresentarem trombo ou contraste espontâneo no átrio esquerdo , apesar de serem submetidos à anticoagulação plena com controle rígido da taxa de INR. Trombos no átrio esquerdo foram documentados em 9,4% dos pacientes, enquanto que o contraste espontâneo, um fator de risco já demonstrado para a formação de trombos atriais[86,87], foi documentado em 44,7% da população avaliada. Além disso, mesmo os pacientes com estes achados ao ECOTEE, após a cardioversão, não apresentaram tromboembolismo sistêmico no seguimento clínico de 30 dias após a cardioversão.

A estratégia utilizada neste estudo difere da grande maioria de outros estudos que avaliaram a presença de trombos e/ou contraste espontâneo no átrio esquerdo por ocasião da CVE ou cardioversão química nos seguintes aspectos: a) em nosso estudo todos os pacientes estavam regularmente anticoagulados antes da CVE com critérios seguros de anticoagulação plena. Muitos estudos, além de retrospectivos, avaliaram pacientes com diferentes critérios de anticoagulação (varfarina ou heparina subcutânea), taxas de INR normais e alterados; b) o ECOTEE foi realizado no dia da CVE e os resultados foram omitidos e só conhecidos após a CVE. Em outros estudos, o intervalo entre os procedimentos variou ou foi realizado quando os pacientes não estavam anticoagulados adequadamente; c) em nosso estudo não se sabia qual paciente tinha trombo atrial, pois foram submetidos à CVE antes de conhecer-se o resultado do ECOTEE, visto que estavam anticoagulados plenamente pela conduta de anticoagulação clássica. Nos outros estudos nos quais o trombo foi detectado, os pacientes não se submeteram à CVE. Por essas razões é difícil estabelecer comparações entre os resultados aqui apresentados e os já publicados.

A não exclusão de pacientes submetidos à conduta de anticoagulação plena precedendo a cardioversão, foi sempre considerada exatamente porque o paciente que tem trombo intracavitário jamais foi identificado. O restabelecimento do ritmo sinusal praticado em todos os pacientes como se o ECOTEE não tivesse sido realizado, já que o resultado foi conhecido somente depois da cardioversão. Apenas o ecocardiografista sabia do resultado, mas, mesmo assim, este não sabia da conduta que iria ser tomada com o paciente. Poder-se-ia argumentar o aspecto ético da conduta, entretanto, o médico que cardioverteu sabia que o paciente estava plenamente anticoagulado pela técnica clássica, conhecida e já consagrada há décadas, não havendo, assim, razão para recusar o procedimento. Essa é a rotina em todos os serviços que realizam cardioversão elétrica de FA na ausência do suporte da ecocardiografia. Do ponto de vista prático, considera-se que a prevalência de trombos atriais seja semelhante nos pacientes que se submetem apenas à anticoagulação em comparação aos pacientes anticoagulados que se submetem ao ECOTEE. Nos resultados aqui apresentados essa prevalência foi de 9,4%.

Poder-se-ia conjecturar que o estado da anticoagulação estivesse rebaixado para explicar a presença de trombo/contraste espontâneo previamente à CVE em alguns dos nossos pacientes. Galagher e cols. demonstraram que indivíduos regularmente anticoagulados com varfarina e que foram submetidos à CVE eletiva de FA, os casos de tromboembolismo sistêmico ocorreram naqueles com INR<2[88]. Em nosso estudo, ficou estabelecido, que isso não ocorreu, pois o estado da anticoagulação era equiparável em ambos os grupos (taxa de INR=2,89±0,67 para os pacientes com trombo/contraste espontâneo e de 2,89±0,72 para aqueles sem trombos; p=NS). Desse modo, algum outro fator, relacionado à própria estrutura atrial ou a fatores bioquímicos e/ou hormonais, explicariam a presença do trombo/contraste espontâneo previamente à CVE.

A documentação do trombo, mesmo com paciente anticoagulado plenamente, pode estar relacionada com a presença de estruturas firmemente aderidas ao endocárdio atrial já há algum tempo, particularmente

os trombos mais antigos. A formação do trombo ocorre em etapas e a função do anticoagulante seria impedir que sua estrutura aumente, enquanto se permite algum tempo para que o próprio sistema fibrinolítico o dissolva. Vários estudos confirmam a possibilidade de dissolução do trombo enquanto o paciente está anticoagulado[70-74,89]. Estudos que utilizaram o ECOTEE confirmaram esses achados.

Ao contrário do que se observou em nosso estudo, é possível que a conduta de se solicitar o ECOTEE não seja necessária quando o paciente esteja plenamente anticoagulado. Essa afirmação tem base num estudo realizado por Seidl e cols.[77]. Por um período de dois anos, estes autores realizaram a cardioversão elétrica em 357 pacientes utilizando a conduta clássica, similar à nossa. Depois desse fase, em outros 719 pacientes consecutivos, a cardioversão foi realizada guiada pelo ECOTEE. A taxa de tromboembolismo em ambos os grupos ao final do estudo foi exatamente a mesma, ou seja, 0,8%. Os autores concluíram que a realização do ECOTEE não reduz o risco de tromboembolismo em comparação aos pacientes normalmente anticoagulados. Outro achado importante: o ECOTEE detectou a presença de trombose atrial em 7,7% dos pacientes efetivamente anticoagulados. Esses dados são semelhantes aos encontrados em nosso estudo.

O estudo ACUTE teve como objetivo comparar a conduta clássica de anticoagulação com a estratégia de anticoagulação guiada pelo ECOTEE por curto período de tempo em pacientes com FA que iriam se submeter à CVE. Não houve diferença significativa na taxa de eventos embólicos entre os dois grupos de tratamento (0,5% no grupo conduta clássica vs.0,8% no grupo ECOTEE)[70]. Os pacientes do grupo ECOTTE eram mais velhos e, mais frequentemente, tinham cardiopatia, disfunção ventricular esquerda, e FA de mais longa duração, além de átrio esquerdo maior. Entretanto, essas diferenças foram pequenas e não clinicamente relevantes. Essas informações, portanto, confirmam que o ECOTEE não é absolutamente necessário para se tomar a conduta de cardioverter eletricamente um paciente.

Saeed e cols. avaliaram a importância da realização do ECOTTE na avaliação de risco de pacientes submetidos à CVE em comparação com outro grupo de pacientes que não realizou o ECOTEE[89]. Um achado interessante: todos os 67 pacientes eram provenientes de um grupo maior de 520 indivíduos encaminhados para a CVE e que eram sabidamente portadores de trombos no átrio esquerdo. Dos 67 pacientes, 20 tinham o ECOTEE realizado antes da cardioversão e 47 não. Após quatro semanas de efetiva anticoagulação, os pacientes foram cardiovertidos. No seguimento de quatro semanas, dois pacientes do grupo que não realizou ECOTEE e um paciente no grupo ECOTEE apresentaram ataque isquêmico transitório. Os autores concluíram, assim, que, nos pacientes com FA com trombo atrial mas com anticoagulação efetiva, não há diferença no risco de tromboembolismo após a cardioversão, tenha o paciente se submetido ou não ao ECOTEE. Os autores comentam que a varfarina causou resolução do trombo atrial em 90% dos pacientes e preveniu a formação de novos trombos[89].

Uma observação interessante do nosso estudo: dos 8 pacientes com trombo presente antes da cardioversão, 5 (62,5%) não tinham mais no seguimento de 30 dias. Isso pode indicar que o restabelecimento do ritmo sinusal pode ter facilitado a reabsorção do trombo, já que, na ausência da FA, os fatores pró-trombóticos típicos dessa arritmia (fator de von-Willebrand, formação de citocinas inflamatórias pela frequência atrial elevada; elevação das taxas de trombina e fibrinogênio plasmático, dentre outros fatores) não estariam mais fomentando o crescimento do trombo. Além disso, pode-se argumentar que a disfunção atrial não foi significativa a ponto de favorecer a formação de novos coágulos.

Do ponto de vista prático, embora não tendo sido testado especificamente nesse estudo, pacientes que são rigorosamente anticoagulados não necessitariam ser submetidos ao ECOTEE de maneira rotineira. De acordo com os dados aqui apresentados, todos os pacientes apresentaram evolução clínica favorável, não tendo sido observadas complicações tromboembólicas após o processo de cardioversão. Além

disso, seria um dado favorável para a não repetição do ECOTEE caso se programe uma nova cardioversão após um período extra de anticoagulação, caso o trombo fosse encontrado num exame inicial. A anticoagulação plena, portanto, confere um elevado grau de segurança, sendo, inclusive, indicada pelas diretrizes atuais, sem a necessidade do ECOTEE.

5.1 Análise das variáveis ecocardiográficas e clínicas da população estudada.

A documentação do trombo intra-atrial e a presença de contraste espontâneo significativo na cavidade atrial, mesmo em pacientes rigidamente anticoagulados, foram dois achados importantes em nosso estudo. Seria importante obter o perfil de risco desses pacientes com objetivo de tornar mais seguro o restabelecimento do ritmo sinusal. A razão pela qual foram encontradas essas duas condições não nos parece clara. Algumas variáveis foram pesquisadas e os resultados não mostraram diferenças significativas entre os pacientes com e sem trombo/contraste espontâneo atrial. Deve-se destacar que o ECOTEE tem sido o método de eleição para estratificação de risco para tromboembolismo sistêmico em pacientes com FA e que vão se submeter à CVE. Esta técnica é mais sensível para identificação de trombos em comparação com o ecocardiograma transtorácico[70].

5.2 Tamanho e volume do átrio esquerdo

O tamanho e o volume indexado do átrio esquerdo foram similares nos pacientes com e sem trombo/contraste espontâneo, não sendo, portanto, um bom critério para se identificar pacientes de risco para trombose atrial. Seria esperado que o grande volume da câmara pudesse facilitar o surgimento de fluxo lento no átrio e no apêndice atrial esquerdo, o que poderia facilitar, também, a formação de contraste espontâneo. O aumento do átrio esquerdo

pode estar relacionado com o tipo de cardiopatia, sendo, por exemplo, maior nos pacientes com doença valvar, tanto a estenose quanto a insuficiência mitral. Esta classe de pacientes, entretanto, foi excluída do estudo.

5.3 Velocidade fluxo no apêndice atrial esquerdo

A velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo é um preditor de formação de trombos e contraste espontâneo dentro dos átrios em pacientes que vão se submeter à CVE[69,90,91]. Fatkin e cols. demonstraram que o risco maior de trombose atrial esteve presente naqueles nos quais houve maior intensidade de formação de contraste espontâneo que, por sua vez, esteve relacionado com a menor velocidade de fluxo nessa cavidade[69]. Os pacientes deste estudo, entretanto, não estavam uniformemente anticoagulados antes da CVE e, dos quatro pacientes que tiveram complicações tromboembólicas (6,6%), todos tinham o estado de anticoagulação subterapêutico. Além disso, em três, o contraste espontâneo se formou cerca de 15 segundos após o choque. Fica claro, portanto, que a anticoagulação inadequada e a intensa formação de contraste espontâneo logo após a CVE foram decisivos no tromboembolismo nesses pacientes. A intensidade e o número de choques, além de maior tempo de duração de FA, foram os principais determinantes de formação de contraste espontâneo na população avaliada por Fatkin e cols[69]. Em nosso estudo, o surgimento de trombo após a cardioversão ocorreu em dois pacientes, um dos quais havia recebido maior número de choques. A depressão da função atrial após CVE pode ser causada pela elevada intensidade dos choques, podendo ser, portanto, transitória. Esse é um dos fatores, além da redução de velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo, relacionado com a formação de trombos. Esse fato, entretanto, geralmente, é observado imediatamente após a CVE pelo ECOTEE. Em nosso estudo, a função atrial, determinada pela fração de ejeção e pela fração de encurtamento atriais, não foi pesquisada. Por outro lado, haveria o risco de resultados falso-negativos já

que o novo ECOTEE só foi realizado cerca de 30 dias após a CVE, período no qual pode ter havido restabelecimento da função atrial na maioria dos pacientes envolvida nesse estudo.

Comparando-se as condições pré e pós-CVE observou-se uma melhora na velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo, tanto nos pacientes com trombos/contraste espontâneo com naqueles sem essas alterações. Estas diferenças, entretanto, não foram estatisticamente significativas (ver Tabelas 2 e 3).

5.4 Fração de ejeção

A fração de ejeção tem sido descrita como um dos principais fatores relacionados à formação de trombos intracavitários em pacientes com FA[92-96]. Rader e cols. descreveram que a fração de ejeção abaixo de 40% está associada de maneira independente com maior possibilidade de trombose atrial ou contraste espontâneo em pacientes com FA[86].

Em pacientes com baixa fração de ejeção e insuficiência cardíaca, a chance de estase atrial e formação de trombos é maior e a varfarina parece desempenhar um menor papel de proteção nessa população, com as taxas de INR regularmente empregadas[98]. Além disso, é possível que essa variável ecocardiográfica que avalia a função ventricular deva desempenhar papel discriminatório importante quando está severamente comprometida, o que não ocorreu na nossa população.

Na prática, a disfunção ventricular repercutiria retrogradamente sobre a função atrial e isso precipitaria a formação de trombos, sendo maior essa possibilidade quanto mais rebaixada a fração de ejeção. Essa variável, em nosso estudo, não foi diferente entre os grupos com e sem trombos/contraste espontâneo.

5.5 Pró-BNP

O pró-BNP, uma variável laboratorial que tem elevado valor preditivo para recorrências de FA e para tromboembolismo sistêmico, apresentou níveis plasmáticos similares naqueles com e sem trombo/contraste espontâneo no átrio esquerdo. Um achado interessante, que vai de encontro ao resultado de outros estudos, observou-se a redução da concentração de Pró-BNP após o restabelecimento do ritmo sinusal. Esse fato indica melhora da função ventricular e, com isso, a redução do risco de tromboembolismo.

5.6 Escore CHA_2DS_2VASc

O escore CHA_2DS_2VASc, que identifica pacientes com maior propensão a tromboembolismo, não discriminou pacientes com maior probabilidade de trombose atrial em nosso estudo. Informações recentes indicam que, quando este escore está elevado, a possibilidade de trombos atriais aumenta[92,95]. Do ponto de vista clínico, quando este escore está elevado (>2), indica que o paciente tem maior quantidade de fatores de risco pró-trombóticos. O incremento em outro escore de risco, o $CHADS_2$, que precedeu o escore CHA_2DS_2VASc, correlaciona-se com maior probabilidade de AVC e esse achado já foi previamente validado em estudos clínicos[91].

Os resultados encontrados em nosso estudo diferem daqueles descritos por outros autores os quais mostram a relação da presença de trombos intra-atriais com o aumento da pontuação do escore CHA_2DS_2VASc. A nossa população era formada por indivíduos previamente anticoagulados, enquanto em alguns estudos que empregaram o ECOTEE para avaliação pré-cardioversão da FA, os pacientes não recebiam nenhum tipo de anticoagulante ou estavam subanticoagulados[92-94]. Poder-se-ia argumentar que a importância do escore CHA_2DS_2VASc na predição de risco é elevada, especialmente quando ainda não se optou pela anticoagulação, sendo menos importante, entretanto, quando o paciente é

anticoagulado. Na prática, isso equivaleria dizer que, uma vez plenamente anticoagulado, os pacientes que vão se submeter à CVE da FA apresentariam o mesmo grau de risco de tromboembolismo sistêmico e o escore CHA_2DS_2VASc deixaria, assim, de ser discriminatório. Esse fato enaltece a importância da anticoagulação como um fator equalizador de riscos independente da pontuação CHA_2DS_2VASc.

Jefrey e cols demonstraram que o escore $CHADS_2$ diminui sua capacidade discriminatória para identificar trombose atrial quando se considera a fração de ejeção ventricular[98]. Nessa publicação, embora fosse observado um incremento na presença de trombos/contraste espontâneo com aumento gradual da pontuação do escore, quando se realizou a análise multivariada, a fração de ejeção rebaixada passou a ter um maior valor preditivo[99]. Em outras palavras, os escores de risco para trombo/contraste espontâneo intra-atriais devem ter maior valor num contexto mais amplo, quando outros fatores de risco estão também presentes.

O não surgimento de tromboembolismo sistêmico nos 30 dias após a CVE pode indicar o melhor resultado da ação anticoagulante da varfarina após o restabelecimento do ritmo sinusal. Este dado é suportado pela dissolução do trombo em 62% dos pacientes que tinham trombos documentados antes da cardioversão.

Os resultados aqui apresentados sugerem que não há necessidade de realização do ECOTEE na avaliação prévia de risco para tromboembolismo, em pacientes que se submetem à anticoagulação plena. Com esse mesmo raciocínio pode ser que não seja necessária a repetição do ECOTEE quando um trombo é documentado numa avaliação inicial antes do paciente ser submetido à cardioversão, desde que seja anticoagulados plenamente, com as taxas de INR adequadas. Essa conduta, entretanto, não foi avaliada nesse estudo.

5.7 Limitações do estudo

É possível que a ausência de diferenças observadas em relação às variáveis ecocardiográficas nos pacientes com trombo/contraste espontâneo em comparação àqueles sem esses achados tenham sido influenciadas pelo tamanho da amostra, particularmente sendo este um estudo prospectivo e observacional. O total de pacientes aqui avaliados foi determinado baseando-se numa prevalência estimada de trombose atrial em pacientes anticoagulados, da ordem de 7,2%. Entretanto, reconhece-se que um número maior de pacientes poderia proporcionar diferenças significativas, pois, com a quantidade ora incluída, foi observada uma tendência a diferenças estatisticamente significativas nas variáveis analisadas entre os dois grupos de pacientes. Outro aspecto a ser considerado é que as diferenças das variáveis clínicas e ecocardiográficas de todos pacientes não foram tão diferentes entre si a ponto de discriminar aqueles com e sem trombo/contraste espontâneo no átrio esquerdo.

Neste estudo, não foi avaliada a função atrial, baseada na fração de ejeção ou fração de encurtamentos atriais. Possivelmente, a disfunção atrial determinada por essas variáveis pudesse associar-se ao maior risco de trombose atrial e à formação de contraste espontâneo no átrio esquerdo. A morfologia do apêndice atrial esquerdo não foi considerada como fator de risco para trombos e contraste espontâneo. Deve-se ressaltar, contudo, que as publicações se referem aos aspectos morfológicos do apêndice atrial observados por meio da ressonância magnética, não estando, ainda, firmemente estabelecidos os mesmos critérios para o ECOTEE[100].

Da maneira pela qual nosso estudo foi conduzido, reproduzindo exatamente a rotina diária, é possível que os resultados do restabelecimento do ritmo sinusal em pacientes plenamente anticoagulados e que se submeteram ao ECOTEE não sejam diferentes daqueles anticoagulados nas mesmas condições, mas que não realizaram o ECOTEE. Assim, a anticoagulação plena torna os pacientes com mesmo grau de risco para tromboembolismo, independentemente da gravidade dos fatores pró-

trombóticos. Afirmando de outra maneira, a administração do anticoagulante, torna similar o grau de risco de tromboembolismo quando os pacientes são adequadamente controlados.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Baseados nos resultados deste estudo, podemos concluir que:

1 - Pacientes regular e plenamente anticoagulados podem apresentar trombos ou contraste espontâneo dentro do átrio esquerdo, e isso ocorreu em 9,4% dos casos avaliados. Apesar disso, cardioversão para restabelecer o ritmo sinusal nesses casos não culminou com o aumento da taxa de tromboembolismo sistêmico;

2 - Houve tendência de melhora de todas as variáveis ecocardiográficas após a CVE: redução do tamanho do átrio esquerdo, volume atrial esquerdo; além de redução dos níveis plasmáticos do pró-BNP, entretanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas. O curto tempo de observação pode ter influenciado esses resultados;

3 - A taxa de sucesso do restabelecimento do ritmo sinusal pela cardioversão química e CVE foi 88% e a taxa de recorrência em 30 dias de 21%;

4 - O tamanho do átrio esquerdo, volume atrial esquerdo, fração de ejeção, velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo não identificaram o paciente com risco de formação de trombo ou contraste espontâneo antes do restabelecimento do ritmo sinusal pela CVE;

5 - A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o escore CHA_2DS_2VASc e níveis plasmáticos de BNP não foram estatisticamente diferentes entre os pacientes que apresentaram trombos ou contraste espontâneo no átrio esquerdo.

7 ANEXOS

7 ANEXOS

Anexo A - Variáveis clínicas e ecocardiográficas dos pacientes envolvidos no estudo

Paciente	Idade (Anos)	Sexo	FE PRÉ-CVE	CHA_2DS_2-VASc	Duração FA (Dias)	FE < 0,40 (1=SIM; 2=NÃO)	CVE Media (J) CV Espont =0	Trombo SIM=1; NÃO=0	Contraste SIM=1; NÃO=0	AE Pré (mm)	Vel.Fluxo AAE Pré CVE (cm/s)	Vol. Indexado AE Pré CVE (ml/m²)	Pró-BNP Pré CVE* (pg/ml)
1	74	F	0,64	3	120	2	150	0	0	48	34	56	1130
2	75	F	0,32	7	120	1	100	0	0	62	34	87	2.860
3	80	F	0,6	5	330	2	150	0	1	42	18	75	6.540
4	70	M	0,35	3	60	1	125	1	0	50	20	63	3910
5	60	F	0,68	2	210	2	100	0	0	46	37	37	309
6	72	F	0,59	4	130	2	125	0	1	45	35	32	2120
7	78	M	0,46	4	120	2	100	1	1	43	31	39	2190
8	78	F	0,63	5	365	2	40	0	1	52	23	109	1.570
9	74	F	0,56	3	180	2	130	0	1	47	22	53	1.200
10	62	M	0,57	3	60	2	106,7	0	0	52	40	57	818
11	44	M	0,58	0	210	2	150	0	0	46	52	36	236
12	72	M	0,54	0	730	2	0	0	0	50	0	0	1.750
13	76	M	0,65	4	150	2	0	0	0	45	32	42	1.100
14	78	M	0,6	4	130	2	100	1	0	50	15	48	483
15	50	M	0,62	2	730	2	200	0	0	54	35	51	26,3
16	69	M	0,7	2	330	2	200	0	1	46	55	42	1460
17	59	M	0,66	2	300	2	125	0	1	42	34	45	706
18	56	M	0,64	0	30	2	0	0	0	43	55	41	503
19	60	M	0,58	1	365	2	50	0	0	41	56	46	230
20	72	M	0,36	3	210	1	125	0	1	51	24	51	1490
21	68	F	0,7	4	345	2	75	0	0	47	38	64	105
22	54	M	0,57	1	30	2	200	0	1	49	40	35	159
23	63	M	0,45	1	365	2	133,3	1	0	52	33	65	1400
24	69	M	0,5	3	90	2	0	0	0	48	26	49	1.060

continua

continuação

Paciente	Idade (Anos)	Sexo	FE PRÉ-CVE	CHA_2DS_2-VASc	Duração FA (Dias)	FE < 0,40 (1=SIM; 2=NÃO)	CVE Media (J) CV Espont =0	Trombo SIM=1; NÃO=0	Contraste SIM=1; NÃO=0	AE Pré (mm)	Vel.Fluxo AAE Pré CVE (cm/s)	Vol. Indexado AE Pré CVE (ml/m²)	Pró-BNP Pré CVE* (pg/ml)
25	79	F	0,47	5	820	2	100	0	1	54	28	51	1.840
26	79	M	0,76	3	10	2	0	0	0	45	42	57	575
27	59	F	0,57	5	10	2	0	0	0	62	26	45	3910
28	68	F	0,63	3	830	2	150	0	0	37	30	40	479
29	58	F	0,6	3	60	2	100	0	0	42	50	0	870
30	60	M	0,21	2	60	1	150	0	0	48	33	46	3090
31	50	M	0,61	0	180	2	162,5	0	1	43	21	37	0
32	74	M	0,6	3	60	2	50	0	0	43	50	0	509
33	65	F	0,68	5	90	2	150	0	1	51	20	55	1430
34	64	M	0,26	6	30	1	100	0	1	52	25	62	1690
35	62	M	0,51	1	150	2	50	0	0	41	30	0	55
36	72	M	0,25	3	110	1	150	0	0	51	28	99	14700
37	86	M	0,72	4	2190	2	150	0	0	40	19	42	292,9
38	70	M	0,62	2	60	2	150	0	0	51	26	54	565
39	67	M	0,45	3	370	2	106,7	0	0	45	20	66	1.280
40	38	F	0,62	0	90	2	100	0	0	43	30	39	410
41	59	F	0,6	3	60	2	150	0	1	50	30	60	2010
42	60	M	0,6	2	940	2	150	0	1	44	39	36	533
43	60	M	0,51	1	300	2	100	0	1	50	30	49	685
44	75	M	0,49	4	60	2	100	0	0	42	46	0	0
45	69	M	0,35	3	730	1	125	0	1	48	21	58	2000
46	55	M	0,6	1	60	2	100	0	0	46	40	43	704
47	71	F	0,7	3	210	2	125	0	0	44	40	49	0
48	56	M	0,62	2	850	2	150	0	0	54	0	42	626

continua

continuação

Paciente	Idade (Anos)	Sexo	FE PRÉ-CVE	CHA_2DS_2-VASc	Duração FA (Dias)	FE < 0,40 (1=SIM; 2=NÃO)	CVE Media (J) CV Espont =0	Trombo SIM=1; NÃO=0	Contraste SIM=1; NÃO=0	AE Pré (mm)	Vel.Fluxo AAE Pré CVE (cm/s)	Vol. Indexado AE Pré CVE (ml/m²)	Pró-BNP Pré CVE* (pg/ml)
49	59	M	0,5	0	210	2	125	0	1	41	38	42	519
50	57	M	0,49	2	150	2	100	0	1	42	40	35	2020
51	61	M	0,49	2	375	2	200	0	0	43	32	35	522
52	65	F	0,6	2	545	2	100	0	1	48	30	77	1290
53	66	M	0,55	3	270	2	150	0	1	47	29	58	797
54	69	M	0,66	4	180	2	125	0	1	45	23	49	0
55	56	M	0,62	1	740	2	100	0	0	40	30	36	212
56	57	M	0,28	3	150	1	0	0	1	52	20	0	0
57	36	F	0,67	2	180	2	100	0	1	43	40	42	89
58	44	F	0,62	3	150	2	100	0	1	55	48	71	2510
59	58	F	0,55	2	120	2	106,7	0	1	40	23,5	47	0
60	57	M	0,55	1	30	2	93,75	0	1	47	30	34	0
61	54	M	0,6	1	210	2	125	0	0	41	35	39	683
62	64	F	0,52	4	180	2	100	0	0	45	24	55	1280
63	59	M	0,67	1	300	2	106,7	0	0	54	32	69	2450
64	54	M	0,72	1	90	2	75	0	0	43	67	43,1	264
65	46	M	0,29	1	730	1	125	0	1	42	20	41	4040
66	51	M	0,53	4	330	2	150	0	1	54	26	61	670
67	66	M	0,68	1	415	2	0	0	0	44	23	35	761
68	30	M	0,29	1	90	1	0	0	1	44	53	35	628
69	57	M	0,53	1	90	2	75	0	0	43	50	44	0
70	65	M	0,57	2	425	2	125	0	1	47	25	56	298
71	59	M	0,48	1	90	2	150	1	0	50	20	57	4400
72	55	M	0,55	2	240	2	175	0	1	44	40	38	1050

continua

conclusão

Paciente	Idade (Anos)	Sexo	FE PRÉ-CVE	CHA_2DS_2-VASc	Duração FA (Dias)	FE < 0,40 (1=SIM; 2=NÃO)	CVE Media (J) CV Espont =0	Trombo SIM=1; NÃO=0	Contraste SIM=1; NÃO=0	AE Pré (mm)	Vel.Fluxo AAE Pré CVE (cm/s)	Vol. Indexado AE Pré CVE (ml/m²)	Pró-BNP Pré CVE* (pg/ml)
73	72	M	0,63	3	10	2	100	0	1	49	40	66	968
74	58	M	0,5	1	300	2	125	0	1	48	19	50	563
75	71	F	0,65	4	210	2	125	0	1	36	19	47	2460
76	47	M	0,38	0	44	1	106,7	0	0	52	35	54	359
77	61	M	0,59	1	365	2	225	0	1	52	23	53	553
78	53	F	0,69	0	180	2	100	0	0	39	49	69	92
79	53	M	0,5	1	45	2	100	1	1	49	30	53	1250
80	59	M	0,36	0	60	1	50	0	0	42	47	51	513
81	58	M	0,65	0	546	2	162,5	0	0	38	49	43	412
82	68	M	0,65	4	48	2	0	0	0	41	22	46	538
83	60	M	0,66	1	68	2	150	0	0	42	33	45	1310
84	63	M	0,65	2	100	2	100	1	1	40	32	43	1260
85	58	M	0,61	0	29	2	150	0	0	43	27	64	1344

* (Valor zero = dosagem não realizada)

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1 - Camm AJ, Lip GY, De Caterina, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.

2 - Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2340-7.

3 - Jaïs P, Cauchemes B, Macle L, Daoud E, Khaire P, Subbiahh R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation.* 2008;118:2498-505.

4 - Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:349-61.

5 - Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:841-52.

6 - Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel W, Levy D. Impact of atrial fibrillation in the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98:946-52.

7 - Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113:359-64.

8 - Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm.* 2010;7:433-7.

9 - Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453-68.

10 - Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370-5.

11 - Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129:837-47.

12 – Blog da Previdência Social. Acesso em: 29 dez. 2014. Disponível em: http://blog.previdencia.gov.br/?p=8665.

13 - Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, Salerno F, Pasina L, Franchi C, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med*. 2011;22:597-602.

14 - Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:241-7.

15 - Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigaton of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149:112-20.

16 - Schotten U, Greiser M, Benke D, Buerkel K, Ehrenteidt B, Stellbrink C, et al. Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort. *Cardiovasc Res*. 2002;53:192-201.

17 - Fisher CM. Embolism in atrial fibrillation. Kulbertus HE, Olsson SB Schlepper M eds. In: *Atrial fibrillation*. Astra Cardiovascular. Sweeden. 1981;192-207.

18 - Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al., Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:e28-292.

19 - Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373:155-66.

20 - Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J.* 2015;79:495-502.

21 - Khoo CW, Krishnamoorthy S, Lim HS, Lip GY. Atrial fibrillation, arrhythmiaburden and thrombogenesis. *Int J Cardiol.* 2012;157:318-23.

22 - Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:852-60.

23 - Polovina MM, Lip GY, Potpara TS. Endothelial (dys)function in lone atrial fibrillation. *Curr Pharm Des.* 2015;21:622-45.

24 - Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.

25 - Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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;137:263-72.

26 - Brugada R. Is atrial fibrillation a genetic disease? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:553-6.

27 - Roberts R. Mechanisms of disease: Genetic mechanisms of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:276-82.

28 - Darbar D, Roden DM. Genetic mechanisms of atrial fibrillation: impact on response to treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:317-29.

29 - Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2185-92.

30 - Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruezo A, Brugada J, Elosua R, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace.* 2008;10:618-23.

31 - Maki T, Toivonen L, Koskinen P, Näveri H, Härcönen M, Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcoholinduced atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82:317-22.

32 - Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med*.2004;164:1993-8.

33 - Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Grombaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women. The Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2005;112:1736-42.

34 - Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2004;109:1267-71.

35 - Swanson DR. Running, esophageal acid reflux, and atrial fibrillation: a chain of events liked by evidence from separate medical literatures. *Med Hypotheses*. 2008;71:178-85.

36 - Kunz JS, Hemann B, Edwin Atwood J, Jackson J, Wu T, Hamm C. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? *Clin Cardiol*. 2009;32:584-7.

37 - Needleman M, Calkins H. The role of obesity and sleep apnea in atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol. 2011;26:40-5.

38 - Tanner RM, Baber U, Carson AP, Voeks J, Brown TM, Soliman EZ, et al. Association of the metabolic syndrome with atrial fibrillation among United States adults (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke [REGARDS] study). *Am J Cardiol.* 2011;108:227-32.

39 - van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2117-24.

40 - Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002;415:219-26.

41 - Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace.* 2012;14:8-27.

42 - Walkey AJ, Benjamin EJ, Lubitz SA. New-onset atrial fibrillation during hospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2432-3.

43 - Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91:265-325.

44 - Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.

45 - Jhanjee R, Templeton GA, Sattiraju S, Nguyen J, Sakaguchi S, Lu F, et al. Relationship of paroxysmal atrial tachyarrhythmias to volume overloa. Assessment by implanted transpulmonary impedance monitoring. *Cir Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2:488-94.

46 - Shiroshita-Takeshita A, Mitamura H, Ogawa S, Nattel S. Rate dependence of atrial tachycardia effects on atrial refractoriness and atrial fibrillation maintenance. *Cardiovasc Res.* 2009;81:90-7.

47 - Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology implications for management. *Circulation.* 2011;124:2264-74.

48 - Chong BH, Pong V, Lam KF, Liu S, Zuo HL, Lau YF, et al. Frequent premature atrial complexes predict new ocurrences of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace.* 2012;14:942-7.

49 - Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm AJ. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009;157:243-52.

50 - Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62-73.

51 - Friedrichs K, Klinke A, Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol Med*. 2011;17:556-63.

52 - Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2263-70.

53 - Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(35):2731-8.

54 - Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J.* 2006;27:512-8.

55 - Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation.* 2003;107:2926-31.

56 - Lombardi F, Terranova P. Renin-angiotensin system block and atrial fibrillation. *Curr Med Chem.* 2005;12:1331-7.

57 - Madrid AH, Bueno MG, Rebolo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation.* 2002;106:331-6.

58 - Dewire J, Calkins H. Update on atrial fibrillation catheter ablation technologies and techniques. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:599-612.

59 - Haegeli LM, Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *Eur Heart J.* 2014;35:2454-9.

60 – Winchester AH. Embolic gangrene of both legs associated with auricular fibrillation. *Brit Med J.* 1933 Feb 18;1:271.

61 - Datasus. Sistemas de informação sobre mortalidade (SIM). Ministério da Saúde, 2012. Available at: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def. Accessed 14 July 2012.

62 - Martins SC, Pontes-Neto OM, Alves CV, de Freitas GR, Filho JO, Tosta ED, Cabral NL; Brazilian Stroke Network. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: the Brazilian experience. *Int J Stroke.* 2013 Oct;8(SupplA)100:106-11.

63 - Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrilation as an independent risk factor for stroke: Framingham Study. *Stroke.* 1991;983-8.

64- Kamp O, Verhorst PM, Welling RC, Visser CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients whit atrial fibrilation. Eur Heart J. 1999;20:979-85.

65 - Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Int Med*. 2007;146:857-67.

66 - Weinberg DM, Mancini GB. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1989;63:745-6.

67 - Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Thohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1992;19:851-5.

68- Hjerkelund CJ, Oming OM. The efficacy of anticoagulation therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1969;23:208-16.

69 - Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP, Transesophageal echocardiografy before and during direct current cardioversion of atrial fibrilation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:307-16.

70 - Manning WJ, Silverman DI, Gordon S, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiografy to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med.* 1993;328:750-5.

71 - Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, Manning WJ. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation.* 1995;92:160-3.

72 – Jaber AW, Prior DL, Thamilarasan M. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi. A transesophageal echocardiography study. *Am Heart J.* 2000;140:150-6.

73 – Roijer A, Eskilsson J, Olsson B. Transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *Eur Heart J.* 2000;21:837-47.

74 – Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Hansen CA, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guided cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1411-20.

75 – Manning WJ, Silverman DI, Seto TB. Value of precardioversion transesophageal echocardiography in managing cardioversion of atrial fibrillation (letter to editor). *Am J Coll Cardiol.* 2002;39:1436-4.

76 - Orsinelli DA, Peaerson AC. Usefulness of transesophageal echocardiography to screen for left atrial thrombus before elective cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1993;72:1337-13392.

77 - Seidl K, Rameken M, Drögemüller A, Vater M, Brandt A, Schwacke H, et al. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1436-42.

78 - Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Evaluation of transesophageal echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation and flutter in nonanticoagulated patients. *Am Heart J.* 1993;126:375-81.

79 - Morris JJ Jr, Kong Y, North W C, and McIntosh H D. Experience with "cardioversion" of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 1964;14:94-100.

80 - Hurst JW, Paul K ES Jr, Proctor HD, Schlant RC. Management of patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 1964;37:728-41.

81 - Resnekov L, McDonald L. Complications in 220 patients with cardiac dysrhythmias treated by phased direct current shock, and indications for electroconversion. *Br Heart J.* 1967;29:926-36.

82 - Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125-36.

83 - Van Noord T, Van Gelder IC, Crijns HJ. How to enhance acute outcome of electrical cardioversion by drug therapy: importance of immediate reinitiation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:822-5.

84 - Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:921-64.

85 - Zimermann L, Fenelon G, Martinelli M, Gruppi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92 (6 suppl.1):1-39.

86 - Rader VJ, Khumri TM, Idupulapati M, Stoner CN, Magalski A, Main ML. Clinical predictors of left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echo.* 2007;20:1181-5.

87 - Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang W, Gabriel, RS, et al. Role of the CHADS2 Score in the Evaluation of Thromboembolic Risk in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Transesophageal Echocardiography Before Pulmonary Vein Isolation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2032-9.

88 - Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:926-33.

89- Saeed M, Rahman A, Afzal A, Agoston I, Jammula P, Birnbaum Y, et al. Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previous left atrial thrombus and effective anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2006;113:401-5.

90- Kamp O, Verhorst PM, Welling RC, Visser CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients whit atrial fibrilation. *Eur Heart J.* 1999;20:979-85.

91 - Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1622-6.

92 – Atrial Fibrillation Investigators: Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*. 1998;158:1316-20.

93 – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med.* 1992;116:6-12.

94 - Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang W, Gabriel, RS, et al. Role of the CHADS2 Score in the Evaluation of Thromboembolic Risk in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Transesophageal Echocardiography Before Pulmonary Vein Isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2032-9.

95 - Rader VJ, Khumri TM, Idupulapati M, Stoner CN, Magalski A, Main ML. Clinical predictors of left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc* Echo. 2007;20:1181-5.

96 - Kleemann T, Becker T, Strauss M, Schneider S, Seidl K. Prevalence of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with short-term atrial fibrillation < 48 hours undergoing cardioversion: value of transesophageal echocardiography to guide cardioversion. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009: 22:1403-8.

97 - Watanabe A, Yamashita N, Yamashita T. Blood stasis secondary to heart failure forms warfarin-resistant left atrial thrombus. *Int Heart J.* 2014;55:506-11.

98 - Jeffrey M, Decker JM, Madder RD, Hickman L, Marinescu V, Marandici A, et al. CHADS2 score is predictive of left atrial thrombus on precardioversion transesophageal echocardiography in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1:159-65.

99 - Yarmohammadi H, Klosterman T, Grewal G, Alraies MC, Varr BC, Lindsay B, et al. Efficacy of the $CHADS_2$ scoring system to assess left atrial thrombogenic milieu risk before cardioversion of non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013 Sep 1;112(5):678-83.

100 - Di Biase L, Santangeli P, Anselimino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atria lappendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:531-8.