

INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

RENAN TEIXEIRA CAMPELO

**Relação entre a amplitude das ondas *f* do eletrocardiograma e o  
risco de tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial não  
valvar persistente**

São Paulo  
2021

RENAN TEIXEIRA CAMPELO

**Relação entre a amplitude das ondas *f* do eletrocardiograma e o risco de tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial não valvar persistente**

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Vidal Armaganijan

São Paulo  
2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Campelo, Renan Teixeira

Relação entre a amplitude das ondas *f* do eletrocardiograma e o risco de tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial não valvar persistente / Renan Teixeira Campelo – São Paulo, 2021.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciana Vidal Armaganijan

Descritores: 1. Fibrilação Atrial. 2. Eletrocardiografia. 3. Tromboembolia. 4. Eletrofisiologia

USP/IDPC/Biblioteca/29/21

Nome: CAMPELO, Renan Teixeira

Título: Relação entre a amplitude das ondas f do eletrocardiograma e o risco de tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial não valvar persistente

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

*Aos meus pais, Lúcia Elizabeth e José Francisco Campelo pelo amor, ensinamentos e apoio na minha trajetória. Aos meus irmãos, Lara Campelo e Pedro Campelo pelo exemplo e ajuda durante essa jornada.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Luciana Vidal Armaganijan, pela orientação e revisão minuciosa deste estudo, exemplo de pessoa e caráter a ser seguido. Meus agradecimentos pela amizade e pela parceria no trabalho.

Ao Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, pela sugestão do tema, orientação e ajuda na confecção deste trabalho. Meus agradecimentos pela amizade e pelos conselhos valiosos.

Ao Instituto Dante Pazzanese e à Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

Aos colegas de trabalho, amigos e à Marília Neves por me apoiarem e incentivarem durante este projeto.

Às secretárias da Comissão de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Janeide Santos e Valquíria Cristina Dias, pelas orientações prestadas.

Ao Sr. João Ítalo Dias França, pela atenciosa colaboração na análise e cálculos estatísticos.

À bibliotecária Anna Simene, pela elaboração da ficha catalográfica.

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

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

## RESUMO

Campelo, RT. *Relação entre a amplitude das ondas f do eletrocardiograma e o risco de tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial não valvar persistente* [dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo; 2021.

**Introdução:** A fibrilação atrial (FA) é responsável por elevada morbimortalidade na população acometida principalmente devido à ocorrência frequente de fenômenos tromboembólicos. Ela pode ser classificada em dois tipos de acordo com a amplitude das ondas fibrilatórias (f) no eletrocardiograma (ECG): FA de ondas finas (FAf) e FA de ondas grossas (FAg). **Objetivos:** O presente estudo teve como objetivos: 1. Correlacionar a amplitude das ondas f do eletrocardiograma com variáveis clínicas e ecocardiográficas (por meio do ecocardiograma transesofágico – ECOTE) que indicam maior risco de tromboembolismo (escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, diâmetro e volume do átrio esquerdo, velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo, presença de contraste espontâneo e trombo atrial) e 2. Avaliar o impacto da amplitude das ondas f no sucesso da cardioversão elétrica (CVE). **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, com base na análise de prontuários (ECG, ECOTE e registros médicos) de 57 pacientes com FA não valvar persistente submetidos a CVE entre os anos de 2013 e 2015. Os ECGs de 12 derivações realizados antes e logo após a CVE foram analisados e, em seguida, aferiu-se a amplitude máxima das ondas f com auxílio do programa *Cardio Calipers 3.3* na derivação V1, promovendo classificação do traçado em FAg quando  $f \geq 1,0$  mm e FAf para  $f < 1,0$  mm. Os achados foram correlacionados aos resultados do ECOTE (diâmetro e volume do átrio esquerdo, velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo [AAE], presença de contraste espontâneo e trombo atrial); a variáveis clínicas (idade, tempo de duração da FA, escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) e laboratoriais (concentração plasmática de PRO-BNP e PCR), e achados eletrocardiográficos (onda P em V1 [incluindo índice de Morris] e DII pós-CVE) e ao sucesso da CVE. **Resultados:** Dos 57 pacientes incluídos, 35 (61,4%) apresentavam FAg ( $1,40 \pm 0,41$  mm) e 22 (38,6%) FAf ( $0,64 \pm 0,16$  mm). Não se observaram associações entre a amplitude de f e parâmetros ecocardiográficos e laboratoriais. A presença de FAg foi preditora de sucesso na CVE (94,3% vs 72,7%,  $p = 0,045$ ) mesmo após ajuste para variáveis como idade e

IMC ( $B = 2,470$ ,  $p = 0,026$ ), e associou-se a uma chance 11,8 vezes maior de reversão para ritmo sinusal (sensibilidade de 71,4% e especificidade de 62,5%, AUC = 0,74,  $p=0,03$ ). Pacientes com FAf receberam, em média,  $2,6 \pm 1,1$  choques comparado com  $1,87 \pm 0,9$  no grupo com FAg ( $p = 0,019$ ). Da mesma forma, a energia máxima requerida para reversão foi maior no grupo com FAf ( $178 \pm 55,2$  versus  $140 \pm 40,2$  J,  $p = 0,027$ ). Relação inversamente proporcional foi encontrada entre a amplitude de f e o índice de Morris. **Conclusões:** A amplitude de f não se associa a parâmetros ecocardiográficos e clínicos (escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) que indicam maior risco de tromboembolismo. Onda f máxima  $\geq 1,0$ mm associa-se a maior chance de sucesso na reversão ao ritmo sinusal por meio da cardioversão elétrica em pacientes com FA não valvar persistente. Maior número de choques e energia são necessários para reversão ao ritmo sinusal em pacientes com FAf comparado com FAg.

Palavras-chave: Fibrilação atrial. Eletrocardiografia. Tromboembolia. Eletrofisiologia.

## ABSTRACT

Campelo, RT. *Relationship between the amplitude of the electrocardiogram f waves and the risk of thromboembolism in patients with persistent non-valve atrial fibrillation* [dissertation]. Sao Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology – Entity affiliated with the University of Sao Paulo; 2019.

**Introduction:** Atrial fibrillation (AF) is responsible for high morbidity and mortality in the affected population mainly due to the frequent occurrence of thromboembolic events. AF is classified into two types according to the amplitude of the fibrillatory waves (f) on the electrocardiogram (ECG): fine AF (fAF) and coarse AF (cAF).

**Objectives:** The present study aimed to: 1. Correlate the amplitude of the f waves with clinical and echocardiographic variables (using the transesophageal echocardiogram - ECOTE) that indicate higher risk of thromboembolism (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score, left atrial diameter and volume, flow velocity in the left atrial appendage, presence of spontaneous contrast and atrial thrombus) and 2. Evaluate the impact of the amplitude of the f waves on the success of electrical cardioversion (ECV). **Methods:** This is a retrospective, observational study, based on the analysis of medical records (ECG, transesophageal echo and medical records) of 57 patients with persistent non-valve AF who underwent ECV in a tertiary hospital. Maximum amplitude of the f waves was measured in lead V1 using the Cardio Calipers 3.3 system and AF was classified into cAF if the amplitude was  $\geq 1.0$  mm and fAF if was  $< 1.0$ mm. The findings were correlated with clinical (age, duration of AF, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score), electrocardiographic (P wave in V1 [including Morris index] and DII post-ECV), echographic (left atrium diameter and volume, left atrial appendage flow rate, presence of spontaneous contrast and atrial thrombus); and laboratory (plasma concentration of PRO-BNP and PCR) findings. Success of ECV as well as number of shocks and energy required were also assessed. **Results:** 35 patients (61.4%) had cAF ( $1.40 \pm 0.41$ mm) and 22 (38.6%) fAF ( $0.64 \pm 0.16$ mm). No differences on echocardiographic and laboratory parameters were seen between the groups. The presence of cAF was an independent predictor of success of ECV (94.3% vs 72.7%,  $p = 0.045$ ) even after adjusting for variables such as age and BMI ( $B = 2.470$ ,  $p = 0.026$ ), and was associated with a 11.8 increased rate of reversion to sinus rhythm (sensitivity of 71.4% and specificity of 62.5%, AUC = 0.74,  $p = 0.03$ ). Patients with fAF received  $2.6 \pm 1.1$  shocks compared to  $1.87 \pm 0.9$  in the group with

cAF ( $p = 0,019$ ). Similarly, higher maximum energy delivery was required in the group with fAF ( $178 \pm 55.2$  versus  $140 \pm 40.2$ ,  $p = 0.027$ ). Inverse relationship was found between f amplitude and the Morris index. **Conclusions:** The f amplitude is not associated with echocardiographic and clinical parameters (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score) that indicate a higher risk of thromboembolism. Maximum f wave  $\geq 1.0$ mm is associated with a greater chance of success in reversal to sinus rhythm through electrical cardioversion in patients with persistent non-valve AF. Higher number of shocks and energy are needed to reverse to sinus rhythm in patients with fAF compared to cAF.

Keywords: Atrial fibrillation. Electrocardiography. Thromboembolism. Electrophysiology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Acúmulo de fatores de risco ao longo da vida. Durante a vida, vários fatores de risco se somam ocasionando alterações histológicas e elétricas nos átrios (remodelamento atrial), criando o substrato ideal para o desenvolvimento de fibrilação atrial. Quanto mais prolongado é o tempo de exposição a esses fatores, maior a carga de lesão nos átrios, favorecendo a persistência da FA. Alterações precoces aparecem no ECG (aumento da duração e entalhe na onda P) antes do surgimento da FA. A FA com ondas f grossas ocorre geralmente com menor tempo de duração da FA, enquanto a de ondas f finas parece corresponder a estágios mais avançados, quando existe alta carga de fibrose nos átrios. ....21
- Figura 2** - Combinação dos diferentes mecanismos que perpetuam a FA. ....25
- Figura 3** - Subtipos de FA com base na amplitude das ondas f em V1. **A:** FA de linhas grossas. **B:** FA de linhas finas. ....30
- Figura 4** - Protocolo descrito na tese de doutorado de Moraes LR. ....40
- Figura 5** - Cálculo da amplitude da onda f, partindo do pico ao vale. ....43
- Figura 6** - Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos do estudo. ....47

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> - Forest plot com os odds ratio e intervalo de confiança de 95% dos parâmetros clínicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos relacionados ao subtipo de FA com base na amplitude de f máxima em V1.....	51
<b>Gráfico 2</b> - Forest plot com os odds ratio e intervalo de confiança de 95% dos parâmetros clínicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos relacionados ao sucesso na CVE.....	53
<b>Gráfico 3</b> - Curva ROC da máxima amplitude de f em V1 como preditora de sucesso da CVE.....	54
<b>Gráfico 4</b> – Número máximo de choques aplicados em cada grupo <b>(A)</b> e número máximo de choques necessários para reversão ao ritmo sinusal em ambos os grupos <b>(B)</b> . ....	55
<b>Gráfico 5</b> – Energia máxima <b>(A)</b> e cumulativa <b>(B)</b> necessária para reversão ao ritmo sinusal em ambos os grupos.....	56
<b>Gráfico 6</b> - Curva ROC da amplitude de f máxima V1 como preditora da presença do índice de Morris no ECG pós-CVE.....	57

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Resumo dos principais trabalhos mais recente publicados em relação a caracterização da amplitude das ondas f, evidenciando a grande heterogeneidade de resultados. FAF: fibrilação atrial de ondas finas; FAg: fibrilação atrial de ondas grossas; VAAE: velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; SPAF: <i>Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study</i> ; FA NR: fibrilação atrial não-reumática; FAR: fibrilação atrial reumática; HAE: hipertrofia atrial esquerda; ECOTE: ecocardiograma transesofágico; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; ECG: eletrocardiograma; CVE: cardioversão elétrica. ....	32
<b>Tabela 2</b> - Características gerais dos pacientes do estudo.....	48
<b>Tabela 3</b> - Características laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes do estudo. ....	49
<b>Tabela 4</b> - Características eletrocardiográficas dos pacientes do estudo. ....	49
<b>Tabela 5</b> - Características com base na amplitude de f máxima em V1 (continua). .	50
<b>Tabela 6</b> - Correlações não paramétricas entre Índice de Morris e Velocidade de fluxo no AAE com a f máxima em V1. ....	52
<b>Tabela 7</b> - Correlações entre parâmetros ecocardiográficos, laboratoriais e eletrocardiográficos com o sucesso na CVE (continua). ....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Anticoagulação Oral
AAE	Apêndice Atrial Esquerdo
AD	Átrio Direito
AE	Átrio Esquerdo
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CVE	Cardioversão Elétrica
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
E COLS	E Colaboradores
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ECOTE	Ecocardiograma Transesofágico
ECOTT	Ecocardiograma Transtorácico
ELF	Eletrofisiologia
f	Fibrilatória
FA	Fibrilação atrial
FAg	Fibrilação atrial de ondas grossas
FAf	Fibrilação atrial de ondas finas
HAE	Hipertrofia Atrial Esquerda
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
INR	Índice de Normalização Internacional
ACOD	Anticoagulantes Oraís de Ação Direta
SAHOS	Síndrome da Apnéia-Hipopnéia Obstrutiva do Sono
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

# SUMÁRIO

**RESUMO**

**ABSTRACT**

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**LISTA DE GRÁFICOS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1	Definição, classificação e clínica da FA .....	19
1.2	Epidemiologia e fatores de risco para FA.....	20
1.3	Mecanismos da FA.....	23
1.4	FA e o risco de tromboembolismo.....	25
1.4.1	Parâmetros do ECOTE relacionados ao risco tromboembolismo.....	26
1.4.2	Marcadores eletrocardiográficos de risco para FA/tromboembolismo ...	27
1.5	As ondas f e os subtipos de FA.....	28
1.6	A importância diagnóstica da amplitude das ondas f .....	30
1.7	Relação entre a amplitude das ondas f e parâmetros clínicos e ecocardiográficos .....	31
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>40</b>
3.1	Critérios de inclusão.....	42
3.2	Critérios de exclusão.....	42
3.3	Análise eletrocardiográfica .....	42
3.4	Realização e análise do ECOTE .....	43
3.5	Realização e análise da CVE .....	44
3.6	Análise estatística .....	45
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>47</b>
4.1	Características clínicas .....	47
4.2	Características laboratoriais e ecocardiográficas .....	48
4.3	Características eletrocardiográficas .....	49
4.4	Características com base na amplitude de f .....	50
4.5	Análise do sucesso na CVE .....	52

4.6	Análise do índice de Morris pós-CVE.....	57
4.7	Validação da medida da amplitude de f .....	58
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>60</b>
5.1	Limitações do estudo .....	65
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>70</b>
	Anexo A – Variáveis clínicas e laboratoriais envolvidas no estudo (continua). .....	70
	Anexo B – Variáveis ecocardiográficas e eletrocardiográficas envolvidas no estudo (continua). .....	71
	Anexo C – Variáveis de amplitude da onda f nas variações intraobservador e interobservador (continua).....	72
	Anexo D – Variáveis relacionadas aos choques e energias utilizadas para a CVE (continua). .....	74
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>78</b>

# 1 INTRODUÇÃO

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Definição, classificação e clínica da FA

A fibrilação atrial (FA) é uma taquiarritmia de origem supraventricular caracterizada por ausência de ondas P que são substituídas por ondulações na linha de base do eletrocardiograma (ECG) denominadas ondas fibrilatórias ou ondas “f”. Além disso, apresenta atividade elétrica atrial rápida e desorganizada que é transmitida aos ventrículos. A resposta ventricular tem a sua regularidade e frequência determinadas pela capacidade de condução do nó atrioventricular<sup>1</sup>.

A FA é classificada quanto ao tempo de início em aguda e crônica. A FA aguda ocorre quando o primeiro episódio se inicia dentro de 48 horas. Já a FA crônica é subdividida em: FA de diagnóstico recente, ou primeiro diagnosticada, quando a duração ou presença e severidade dos sintomas são incertos; FA paroxística, quando reverte espontaneamente e tem duração de até 7 dias; FA persistente, quando tem duração maior do que 7 dias ou quando é necessário intervenção para restabelecer o ritmo sinusal; FA persistente de longa duração, quando permanece contínua por mais de 1 ano e ainda é aventada a possibilidade de reversão ao ritmo sinusal, particularmente por meio da ablação com cateter; e FA permanente, quando se manifesta refratária à tentativas de cardioversão ou é desejo do médico ou do paciente que nenhuma tentativa de reversão seja realizada<sup>2</sup>.

Apesar de vários mecanismos subjacentes influenciarem no seu aparecimento, e estes se somarem ao longo da vida, ainda é possível classificar a FA de acordo com a etiologia em: 1. secundária a doença estrutural cardíaca [disfunção sistólica, diastólica, hipertensão arterial (HAS) de longa data, hipertrofia ventricular esquerda (HVE)]; 2. focal, secundária a gatilhos originados principalmente nas veias pulmonares; 3. familiar (poligênica ou monogênica); 4. pós-operatória, decorrente de distúrbios hidroeletrólíticos, estresse cirúrgico, inflamação, etc.; 5. de atletas, relacionada, principalmente, ao aumento do tônus vagal; 6. isolada ou de coração normal, quando não é encontrada condição predisponente evidente. Essas subdivisões auxiliam no planejamento terapêutico<sup>1,3</sup>.

Outra classificação utilizada em estudos com anticoagulantes orais de ação direta (ACOD) se refere a FA não-valvar e valvar, importante para a indicação do tratamento com esses agentes. FA valvar é definida como aquela que ocorre em

portadores de estenose mitral moderada ou grave e em pacientes com prótese valvar mecânica. Já os ditos portadores de FA não-valvar não possuem essas características, porém, podem ainda apresentar defeitos valvares como estenose mitral leve, insuficiência mitral, estenose ou insuficiência aórtica ou insuficiência tricúspide. Alguns estudos também incluíram nesse último grupo pacientes com próteses valvares biológicas e aqueles que foram submetidos a procedimentos de valvoplastia<sup>4</sup>.

Por fim, a FA pode ser subclassificada em: reumática (principalmente representada pela estenose mitral) e não-reumática. Essa última compreendia, inicialmente, indivíduos com FA decorrente de doença “aterosclerótica” e “senilidade” e posteriormente, passou a abranger também todos os outros tipos de FA não associada à etiologia reumática<sup>3,5</sup>.

Independentemente do tipo, portadores de FA apresentam pior qualidade de vida pois, no decorrer da sua evolução, podem experimentar diversos sintomas tais como palpitações, dispneia, dificuldade para dormir, estresse psicológico, precordialgia, fadiga, etc. Estratégias terapêuticas com controle de ritmo e controle de frequência cardíaca trouxe benefícios nesse contexto<sup>1,6,7</sup>.

## 1.2 Epidemiologia e fatores de risco para FA

A FA associa-se a elevada morbidade cardiovascular e constitui importante causa de acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca. Devido ao aumento progressivo da sua prevalência, esforços vêm sendo envidados visando novos conhecimentos a respeito dos mecanismos que levam ao seu desenvolvimento, para assim aprimorar as técnicas e métodos de diagnóstico precoce, prevenção, estratificação de risco quanto a complicações tromboembólicas e tratamento<sup>1,2</sup>.

A prevalência cresce ao redor de 0,3% a cada ano nos indivíduos acima de 65 anos. Com o envelhecimento populacional decorrente do aumento da expectativa de vida, aumento da sobrevivência após infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca, e também aumento da conscientização na sua detecção precoce, a FA tornou-se um importante problema de saúde pública, com prevalência em torno de 8% em octogenários<sup>8</sup>.

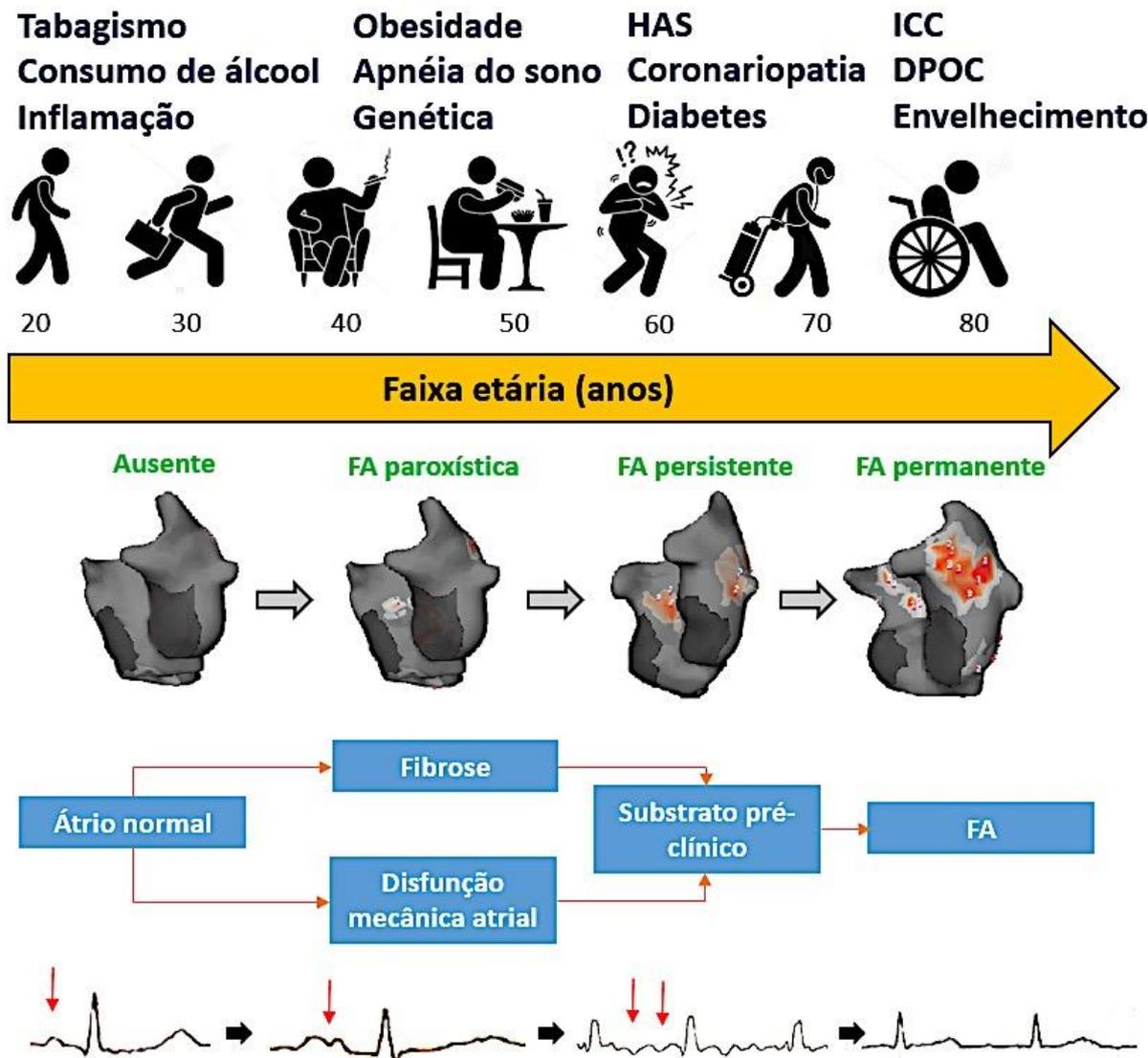
Entre 1990 e 2010, dados de estudos populacionais demonstraram significativo aumento global na incidência, prevalência e mortalidade associadas à FA. Quanto à mortalidade, esta foi maior nas mulheres e teve um aumento de duas vezes em homens e 1,9 vezes em mulheres nesse período<sup>9</sup>. No *Framingham Heart Study*, a FA associou-se à maior mortalidade tanto em homens como em mulheres (OR de 1,5 e 1,9, respectivamente)<sup>10</sup>. Uma avaliação mais recente desse estudo, totalizando 50 anos de seguimento, mostrou crescimento de três a quatro vezes na incidência de FA ajustada para a idade entre os períodos de 1958-1967 e 1998-2007<sup>11</sup>.

Dados de 57.818 pacientes com FA analisados entre 1998 e 2010 no Reino Unido também mostraram aumento na incidência e prevalência dessa arritmia, principalmente na população  $\geq 75$  anos, a qual apresentou incremento contínuo. Por outro lado, observou-se uma redução na mortalidade na população entre 55-74 anos, e estabilização da mesma em pacientes com idade  $\geq 75$  anos, o que contraria resultados de análises globais<sup>12</sup>. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que os óbitos em pacientes com FA, em uma população previamente anticoagulada, são decorrentes, principalmente, de morte súbita e progressão de insuficiência cardíaca (37,4%), enquanto o AVC e eventos hemorrágicos representam 9,8% da mortalidade total. Isso ilustra a necessidade de outras formas de intervenção, além da anticoagulação, para reduzir de forma mais significativa a mortalidade em portadores de FA<sup>12,13</sup>.

A incidência de FA aumenta com a idade e com o acúmulo de fatores de risco relacionados à sua origem (Figura 1). Dentre os principais fatores de risco destacam-se o sexo masculino, HAS, idade avançada, predisposição genética, insuficiência cardíaca (IC), doença valvar, infarto do miocárdio, disfunção tireoidiana, obesidade, diabetes mellitus (DM), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS), doença renal crônica (DRC), tabagismo, etilismo e a prática de atividades físicas de alta intensidade<sup>1</sup>.

**Figura 1** - Acúmulo de fatores de risco ao longo da vida. Durante a vida, vários fatores de risco se somam ocasionando alterações histológicas e elétricas nos átrios (remodelamento atrial), criando o substrato ideal para o desenvolvimento de fibrilação atrial. Quanto mais prolongado é o tempo de exposição a esses fatores, maior a carga de lesão nos átrios, favorecendo a persistência da FA. Alterações precoces aparecem no ECG (aumento da duração e entalhe na onda P) antes do surgimento da FA. A FA com ondas f grossas ocorre

geralmente com menor tempo de duração da FA, enquanto a de ondas f finas parece corresponder a estágios mais avançados, quando existe alta carga de fibrose nos átrios.



Fonte: modificado de Moreira, D. A. R. e Cheniti e cols. (14,15).

A insuficiência cardíaca usualmente coexiste em pacientes com FA por compartilharem mecanismos fisiopatológicos semelhantes. Entretanto, estudos populacionais realizados nos Estados Unidos entre 1991 e 2015 mostraram tendências divergentes entre IC e FA, revelando diminuição das taxas de hospitalização e estabilização das taxas de mortalidade para IC ao longo dos anos, e aumento dessas taxas para FA, com variações importantes de acordo com a raça e a região analisada. Além disso, notou-se aumento de ambas as taxas para IC e FA na população < 50 anos, o que gerou um alerta sobre as medidas de combate a doenças cardiovasculares em adultos de meia-idade nesse país. Essa divergência

entre IC e FA pode ser justificada pelo diagnóstico cada vez mais precoce da FA, antes do desenvolvimento de insuficiência cardíaca, ou como resultado de definições diagnósticas mais precisas<sup>16</sup>.

Todas essas informações levam a conclusão que é necessário um estímulo atual para vigilância regional da ocorrência dessa arritmia, para assim direcionar a implementação de estratégias de prevenção e manejo da FA, contribuindo para sua detecção cada vez mais precoce e atuando na redução da morbimortalidade associada a doença<sup>9</sup>.

### 1.3 Mecanismos da FA

Três fatores são fundamentais no desenvolvimento e manutenção da FA: a presença de um substrato arritmogênico, um gatilho e um fator modulador.

A fisiopatologia da FA envolve um processo no qual ocorrem alterações anatômicas, funcionais e/ou elétricas nos átrios levando ao remodelamento atrial. Este remodelamento, por sua vez, compreende um conjunto de mudanças teciduais, tanto histológicas como elétricas, que geram condução atrial lenta e desorganizada constituindo o substrato para o aparecimento de arritmias, principalmente a FA. As alterações histológicas incluem especialmente fibrose, resposta inflamatória e lesão dos miócitos, enquanto as alterações elétricas ocorrem nas membranas celulares e constituem mudanças em correntes iônicas, principalmente as relacionadas ao cálcio e potássio. Vale ressaltar que essas alterações não ocorrem isoladamente, mas sim em conjunto como parte de um processo decorrente de fatores previamente estabelecidos<sup>17</sup>.

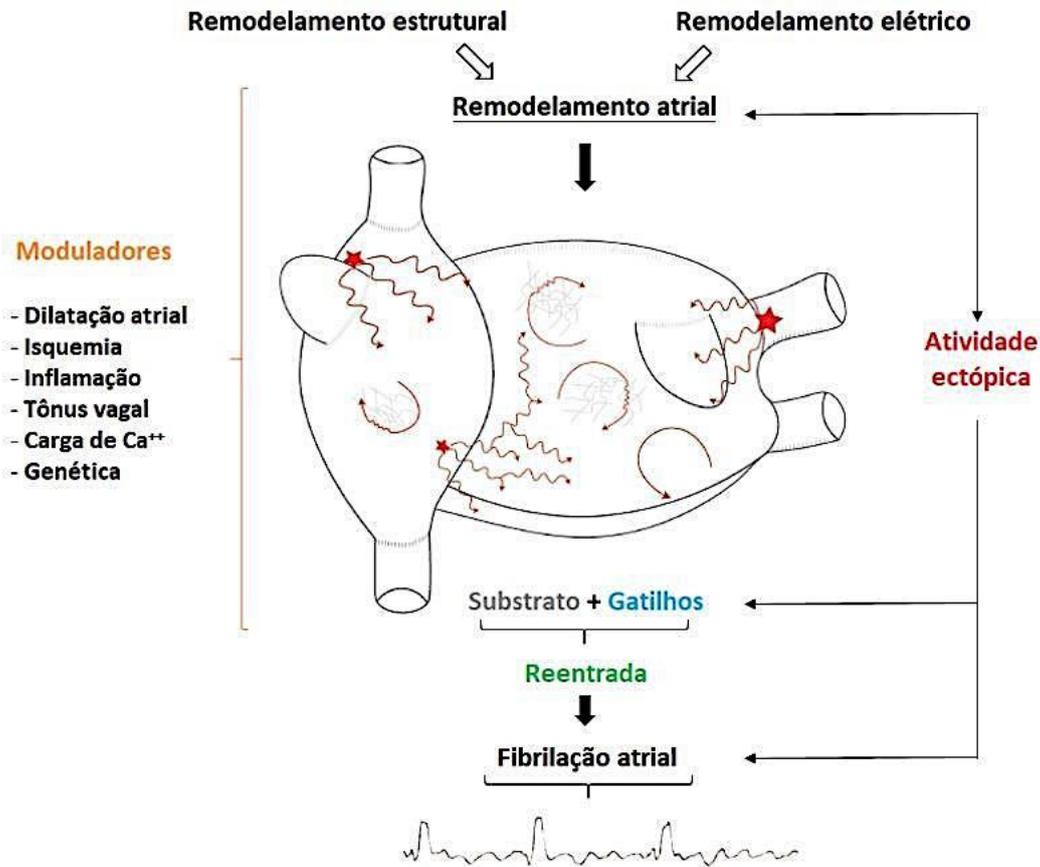
A existência de um substrato isoladamente, entretanto, não é suficiente para o surgimento de FA. É necessário que haja um estímulo deflagrador do processo arritmogênico. Esse estímulo, denominado gatilho, gera um desequilíbrio nos mecanismos compensatórios que, até então mantinham o ritmo sinusal, permitindo a formação de múltiplos circuitos de reentrada que culminam na FA<sup>18</sup>. A atividade ectópica cardíaca é a principal responsável pelo início da FA. Ela também é considerada um gatilho do processo fibrilatório quando gerada espontaneamente devido a alterações elétricas nos cardiomiócitos, mas também pode ocorrer secundária ao estímulo de diversos estressores orgânicos e ambientais (inflamação, distúrbios hidroeletrólíticos, hipervolemia, libação alcoólica, intoxicações por drogas,

etc.). Os gatilhos são originados principalmente nas veias pulmonares, mas também podem ocorrer em outros focos tais como veias cavas, *crista terminalis*, seio coronário, septo interatrial e apêndice atrial em cerca de 20% dos casos<sup>15,19</sup>.

Quanto aos mecanismos responsáveis pela perpetuação da FA, sabe-se que a atividade ectópica oriunda das veias pulmonares e de focos atriais desempenha um papel secundário<sup>20</sup>. As múltiplas frentes de onda geradas dessa atividade elétrica percorrem os átrios estruturalmente remodelados por diversos trajetos, encontrando tecidos com diferentes períodos refratários, formando assim, circuitos de reentrada que, combinados à atividade ectópica, mantêm o ritmo de FA (Figura 2). Além disso, a má adaptação do coração à frequência atrial elevada e a diminuição do período refratário atrial levam à manutenção e recorrência precoce após reversão para ritmo sinusal. Dessa forma, a FA contribui para sua própria persistência por meio do mecanismo de remodelamento elétrico secundário à taquicardia atrial<sup>21</sup>.

Outro contribuinte para a perpetuação da FA é o remodelamento estrutural, cuja fibrose intersticial é o principal fator, levando a anormalidades de condução e aumento da vulnerabilidade atrial à FA. Os mecanismos que acarretam essas mudanças estruturais na matriz extracelular dos átrios ainda estão em debate e variam conforme a doença cardíaca associada. Nesse cenário, é importante destacar que nem toda fibrose é igual. Alguns tecidos fibróticos gerados por processo reativo que acumula colágeno no interstício não causam alterações significativas na estrutura muscular; outros tecidos de reposição preenchem lacunas de cardiomiócitos mortos com fibroblastos e matriz extracelular, preservando a integridade do tecido em detrimento da continuidade do feixe muscular. Estes últimos cursam com alterações mais significativas na condutibilidade elétrica e dificilmente retornam à normalidade<sup>22,23</sup>. Estratégias atuais de mapeamento atrial podem auxiliar na definição da área arritmogênica, relacionando a quantidade e distribuição do tecido fibrótico ao mecanismo de manutenção da FA<sup>24</sup>.

**Figura 2** - Combinação dos diferentes mecanismos que perpetuam a FA.



Fonte: modificado de Cheniti e cols.<sup>15</sup>.

#### 1.4 FA e o risco de tromboembolismo

Além de cursar com alterações estruturais e elétricas, a FA se comporta como uma doença cardiovascular que eleva o risco de eventos trombóticos. Isso ocorre devido ao estado pró-trombótico advindo do mau funcionamento da cascata de coagulação, da hiperativação plaquetária, estase sanguínea e associação com outras doenças estruturais cardíacas que também contribuem para a trombogênese<sup>25</sup>.

A predisposição para formação de trombos em pacientes com FA está relacionada à tríade de Virchow (lesão endotelial, estase e hipercoagulabilidade). Nesse contexto, a estase sanguínea ocorre devido à dilatação atrial, associação com IC, velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo (AAE) reduzida e presença de contraste espontâneo. A lesão endotelial ocorre por dano ou disfunção do

endotélio ou endocárdio que revestem os átrios. Já a hipercoagulabilidade decorre de alterações plaquetárias e no processo de fibrinólise e coagulação<sup>26</sup>.

Embora a FA por si só possa resultar na formação de trombos e, conseqüentemente, no AVC, a maior contribuição para elevação do risco de tromboembolismo está na presença de comorbidades associadas e não apenas à manifestação isolada da arritmia, dado esse corroborado à baixa incidência de AVC em pacientes com FA isolada (<1% ao ano)<sup>27,28</sup>. Dessa forma, a fim de se avaliar o risco de eventos tromboembólicos, a identificação dos fatores associados é essencial e constitui a base da estratificação de risco. Para isso, diversos escores que agrupam os principais fatores clínicos de risco para AVC em pacientes com FA foram desenvolvidos, sendo o principal deles o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc no qual pontos são atribuídos para fatores clínicos [1 ponto para IC, HAS, DM, doença vascular, idade 65-74, sexo feminino; e 2 pontos para idade ≥ 75 anos e antecedente de AVC, acidente isquêmico transitório (AIT) ou tromboembolismo]. O CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc é uma ferramenta útil para diferenciar os pacientes que se beneficiam da anticoagulação oral. Vale salientar que estes fatores não são uniformes. Alguns carregam um risco relativo maior que outros e por isso devem ser precocemente identificados para a tomada de decisão clínica<sup>29,30</sup>.

Apesar do vasto uso, os escores clínicos apresentam limitações na predição de eventos tromboembólicos por simplificarem em excesso o que compreende ser um complexo processo fisiopatológico ainda não muito bem esclarecido. Dessa forma, além dos fatores clínicos, uma série de outros fatores de risco também auxiliam na estratificação desses pacientes e podem ajudar a refinar os escores, tornando-os mais acurados. Biomarcadores elevados como o NT-ProBNP, por exemplo, foram associados à ocorrência AVC em pacientes com FA, independentemente do escore de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, e representam o estresse miocárdico<sup>31</sup>. Parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos também podem contribuir nessa avaliação, podendo acrescentar mais dados e, assim, melhorar a acurácia dos escores<sup>27,32</sup>.

#### **1.4.1 Parâmetros do ECOTE relacionados ao risco tromboembolismo**

Algumas variáveis ecocardiográficas frequentemente encontradas em pacientes com FA têm sido associadas a um risco aumentado de tromboembolismo,

particularmente o AVC, tais como: tamanho e volume atrial esquerdo, disfunção ventricular, grau de calcificação valvar e estenose da valva mitral, velocidade de fluxo no AAE, e presença de trombo e contraste espontâneo<sup>32-35</sup>. Dentre estes, a presença de trombo e contraste espontâneo têm sido largamente estudados como preditores de tromboembolismo. A identificação do contraste espontâneo associa-se a alto risco para formação de trombos e possível embolia, principalmente quando em maior densidade. Seu achado é frequente em pacientes com FA, principalmente nos portadores de estenose mitral, sendo mais prevalente na intensidade leve. Os mecanismos da sua origem estão intimamente relacionados aos mecanismos encontrados na FA aqui elucidados (estase atrial, hipercoagulabilidade e disfunção endotelial)<sup>36-48</sup>.

O principal sítio de origem de trombos em portadores de FA é o apêndice atrial esquerdo (AAE). A disfunção contrátil dessa estrutura em pacientes com FA, associado à redução na velocidade de fluxo sanguíneo e particularidades na sua própria morfologia contribuem para o aparecimento de contraste espontâneo e trombogênese. A oclusão percutânea do AAE surgiu como uma estratégia alternativa eficaz na redução do risco de tromboembolismo em pacientes com FA<sup>49-54</sup> e contraindicação / limitações com a terapia anticoagulante oral. Recentemente, a avaliação do *strain* atrial pelo ECOTT mostrou-se ser adequada em predizer a estase sanguínea no AAE em pacientes com FA não-valvar, auxiliando como mais uma ferramenta na estratificação de risco de trombos atriais<sup>55</sup>.

#### **1.4.2 Marcadores eletrocardiográficos de risco para FA/tromboembolismo**

O ECG, além de ser um exame de fácil acesso e baixo custo, constitui importante aliado na avaliação de pacientes com FA. Determinados marcadores eletrocardiográficos podem sugerir alterações atriais de maneira precoce e, assim, serem úteis na identificação de pacientes propensos ao desenvolvimento de FA. Os achados mais relevantes estão relacionados à avaliação da onda P no ECG de 12 derivações, uma vez que esta representa a ativação atrial e alterações na sua morfologia habitual podem sugerir doença nessa cavidade<sup>14</sup>. Bayés de Luna descreveu diferentes morfologias de onda P no ECG como representantes de graus variados de bloqueio na condução interatrial. Posteriormente, sugeriu que tal

alteração, quando em grau elevado (bloqueio interatrial de terceiro grau), estaria associada a maior risco de FA e AVC<sup>57,58</sup>.

Os principais índices da onda P relacionados ao aparecimento de arritmias atriais são: duração máxima da onda P; dispersão de P; alterações do seu eixo elétrico; índice de P, definido como desvio padrão da duração de P em todas as derivações; força terminal da onda P na derivação V1; e relação da onda p com o intervalo PR<sup>14,56</sup>.

Dados do estudo Copenhague mostram que a duração máxima da onda P relaciona-se ao aumento do risco de FA e de morte cardiovascular. Nesse estudo, pacientes com ondas P  $\geq 130$  ms desenvolveram FA mais frequentemente e tiveram risco 30% maior de morte cardiovascular em relação àqueles com onda P normal<sup>59</sup>. Achado semelhante foi reportado em um seguimento de 15,8 anos de pacientes com idades  $\geq 60$  anos do *Framingham Heart Study*, no qual a duração máxima de P também esteve associada ao risco maior de FA<sup>60</sup>. Da mesma forma, De Becquer e cols. observaram que a combinação de alterações morfológicas e na duração da onda P elevava significativamente o nível de predição de desenvolvimento de FA<sup>61</sup>. Por outro lado, em 42.751 ECGs analisados por Perez e cols., o marcador mais fortemente associado ao desenvolvimento de FA foi o índice de P, com uma relação de risco de 2,7 para valores  $> 35$ <sup>56</sup>.

A dispersão de onda P também esteve relacionada à FA. Koide e cols. avaliaram o risco de progressão de FA paroxística para permanente e encontraram que apenas a dispersão de P e a idade eram preditores independentes do desfecho<sup>62</sup>. Por fim, a força terminal da onda P, que corresponde ao produto da duração pela amplitude da porção final da onda p em V1, conhecido como índice de Morris, também tem se mostrado como um marcador prognóstico de arritmias atriais, além de estar diretamente relacionado ao AVC, como mostraram Soliman e cols. em uma população na África<sup>63</sup>.

## 1.5 As ondas f e os subtipos de FA

Apesar da análise da onda P do ECG trazer informações a respeito dos estados estrutural, funcional e elétrico dos átrios, nos pacientes com FA ela não está presente, dando lugar a ondulações variáveis na linha de base denominadas ondas f, as quais têm sido, por muito tempo, objeto de estudo de vários pesquisadores que

almejam encontrar novos parâmetros eletrocardiográficos úteis na prática clínica e melhor entendimento da fisiopatologia dessa arritmia<sup>64</sup>.

Um dos primeiros registros de interesse no estudo dessas ondas data de 1915, quando Hewlett e Wilson apresentaram um caso de FA com ondas grossas<sup>65</sup>. Em seguida, na década de 1930, Cookson correlacionou a amplitude dessas ondas, de maneira subjetiva, a grupos de doenças cardíacas divididos entre doenças reumática e aterosclerótica<sup>5</sup>. Foi então que Osol, em 1956, classificou pacientes com FA em dois tipos, de linhas grossas e linhas finas, com ponto de corte de 0,2 mm. A maioria dos pacientes com doença reumática encontrava-se no grupo de FAg enquanto que aqueles com FAf eram representados principalmente pelos portadores de doença aterosclerótica. Seus resultados estimularam outros pesquisadores a estudarem o real significado dessas ondas<sup>66,67</sup>.

Foi apenas em 1962 que Thurmann e Janney, a partir da análise de 194 pacientes com FA, reportaram considerável associação entre ondas f grossas e doenças reumáticas, e ondas f finas com doença aterosclerótica<sup>68</sup>. A partir de então, diversos outros estudos foram publicados tendo como objetivo a avaliação dessas ondas e sua relação não mais apenas ao tipo de doença de base, mas com variáveis clínicas e ecocardiográficas<sup>69,70</sup>. A exemplo disso, em 1966, Aravanis e cols. Relacionaram, de maneira importante, a idade, o tipo de doença de base e a duração da FA com a amplitude de f, mas não encontraram associação com o tamanho do átrio esquerdo (AE) e com a pressão capilar pulmonar<sup>66</sup>.

Até então, o ponto de corte para classificação em ondas f finas e grossas era de 0,5 mm. Em 1966, Peter e cols., ao compararem a amplitude dessas ondas com a força terminal da onda P em V1 em pacientes que eram submetidos à CVE, determinou um novo corte de 1,0 mm e sugeriu que a FA de ondas f grossas estaria relacionada ao índice de Morris anormal e, possivelmente, se associaria ao diagnóstico de hipertrofia atrial esquerda (HAE).

Dessa forma, consagrou-se a existência de duas formas eletrocardiográficas de apresentação da FA com base na amplitude das ondas f: uma com ondas f finas, por vezes imperceptíveis, que se confundem com a linha de base (< 1,0 mm), e outra com ondas f grossas (> 1,0 mm), bem visíveis, e que, às vezes, podem confundir-se com *flutter* atrial<sup>71</sup> (Figura 3).

**Figura 3** - Subtipos de FA com base na amplitude das ondas f em V1. **A:** FA de linhas grossas. **B:** FA de linhas finas.

**A:**



**B:**



Fonte: Modificado de Gallagher e Camm, 1998<sup>3</sup>.

### 1.6 A importância diagnóstica da amplitude das ondas f

As informações advindas do ECG constituem importantes aliadas na otimização do manejo da FA. O estudo da amplitude das ondas f é um parâmetro facilmente mensurável por meio do uso de compassos eletrônicos e mostrou-se ser uma medida reproduzível em repetidos ECG, sem sofrer variações bruscas<sup>72,73</sup>.

Em se tratando especificamente desse parâmetro, é evidente que existam alterações atriais que levam a diferenças na voltagem das ondas f de pacientes com FA, mas estão mascaradas pelo complexo mecanismo fisiopatológico envolvido nessa arritmia. Por isso, muitas publicações na literatura não obtiveram êxito em relacionar determinadas alterações às ondas f, diminuindo a validade da sua análise. Apesar disso, associações foram positivamente reportadas, principalmente em relação a predição de resultados com tratamentos instituídos tais como: FA com

ondas f finas estão mais propensas à recorrência em pacientes submetidos a ablação por cateter, e FA de ondas f grossas apresentam maior chance de reversão durante o procedimento<sup>74,75</sup>; e pacientes portadores de FA de ondas grossas mantêm mais frequentemente o ritmo sinusal após 6 semanas da CVE quando comparado com FA de ondas finas<sup>76</sup>. Dessa forma, é importante observar e caracterizar o aspecto das ondas f no ECG em pacientes com FA, dadas as possíveis informações que essas ondas podem fornecer em relação ao paciente e auxiliando o médico a entender e atuar frente às possíveis complicações que essa doença pode trazer<sup>73</sup>.

### **1.7 Relação entre a amplitude das ondas f e parâmetros clínicos e ecocardiográficos**

Desde a década de 1950, pesquisas vêm sendo realizadas com o objetivo de correlacionar alterações na amplitude das ondas f com achados ecocardiográficos tais como HAE, fluxo baixo no AAE, presença de trombo e/ou contraste espontâneo e doença valvar; e também relacionar esse parâmetro a outras variáveis como o tempo de FA, idade, risco de tromboembolismo, sucesso na cardioversão e tempo de manutenção em ritmo sinusal após cardioversão, além do sucesso na ablação e tempo de permanência em ritmo sinusal pós-ablação.

Essas associações nem sempre foram significativas e muitas foram discordantes entre si, mas criaram teorias para tentar explicar os achados. A FA de ondas f grossas (> 1,0 mm) foi, então, descrita como representante de um ritmo mais organizado, semelhante ao *flutter* atrial, com ondas de contração do apêndice atrial mais rápidas e, portanto, menos frequentemente associada à formação de trombo e eventos tromboembólicos. Já a FA de ondas finas refletiria uma atividade elétrica atrial desorganizada, decorrente de alterações importantes na arquitetura atrial, e associada a risco potencial de tromboembolismo<sup>77-79</sup>. A Tabela 1 sumariza os estudos mais recentes e relevantes relacionados a amplitude das ondas f, evidenciando a grande heterogeneidade de resultados encontrados.

**Tabela 1** - Resumo dos principais trabalhos mais recente publicados em relação a caracterização da amplitude das ondas f, evidenciando a grande heterogeneidade de resultados. Faf: fibrilação atrial de ondas finas; FAg: fibrilação atrial de ondas grossas; VAAE: velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; SPAF: *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study*; FA NR: fibrilação atrial não-reumática; FAR: fibrilação atrial reumática; HAE: hipertrofia atrial esquerda; ECOTE: ecocardiograma transesofágico; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; ECG: eletrocardiograma; CVE: cardioversão elétrica.

Referências	População	Objetivo	Técnica de avaliação	Resultados principais	Resultados secundários
Li e cols. 1995 <sup>80</sup>	78 pacientes com FA crônica NR	Correlacionar amplitude de f com função do AAE, contraste espontâneo no AAE ou formação de trombo	Método de Peter et al. FAf <1,0mm FAg ≥1,0mm ECOTT e ECOTE	FAG associou-se a menor velocidade esvaziamento do AAE, maior prevalência de contraste espontâneo e trombo	Sem associação significativa com tamanho do AE e do AAE, idade e duração da FA
Blackshear e cols. 1996 <sup>77</sup>	53 pacientes do SPAF III (VAAE); 450 pacientes do braço controle do SPAF I, com FA NR	Correlacionar a amplitude de f com a VAAE; Avaliar a relação da amplitude de f com risco de tromboembolismo	Amplitude máxima em V1 segundo método de Peter et al. FAf <1,0mm FAg ≥1,0mm ECOTE	Não encontrou-se associação entre ondas f e VAAE e risco de tromboembolismo	Ondas f grossas são mais frequentes em FA persistente que paroxística. Faf associa-se com aumento da massa do VE, mas não houve associação com HAE
Nakagawa e cols. 2001 <sup>81</sup>	82 pacientes com FA crônica NR	Correlacionar amplitude de f com achados do ECOTE, variáveis hemostáticas e eventos tromboembólicos	Método de Peter et al. FAf <1,0mm FAg ≥1,0mm ECOTE	AAE foi maior e com menor velocidade na Faf; Contraste espontâneo e trombo não foi diferente com diferentes amplitudes de f. Coagulabilidade e atividade fibrinolítica foi maior na Faf. Maior prevalência de AVC em Faf;	Idade mais elevada mais frequente em Faf; Duração da FA, tamanho AE e FEVE sem diferenças entre os grupos
Bollmann e cols. 2001 <sup>88</sup>	36 pacientes com FA NR	Determinar relação entre amplitude de f e tamanho do AE e VAAE usando diferentes técnicas de aferição do ECG;	Método de Peter et al. FAf <1,0mm FAg ≥1,0mm Métodos de processamento de sinal ECOTT e ECOTE	Não houve associação entre amplitude de f e tamanho do AE, VAAE e presença de contraste espontâneo; A relação da amplitude de f com a VAAE depende da técnica de aferição do ECG	A contração do AAE apresenta relação mecânica com a atividade fibrilatória na FA

Continua.

**Tabela 1** – Resumo dos principais trabalhos mais recente publicados em relação a caracterização da amplitude das ondas f, evidenciando a grande heterogeneidade de resultados. Faf: fibrilação atrial de ondas finas; FAg: fibrilação atrial de ondas grossas; VAAE: velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; FA NR: fibrilação atrial não-reumática; FAR: fibrilação atrial reumática; HAE: hipertrofia atrial esquerda; ECOTE: ecocardiograma transeesofágico; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; ECG: eletrocardiograma; CVE: cardioversão elétrica.

Yamamoto e cols. 2005 <sup>79</sup>	88 pacientes com FA crônica não-valvar	Correlacionar amplitude de f com parâmetros do ECOTE e risco de tromboembolismo	Amplitude máxima de f em V1; FAf <1,0mm FAg ≥1,0mm  ECOTE	Duração da FA e a prevalência de tromboembolismo foi maior na Faf; Tamanho do AE e AAE, incidência de trombos, e severidade do contraste espontâneo foi maior na FAg;	Prognóstico da Faf foi pior; VAAE foi menor no Faf
Yilmaz e cols. 2007 <sup>64</sup>	811 pacientes com FA > 24horas duração	Associar os subtipos de FA de acordo com a amplitude de f com parâmetros clínicos	Não relatado derivação analisada; FAf <1,0mm FAg ≥1,0mm  ECOTT ou ECOTE	FAg associou-se a mais eventos cerebrovasculares e foi mais frequente em pacientes com estenose mitral.	Idade avançada, hipertensão, tabagismo e dosagens maiores de fibrinogênio associaram-se a Faf. AE maiores e sexo feminino estiveram associados a FAg.
Nault e cols. 2009 <sup>74</sup>	90 pacientes com FA persistente	Correlacionar amplitude de f com clínica e ECO; Avaliar se a amplitude prediz a reversão da FA durante ablação e manutenção do ritmo sinusal.	Amplitude máxima e média de f em DII e V1; FAf <1,0mm FAg ≥1,0mm  ECOTE	FAf foi marcador de FA de maior duração e maior AE; FAg foi preditora de reversão durante ablação e manutenção em ritmo sinusal no seguimento	Sem associação significativa com velocidade do AAE, FEVE, tromboembolismo
Cheng e cols. 2013 <sup>90</sup>	54 pacientes com FA persistente sintomática	Determinar se a amplitude de f é preditora de recorrência da fibrilação atrial após ablação por cateter	Média das ondas f de três ECG realizados com um minuto de intervalo entre si, antes da ablação por cateter, em DI, aVF e V1.  ECOTE	Amplitude baixa de f em V1 e aVF associa-se a recorrência da FA após ablação por cateter	Melhores pontos de corte para V1 e aVF foram <0,123mV e < 0,093mV, respectivamente.

Continuação.

**Tabela 1** – Resumo dos principais trabalhos mais recente publicados em relação a caracterização da amplitude das ondas f, evidenciando a grande heterogeneidade de resultados. Faf: fibrilação atrial de ondas finas; FAg: fibrilação atrial de ondas grossas; VAAE: velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; FA NR: fibrilação atrial não-reumática; FAR: fibrilação atrial reumática; HAE: hipertrofia atrial esquerda; ECOTE: ecocardiograma transesofágico; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; ECG: eletrocardiograma; CVE: cardioversão elétrica.

Zarzoso e cols. 2016 <sup>87</sup>	62 pacientes com FA persistente	Avaliar se a análise da amplitude de f em múltiplas derivações pode prever resultados a longo prazo de ablação	Método de Meo et al. Ondas f a partir de algoritmos de processamento de sinal em múltiplas derivações	A medição da amplitude de f em múltiplas derivações foi melhor preditora de manutenção dos resultados satisfatórios pós ablação comparado com a medição em apenas uma derivação	DI, V1, V2 e V5 foram as melhores derivações que otimizaram a predição dos resultados da ablação
Zhao e cols. 2017 <sup>76</sup>	94 pacientes com FA persistente	Avaliar se a amplitude de f é preditora de manutenção do ritmo sinusal 6 semanas pós CVE	Método de Peter et al. Amplitude máxima de f em DII e V1 FAf <1,0mm FAg ≥1,0mm ECG pré e pós CVE	FAg associou-se a maior manutenção do RS após 6 semanas da CVE	Não houve associação entre os grupos e tamanho AE ou presença de doença valvar
Içen e cols. <sup>95</sup>	328 pacientes com FA permanente	Avaliar o efeito da FAg na predição de tromboembolismo em pacientes com FA permanente (excluídos com IC e estenose mitral)	Método de Thurmann et al. Amplitude máxima de f em V1 FAf <0,5mm FAg ≥0,5mm ECOTT	FAg foi determinada como variável independente protetora para eventos tromboembólicos	O grupo com FAf teve maior percentual de HAS, hiperlipidemia, eventos tromboembólicos e maiores valores de diâmetro AE, quando comparado ao FAg.

Conclusão.

Fonte: modificado de Cheniti e cols. <sup>15</sup>

Associação entre FA de ondas grossas e a presença de contraste espontâneo e/ou trombo foi descrita por Li e cols., com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 58,1% em predizer estase sanguínea no AAE<sup>80</sup>. Por outro lado, diversos estudos não encontraram associação significativa entre a presença de contraste espontâneo e/ou trombo com o subtipo de FA baseado na amplitude da onda f<sup>49,74,77,81</sup>.

Grande controvérsia na literatura existe quanto ao real benefício da amplitude de f como um marcador acurado para inferir riscos e contribuir no direcionamento de estratégias terapêuticas na FA. Resultados promissores foram relatados com relação ao sucesso da ablação por cateter na FA persistente<sup>74</sup>, e ao sucesso da cardioversão elétrica<sup>76</sup>, nos quais a FA de linhas grossas favoreceu tal desfecho.

Associação entre onda f > 1,0 mm com o aumento do átrio esquerdo e sobrecarga atrial foi descrita em alguns estudos<sup>68,81-83</sup>. Outros não encontraram essa relação ou até mesmo encontraram o inverso<sup>79</sup>. Já Peter e cols. mostraram associação significativa entre a FA de linhas grossas e a presença de onda P com porção terminal proeminente na derivação V1 (sinal de Morris), um marcador de sobrecarga atrial esquerda, após o restabelecimento do ritmo sinusal por meio da CVE<sup>71</sup>.

Outra variável que pode estar associada à amplitude da onda f é a velocidade de fluxo no AAE. Estudos demonstraram correlação entre a baixa velocidade do fluxo no AAE e maior incidência de contraste espontâneo nessa estrutura devido à estase sanguínea<sup>42,49,52</sup>. Outros correlacionaram o fluxo no AAE com a atividade elétrica em pacientes com FA sugerindo que a amplitude das ondas f poderia estar relacionada à atividade dessa estrutura<sup>84,85</sup>. Os resultados, entretanto, foram discordantes, ora relacionando significativamente uma maior velocidade do fluxo no AAE às ondas f grossas<sup>79,81</sup>, ora relacionando a maior velocidade às ondas f finas<sup>80,83</sup>, ora não encontrando relação significativa entre os achados do ECG e do ECO<sup>49</sup>.

Apesar dessas disparidades, parece haver uma tendência de que a amplitude de f > 1,0mm possa estar relacionada à etiologia da doença cardíaca valvar mitral, em particular a estenose mitral, sendo mais prevalente quanto menor a área valvar<sup>62,83,86</sup>. Por outro lado, a FA de etiologia não valvar tende a não estabelecer relação significativa entre os achados eletrocardiográficos e os parâmetros clínicos e ecocardiográficos, uma vez que muitos fatores atuam modulando a amplitude da

onda f. Entretanto, estudos com um maior número de pacientes são necessários para demonstrar a preponderância de alguns desses fatores como influência para a amplitude de f, e assim poder servir como marcador a ser levado em consideração nas decisões clínicas (controle do ritmo, anticoagulação oral, cardioversão, etc.).

Até os dias atuais o tema estudado ainda se mostra controverso na literatura médica e requer novas pesquisas para ser consolidado.



## **2 OBJETIVOS**

Os objetivos do presente estudo foram:

**1** - Correlacionar a amplitude das ondas f do eletrocardiograma com variáveis clínicas e ecocardiográficas que indicam maior risco de tromboembolismo (escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, diâmetro e volume do átrio esquerdo, velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo, presença de contraste espontâneo e trombo atrial).

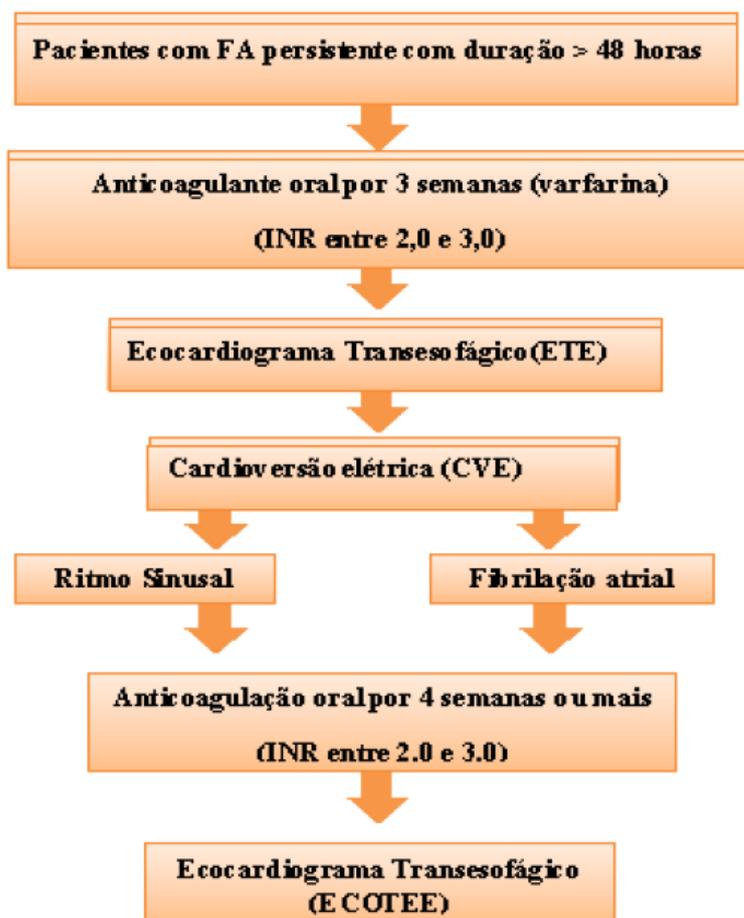
**2** - Avaliar o impacto da amplitude das ondas f no sucesso da CVE



### 3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, com base na análise de dados de prontuário (clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e laboratoriais) de 57 pacientes com FA não valvar persistente submetidos a cardioversão elétrica no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) no período entre 2013 e 2015. Este estudo é uma sub-análise de um projeto conduzido nessa instituição, naquele período, no qual se avaliou a presença de trombose atrial e contraste espontâneo em pacientes sob anticoagulação plena que foram submetidos a cardioversão química ou elétrica (Moraes LR, Tese de Doutorado, 2015) (Figura 4).

**Figura 4** - Protocolo descrito na tese de doutorado de Moraes LR.



Fonte: Moraes, LR, 2015<sup>92</sup>.

Nessa ocasião, aplicou-se o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido obedecendo às recomendações da Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996 do

Conselho Nacional de Saúde, e, após a sua compreensão e aceitação, o mesmo foi assinado pelo paciente e arquivado em prontuário.

Todos os pacientes selecionados eram portadores de FA / flutter atrial não valvar persistente (duração maior que 7 dias, não revertidos previamente), não possuíam 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 prévias a CVE e quatro semanas após) e nem contraindicação à realização do ECOTE (anomalia esofágica). Pacientes com história de infarto do miocárdio, cardiopatia reumática, hipertireoidismo, doença do nó sinusal, FA deflagrada no pós-operatório de cirurgia cardíaca, doença maligna ou incapacitante com mau prognóstico a curto prazo foram excluídos do estudo.

O anticoagulante utilizado mais frequentemente foi a varfarina sódica e o estado de anticoagulação foi avaliado pelo INR. Os pacientes eram mantidos com INR entre 2 e 3 por 3 semanas prévias à CVE. Em seguida, eram encaminhados para realização de ECOTE e, após a CVE, eram mantidos sob anticoagulação plena por mais 4 semanas ou indefinidamente caso apresentasse escore  $CHA_2DS_2VASc > 1$ . Cinco pacientes estavam em uso de anticoagulação com ACOD (excluídos do protocolo original e incluídos no presente estudo).

A prescrição de fármacos antiarrítmicos por pelo menos uma semana antes da CVE foi permitida<sup>93</sup>. Após a CVE, esses fármacos eram prescritos para manutenção do ritmo sinusal. Propafenona (300mg duas vezes ao dia) ou sotalol (160mg duas vezes ao dia) foram utilizadas em pacientes sem história de IC, disfunção ventricular ou considerados de risco para a ocorrência de efeitos pró-arrítmicos (distúrbios hidroeletrólíticos, isquemia miocárdica, fração de ejeção reduzida, arritmias ventriculares complexas). Nos demais casos, utilizou-se a amiodarona (200 a 400mg via oral duas vezes ao dia). As doses eram incrementadas na consulta de retorno após CVE caso a sintomatologia sugerisse recorrência da arritmia.

Os pacientes também poderiam estar em uso de medicações coadjuvantes tais como betabloqueador, antagonista de canal de cálcio, diurético, inibidor de enzima conversora de angiotensina, bloqueador do receptor da angiotensina, estatinas e espironolactona a depender das condições clínicas subjacentes (IC, insuficiência coronariana, HAS, etc.). Além disso, no período pré-CVE ou em caso

de insucesso no restabelecimento do ritmo sinusal, o controle da resposta ventricular era realizado com fármacos que atuam sobre o nó AV: betabloqueador e/ou antagonista do canal de cálcio não-dihidropiridínicos, isoladamente ou em associação. O objetivo era uma frequência alvo em torno de 80 a 110 batimentos por minuto e o critério de escolha e ajuste de dose era baseado principalmente pela sintomatologia.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC sob o parecer de número 3.244.400.

### **3.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos na análise:

1. Pacientes de ambos os sexos;
2. Portadores de FA de origem não valvar, persistente (duração maior que 7 dias, não revertidos previamente), comprovada pelo ECG;
3. Submetidos a CVE com ou sem sucesso;
4. Que possuíam ECGs pré e/ou pós CVE para avaliação em ritmo sinusal.

### **3.2 Critérios de exclusão**

Constituíram critérios de exclusão:

1. Ritmo de flutter atrial;
2. Pacientes que apresentaram cardioversão química;
3. Pacientes cujos prontuários não foram identificados ou que tiveram seus ECGs pré ou pós CVE extraviados ou danificados ao longo do tempo, ou com qualidade técnica comprometida.

### **3.3 Análise eletrocardiográfica**

Os ECGs pré e pós cardioversão, registrados com velocidade de 25mm/s, foram digitalizados. A aferição da amplitude das ondas f foi realizada com auxílio do programa *Cardio Calipers* 3.3 na derivação V1. A FA foi classificada de acordo com a amplitude das ondas f em: ondas grossas, quando a amplitude máxima era  $\geq 1,0\text{mm}$ , e em FA de ondas finas quando  $< 1,0\text{mm}$ , medida pela deflexão máxima da

onda pela técnica já descrita na literatura <sup>71</sup>. A amplitude máxima da onda f em V1 foi calculada com ampliação do sinal em até 10x para melhor precisão (Figura 5). As ondas f foram identificadas sempre dentro do intervalo T-QRS. Ondas U e ondas T foram identificadas e distintas das ondas f. As medições foram feitas por dois examinadores independentes e cegos para os resultados do ECOTE e da CVE.

A duração da onda p em V1 e DII assim como a força terminal da onda p em V1 (normal para valores mais positivos que -0,04, e anormal para valores mais negativos ou iguais a -0,04) foram analisadas pós CVE, conforme a técnica descrita por Peter e cols<sup>71</sup>.

**Figura 5** - Cálculo da amplitude da onda f, partindo do pico ao vale.



Fonte: modificado de Nault et al. <sup>74</sup>.

### 3.4 Realização e análise do ECOTE

O ECOTE foi realizado utilizando-se o ecocardiógrafo *General Electric* com transdutor transesofágico. A aquisição das imagens seguiu a orientação da Seção de Ecocardiografia do IDPC e foi baseada nas Diretrizes da Sociedade Americana para realização de ECOTE<sup>94</sup>.

Dados como tamanho do AE, volume atrial, fração de ejeção, presença de trombo / contraste espontâneo e velocidade de fluxo no AAE foram obtidos. Contraste espontâneo foi definido pela presença de “fumaça” em redemoinho na cavidade atrial, e classificado em discreto (quando vista apenas com grande ganho

de sinal) e significativa (quando ocupava grande parte da cavidade atrial e visualizada mesmo com baixo ganho de aquisição do sinal). Trombo atrial foi definido como massa intracavitária circunscrita, uniformemente consistente e ecorrefletiva, diferente do endocárdio atrial e da musculatura pectinada, e presente em mais de um plano de imagem.

### **3.5 Realização e análise da CVE**

Todos os pacientes foram submetidos a CVE após jejum de pelo menos 12 horas e sob sedação venosa a critério do médico assistente. Os choques foram realizados com cardioversor de corrente contínua bifásica, com pás retangulares com eixo maior de 8cm, cobertas por gel condutor, tendo a preocupação de manter uma pressão sobre elas semelhante a um peso de 10kg, bem como de não as retirar rapidamente após cada choque aplicado, a fim de não dispersar a energia. As pás eram colocadas na região anterior do tórax, uma no segundo espaço intercostal direito (ânodo) e a outra na linha hemiclavicular esquerda, no sexto espaço intercostal (cátodo). Os choques foram sincronizados com o pico da onda R e com intensidades crescentes de energia, estabelecidas a critério do médico assistente. O protocolo era interrompido após restabelecimento do ritmo sinusal ou após se encerrarem a aplicação das cargas. O intervalo entre os choques era sempre o menor possível.

Estabelecimento do ritmo sinusal foi considerado quando o ritmo sinusal era mantido por pelo menos uma hora. Em caso de recorrência imediata, o procedimento era realizado novamente seguindo o mesmo protocolo. Se houvesse novo insucesso no restabelecimento do ritmo sinusal, era realizado apenas o controle da resposta ventricular com a utilização de beta-bloqueador e/ou diltiazem, caso necessário. Após cessar o efeito da sedação, ECG de 12 derivações foi realizado para confirmação do sucesso do procedimento.

Sucesso foi definido como a manutenção do ritmo sinusal por pelo menos 1 hora após o procedimento, quando o paciente recebeu alta para casa.

### 3.6 Análise estatística

Para a análise estatística, as variáveis quantitativas foram expressas pela média e desvio padrão ou mediana, mínimo e máximo, dependendo da assimetria dos dados, e as variáveis categóricas pela frequência absoluta e porcentagem.

Para a análise de diferença entre os grupos, utilizou-se o teste t-Student ou Mann-Whitney para variáveis quantitativas (dependo da suposição de normalidade dos dados testado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov) e o teste exato de Fisher ou Qui-Quadrado para variáveis categóricas.

A fim de ser avaliar o poder discriminativo da f máxima medida em V1 para o sucesso do procedimento e presença do índice de Morris pós-CVE, realizou-se a curva ROC. O teste de Youden foi utilizado para obtenção do ponto de corte e apresentação da sensibilidade e especificidade. O método de regressão logística foi usado para ajuste da f máxima como preditora do sucesso na CVE, utilizando nos modelos variáveis com valores p menor que 0,10 quando possível.

Associações entre f máxima em V1 e o índice de Morris foram feitas por meio da correlação de Spearman. O coeficiente de correlação de concordância (CCC) e o C.b (*correct bias*) foram utilizados para medir a concordância intraobservador e interobservador. Todos os dados foram analisados no programa SPSS versão 19.0.

O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p era menor que 0,05.

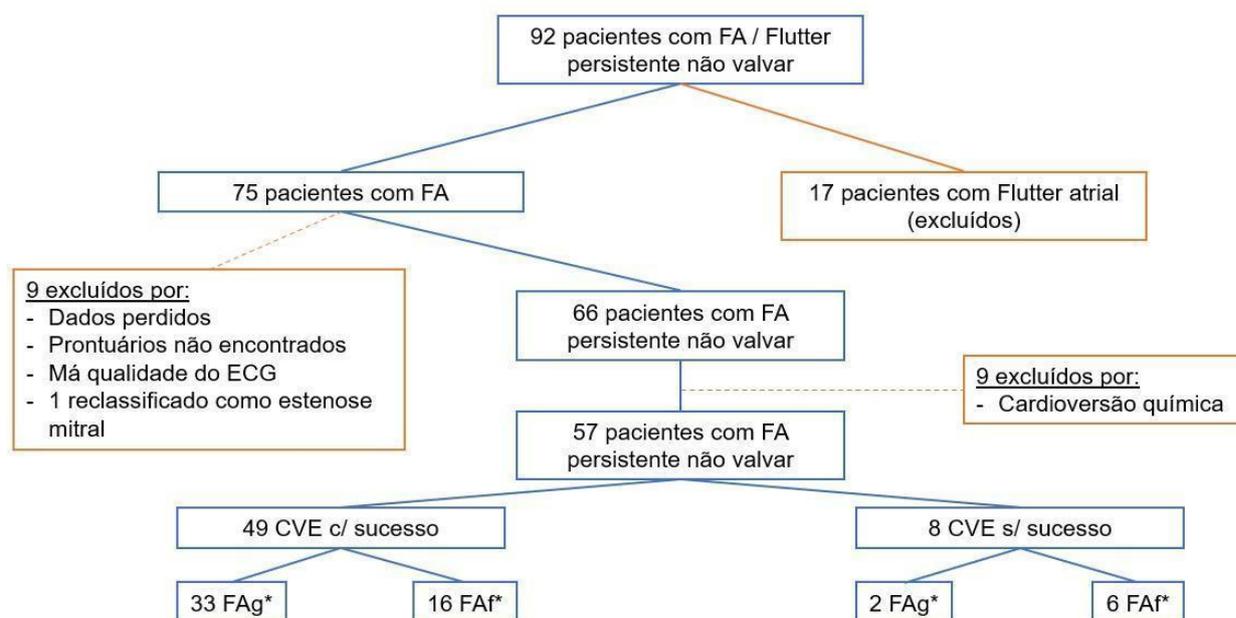
## **4 RESULTADOS**

---

## 4 RESULTADOS

Dos 92 pacientes com FA / flutter persistente não valvar selecionados, 17 apresentavam flutter e não foram incluídos na análise. Dos 75 pacientes com FA, 9 foram excluídos por dados perdidos, prontuários não encontrados, má qualidade do ECG ou estenose mitral, e 9 por apresentarem reversão com antiarrítmicos antes da CVE. A amostra foi, então, composta por 57 pacientes, sendo que em 8 deles não se obteve sucesso na CVE (Figura 6).

**Figura 6** - Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos do estudo.



### 4.1 Características clínicas

A Tabela 2 mostra as características basais da população do estudo. A média de idade foi de  $61,53 \pm 10,86$  anos sendo 70,2% do sexo masculino. A comorbidade mais frequente foi a HAS, presente em 82,5% dos pacientes. O CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc médio foi de  $2,26 \pm 1,56$  e a maioria dos pacientes apresentava escore superior a 1. A duração média da FA foi de  $399,39 \pm 777,67$  dias, variando de 10 a 5465 dias.

**Tabela 2** - Características gerais dos pacientes do estudo.

	N	Média + DP	%
<b>Idade</b>		61,53 ± 10,86	-
<b>IMC</b>		29,77 ± 6,04	
<b>Sexo masculino</b>	40	-	70,2%
<b>HAS</b>	47	-	82,5%
<b>DM</b>	14	-	24,6%
<b>DAC</b>	9	-	15,8%
<b>ICC</b>	4	-	7%
<b>AVC</b>	7	-	12,3%
<b>IVP</b>	4	-	7%
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>		2,26 ± 1,56	
<b>0</b>	5	-	8,8%
<b>1</b>	17	-	29,8%
<b>2</b>	11	-	19,3%
<b>3</b>	12	-	21,1%
<b>4</b>	7	-	12,3%
<b>5</b>	4	-	7,0%
<b>6</b>	0	-	0%
<b>7</b>	1	-	1,8%
<b>Duração FA (dias)</b>		399,38 ± 777,67	
<b>Em uso de Varfarina</b>	52		91,2%
<b>Em uso de ACOD</b>	5		8,8

N: número de pacientes; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AVC: acidente vascular cerebral; IVP: insuficiência vascular periférica; ACOD: anticoagulantes orais de ação direta.

## 4.2 Características laboratoriais e ecocardiográficas

As características ecocardiográficas e laboratoriais da população estudada estão representadas na Tabela 3. A FEVE média foi de 55,44 ± 11,55 %, o diâmetro e volume indexado médios do AE foram de 47 ± 5,14 mm e 50,5 ± 13,73 ml/m<sup>2</sup> respectivamente, e a velocidade de fluxo no AAE média de 30 ± 9,69 cm/s (VN > 50cm/s). Cinco pacientes (8,8%) apresentavam trombo no AE e 32 (56,1%) contraste espontâneo significativo (graus 3 e 4), a despeito do uso de antagonista de vitamina K com INR terapêutico entre 2,0 e 3,0 há pelo menos 4 semanas. O INR

médio foi de  $2,9 \pm 0,79$ . Quanto aos parâmetros laboratoriais, os níveis médios de PRO-BNP e PCR pré-CVE eram elevados.

**Tabela 3** - Características laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes do estudo.

	N	Média + DP	%
FEVE (%)		$55,44 \pm 11,55$	
Diâmetro AE (mm)		$47 \pm 5,142$	
Volume indexado AE (ml/m <sup>2</sup> )		$50,50 \pm 13,73$	
Velocidade fluxo AAE (cm/s)		$30,0 \pm 9,69$	
Contraste espontâneo	32	-	56,1%
Trombo AE	5	-	8,8%
PRO-BNP		$1622,54 \pm 2046,66$	
PCR		$0,92 \pm 1,21$	
INR pré-CVE		$2,90 \pm 0,79$	

N: número de pacientes; DP: desvio padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; INR: relação normalizada internacional.

### 4.3 Características eletrocardiográficas

A Tabela 4 ilustra as características eletrocardiográficas gerais dos pacientes incluídos na análise. A amplitude média das ondas f-máxima medidas em V1 foi de  $1,11 \pm 0,50$ , variando de 0,3 a 2,9 mm. Quanto ao índice de Morris, em 40,8% (20 pacientes) era normal no eletrocardiograma após reversão para ritmo sinusal, e em 59,1% (29 pacientes) estavam alterados. As durações médias da onda P foram elevadas tanto em V1 como DII ( $121,44 \pm 20,36$  e  $128,41 \pm 26,42$ mm, respectivamente).

**Tabela 4** - Características eletrocardiográficas dos pacientes do estudo.

	Média + DP
F-máxima V1	$1,11 \pm 0,50$
Índice Morris pós-CVE	$-0,05 \pm 0,39$
Duração p-V1 pós CVE (ms)	$121,44 \pm 20,36$
Duração p-DII pós CVE (ms)	$128,41 \pm 26,42$

DP: desvio padrão.

#### 4.4 Características com base na amplitude de f

Trinta e cinco pacientes tinham FAg e 22 apresentavam FAF com base na medida de f máxima em V1. Não se observaram diferenças entre os grupos quanto às características clínicas e ecocardiográficas. Apesar de não estatisticamente significativo, os níveis de PCR pré-CVE foram mais elevados em portadores de FAF ( $p = 0,07$ ). Pacientes com FAg apresentaram maior taxa de sucesso na reversão ao ritmo sinusal com a CVE (94,3% versus 72,7%,  $p = 0,045$ ; OR 6,19, IC 95% 1,12 - 34,14) (Tabela 5 e Gráfico 1).

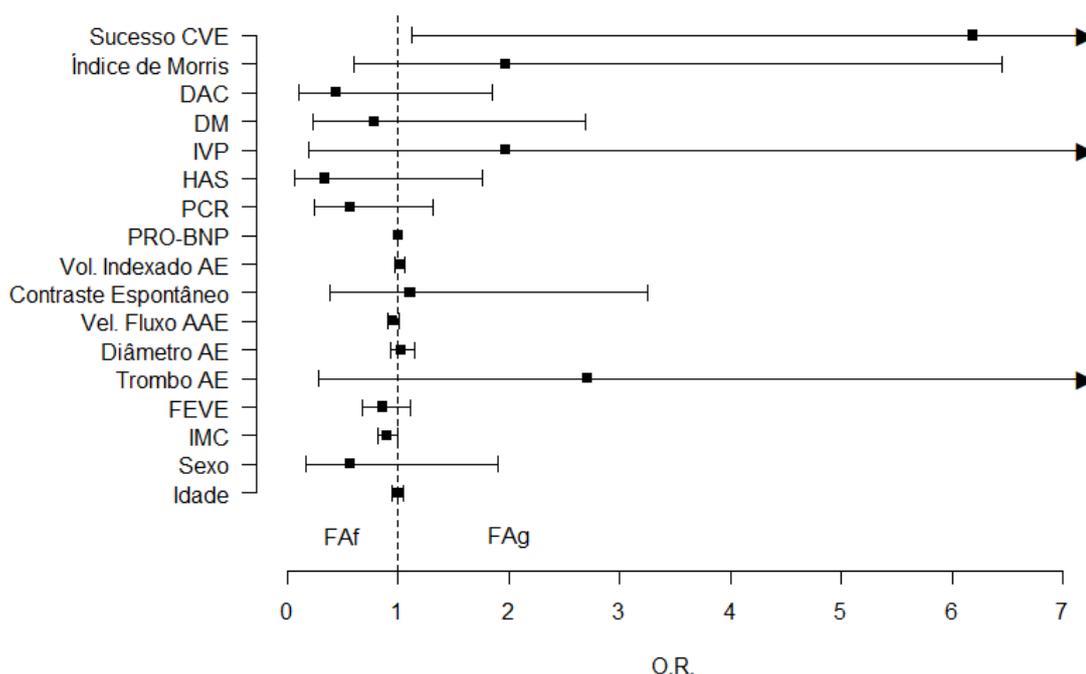
**Tabela 5** - Características com base na amplitude de f máxima em V1 (continua).

	FAG (f-máx V1 $\geq$ 1mm) N = 35	FAf (f-máx V1 < 1mm) N = 22	P
Idade	61,43 $\pm$ 12,41	61,68 $\pm$ 8,07	0,933
Sexo masculino	23 (65,7%)	17 (77,3%)	0,391
Peso (Kg)	81,0 $\pm$ 18,13	94,23 $\pm$ 27,31	0,071
Superfície corpórea (m <sup>2</sup> )	1,90 $\pm$ 0,25	2,05 $\pm$ 0,30	0,091
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,44 $\pm$ 4,62	31,88 $\pm$ 7,42	0,077
HAS	27 (77,1%)	20 (90,9%)	0,287
DM	8 (22,9%)	6 (27,3%)	0,758
DAC	4 (11,4%)	5 (22,7%)	0,286
ICC	4 (11,4%)	0 (0%)	0,151
AVC	4 (11,4%)	3 (13,6%)	1,000
IVP	3 (8,6%)	1 (4,5%)	1,000
CHA2DS2VASc	2,31 $\pm$ 1,70	2,18 $\pm$ 1,37	0,933
0	3 (8,6%)	2 (9,1%)	0,996
1	11 (31,4%)	6 (27,3%)	0,996
2	6 (17,1%)	5 (22,7%)	0,996
3	7 (20%)	5 (22,7%)	0,996
4	4 (11,4%)	3 (13,6%)	0,996
5	3 (8,6%)	1 (4,5%)	0,996
7	1 (2,9%)	0 (0%)	0,996
FEVE (%)	0,54 $\pm$ 0,14	0,57 $\pm$ 0,07	0,948
Diâmetro AE (mm)	47,20 $\pm$ 5,31	46,45 $\pm$ 4,94	0,599
Volume indexado AE (ml/m <sup>2</sup> )	53,57 $\pm$ 14,57	50,38 $\pm$ 12,28	0,487
Velocidade fluxo AAE (cm/s)	28,71 $\pm$ 8,99	32,83 $\pm$ 10,49	0,109
Contraste espontâneo	20 (57,1%)	12 (54,5%)	1,000
Trombo AE	4 (11,4%)	1 (4,5%)	0,639

	FAG (f-máx V1 ≥ 1mm) N = 35	FAf (f-máx V1 < 1mm) N = 22	P
PRO-BNP	1862,75 ± 2331,75	1205,33 ± 1383,12	0,254
PCR	0,70 ± 0,65	1,28 ± 1,76	0,070
INR pré-CVE	2,92 ± 0,89	2,86 ± 0,64	0,948
Índice Morris pós-CVE	0,054 ± 0,042	0,041 ± 0,032	0,239
Sucesso CVE	33 (94,3%)	16 (72,7%)	0,045
Duração p-V1 pós CVE (ms)	124,74 ± 19,10	114,62 ± 21,82	0,103
Duração p-DII pós CVE (ms)	130,38 ± 20,54	124,35 ± 36,16	0,542

Conclusão. N: número de pacientes; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AVC: acidente vascular cerebral; IVP: insuficiência vascular periférica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; INR: relação normalizada internacional.

**Gráfico 1** - Forest plot com os odds ratio e intervalo de confiança de 95% dos parâmetros clínicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos relacionados ao subtipo de FA com base na amplitude de f máxima em V1.



Não se observou correlação entre o índice de Morris e a velocidade de fluxo no AAE com a amplitude das ondas f na análise univariada. Correlação inversamente proporcional ocorreu entre o índice de Morris e a amplitude de f, quando o primeiro foi avaliado como variável contínua. Da mesma forma, observou-se correlação inversamente proporcional entre a velocidade de fluxo no AAE e a amplitude máxima de f em V1 (Tabela 6). Em suma, quanto menor a amplitude das

ondas f, maior foi o índice de Morris pós reversão, e quanto menor a amplitude de f máxima em V1, maior foi a velocidade de fluxo no AAE.

**Tabela 6** - Correlações não paramétricas entre Índice de Morris e Velocidade de fluxo no AAE com a f máxima em V1.

		F-máxima V1
<b>Índice de Morris</b>		
	<b>Coefficiente correlação</b>	-0,356
	<b>P</b>	0,011
<b>Velocidade fluxo AAE</b>		
	<b>Coefficiente correlação</b>	-0,279
	<b>P</b>	0,037

#### 4.5 Análise do sucesso na CVE

Parâmetros clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e laboratoriais não interferiram no sucesso da CVE. Apenas a presença de FAg favoreceu a esse desfecho (Tabela 7 e Gráfico 02).

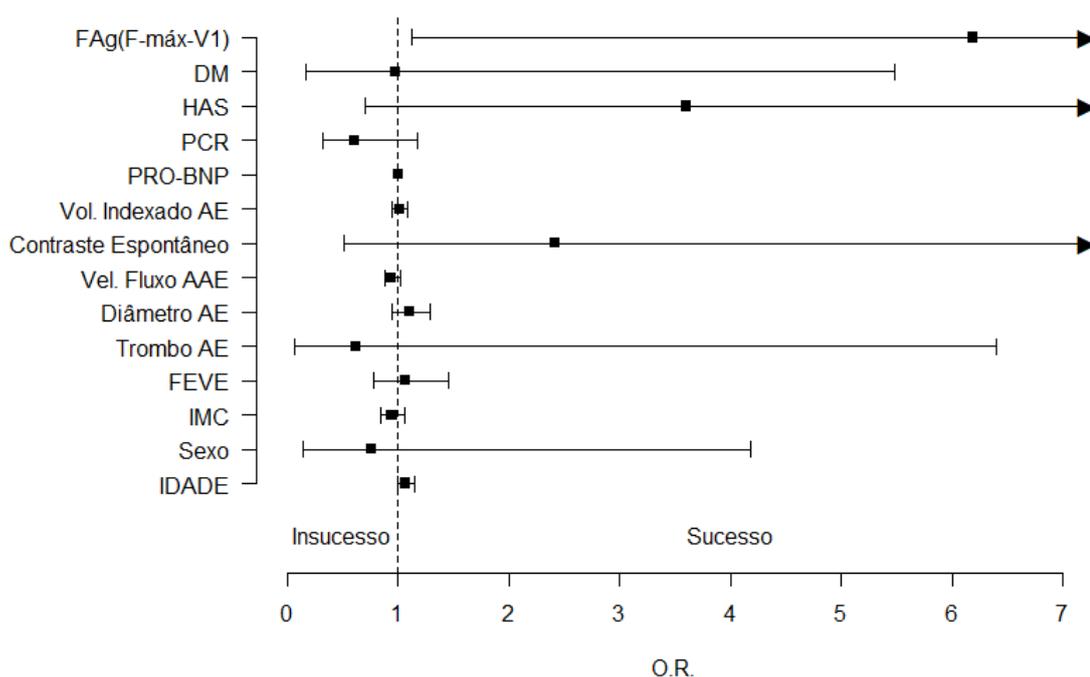
**Tabela 7** - Correlações entre parâmetros ecocardiográficos, laboratoriais e eletrocardiográficos com o sucesso na CVE (continua).

	Sucesso N = 49	Insucesso N = 8	P
<b>Idade</b>	62,55 ± 10,40	55,25 ± 12,22	0,067
<b>Peso (Kg)</b>	84,82 ± 23,39	94,00 ± 18,39	0,129
<b>Superfície corpórea (m<sup>2</sup>)</b>	1,94 ± 0,29	2,07 ± 0,23	0,168
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,46 ± 6,03	31,65 ± 6,17	0,291
<b>Sexo masculino</b>	34 (85%)	6 (15%)	1,000
<b>HAS</b>	42 (89,4%)	5 (10,6%)	0,137
<b>DM</b>	12 (85,7%)	2 (14,3%)	1,000
<b>DAC</b>	9 (100%)	0 (0%)	0,332
<b>ICC</b>	4 (100%)	0 (0%)	1,000
<b>AVC</b>	6 (85,7%)	1 (14,3%)	1,000
<b>IVP</b>	4 (100%)	0 (0%)	1,000
<b>CHA2DS2VASc</b>	2,37 ± 1,56	1,63 ± 1,51	0,209
<b>0</b>	3 (60%)	2 (40%)	0,533
<b>1</b>	14 (82,3%)	3 (17,6%)	0,533
<b>2</b>	11 (100%)	0 (0%)	0,533

	Sucesso N = 49	Insucesso N = 8	P
3	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0,533
4	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0,533
5	4 (100%)	0 (0%)	0,533
7	1 (100%)	0 (0%)	0,533
Duração da FA	330,04 ± 368,27	806,75 ± 1884,73	0,357
FEVE (%)	0,56 ± 0,12	0,54 ± 0,11	0,490
Diâmetro AE (mm)	47,24 ± 5,11	44,88 ± 5,19	0,227
Volume indexado AE (ml/m <sup>2</sup> )	52,67 ± 14,12	50,29 ± 11,32	0,852
Velocidade fluxo AAE (cm/s)	29,43 ± 8,81	35,25 ± 13,54	0,265
Contraste espontâneo	29 (90,6%)	3 (9,4%)	0,280
Trombo AE	4 (80%)	1 (20%)	0,545
PRO-BNP	1685,57 ± 2160,29	1275,87 ± 1299,44	0,594
PCR	0,77 ± 0,64	1,73 ± 2,66	0,295
INR pré-CVE	2,90 ± 0,80	2,83 ± 0,76	0,852
FAG (f-máx V1 ≥ 1,0mm)	33 (94,3%)	2 (5,7%)	0,045
f-máxima V1	1,23 ± 0,48	0,87 ± 0,21	0,030

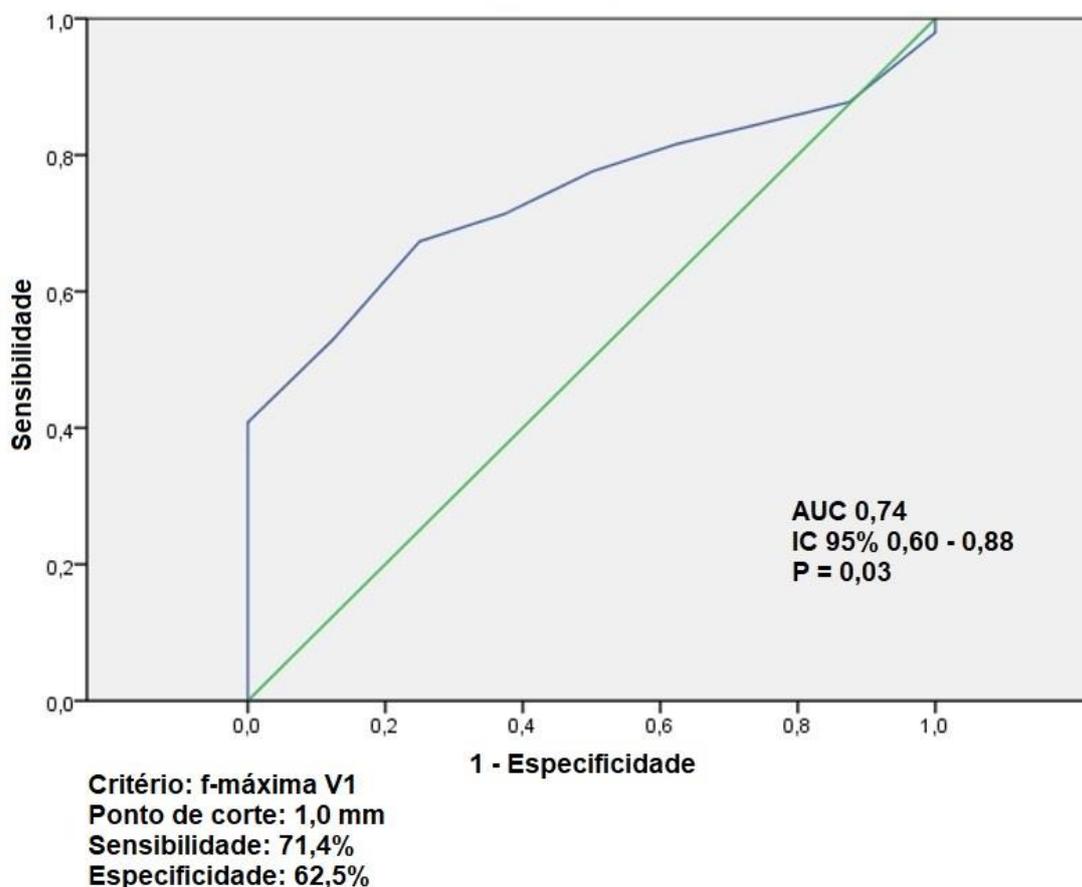
Conclusão. N: número de pacientes; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AVC: acidente vascular cerebral; IVP: insuficiência vascular periférica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; INR: relação normalizada internacional.

**Gráfico 2** - Forest plot com os odds ratio e intervalo de confiança de 95% dos parâmetros clínicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos relacionados ao sucesso na CVE.



Ajustou-se uma curva operacional com vistas a determinar o ponto de corte da  $f$  máxima em V1 associada ao sucesso da CVE. O valor de 1,0 mm apresentou sensibilidade de 71,4% e especificidade de 62,5% perfazendo uma área sob a curva de 0,741 ( $p = 0,03$ ) (Gráfico 03).

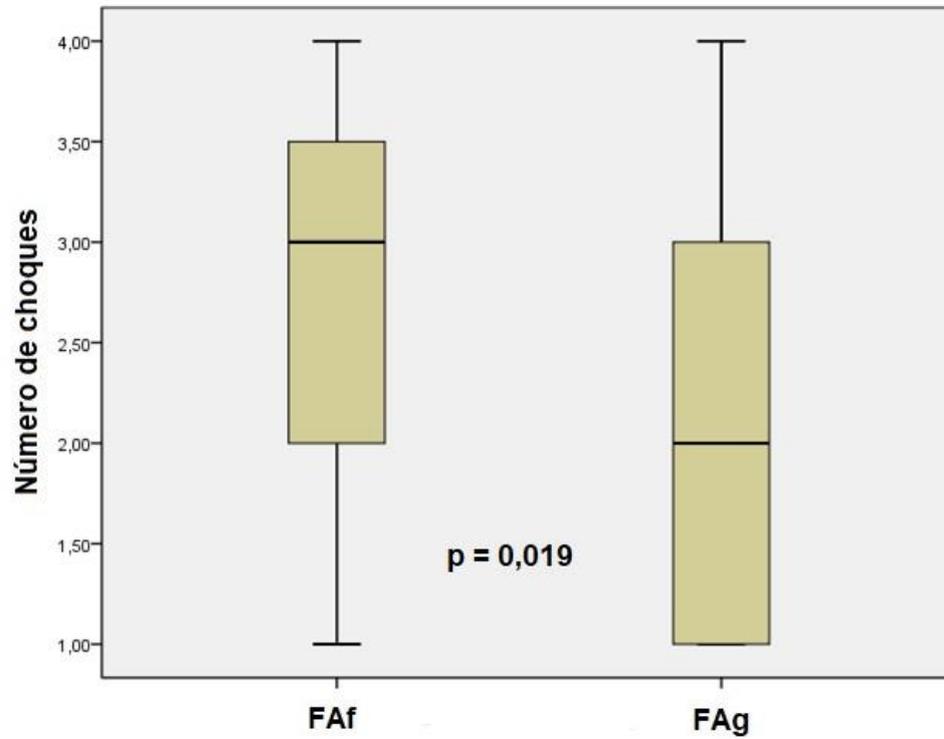
**Gráfico 3** - Curva ROC da máxima amplitude de  $f$  em V1 como preditora de sucesso da CVE.



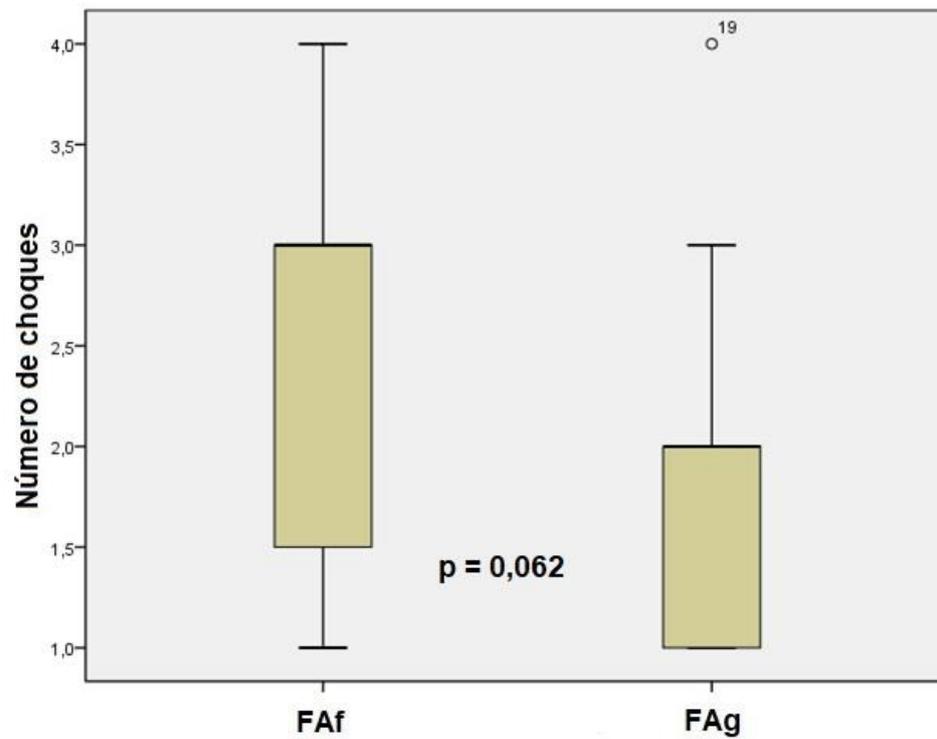
Diferenças entre o número de choques aplicados foram observadas entre os grupos. Pacientes com FAf receberam, em média,  $2,6 \pm 1,1$  choques comparado com  $1,87 \pm 0,9$  no grupo com FAG ( $p = 0,019$ ). Quando analisado apenas os que obtiveram sucesso na CVE, o grupo FAf necessitou maior número de choques para reversão ao ritmo sinusal que o FAG ( $2,4 \pm 1,05$  versus  $1,8 \pm 0,89$ ,  $p = 0,062$ ) (Gráfico 4). Da mesma forma, a energia máxima e cumulativa (soma das cargas) utilizada para reversão ao ritmo sinusal foi maior no grupo com FAf ( $178 \pm 55,2$  versus  $140 \pm 40,2$  J,  $p = 0,027$ ;  $340,3 \pm 173,5$  versus  $227,3 \pm 145,1$  J, respectivamente) (Gráfico 5).

**Gráfico 4** – Número máximo de choques aplicados em cada grupo **(A)** e número máximo de choques necessários para reversão ao ritmo sinusal em ambos os grupos **(B)**.

**(A)**

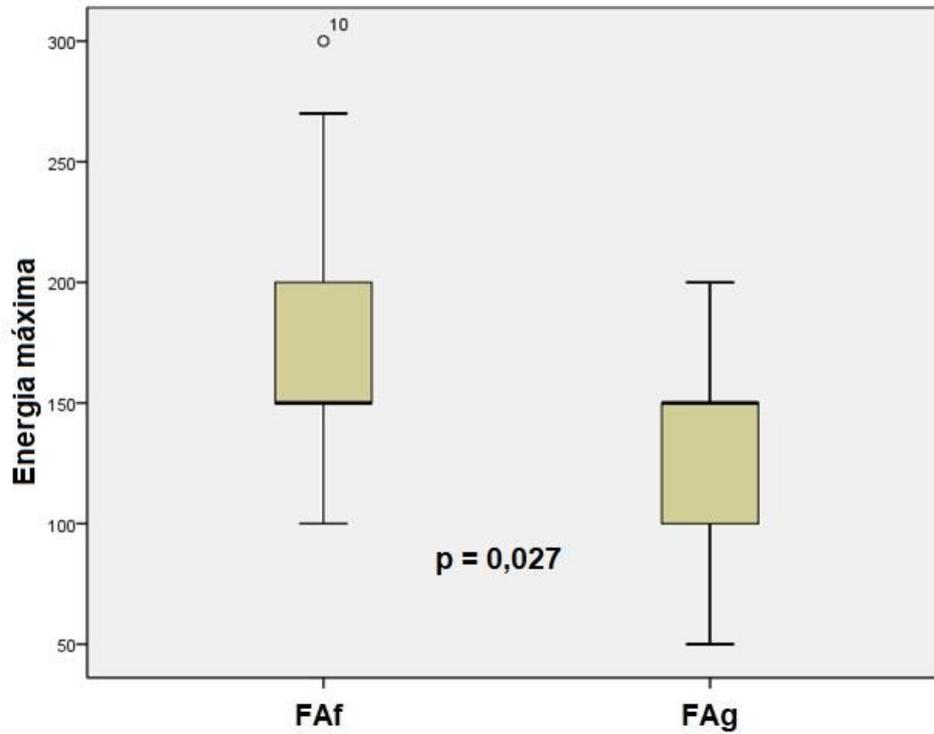


**(B)**

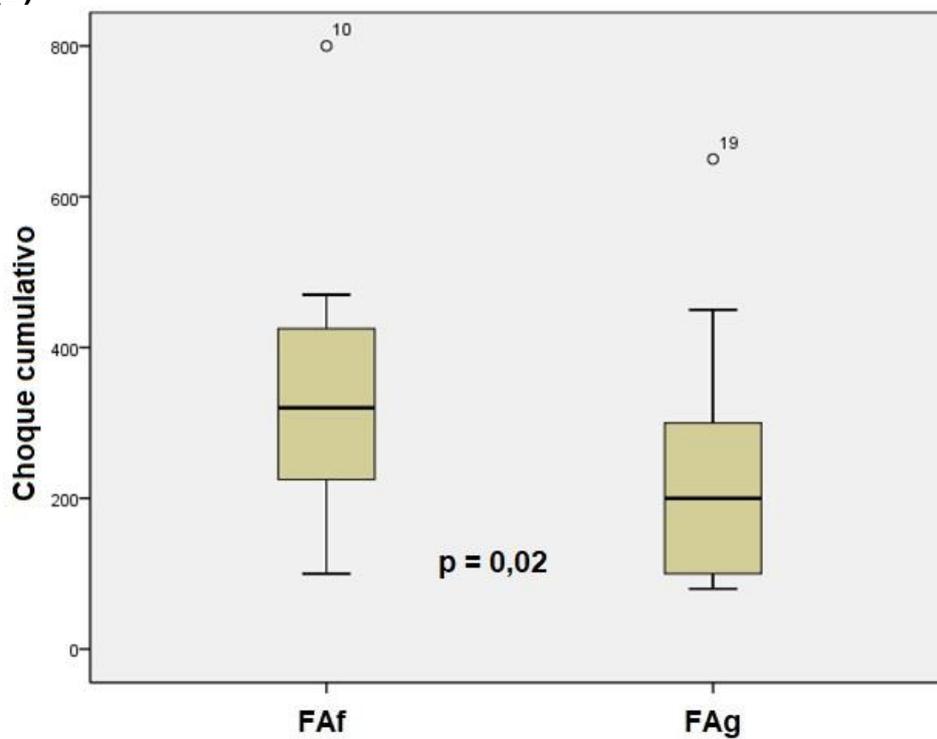


**Gráfico 5** – Energia máxima **(A)** e cumulativa **(B)** necessária para reversão ao ritmo sinusal em ambos os grupos.

**(A)**



**(B)**

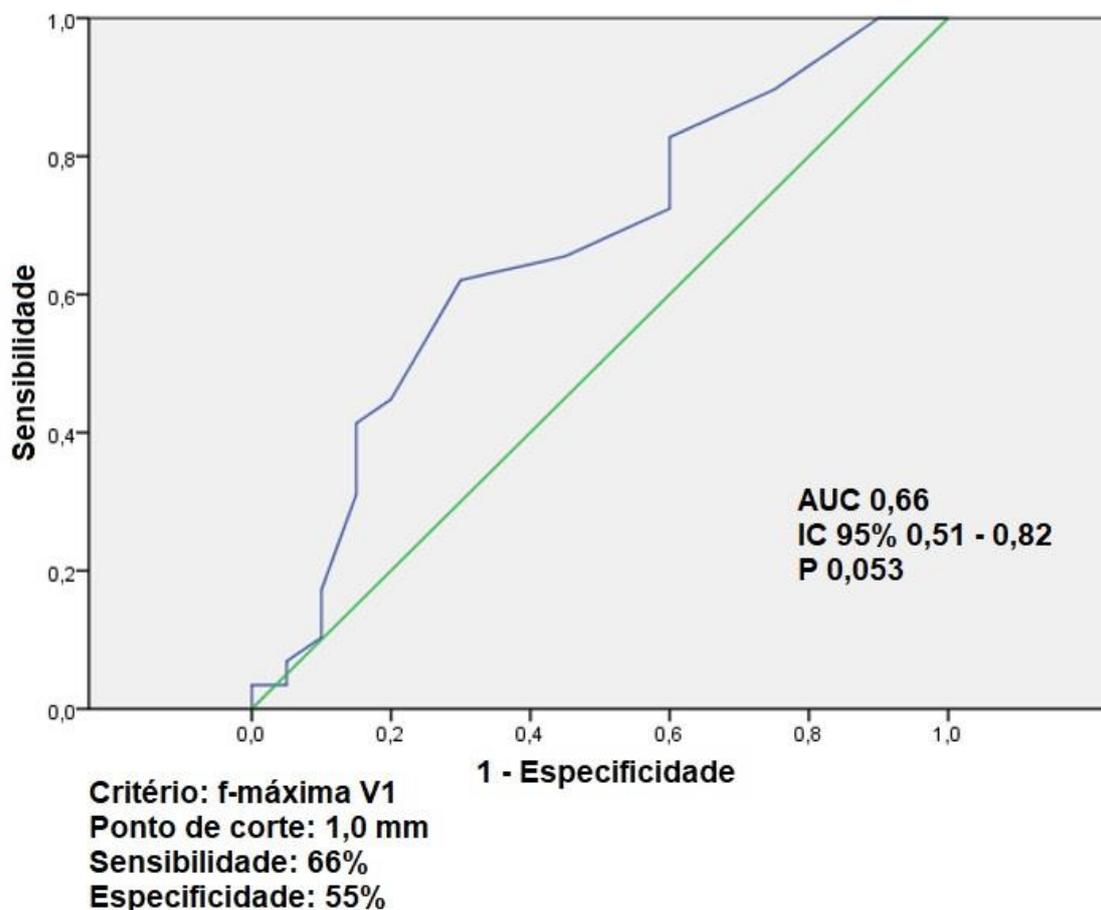


Por fim, a fim de se avaliar se a variável FAg sofria influência de outras variáveis, realizou-se uma análise multivariada por meio de regressão logística. Parâmetros que sugeriam maior influência no desfecho da CVE (idade e IMC) foram incluídos no modelo logístico junto com a FAg. A presença de FAg manteve-se independentemente associada ao sucesso da CVE ( $B = 2,470$ ,  $p = 0,026$ ), favorecendo em 11,8 vezes o evento de reversão para o ritmo sinusal.

#### 4.6 Análise do índice de Morris pós-CVE

O índice de Morris variou de forma inversamente proporcional à amplitude da onda f. A análise univariada não mostrou correlação significativa, porém, a análise das curvas ROC evidenciou significância estatística na predição da presença do índice de Morris ( $< -0,04$ ) no ECG pós CVE (Gráfico 06).

**Gráfico 6** - Curva ROC da amplitude de f máxima V1 como preditora da presença do índice de Morris no ECG pós-CVE.



#### **4.7 Validação da medida da amplitude de f**

As medidas realizadas com o software *Cardio Calipers 3.3* foram validadas a partir da análise da variabilidade intraobservador e interobservador. O cálculo da variabilidade intraobservador mostrou coeficiente de correlação de concordância (CCC) e acurácia (Cb) de 0,90 e 0,98 para f máxima em V1, respectivamente. Da mesma forma, os valores de CCC e Cb para variabilidade interobservador foram de 0,90 e 0,98, respectivamente.



## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo, a avaliação da amplitude das ondas f não se associou com parâmetros clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos sugestivos de maior risco de tromboembolismo. No entanto, contribuiu na predição de reversão ao ritmo sinusal por meio da CVE.

Diversos fatores que proporcionam o aumento do risco de tromboembolismo em pacientes com FA estão relacionados entre si dificultando a análise individual como fatores independentes. Na amostra estudada, todos os pacientes estavam sob anticoagulação plena, sendo a maioria sob uso de inibidores da vitamina K e com controle rigoroso do INR pré-CVE. Dessa maneira, o estado pró-trombótico causado por algumas patologias, em nível bioquímico, pode ter influenciado, em menor proporção, outras condições que levam ao remodelamento estrutural e elétrico dos átrios e que se expressam pelo ECG como diferentes amplitudes de onda f. Em nenhuma publicação que propôs avaliar a correlação entre a amplitude de f e tromboembolismo, a amostra era composta por 100% dos pacientes anticoagulados adequadamente. No estudo de Icen et al.<sup>95</sup>, por exemplo, 89% dos pacientes estavam em uso de varfarina ou ACOD, e relatos de eventos tromboembólicos foram descritos em pacientes fora da faixa de anticoagulação. No estudo por Nakagawa et al<sup>81</sup>, apenas 54% dos pacientes estavam sob anticoagulação plena. Já na pesquisa realizada por Yamamoto et al.<sup>79</sup>, apenas aqueles com contraste espontâneo ou trombo tinham indicação de anticoagulação (75%), caso contrário apenas ácido acetilsalicílico era prescrito. Todos esses estudos apresentavam diferenças percentuais quanto à terapêutica anticoagulante entre os grupos definidos com base na amplitude de f.

Apesar da anticoagulação adequada em todos os pacientes da amostra, 32 (56,1%) exibiam contraste espontâneo significativo, ou seja, que comprometia mais de 50% da cavidade atrial e/ou AAE, e 5 (8,8%) possuíam trombo no AE, evidenciando que outros mecanismos, não compensados pela anticoagulação, ainda estariam presentes aumentando o risco de tromboembolismo. Mesmo assim, não houve correlação significativa desses achados com a amplitude das ondas f, fato esse também encontrado por Nakagawa et al<sup>81</sup>. A presença de contraste espontâneo também não se associou à amplitude de f na análise de Yamamoto et

al.<sup>79</sup>, entretanto, os autores reportaram maior percentual de trombo no AE e eventos tromboembólicos no grupo FAF, o que pode ser explicado pela menor porcentagem de pacientes sob anticoagulação nesse grupo durante o seguimento.

Contrariando esses achados, Li et al.<sup>80</sup> encontraram relação entre FAg e a presença de contraste espontâneo, trombo no AE e disfunção no AAE. Apesar de ambos os grupos (FAg e FAF) serem mais uniformes em relação à terapia anticoagulante, os autores não reportaram sobre as diferenças no escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc entre os grupos, o que poderia estar influenciando na variação de trombogênese entre eles. Além disso, havia uma diferença de um mês entre a realização do ECOTE e do ECG, o que pode ter contribuído com os achados de associação entre os parâmetros. No presente estudo, pacientes com FAg e FAF apresentavam valores semelhantes para CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (incluindo idade), IMC ou outros parâmetros clínicos, todos estavam sob uso de anticoagulação e o ECOTE e ECG foram realizados no mesmo momento.

No estudo realizado por Mutlu et al.<sup>83</sup>, pacientes com FAg manifestaram maiores taxas de eventos embólicos, maior proporção de contraste espontâneo no AE e menor velocidade de fluxo no AAE. Diferenças quanto à anticoagulação entre os grupos, controle inadequado do INR (grande maioria com INR < 2,0) e concomitância com estenose mitral podem justificar tais achados<sup>42</sup>. No grupo com FAg, a área valvar mitral era menor, logo, tratava-se de pacientes com estenose mitral mais significativa e, portanto, mais favoráveis ao desenvolvimento de contraste espontâneo e trombo. Yilmaz et al.<sup>64</sup> também observaram maior frequência de FAg em pacientes com estenose mitral. Por outro lado, Pourafkari et al.<sup>91</sup> não encontraram tais relações entre amplitude de f e dados ecocardiográficos, mesmo quando analisados apenas pacientes com estenose mitral.

No presente estudo, não foram incluídos pacientes com estenose mitral. O motivo pelo qual é que a estase sanguínea causada pela obstrução do fluxo na valva mitral predispõe a alterações ecocardiográficas, que no caso estariam mais relacionados ao próprio fator obstrutivo do que com a amplitude das ondas f. Particularmente, portadores de estenose apresentam AE dilatados e hipertróficos, com aumento da pressão intracavitária atrial. Uma vez que pacientes com estenose mitral são, na sua maioria, de etiologia reumática, apresentam idade mais jovem e menos comorbidades, apesar de maiores, os átrios são menos remodelados

eletricamente gerando circuitos reentrantes maiores, que se expressam por um vetor resultante mais proeminente no ECG (FAg).

Não foram observadas diferenças significativas entre FAg e FAf quanto ao tamanho do AE e esses achados estão de acordo com diversas outras publicações (Nakagawa et al.<sup>81</sup>, Morganroth et al.<sup>86</sup>, Blackshear et al.<sup>77</sup>, Li et al.<sup>80</sup>). Isso se dá pelo fato de que a dilatação atrial não traduz de maneira fidedigna o grau de remodelamento elétrico, estrutural e histológico sofrido pelo átrio. Em ambos os grupos, os valores encontrados para diâmetro e volume atriais eram elevados o que diminuiu a influência dessa variável sobre outros aspectos em relação as ondas f. Ademais, a avaliação da derivação V1 reflete predominantemente a atividade elétrica atrial direita dado sua maior proximidade com essa cavidade.

Já é estabelecido que a avaliação do AAE em pacientes com FA pode aprimorar o conhecimento sobre o risco de tromboembolismo nessa população<sup>96</sup>. Na presente amostra, observamos redução da velocidade de fluxo do AAE em ambos os grupos, porém, sem diferenças entre eles. Apesar de ser uma estrutura anexa ao AE, o AAE contribui para a atividade elétrica e mecânica atrial. Correlacionar suas alterações com a amplitude de f pode ser um desafio uma vez que muitos fatores podem influenciar na sua performance tais como, a morfologia, função (medida pela velocidade de fluxo ou fração de ejeção), grau de fibrose e a área do orifício de entrada.

Li et al.<sup>80</sup> mostraram correlação entre FAg, em pacientes com FA não valvar, e baixa velocidade de fluxo no AAE, resultados contraditórios aos de Yamamoto et al.<sup>79</sup> e Nakagawa et al.<sup>81</sup> que mostraram associação com o grupo FAf. Por outro lado, Blackshear et al.<sup>77</sup>, ao avaliarem 53 pacientes envolvidos no Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III, não encontraram associação entre a amplitude de f e a velocidade de fluxo no AAE, justificando o achado por discordância temporal entre o ECG e o ECOTE. No presente estudo, houve correlação temporal satisfatória entre o ECG e o ECOTE e, mesmo assim, não se demonstrou associação significativa com a amplitude de f. Bollmann et al.<sup>88</sup>, ao avaliarem a velocidade de fluxo no AAE em relação à amplitude de f, descreveram que essa relação dependia do método eletrocardiográfico utilizado, sendo observado baixa velocidade de fluxo no AAE associada a FAf quando o registro era feito por meio de derivação ortogonal de alto ganho localizada na linha axilar média esquerda, no 4º espaço intercostal.

Reduções significativas na fração de ejeção do VE associam-se a um aumento do risco de tromboembolismo, principalmente quando os valores são inferiores a 25%<sup>33</sup>. No presente estudo, não observamos associação entre FEVE e amplitude de f, uma vez que a FEVE média dos pacientes incluídos era normal em ambos os grupos (FAg e FAf), sem diferença entre eles e, portanto, não associado ao remodelamento atrial.

Da mesma forma, nenhuma das variáveis clínicas apresentadas mostrou associação com a amplitude da onda f. Ambos os grupos continham pacientes com idades, sexo e escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc semelhantes, conferindo maior homogeneidade e diminuindo a influência sobre outras variáveis. Dado que a amplitude de f traduz informações sobre o remodelamento atrial, esperaríamos que pacientes com FAf apresentassem maiores escores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, duração de FA e idades mais elevadas. Nesse contexto, o tamanho da amostra pode ter sido um fator limitante.

Achados positivos entre idade e FAf foram publicados por Pourafkari et al.<sup>91</sup> em pacientes com estenose mitral, e por Nault et al.<sup>74</sup> em portadores de FA não valvar. Já em relação a duração da FA, Yamamoto et al.<sup>79</sup> sugeriram a presença de ondas f finas como marcadora de FA mais duradoura, o que se justifica pelo desenvolvimento progressivo do remodelamento atrial à medida que o ritmo de FA persiste<sup>21</sup>.

Dentre as comorbidades apresentadas, a HAS foi mais prevalente no grupo FAf (90,9% vs 77,1%) condizendo com achados de Yilmaz et al.<sup>64</sup> e Icen et al.<sup>95</sup> em pacientes com FA não valvar. O IMC também foi numericamente maior no grupo FAf (28,4 vs 31,8 Kg/m<sup>2</sup>) o que pode ter sido um fator confundidor uma vez que esta relação não foi descrita na literatura.

No grupo FAf, os valores de PCR foram numericamente mais elevados. Dado que este representa a presença de processo inflamatório e está relacionado com o risco de AVC e prognóstico (mortalidade e eventos vasculares) em pacientes com FA, é plausível esperar-se valores mais elevados em pacientes com FAf, já que estes apresentam mais frequentemente átrios remodelados em decorrência de múltiplos fatores, inclusive aqueles que geram inflamação<sup>97</sup>.

Já os níveis de PRO-BNP encontraram-se elevados em ambos os grupos, mas sem diferenças entre eles. Esse achado é frequente em portadores de FA e

atua como marcador de cardiopatia atrial, além de ser indicativo de maior risco de AVC e morte nessa população<sup>31</sup>.

A taxa de sucesso da CVE foi de 86%, semelhante a outros estudos prévios (96% para Zhao et al.<sup>76</sup>; 90% para Lankveld et al.<sup>98</sup>; 84% para Alcaraz et al.<sup>99</sup>). No estudo de Zhao et al.<sup>76</sup>, apesar da presença de FAg associar-se a maiores taxas de manutenção do ritmo sinusal após 6 semanas da CVE (72% vs 42%), não houve diferença no sucesso imediato do procedimento entre os grupos (100% FAg vs 94% FAf). Dados sobre doença valvar mitral, entretanto, não foram mencionados e isso justificaria a recorrência precoce da FA após CVE<sup>100,101</sup>. Já no presente estudo, a presença de FAg foi fator preditor independente para reversão imediata ao ritmo sinusal. Além de maiores taxas de sucesso da CVE, a presença de FAg resultou na necessidade de menor número de choques, assim como menor energia máxima e cumulativa comparado com FAf. Isso é relevante na prática clínica pois contribui como mais um fator quanto à decisão de indicação ou não de CVE em pacientes com FA persistente.

É possível que a FAg esteja relacionada a presença de mais músculo viável nos átrios que acomodam circuitos de reentrada mais organizados, facilitando a anulação das frentes de onda por meio da cardioversão. A idade, o tipo de arritmia e duração da FA, fatores que influenciam nas taxas de sucesso da CVE<sup>102</sup>, não influenciaram no poder discriminatório da amplitude das ondas f por não diferirem entre os grupos formados.

Por fim, correlação inversamente proporcional foi observada entre o índice de Morris e a amplitude de f, quando o primeiro foi analisado como uma variável contínua. Dado que este índice sugere hipertrofia atrial esquerda, postula-se que a presença de ondas f grossas durante o ritmo de FA poderia sinalizar AE mais hipertróficos ou com a pressão atrial esquerda mais elevada (strain). Estudos com maior número de pacientes e associados a avaliação do strain do AE podem clarear esta relação<sup>71</sup>.

A mensuração das ondas f por meio do programa *Cardio Calipers 3.3* mostrou-se ser precisa e acurada na avaliação por dois observadores diferentes, cegos para os resultados da CVE, do ECOTE e da medição pelo outro observador, e realizadas em tempos diferentes. Valores significantes de CCC e Cb expressaram coincidência entre os dados.

Quanto à derivação analisada, utilizamos apenas V1 por ser a que mais expressa alterações nos átrios devido à proximidade, por apresentar valores mais elevados da amplitude de f facilitando a medição, e por ter sido derivação aplicada pela maioria dos estudos publicados no tópico desde 1966. Recentemente, estudos utilizando análise das ondas f de forma automatizada minimizaram a dificuldade na medição manual da onda f em outras derivações, e passaram a encontrar associações com base na aferição da amplitude em múltiplas derivações<sup>87</sup>.

Quanto ao ponto de corte utilizado para classificar a FA em diferentes amplitudes de f, optamos pelo valor de 1,0mm baseado no fato de que não há diferença significativa entre os achados quando se utiliza o valor de 0,5mm e 1mm, conforme demonstrado por Peter et al, e o valor mais alto facilita sua mensuração<sup>71</sup>. A utilização de pontos de corte menores implica na utilização de técnicas mais acuradas de medição e mais erros de aferição, sendo pouco os ganhos em sensibilidade e especificidade.

Estudos atuais têm buscado analisar parâmetros eletrocardiográficos mais complexos (frequência dominante, índice de organização, decaimento harmônico, entropia) que poderiam refletir melhor a complexidade dos mecanismos da FA. Entretanto, modelos eletrônicos de supressão de sinais que fazem avaliações mais apuradas e precisas ainda carecem de padronização, dificultando uma avaliação uniforme entre os estudos, além de representarem métodos mais complexos de análise, que requerem mais recursos, e, portanto, mais difíceis de serem extrapolados para a prática clínica <sup>73,88,89</sup>. Neste estudo, almejamos a avaliação de peculiaridades da ativação elétrica atrial, de maneira prática, custo efetiva e de fácil acesso aos médicos (sem a necessidade de exames invasivos e dispendiosos).

## 5.1 Limitações do estudo

Algumas limitações devem ser apontadas. Primeiro, por se tratar de estudo retrospectivo com base na análise de registros médicos, dados como o uso de medicações foram falhos, logo, não foi possível estabelecer uma relação desse parâmetro com a amplitude das ondas f. Entretanto, Nault et al.<sup>74</sup> demonstraram não haver influência de antiarítmicos como amiodarona na amplitude de f.

Segundo, é possível que o pequeno tamanho da amostra possa ter influenciado nos resultados, particularmente quanto à associação entre parâmetros

---

ecocardiográficos e amplitude de f. Estudo com maior número de pacientes são necessários para firmar essas relações.

## **6 CONCLUSÕES**

---

## 6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados encontrados na amostra estudada, concluímos que:

1. A amplitude de f não se associa a alterações ecocardiográficas que sinalizam maior risco de tromboembolismo (diâmetro e volume do átrio esquerdo, velocidade de fluxo no apêndice atrial esquerdo, presença de contraste espontâneo e trombo atrial);
2. A amplitude de f não se associa ao escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc;
3. Onda f máxima  $\geq 1,0$ mm medida na derivação V1 associa-se a maior chance de sucesso na reversão ao ritmo sinusal por meio da cardioversão elétrica em pacientes com FA não valvar persistente;
4. Maior número de choques e energia são necessários para reversão ao ritmo sinusal em pacientes com FAf comparado com FAg.



## 7 ANEXOS

## Anexo A – Variáveis clínicas e laboratoriais envolvidas no estudo (continua).

Paciente	Idade	Sexo	IMC (KG/m <sup>2</sup> )	SC (m <sup>2</sup> )	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC	DURAÇÃO FA (DIAS)	HAS	IVP	DM	DAC	IC	AVC	PRO-BNP	PCR	INR
1	74	F	26,35	1,75	3	120	1	1	0	0	0	0	1130	0,32	4,34
2	75	F	23,88	1,71	7	120	1	0	1	1	1	1	2.860	0,3	2,72
3	80	F	22,04	1,65	5	330	1	1	0	0	0	0	6.540	1,1	2,2
4	70	M	36,00	2,22	3	60	1	0	1	0	1	0	3910	1,5	2,76
5	72	F	38,14	1,93	4	130	1	0	1	1	0	0	2120	1,3	3,3
6	78	F	23,83	1,63	5	365	1	0	1	1	0	0	1.570	0,25	3,4
7	74	F	32,81	1,87	3	180	1	0	0	0	0	0	1.200	0,14	2,6
8	62	M	39,18	2,32	3	60	1	0	1	1	0	0	818	0,9	4,2
9	78	M	25,95	1,86	4		1	0	1	0	0	0	483	0,5	2,57
10	50	M	37,33	2,44	2	730	1	0	1	0	0	0	26,3	0,07	2,3
11	69	M	31,18	1,97	2	330	1	0	0	0	0	0	1460	0,1	2,91
12	59	M	23,44	1,62	2	300	1	1	0	0	0	0	706	1,2	1,97
13	54	M	42,86	2,79	1	30	1	0	0	0	0	0	159	0,05	3,84
14	63	M	33,53	1,92	1	365	1	0	0	0	0	0	1400	0,9	2,6
15	79	F	25,97	1,56	5	820	1	1	0	0	0	0	1.840	0,06	2,12
16	58	F	41,32	1,94	3	60	1	0	1	0	0	0	870	1,5	2,24
17	66	M	24,77	1,69	1	395	0	0	0	0	0	0	13100	1,8	2,5
18	60	M	27,10	1,98	2	60	1	0	0	0	1	0	3090	0,12	ACOD
19	50	M	28,37	2,17	0	180	0	0	0	0	0	0			2,55
20	65	F	36,85	1,92	5		1	0	1	1	0	0	1430	0,5	2,73
21	86	M	20,48	1,74	4	2190	1	0	0	0	0	1	292,9	0,34	3,34
22	70	M	30,97	2,29	2	60	1	0	0	0	0	0	565	0,04	ACOD
23	67	M	24,38	1,76	3	370	1	0	0	1	0	0	1.280	0,7	2,02
24	59	F	35,65	1,90	3	60	1	0	1	0	0	0	2010	1,06	3,22
25	59	M	20,38	1,72	1	830	1	0	0	0	0	0	722	1,1	2,63
26	60	M	38,57	2,10	1	300	1	0	0	0	0	0	685		2,19
27	69	M	27,10	1,77	3	730	1	0	0	0	1	0	2000		2,82
28	55	M	27,74	2,22	1	60	1	0	0	0	0	0	704	0,11	3,29
29	71	F	25,54	1,55	3	210	1	0	0	0	0	0			2,64
30	56	M	28,72	1,946	2	850	1	0	0	1	0	0	626	1,3	3,49
31	59	M	24,68	1,757	0	210	0	0	0	0	0	0	519	0,6	2,62
32	43	F	30,12	1,89	1	605	1	0	0	0	0	0	1920	0,9	2,63
33	66	M	26,45	1,96	3	270	0	0	0	1	0	0	797	0,6	2,76
34	56	M	30,41	1,74	1	740	1	0	0	0	0	0	212	0,44	ACOD
35	69	M	24,80	1,79	4	180	1	0	0	0	0	1			3,21
36	36	F	26,49	1,59	2	180	1	0	0	0	0	0	89	0,16	2,1
37	44	F	31,10	2,05	3	150	1	0	1	0	0	0	2510	1,7	2,02
38	58	F	27,24	1,69	2	120	1	0	0	1	0	0			2,9
39	57	M	32,65	2,15	1	30	1	0	0	0	0	0			2,43
40	54	M	32,70	2,13	1	210	1	0	0	0	0	0	683	0,62	ACOD
41	59	M	33,95	2,28	1	300	1	0	0	0	0	0	2450	0,38	3,29
42	64	F	29,38	1,87	4	180	1	0	0	0	0	1	1280	0,56	2,5
43	46	M	23,37	2,03	1	730	0	0	0	0	0	0	4040	0,05	3,27
44	51	M	32,89	2,395	4	330	1	0	1	0	0	1	670	1,5	2,14
45	30	M	36,73	2,426	1	90	0	0	0	0	0	0	628	0,6	ACOD
46	65	M	25,61	1,853	2	425	1	0	0	0	0	0	298	3,1	3,46

Paciente	Idade	Sexo	IMC (KG/m <sup>2</sup> )	SC (m <sup>2</sup> )	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC	DURAÇÃO FA (DIAS)	HAS	IVP	DM	DAC	IC	AVC	PRO-BNP	PCR	INR
47	59	M	30,12	1,93	1	90	1	0	0	0	0	0	4400	0,8	2,85
48	72	M	27,73	1,97	3	10	1	0	0	0	0	1	968	1,5	2,62
49	55	M	48,15	2,652	2	240	1	0	1	0	0	0	1050	1,8	2,79
50	58	M	31,01	2,277	1	300	1	0	0	0	0	0	563	1	2,94
51	71	F	20,45	1,311	4	210	0	0	0	0	0	1	2460	1	2,45
52	47	M	31,31	2,132	0	44	0	0	0	0	0	0	359	0,16	2,35
53	61	M	36,68	2,159	1	365	1	0	0	0	0	0	553	1,1	2,53
54	58	M	22,20	1,826	0	5465	0	0	0	0	0	0	412	0,5	2,95
55	58	M	24,45	2,023	0	29	0	0	0	0	0	0	1344	8,2	4,25
56	60	M	30,48	1,85	1	68	1	0	0	0	0	0	1310	1	3,49
57	63	M	25,35	1,879	2	100	1	0	1	0	0	0	1260	0,5	6,8

Conclusão. Presente = 1; Ausente = 0;

### Anexo B – Variáveis ecocardiográficas e eletrocardiográficas envolvidas no estudo (continua).

Paciente	Idade	Sexo	FEVE	Diâmetro AE (mm)	Vol. Indexado AE (ml/m <sup>2</sup> )	Vel. Fluxo AAE (cm/s)	Trombo AE	Contraste Espontâneo	SUCESO CVE	Índice Morris (mm.s)	P em V1 pós- CVE (ms)	P em DII pós- CVE (ms)
1	74	F	0,64	48	56	34	0	0	1	-0,06664	125,1	153,6
2	75	F	0,32	62	87	34	0	0	1	-0,00922	130,9	116,4
3	80	F	0,6	42	75	18	0	0	1	-0,05166	136,5	111
4	70	M	0,35	50	63	20	1	1	1	-0,05935	159,25	136,8
5	72	F	0,59	45	32	35	0	1	1	-0,00664	76,8	69,3
6	78	F	0,63	52	109	23	0	1	1	-0,02229	124	110
7	74	F	0,56	47	53	22	0	1	0			
8	62	M	0,57	52	57	40	0	0	1	-0,07264	123,8	123,8
9	78	M	0,6	50	48	15	1	0	1	-0,03736	151,8	121
10	50	M	0,62	54	51	35	0	0	1	-0,04175	106,7	140,4
11	69	M	0,7	46	42	55	0	1	1	-0,02292	107,5	113,8
12	59	M	0,66	42	45	34	0	1	1	-0,03708	102,1	96,6
13	54	M	0,57	49	35	40	0	1	1	-0,0665	142,2	155,5
14	63	M	0,45	52	65	33	1	0	1	-0,00472	87,5	83,8
15	79	F	0,47	54	51	28	0	1	1	-0,05453	88,7	101,6
16	58	F	0,6	42		50	0	0	0			
17	66	M	0,42	50	69	22	0	1	1	-0,0925	150,5	132,1
18	60	M	0,21	48	46	33	0	0	1	-0,02908	124,3	124,3
19	50	M	0,61	43	37	21	0	1	1	-0,01896	109,8	143,3
20	65	F	0,68	51	55	20	0	1	1	-0,02439	120,4	85,4
21	86	M	0,72	40	42	19	0	0	1	-0,0522	134,5	129,7
22	70	M	0,62	51	54	26	0	0	1	-0,02058	116	112
23	67	M	0,45	45	66	20	0	0	1	-0,02368	108,8	42,3
24	59	F	0,6	50	60	30	0	1	1	-0,04715	139	139
25	59	M	0,42	41	46	25	0	1	1	-0,00584	92,4	102,1
26	60	M	0,51	50	49	30	0	1	1	-0,06072	101,9	157,4
27	69	M	0,35	48	58	21	0	1	1	-0,03625	126,8	138
28	55	M	0,6	46	43	40	0	0	1	-0,0417	126,6	153,5
29	71	F	0,7	44	49	40	0	0	1	-0,04865	123,5	133,6

Paciente	Idade	Sexo	FEVE	Diâmetro AE (mm)	Vol.	Vel.	Trombo AE	Contraste Espontâneo	SUCESSO CVE	Índice Morris (mm.s)	P em	P em
					Indexado AE (ml/m <sup>2</sup> )	Fluxo AAE (cm/s)					V1 pós- CVE (ms)	DII pós- CVE (ms)
30	56	M	0,62	54	42		0	0	1	-0,05704	126,4	149,4
31	59	M	0,5	41	42	38	0	1	1	-0,04095	109,8	117,1
32	43	F	0,62	47	53	18	0	0	1	-0,0421	120,3	115,8
33	66	M	0,55	47	58	29	0	1	1	-0,06	109,1	136,4
34	56	M	0,62	40	36	30	0	0	1	-0,07196	158	168
35	69	M	0,66	45	49	23	0	1	1	-0,00398	106,8	113,1
36	36	F	0,67	43	42	40	0	1	1	-0,01035	118	118
37	44	F	0,62	55	71	48	0	1	1	-0,07254	117,8	117,8
38	58	F	0,55	40	47	23,5	0	1	1	-0,1079	127,4	160
39	57	M	0,55	47	34	30	0	1	1	-0,01458	90,7	155,5
40	54	M	0,6	41	39	35	0	0	0			
41	59	M	0,67	54	69	32	0	0	1	-0,0567	165,9	165,9
42	64	F	0,52	45	55	24	0	0	1	-0,2304	97,4	103,3
43	46	M	0,29	42	41	20	0	1	1	-0,10536	139	151,2
44	51	M	0,53	54	61	26	0	1	0			
45	30	M	0,29	44	35	53	0	1	0			
46	65	M	0,57	47	56	25	0	1	1	-0,0462	123,9	147,1
47	59	M	0,48	50	57	20	1	0	0			
48	72	M	0,63	49	66	40	0	1	1	-0,05852	140,9	150,4
49	55	M	0,55	44	38	40	0	1	1	-0,1001	151,3	164,1
50	58	M	0,5	48	50	19	0	1	1	-0,0407	132,6	144,2
51	71	F	0,65	36	47	19	0	1	1	-0,0115	85,7	109,5
52	47	M	0,38	52	54	35	0	0	1	-0,03416	118,6	155,8
53	61	M	0,59	52	53	23	0	1	1	-0,02955	108,3	155,1
54	58	M	0,65	38	43	49	0	0	0			
55	58	M	0,61	43	64	27	0	0	0			
56	60	M	0,66	42	45	33	0	0	1	-0,10245	131,7	141,5
57	63	M	0,65	40	43	32	1	1	1	-0,12992	133,7	126,6

Conclusão. Presente = 1; Ausente = 0;

### Anexo C – Variáveis de amplitude da onda f nas variações intraobservador e interobservador (continua).

Paciente	Idade	Sexo	OBSERVADOR 01		OBSERVADOR 02
			1ª MEDIÇÃO	2ª MEDIÇÃO	f-máx-V1
			f-máx-V1	f-máx-V1	
1	74	F	1,2	1,2	1,3
2	75	F	1,2	1,1	1,1
3	80	F	0,8	0,8	0,7
4	70	M	1,2	1,8	1,3
5	72	F	0,7	0,9	0,8
6	78	F	1,3	1,2	1

Paciente	Idade	Sexo	OBSERVADOR 01		OBSERVADOR 02
			1ª MEDIÇÃO	2ª MEDIÇÃO	f-máx-V1
			f-máx-V1	f-máx-V1	
7	74	F	0,6	0,8	0,9
8	62	M	0,7	0,9	0,7
9	78	M	1,5	1,4	1,8
10	50	M	0,6	0,6	0,4
11	69	M	0,4	0,5	0,3
12	59	M	1	1,6	1
13	54	M	0,6	0,7	0,5
14	63	M	0,6	1,1	0,8
15	79	F	1,5	1,5	1
16	58	F	0,3	0,9	0,8
17	66	M	1,5	1,5	1,2
18	60	M	1,1	1,4	1,3
19	50	M	1,2	1,3	1,3
20	65	F	1	1,2	0,9
21	86	M	1,5	1,6	1,5
22	70	M	1,8	1,9	1,7
23	67	M	0,7	0,7	0,6
24	59	F	1	1	0,6
25	59	M	0,5	0,6	0,5
26	60	M	1,8	1,8	1,7
27	69	M	1,1	1,1	1
28	55	M	1,2	1,2	1,1
29	71	F	1,2	1,2	1,1
30	56	M	0,7	0,8	0,8
31	59	M	1,4	1,7	1,5
32	43	F	1,5	1,6	1,6
33	66	M	1,4	1,5	1,5
34	56	M	1,4	1,3	1,4
35	69	M	0,4	0,6	0,3
36	36	F	1,1	1,1	1,1
37	44	F	1,6	1,5	1,4
38	58	F	0,5	0,6	0,7

Paciente	Idade	Sexo	OBSERVADOR 01		OBSERVADOR 02
			1ª MEDIÇÃO	2ª MEDIÇÃO	f-máx-V1
			f-máx-V1	f-máx-V1	
39	57	M	0,7	0,6	0,6
40	54	M	0,9	1,1	0,7
41	59	M	1,1	1,1	1
42	64	F	2,9	2,8	2,4
43	46	M	2,1	2,1	1,7
44	51	M	0,5	0,7	0,7
45	30	M	1,2	1,2	1,1
46	65	M	1,2	1,2	0,8
47	59	M	1,8	1	1,6
48	72	M	0,8	0,9	0,6
49	55	M	0,9	1,1	0,8
50	58	M	1	1,1	1
51	71	F	2,4	2,3	1,9
52	47	M	1	1	1,3
53	61	M	0,6	0,7	0,4
54	58	M	0,7	0,6	0,5
55	58	M	0,8	0,7	0,8
56	60	M	1,3	1,5	1,1
57	63	M	1,6	1,6	1,6

Conclusão.

**Anexo D – Variáveis relacionadas aos choques e energias utilizadas para a CVE (continua).**

Paciente	Idade	Sexo	Choques (J)	Número de choques	Energia máxima (J)	Choque cumulativo (J)	Sucesso CVE
1	74	F	150	1	150	150	1
2	75	F	100	1	100	100	1

Paciente	Idade	Sexo	Choques (J)	Número de choques	Energia máxima (J)	Choque cumulativo (J)	Sucesso CVE
3	80	F	100/150/200	3	200	450	1
4	70	M					1
5	72	F					1
6	78	F	30/50	2	50	80	1
7	74	F	70/100/150/200	4	200	520	0
8	62	M	70/100/150	3	150	320	1
9	78	M	100	1	100	100	1
10	50	M	100/150/250/300	4	300	800	1
11	69	M	200	1	200	200	1
12	59	M	100/150	2	150	250	1
13	54	M	200	1	200	200	1
14	63	M	100/150/150	3	150	400	1
15	79	F	100	1	100	100	1
16	58	F	100/100	2	100	200	0
17	66	M	100/150/200	3	200	450	1
18	60	M	100/150	2	150	250	1
19	50	M	100/150/200/200	4	200	650	1
20	65	F	100/200	2	200	300	1
21	86	M	150	1	150	150	1
22	70	M	100/150/200	3	200	450	1
23	67	M	70/100/150	3	150	320	1
24	59	F	150	1	150	150	1
25	59	M	100	1	100	100	1
26	60	M	100	1	100	100	1
27	69	M	100/150	2	150	250	1
28	55	M	100	1	100	100	1
29	71	F	100	1	100	100	1
30	56	M	100/150/200	3	200	450	1
31	59	M	100/150	2	150	250	1
32	43	F					1
33	66	M	100/150/200	3	200	450	1
34	56	M	150	1	150	150	1

Paciente	Idade	Sexo	Choques (J)	Número de choques	Energia máxima (J)	Choque cumulativo (J)	Sucesso CVE
35	69	M	100/150	2	150	250	1
36	36	F	100	1	100	100	1
37	44	F	100	1	100	100	1
38	58	F	70/100/150	3	150	320	1
39	57	M	50/75/100/150	4	150	375	1
40	54	M	100/150/200/200	4	200	650	0
41	59	M	70/100/150	3	150	320	1
42	64	F	100	1	100	100	1
43	46	M					1
44	51	M					0
45	30	M	100/200/270	3	270	570	0
46	65	M	100/150	2	150	250	1
47	59	M	100/150/200	3	200	450	0
48	72	M	100	1	100	100	1
49	55	M	150/200	2	200	350	1
50	58	M	100/150	2	150	250	1
51	71	F	100/150	2	150	250	1
52	47	M	70/100/150	3	150	320	1
53	61	M	200/270	2	270	470	1
54	58	M	100/150/200/200	4	200	650	0
55	58	M	100/200	2	200	300	0
56	60	M	100/150/200	3	200	450	1
57	63	M	100	1	100	100	1

Conclusão. Sucesso = 1; Insucesso = 0;

## **8 REFERÊNCIAS**

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893–962.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130(23): 2071–104.
3. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998; 82(7): 18N-28N.
4. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado 13 de abril de 2019]; Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>
5. Cookson H. The Aetiology and Prognosis of Auricular Fibrillation. *QJM*. 1930; os-23(91): 309–25.
6. D.G. Wyse, A.L. Waldo, J.P. DiMarco, M.J. Domanski, Y. Rosenberg, E.B. Schron, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347(23): 1825–33.
7. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2006; 119(5): 448. e1-448. e19.
8. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 [citado 9 de novembro de 2018];106(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160055>
9. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129(8): 837–47.
10. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98(10): 946–52.
11. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015; 386 (9989): 154–62.
12. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 [citado 21 de abril de 2019];6(5). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.005155>

13. Marijon E, Le Heuzey J-Y, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al. Causes of Death and Influencing Factors in Patients With Atrial Fibrillation: A Competing-Risk Analysis From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy Study. *Circulation*. 2013; 128(20): 2192–201.
14. Moreira D. Alterações eletrocardiográficas que identificam pacientes com risco para fibrilação atrial. *Rev Lat-Am Arritm e Estimul Cardíaca*. 2018; 31(2): 45–51.
15. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, et al. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol*. 2018; 9:1458.
16. Vasan RS, Zuo Y, Kalesan B. Divergent Temporal Trends in Morbidity and Mortality Related to Heart Failure and Atrial Fibrillation: Age, Sex, Race, and Geographic Differences in the United States, 1991–2015. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2019 [citado 21 de abril de 2019];8(8). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010756>
17. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(1): 1–11.
18. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; 1(1): 62–73.
19. Haïssaguerre M, Jaïs 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(10): 659–66.
20. Child N, Clayton RH, Roney CR, Laughner JI, Shuros A, Neuzil P, et al. Unraveling the Underlying Arrhythmia Mechanism in Persistent Atrial Fibrillation: Results from the STARLIGHT Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol [Internet]*. 2018 [citado 27 de abril de 2019];11(6). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.117.005897>
21. Wijffels Maurits C.E.F., Kirchhof Charles J.H.J., Dorland Rick, Allesie Maurits A. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1995; 92(7): 1954–68.
22. Everett TH, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007; 4(3): S24–7.
23. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3(5): 425–35.
24. Hansen BJ, Zhao J, Fedorov VV. Fibrosis and Atrial Fibrillation: Computerized and Optical Mapping. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3(6): 531–46.
25. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res*. 2019; 115(1): 31–45.
26. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *The Lancet*. 2009; 373(9658): 155–66.
27. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J*. 2019; 40(16): 1294–302.

28. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Ilstrup DM, et al. The Natural History of Lone Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1987; 317(11): 669–74.
29. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. 2010; 137(2): 263–72.
30. Predictors of Thromboembolism in Atrial Fibrillation: I. Clinical Features of Patients at Risk. *Ann Intern Med*. 1992; 116(1): 1.
31. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(22): 2274–84.
32. Szymanski FM, Lip GYH, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke Risk Factors Beyond the CHA2DS2-VASc Score: Can We Improve Our Identification of “High Stroke Risk” Patients With Atrial Fibrillation? *Am J Cardiol*. 2015; 116(11): 1781–8.
33. Predictors of Thromboembolism in Atrial Fibrillation: II. Echocardiographic Features of Patients at Risk. *Ann Intern Med*. 1992; 116(1): 6.
34. Transesophageal Echocardiographic Correlates of Thromboembolism in High-Risk Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 1998; 128(8): 639.
35. Transesophageal echocardiography in atrial fibrillation: Standards for acquisition and interpretation and assessment of interobserver variability\*1. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9(4): S0894731796901273.
36. Transesophageal Echocardiographic Correlates of Thromboembolism in High-Risk Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 1998; 128(8): 639.
37. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, Zabalgoitia M, Blackshear JL, Fenster PE, et al. Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation: II. Dense Spontaneous Echocardiographic Contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999; 12(12): 1088–96.
38. Black IW. Spontaneous Echo Contrast: Where There’s Smoke There’s Fire. *Echocardiography*. 2000; 17(4): 373–82.
39. Black IW, Hopkins AP, Lee LCL, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: A clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18(2): 398–404.
40. Black IW, Stewart WJ. The Role of Echocardiography in the Evaluation of Cardiac Source of Embolism: Left Atrial Spontaneous Echo Contrast. *Echocardiography*. 1993; 10(4): 429–39.
41. Castello R, Pearson AC, Labovitz AJ. Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1990; 65(16): 1149–53.
42. Daniel WG, Nellessen U, Schröder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta P, et al. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: An indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 11(6): 1204–11.

43. Ito T, Suwa M. Left atrial spontaneous echo contrast: relationship with clinical and echocardiographic parameters. *Echo Res Pract*. 2019; 6(2): R65–73.
44. Kasliwal RR, Mittal S, Kanojia A, Singh RP, Prakash O, Bhatia ML, et al. A study of spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral stenosis and normal sinus rhythm: an Indian perspective. *Heart*. 1995; 74(3): 296–9.
45. Leung DYC, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24(3): 755–62.
46. Liang-Miin T, Jyh-Hong C, Ching-Jing F, Li-Jen L, Chi-Ming K. Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1992; 70(3): 327–31.
47. 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 Echocardiogr*. 2007; 20(10): 1181–5.
48. 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(7): 1622–6.
49. Bollmann A, Binias K-H, Grothues F, Sonne K, Esperer H-D, Nikutta P, et al. Left Atrial Appendage Flow in Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Chest*. 2001; 119(2): 485–92.
50. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23(4): 961–9.
51. Landmesser U, Holmes DR. Left atrial appendage closure: a percutaneous transcatheter approach for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33(6): 698–704.
52. Li Y-H, Hwang J-J, Ko Y-L, Lin J-L, Tseng Y-Z, Kuan P, et al. Left Atrial Spontaneous Echo Contrast in Patients With Rheumatic Mitral Valve Disease in Sinus Rhythm. *Chest*. 1995; 108(1): 99–103.
53. Santiago D, Warshofsky M, Li Mandri G, Di Tullio M, Coromilas J, Reiffel J, et al. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: A transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24(1): 159–64.
54. Tsai L-M, Chao T-H, Chen J-H. Association of Follow-up Change of Left Atrial Appendage Blood Flow Velocity With Spontaneous Echo Contrast in Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Chest*. 2000; 117(2): 309–13.
55. Zhu M-R, Wang M, Ma X-X, Zheng D-Y, Zhang Y-L. The value of left atrial strain and strain rate in predicting left atrial appendage stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2018; 25(1): 87–96.
56. Perez MV, Dewey FE, Marcus R, Ashley EA, Al-Ahmad AA, Wang PJ, et al. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2009; 158(4): 622–8.
57. Bayés de Luna A. Electrocardiographic alterations due to atrial pathology. In: *Clinical Electrocardiography: A Textbook*. New York (NY): Futura Company; 1998. p. 169-71.

58. Bayés de Luna A, Martínez Sellés M, Bayés Genis A, Elosua R, Baranchuk A. Surface ECG interatrial block guided treatment for stroke prevention: rationale for an attractive hypothesis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):211.
59. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk JJ, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm.* 2015; 12(9): 1887–95.
60. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, Gorodeski EZ, Schnabel RB, Lubitz SA, et al. P Wave Duration and Risk of Longitudinal Atrial Fibrillation in Persons ≥60 Years Old (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2011; 107(6): 917-921.e1.
61. De Bacquer D, Willekens J, De Backer G. Long-Term Prognostic Value of P-Wave Characteristics for the Development of Atrial Fibrillation in Subjects Aged 55 to 74 Years at Baseline. *Am J Cardiol.* 2007; 100(5): 850–4.
62. Koide Y, Yotsukura M, Ando H, Aoki S, Suzuki T, Sakata K, et al. Usefulness of P-Wave Dispersion in Standard Twelve-Lead Electrocardiography to Predict Transition from Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008; 102(5): 573–7.
63. Soliman EZ, Juma H, Nkosi N. A Simple Electrocardiogram Marker for Risk Stratification of Ischemic Stroke in Low-resources Settings. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010; 19(5): 388–92.
64. Yilmaz MB, Guray Y, Guray U, Cay S, Caldir V, Biyikoglu SF, et al. Fine vs. Coarse Atrial Fibrillation: Which One is More Risky? *Cardiology.* 2007; 107(3): 193–6.
65. Hewlett AW. Coarse auricular fibrillation in man. *Arch Intern Med.* 1915; XV(5\_1): 786.
66. Aravanis C, Toutouzas P, Michaelides G, Aravanis C. Diagnostic Significance of Atrial Fibrillatory Waves. *Angiology.* 1966; 17(8): 515–24.
67. Osol, E. A. Significance of electrocardiography in the differential diagnosis of rheumatic and arteriosclerotic heart disease in auricular fibrillation. *Ter Ark.* 1956; 23:37.
68. Thurmann M, Janney JG. The diagnostic importance of fibrillatory wave size. *Circulation.* 1962; 25: 991–4.
69. Skoulas A, Horlick L. The atrial f wave in various types of heart disease and its response to treatment. *Am J Cardiol.* 1964; 14: 174–7.
70. Strasburger, K. H., Klepzig, H. The significance of coarse and fine auricular fibrillation. *Circulation.* 1963; 28:144.
71. Peter RH, Morris JJ, McIntosh HD. Relationship of Fibrillatory Waves and P Waves in the Electrocardiogram. *Circulation.* 1966; 33(4): 599–606.
72. Xi Q, Sahakian AV, Ng J, Swiryn S. Atrial Fibrillatory Wave Characteristics on Surface Electrogram: ECG to ECG Repeatability over Twenty-Four Hours in Clinically Stable Patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004; 15(8): 911–7.
73. Sörnmo L, Alcaraz R, Laguna P, Rieta JJ. Characterization of f Waves. In: Sörnmo L, organizador. *Atrial Fibrillation from an Engineering Perspective [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 1º de maio de 2019]. p. 221–79. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-68515-1\\_6](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-68515-1_6)*

74. Nault I, Lellouche N, Matsuo S, Knecht S, Wright M, Lim K-T, et al. Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009 ;26(1): 11–9.
75. Gupta D, Earley MJ, Haywood GA, Richmond L, Fitzgerald M, Kojodjojo P, et al. Can atrial fibrillation with a coarse electrocardiographic appearance be treated with catheter ablation of the tricuspid valve-inferior vena cava isthmus? Results of a multicentre randomised controlled trial. *Heart*. 2007; 93(6): 688–93.
76. Zhao TX, Martin CA, Cooper JP, Gajendragadkar PR. Coarse fibrillatory waves in atrial fibrillation predict success of electrical cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018; 23(4): e12528.
77. Blackshear JL, Safford RE, Pearce LA. F-amplitude, left atrial appendage velocity, and thromboembolic risk in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Clin Cardiol*. 1996; 19(4): 309–13.
78. Saksena S, Giorgberidze I, Mehra R, Hill M, Prakash A, Krol RB, et al. Electrophysiology and endocardial mapping of induced atrial fibrillation in patients with spontaneous atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999; 83(2): 187–93.
79. Yamamoto S, Suwa M, Ito T, Murakami S, Umeda T, Tokaji Y, et al. Comparison of Frequency of Thromboembolic Events and Echocardiographic Findings in Patients With Chronic Nonvalvular Atrial Fibrillation and Coarse Versus Fine Electrocardiographic Fibrillatory Waves. *Am J Cardiol*. 2005; 96(3) :408–11.
80. Li Y-H, Hwang J-J, Tseng Y-Z, Kuan P, Lien W-P. Clinical Significance of Fibrillatory Wave Amplitude. *Chest*. 1995; 108(2): 359–63.
81. Nakagawa K, Hirai T, Shinokawa N, Uchiyama Y, Kameyama T, Takashima S, et al. Relation of fibrillatory wave amplitude with hemostatic abnormality and left atrial appendage dysfunction in patients with chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Jpn Circ J*. 2001; 65(5): 375–80.
82. de Silva P. Fibrillatory wave size in the diagnosis of heart disease. *Can Med Assoc J*. 1966; 95(13): 684–5.
83. Mutlu B. Fibrillatory wave amplitude as a marker of left atrial and left atrial appendage function, and a predictor of thromboembolic risk in patients with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol*. 2003; 91(2–3): 179–86.
84. Fatkin D, Feneley MP. Patterns of Doppler-measured blood flow velocity in the normal and fibrillating human left atrial appendage. *Am Heart J*. 1996; 132(5): 995–1003.
85. Grimm RA, Chandra S, Klein AL, Stewart WJ, Black IW, Kidwell GA, et al. Characterization of left atrial appendage Doppler flow in atrial fibrillation and flutter by Fourier analysis. *Am Heart J*. 1996; 132(2): 286–96.
86. Morganroth J, Horowitz LN, Josephson ME, Kastor JA. Relationship of atrial fibrillatory wave amplitude to left atrial size and etiology of heart disease. An old generalization re-examined. *Am Heart J*. 1979; 97(2): 184–6.
87. Zarzoso V, Latcu DG, Hidalgo-Muñoz AR, Meo M, Meste O, Popescu I, et al. Non-invasive prediction of catheter ablation outcome in persistent atrial fibrillation by fibrillatory wave amplitude computation in multiple electrocardiogram leads. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016; 109(12): 679–88.

88. Bollmann A, Biniyas K-H, Sonne K, Grothues F, Esperer H-D, Nikutta P, et al. Electrocardiographic Characteristics in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation and Their Relation to Echocardiographic Parameters. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24(10): 1507–13.
89. Meo M, Hidalgo-Munoz AR, Zarzoso V, Meste O, Latcu DG, Saoudi N. F-wave amplitude stability on multiple electrocardiogram leads in atrial fibrillation. In: 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC) [Internet]. Nice: IEEE; 2015 [citado 6 de novembro de 2018]. p. 505–8. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7410958/>
90. Cheng, Z., Deng, H., Cheng, K., Chen, T., Gao, P., Yu, M. and Fang, Q. (2013), The Amplitude of Fibrillatory Waves on Leads aVF and V<sub>1</sub> Predicting the Recurrence of Persistent Atrial Fibrillation Patients Who Underwent Catheter Ablation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2013;18(4):352–8.
91. Pourafkari L, Baghbani-Oskouei A, Aslanabadi N, Tajlil A, Ghaffari S, Sadigh AM, et al. Fine versus coarse atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis: The impact of aging and the clinical significance. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018; 23(4): e12540.
92. Moraes LR de. Prevalência de trombos intracavitários em pacientes com fibrilação atrial submetidos à anticoagulação oral: implicações quanto ao restabelecimento do ritmo sinusal [Internet] [text]. Universidade de São Paulo; 2015 [citado 6 de novembro de 2018]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/98/98131/tde-26042016-085628/>
93. 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.
94. 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.
95. İçen YK, Koca H, Sümbül HE, Yıldırım A, Koca F, Yıldırım A, et al. Relationship between coarse F waves and thromboembolic events in patients with permanent atrial fibrillation. *J Arrhythmia.* 2020;36(6):1025–31.
96. Kamp O. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 1999;20(13):979–85.
97. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and solubleCD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke.* 2007; 38:1229–1237
98. Lankveld T, de Vos CB, Limantoro I, Zeemering S, Dudink E, Crijns HJ, et al. Systematic analysis of ECG predictors of sinus rhythm maintenance after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016;13(5):1020–7.
99. Alcaraz R, Hornero F, Rieta JJ. Noninvasive Time and Frequency Predictors of Long-Standing Atrial Fibrillation Early Recurrence after Electrical Cardioversion: PREDICTORS OF CARDIOVERSION OUTCOME. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(10):1241–50.

100. Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, Charbonneau L, Padder FA, O'Hara GE, et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2006;151(2):390–6.
101. Noord T, Gelder IC, Crijns HJGM. How to Enhance Acute Outcome of Electrical Cardioversion by Drug Therapy: Importance of Immediate Reinitiation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(8):822–5.
102. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 1991;68(1):41–6.