

**Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra**



Mestrado em Cardiopneumologia

Especialidade em Arritmologia

**“Meta-análise de ensaios clínicos  
randomizados comparando a eficácia da  
ablação da Fibrilhação Auricular com  
recurso ao Carto e ao NavX”**

Cristina Loureiro Falcão

**Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra**



Mestrado em Cardiopneumologia

Especialidade em Arritmologia

**“Meta-análise de ensaios clínicos  
randomizados comparando a eficácia da  
ablação da Fibrilhação Auricular com  
recurso ao Carto e ao NavX”**

Aluno: Cristina Loureiro Falcão

Orientador: Professor Doutor Telmo António dos Santos Pereira

Coimbra, Junho de 2014

*“Põe tudo o que és na mais pequena coisa que  
faças” – Fernando Pessoa*

## Agradecimentos

Em primeiro lugar aos meus pais, Manuel e Teresa, que me ensinaram o valor da disciplina e do espírito de trabalho, expresso a minha gratidão por toda a compreensão e apoio para comigo.

Ao meu irmão, Ricardo, que sempre me incentivou a apostar na minha formação e me fez acreditar que alcançaria tudo aquilo a que me propusesse.

Ao Ricardo, que dispensou muito do seu tempo para ouvir os meus desabafos, agradeço a paciência e carinho com que me apoiou nos momentos de exaustão e desânimo. Por estar sempre ao meu lado, acreditando no meu valor e sem me deixar desistir.

Ao meu orientador, Professor Doutor Telmo Pereira, agradeço os esclarecimentos, críticas e sugestões que foram fundamentais no desenvolvimento do trabalho e a sua total disponibilidade para discussão e apoio no tratamento de dados.

Aos funcionários da Biblioteca da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, pelo auxílio na obtenção de artigos científicos necessários para o trabalho.

A todos os meus amigos e colegas, por apenas algumas palavras de conforto e incentivo que fizeram a diferença.

A todos os que contribuíram para a concretização deste trabalho, o meu

Muito Obrigada!

## Índice

Agradecimentos .....	II
Índice .....	III
Lista de abreviaturas .....	V
Índice de figuras .....	VI
Índice de tabelas .....	VII
Resumo.....	VIII
Abstract.....	IX
INTRODUÇÃO .....	10
PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	12
Capítulo I-A Fibrilhação Auricular .....	13
1. A Fibrilhação Auricular .....	13
1.1. Definição .....	13
1.2. Classificação .....	13
1.3. Aspetos epidemiológicos.....	14
1.4. Caracterização fisiopatológica e etiopatogénica .....	15
1.5. Diagnóstico .....	17
1.5.1. Sinais e sintomas .....	17
1.5.2. História clínica e exame físico .....	18
1.5.3. Exames complementares de diagnóstico de 1ª linha.....	19
1.6. FA como factor de risco tromboembólico , estratificação de risco e importância do rastreio na FA .....	21
1.7. Opções terapêuticas .....	24
1.7.1. Terapêutica antitrombótica .....	24
1.7.1.1- Terapêuticas a seguir em cada tipo de FA .....	27
1.7.1.2- Riscos da anticoagulação oral.....	28
1.7.2. Controlo de frequência de ritmo em doentes com FA .....	29
Capítulo II- Ablação da Fibrilhação Auricular.....	32
2. Ablação de FA .....	32
2.1. Ablação e métodos.....	32
2.2. Sistemas de mapeamento.....	33
PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL .....	35
I – Conceptualização do Estudo .....	36

II – Material e Métodos.....	37
1. Estratégia de Pesquisa.....	37
2. Seleção e Avaliação da Qualidade dos Estudos.....	37
3. Extração de dados.....	38
4. Critérios de inclusão e exclusão.....	38
5. Desfechos clínicos.....	39
6. Análise Estatística.....	39
III – Resultados.....	41
IV – Discussão e Conclusões.....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
ANEXOS.....	55
ANEXO I – <i>CHEKLIST</i> PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	56

## Lista de abreviaturas

- AAE- Apêndice auricular esquerdo
- AAS- Ácido acetilsalicílico
- AE – Aurícula esquerda
- AIT- Acidente isquêmico transitório
- AV – Auriculoventricular
- AVC- Acidente cerebrovascular
- BPM- Batimentos por minuto
- DM- Diabetes *mellitus*
- EAM- Enfarte agudo do miocárdio
- ECG - Eletrocardiograma
- EHRA- European Heart Rhythm Association
- ESC- European Society of Cardiology
- ETE - Ecocardiograma transesofágico
- ETT- Ecocardiograma transtorácico
- FA- Fibrilhação auricular
- HTA- Hipertensão arterial
- IC- Insuficiência cardíaca/ intervalo de confiança
- ICC- Insuficiência cardíaca congestiva
- INR- International normalized ratio
- NS- Nódulo sinusal
- OR- Odds Ratio
- RS- Ritmo sinusal
- RR- Risco relativo
- VE- Ventrículo esquerdo
- VM- Válvula mitral
- VP - Veia pulmonar

## Índice de figuras

	<i>págs.</i>
Figura 1. Score CHADS <sub>2</sub> e taxa de risco de trombose	22
Figura 2. Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> - VASc e taxa de risco de trombose	23
Figura 3. Decisão terapêutica com base no valor do Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	27
Figura 4. Caracterização do Score HAS-BLED para risco o hemorrágico	29
Figura 5. Diagrama de fluxo da seleção dos artigos	41
Figura 6. <i>Forest plot</i> comparando o sucesso entre o Carto e o NavX após 6-7 meses da ablação	43
Figura 7. <i>Forest Plot</i> comparando o tempo total de procedimento entre os grupos Carto e NavX	44
Figura 8. <i>Funnel Plot</i> assimétrico	45
Figura 9. <i>Forest Plot</i> comparando o tempo total de raio-x entre os grupos Carto e NavX	45
Figura 10. <i>Funnel plot</i> assimétrico	46

## Índice de tabelas

	<i>págs.</i>
Tabela 1- Classificação da FA	13
Tabela 2- Caracterização fisiopatológica e etiopatogénica da FA	16
Tabela 3. Score EHRA dos sintomas relacionados com a FA	18
Tabela 4. Características basais dos estudos incluídos na meta-análise	42

## Resumo

**Introdução:** A fibrilhação auricular (FA) é uma das arritmias mais frequentes e associada a elevada morbidade e mortalidade. Para o tratamento da fibrilhação auricular recorre-se à terapia anti-coagulante e a ablação, de forma a restabelecer o ritmo sinusal (RS). Cada vez existem equipamentos mais sofisticados e complexos com o objetivo de aumentar o sucesso da ablação, diminuição de efeitos secundários e contribuir para uma melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

**Objetivo:** Combinar os resultados da melhor evidência científica de forma a comparar qual dos sistemas de mapeamento eletroanatômicos usados para a ablação da fibrilhação (NavX ou CARTO) é o mais eficaz no tratamento da mesma.

**Métodos:** A pesquisa realizou-se nas bases de dados eletrónicas da PubMed, B-On e CENTRAL e de forma manual, incluindo ensaios clínicos controlados randomizados e estudos de coorte até 2012. Analisou-se a sucesso após 6 meses da ablação, duração total de procedimento e de raio-x.

**Resultados:** Foram incluídos 5 estudos que envolveram 814 pacientes com FA: 483 no grupo do Carto e 331 no grupo NavX. O grupo do Carto apresenta maior sucesso após 6 meses da ablação, comparativamente ao grupo do NavX (OR = de 0,77; 95% IC 0,45–1,33,  $p = 0,35$ ) não sendo o valor estatisticamente significativo. No que diz respeito ao tempo total de procedimento, no grupo do Carto o tempo de procedimento foi menor que no NavX -30,11 minutos [95% IC (-49,87– (-10,35)] sendo esta diferença de tempo estatisticamente significativa ( $p=0,003$ ). No grupo do Carto o tempo de raio-x foi menor que no grupo do NavX em -10,69 minutos [(95% IC -24,24 – - 2,85)] , não sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,12$ ).

**Conclusão:** A ablação da FA com recurso ao sistema de mapeamento Carto permite um procedimento mais rápido, com menor exposição ao raio-x e menor número de recidivas de FA quando comparado com o NavX.

**Palavras -chave:** Fibrilhação auricular; Sistemas de mapeamento eletroanatômico; Ablação; Meta-análise.

## Abstract

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias which is associated with high morbidity and mortality. Anticoagulant therapy and ablation are used in order to restore the sinus rhythm (SR), and thus treat atrial fibrillation. There are increasingly more sophisticated and complex equipment with the purpose of increasing the success of ablation, by reducing the side effects, and thus helping to improve the quality of life of patients.

**Objective:** Compare the results of the best scientific evidence available so as to identify which of the electroanatomic mapping systems used for ablation of atrial fibrillation (NavX or CARTO) is the most effective in the treatment of such condition.

**Methods:** Research was conducted in the electronic databases PubMed, B-On and CENTRAL and manually, including randomized controlled trials and cohort studies until 2012. The following endpoints were analyzed: success after 6 months of ablation, the total procedure and X-ray durations.

**Results:** The report includes 5 studies involving 814 patients with AF: 483 in the Cartogroup and 331 in the NavX group. The Carto group reveals greater success after 6 months of ablation when compared with the NavX group (OR = 0.77; 95% CI 0.45-1.33,  $p = 0.35$ ), not being the difference statistically significant. With respect to the total time (minutes) involved in the procedure, in the Carto group the time involved was lower than in the NavX procedure [-30.11; 95% CI (-49.87; -10.35)], being this time difference statistically significant ( $p = 0.003$ ). In the Carto group, the time involved (minutes) in the X-ray was lower than that in the NavX group by -10.69 [(95% CI -24.24; -2.85)], not being this difference statistically significant ( $p = 0.12$ ).

**Conclusion:** The AF ablation with use of the Carto mapping system allows a quicker procedure, with less exposure to X-ray and fewer recurrences of AF when compared with NavX.

**Keywords:** Atrial fibrillation; Electroanatomical Mapping systems; Ablation; Meta-analysis.

## INTRODUÇÃO

A Fibrilhação Auricular (FA) é a arritmia mantida mais comum na prática clínica sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade a nível mundial afetando cerca de 1 a 2 % da população (Camm, J A, 2010).

Sendo uma arritmia diretamente associada à idade comprovou-se que a partir dos 50 anos a sua incidência duplica por cada década, prevendo que o número de doentes com FA cresça de forma exponencial nas próximas décadas como consequência do envelhecimento da população (Bonhorst & Matos,2010).

Existem vários fatores de risco e causas para a FA como hipertensão arterial (HTA), obesidade, diabetes, tabagismo, doença da aurícula, doença valvular, doença coronária, entre muitas outras (Camm, J A, 2010).

A qualidade de vida nestes doentes é diminuída quando comparada com indivíduos em ritmos sinusal (RS) com a mesma idade (Fuster & Rydén ,2006; Camm, J A ,2010).

A fibrilhação auricular está associada a um aumento do risco a longo prazo de tromboembolias, embolias, insuficiência cardíaca (IC) sobretudo nos indivíduos do sexo feminino.

A FA representa cerca de um terço das admissões hospitalares por arritmias e a taxa de mortalidade nestes doentes é duas vezes superior aos indivíduos em ritmo sinusal (Camm, J A 2010).

É um fator de risco major para o acidente vascular cerebral (AVC) em indivíduos com idade avançada. Um em cada seis AVC's ocorrem em doentes com FA e em casos de FA não associada a doença valvular a taxa atinge os 5 % por ano, sendo assim 2 a 7 vezes superior do que na população em ritmo sinusal (Fuster & Rydén, 2006).

É, portanto, fundamental conhecer qual a prevalência e incidência desta arritmia de modo a poder otimizar-se as estratégias de saúde especialmente as do âmbito cardiovascular (Bonhorst & Matos,2010).

Dependendo do tipo de FA e dos sintomas associados existem diversas formas de tratamento, como a terapêutica antitrombótica, com controle de frequência (através de medicamentos) e controle de ritmo por fármacos ou elétrica (ablação).

A ablação é um método muito eficaz pelo que as empresas têm vindo a desenvolver sistemas de mapeamento com várias características com o objetivo de obter os melhores resultados e evitar complicações para os doentes.

As informações acerca da ablação por cateter e sistemas de mapeamento em pacientes com FA são ainda escassas e pouco coesas. Sendo um assunto de interesse na saúde coloca decisores perante um dilema ético na realização das intervenções, qual dos equipamentos é mais eficaz e acarreta menos complicações ao paciente mas também de grande interesse a nível económico. Assim, a presente meta-análise teve como principal objetivo a síntese dos resultados de estudos anteriores que exploraram e compararam de forma rigorosa a ablação da FA com recurso a dois sistemas de mapeamento eletroanatômico, o Carto e o Navx.

Esta revisão visa fornecer dados adicionais aos atualmente existentes na literatura e de modo a perceber qual dos sistemas é mais vantajoso para os doentes quer a nível de exposição à radiação, o tempo de exposição e qual o que tem maior taxa de sucesso imediato (sobrevida livre de FA) e a longo prazo. A adição de nova evidência científica é muito pertinente, dado o reduzido número de estudos realizados e o interesse crescente sobre a temática.

## **PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO**

---

## Capítulo I-A Fibrilhação Auricular

### 1. A Fibrilhação Auricular

#### 1.1. Definição

A Fibrilhação Auricular é uma taquicardia supraventricular que se caracteriza por uma atividade auricular descoordenada que provoca a degradação da função mecânica do miocárdio (Fuster & Rydén, 2006).

#### 1.2. Classificação

A fibrilhação auricular é uma arritmia muito heterogênea, pelo que se tornava uma tarefa complicada no momento de a classificar. Para tal, foram-se desenvolvendo diferentes sistemas de classificação (Fuster & Rydén, 2006; Camm, J A, 2010).

Existem três formas para classificar a fibrilhação auricular: com base na etiologia, na apresentação clínica e quanto ao padrão temporal (Fuster & Rydén 2006; Camm, J A, 2010).

Tabela 1- Classificação da FA

<b>Fibrilhação Auricular</b>		
<b>Etiologia</b>	<b>FA isolada</b>	Indivíduos jovens com menos de 60 anos sem evidências clínicas ou ecocardiográficas da doença cardiopulmonar
	<b>FA secundária</b>	Se FA aparece como complicação de doença arterial, valvular , EAM cirurgia, pericardite
<b>Ap. Clínica</b>	<b>Sistema usado na prática clinica</b>	Baseado num número suficiente de recursos e têm que estar associadas implicações terapêuticas específicas e viáveis
<b>Padrão temporal</b>	<b>FA silenciosa</b>	Assintomático
	<b>Evento inicial (1º episódio detetado)</b>	Sintomático, assintomático desconhecido pode ou não reaparecer
	<b>Paroxística</b>	Termina espontaneamente em menos de 7 dias, mais frequente termina antes das 48 horas, recorrente
	<b>Persistente</b>	Duração superior a 7 dias ou cardioversão anterior. Não autolimitada, recorrente
	<b>Permanente</b>	Não terminada, terminada mas recidivou, estabilizada

### 1.3. Aspetos epidemiológicos

A FA é a arritmia cardíaca mais frequente que atinge 1 a 2% da população global e estima-se que vai continuar em crescimento nos próximos 50 anos.

Estima-se que na Europa mais de 6 milhões de pessoas são afetadas por esta arritmia e nos EUA o valor aproxima-se de 2.3 milhões e os números vão continuar a aumentar devido ao envelhecimento da população (Camm, J A, 2010).

A prevalência da FA aumenta com a idade sendo inferior a 0,5% dos 40 aos 50 anos e de 5 a 15% nos 80 anos. Os indivíduos do sexo masculino são mais afectados do que os indivíduos do sexo feminino. Segundo o The Framingham Heart Study aos 60 anos o risco de vida é de 25,8 % nos homens e de 23,4% nas mulheres (Camm, J A,2010).

O Cardiovascular Health Study indica uma incidência de FA por 1000 pessoas/ano com idades inferiores a 64 anos de 3,1 nos homens e 1,9 nas mulheres; 19,2 por 1000 pessoas/ano dos 65-74 anos e 31,4-38,0 em idades superiores aos 80 anos (Kannel & Benjamin, 2008).

Segundo os resultados dum estudo realizado na Turquia a prevalência de FA é de 1,25% e a taxa de mortalidade é de 6,8% por 100 pessoas/ano (Faruk & Hasan 2013).

Num estudo com mais de 150 mil indivíduos realizado na população francesa com mais de 30 anos, a prevalência global de FA não ultrapassou os 0,3%, enquanto que noutro estudo de origem espanhola, realizado em 1.748 indivíduos da província de Girona, com idades entre 25 e 74 anos, a prevalência encontrada foi de 1,1% (Bonhorst & Matos,2010).

Num estudo realizado na China, em 2008, os valores encontrados para a incidência de FA foram de 1,68 por 1000 pessoas/ano, no sexo masculino e 0,76 por 1.000 pessoas/ano, no sexo feminino, numa população adulta (Bonhorst & Matos,2010).

Em Portugal não existem muitos dados relativamente à prevalência e incidência de FA.

Num estudo realizado em Portugal (FAMA) composto por uma amostra de 10 447 indivíduos foram identificados 261 casos de FA, o que corresponde a uma prevalência de 2,5 % não havendo diferenças significativas entre sexos, na faixa etária dos 50 aos 59 anos é de 1,6% e acima dos 70 anos é de 6,6% (Bonhorst & Matos,2010).

Usando as estimativas da população até 2060, em função do aumento da esperança de vida e da evolução prevista para os fatores de risco, estima-se que nesta data a prevalência para a população portuguesa com 45 anos ou mais seja de 6,12%. Quanto à prevalência estimada para a população com 60 ou mais anos, esta deverá ser de 6,80% em 2009 e de 8,98% em 2060 (Bonhorst & Matos,2010).

De acordo com as Guidelines da American Heart Association a idade mediana dos indivíduos com FA é de 75 anos e no estudo FAMA é de 77 anos, sendo portanto valores muito próximos (Fuster & Rydén, 2006).

É importante frisar que no estudo FAMA apenas 1,6% dos intervenientes tinha sido diagnosticada previamente FA por cardiologistas (61%) e com recurso a um ECG (97,4%), 69% dos pacientes não sabia caracteriza-la, 20% referiu ser FA permanente e 11% com FA intermitente Relativamente à terapêutica, menos de metade dos doentes tomava anticoagulantes orais (38%). (Bonhorst & Matos,2010).

No Euro Heart Survey a prevalência de FA idiopática é de 10%, 15% na FA paroxística, 14% de 1º episódio de FA, 10% na FA persistente e 4% na FA permanente (Fuster & Rydén 2006).

#### **1.4. Caracterização fisiopatológica e etiopatogénica**

A FA é uma arritmia muito heterogénea e muito comum na população e que pode ser provocada por diversos fatores de risco, patologias e alterações eletrofisiológicas. É necessário tentar conhecer quais as causas da FA de modo a encontrar a melhor solução para o tratamento da mesma. A seguinte tabela (tabela 2) resume as diferentes causas de FA (Camm, J A, 2010).

Tabela 2 – Caracterização fisiopatológica e etiopatogénica da FA , adaptada das Guidelines ESC 2010

<b>Fibrilhação Auricular</b>	
<b>Etiologia</b>	<p><b>Fatores de risco</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade</li> <li>- Sexo masculino</li> <li>- Doença cardíaca isquémica</li> <li>- Hipertensão arterial</li> <li>- Diabetes <i>Mellitus</i></li> <li>- Doença valvular cardíaca</li> <li>- Obesidade</li> <li>- Tabagismo</li> </ul>
	<p><b>Causas principais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensão arterial</li> <li>- Doença cardíaca isquémica</li> <li>- Doença cardíaca valvular</li> <li>- Insuficiência Cardíaca</li> <li>- Defeitos cardíacos congénitos</li> <li>- Doença coronária</li> <li>- Cardiomiopatias</li> <li>- Quimioterapia</li> <li>- Consumo excessivo de álcool</li> <li>- Disfunção da tiroide (hipertiroidismo)</li> <li>- Síndrome da apneia obstrutiva do sono</li> <li>- Doença renal crónica</li> <li>- Predisposição genética</li> </ul>
<b>Eletrofisiologia</b>	<p><b>Mecanismo Focal ( Automaticidade )</b></p> <p>- Focos localizados maioritariamente nas veias pulmonares mas também na veia cava superior, ligamento de Marshall, parede livre posterior esquerda, crista <i>terminalis</i> e seio coronário.</p> <p>Estes focos disparam originando circuitos de microentrada o que provoca o ritmo auricular caótico.</p>
	<p><b>Mecanismos de “multiple Wavelet” (Reentrada)</b></p> <p>- As wavelets reentram de forma caótica no tecido previamente ativado por outras wavelet ou as mesmas ao passar por este.</p> <p>O aumento de massa auricular associado a período refratário curto e condução lenta aumentam o número de wavelets favorecendo a arritmia. As diversas de colisões entre wavelets fazem com que a arritmia termine.</p>
	<p><b>Condução AV</b></p> <p>Síndromes de pré-excitação</p>
<b>Fisiopatologia</b>	<p><b>Disfunção contrátil na AE</b></p>
	<p><b>Diminuição Débito Cardíaco</b></p>
	<p><b>Remodeling auricular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dilatação progressiva</li> <li>- Hipertrofia</li> <li>- Aumento da fibrose intersticial</li> <li>- Perda de cardiomiócitos</li> <li>- Disfunção auricular</li> </ul> <p style="text-align: right;">} Isquémia</p>

## 1.5. Diagnóstico

Como já referido anteriormente a FA é uma arritmia muito heterogénea que surge devido a condições cardíacas ou não- cardíacas.

Nem sempre é fácil diagnosticar FA apenas com base nas queixas dos pacientes visto que muitas vezes os doentes são totalmente assintomáticos ou apenas manifestam sintomas vagos. Por vezes apenas se deteta a FA depois do paciente sofrer complicações graves como AVC, insuficiência cardíaca ou tromboembolias. Em caso de AVC é fundamental a realização imediata de uma tomografia computadorizada e uma adequada revascularização cerebral de modo a diminuir as sequelas (Camm, J A 2010).

Para um diagnóstico correto de FA é necessário conhecer quais os sinais e sintomas, a história clínica e exame físico bem como a realização de exames complementares de diagnóstico. Após a análise dos resultados obtidos opta-se pela terapêutica adequada.

### 1.5.1. Sinais e sintomas

Quando se questionam os pacientes acerca dos sintomas a maioria menciona as palpitações ou a sensação de desconforto pré-cordial.

Alterações hemodinâmicas normalmente estão presentes e podem provocar: angina; fadiga; dispneia paroxística que pode gerar insuficiência cardíaca; tonturas ou síncope; alterações de intensidade do primeiro som cardíaco (B1/S1 - encerramento das válvulas auriculoventriculares no início da sístole ventricular) e ausência de onda “ a” no pulso jugular (Fuster & Rydén, 2006, National Collaborating Centre of Chronic Conditions, 2006).

A síncope não é um sintoma específico da FA, pode surgir em pacientes com doença do nódulo sinusal (NS), frequências ventriculares rápidas, cardiomiopatia hipertrófica, estenose aórtica ou quando existe uma via acessória (Fuster & Rydén, 2006).

Em vários estudos realizados nos EUA constataram que os sintomas mais frequentes apontados pelos doentes no momento de admissão á Urgência hospitalar eram palpitações, dor no peito e dispneia.

Recentemente foi criada uma escala de sintomas, a European Heart Rhythm Association score (EHRA), que serve de ferramenta para caracterizar os sintomas durante o episódio de FA. A escala EHRA divide-se em 4 estádios consoante a gravidade dos sintomas e o

grau de comprometimento da atividade diária dos pacientes. A tabela 3 representa a escala EHRA (Camm, J A 2010).

Tabela 3- score EHRA dos sintomas relacionados com a FA

<b>Classe EHRA</b>	<b>Classificação de sintomas relacionados com a FA</b>
Classe I	Sem sintomas
Classe II	Sintomas ligeiros: atividade habitual não é afetada
Classe III	Sintomas severos: atividade habitual é afetada
Classe IV	Sintomas incapacitantes : atividade habitual é interrompida

### 1.5.2. História clínica e exame físico

Faz-se um diagnóstico de FA com base na história clínica e exame físico, sendo este confirmado através de eletrocardiografia.

A história clínica deve indicar a presença ou não de sintomas, tipo clínico de FA, quando aconteceu o 1º episódio sintomático, a frequência, duração dos episódios e a forma como terminam, fatores cardíacos e não- cardíacos associados, se existe doença cardíaca e se houve resposta a fármaco que tenha sido administrado (Camm, J A 2010).

O exame físico informa-nos sobre a existência de pulso irregular, pulsações jugulares irregulares, alterações no 1º som cardíaco e ainda outros sinais sugestivos de doença valvular e insuficiência cardíaca. Quando na palpação de pulso periférico há a percepção de pulso arritmico deve fazer-se a contagem da frequência cardíaca pela auscultação (Fuster & Rydén, 2006).

A apresentação clínica resulta da frequência irregular, perda da função diastólica auricular e diminuição do débito cardíaco por alterações do enchimento normal do ventrículo esquerdo (VE).

É portanto importante na primeira avaliação do doente reconhecer o padrão arritmico e quais as características dos episódios, perceber qual a causa e ainda fatores cardíacos ou não- cardíacos (Fuster & Rydén,2006; Camm, J A 2010).

Depois de apurar a história clínica e feito o exame físico devem fazer-se os exames complementares de diagnóstico.

### 1.5.3. Exames complementares de diagnóstico de 1ª linha

Qualquer suspeita clínica de um paciente com FA requer a realização de um estudo eletrocardiográfico. É necessário o registo eletrocardiográfico, pelo menos numa derivação, durante o episódio disrítico para que se possa fazer o diagnóstico final de FA.

No momento de interpretar o eletrocardiograma (ECG) de repouso deve ter-se atenção ao ritmo, duração e morfologia da onda P, presença de ondas fibrilatórias, sinais de pré-excitação, hipertrofia do ventrículo esquerdo, bloqueios de ramos e se existem sequelas de enfarte agudo do miocárdio (EAM) na parede anterior (Camm, J A, 2010).

Quando de facto a FA está presente existem alterações eletrocardiográficas típicas como a substituição das ondas P bem definidas por movimentos oscilatórios rápidos ou ondas de fibrilhação (ondas f), melhor visualizadas nas derivações V1, DII, DIII e aVF; que variam de tamanho, forma, timing, resposta ventricular irregular normalmente rápida e com condução auriculoventricular (AV) íntata (Fuster & Rydén 2006, Andrews & Nelson, 2006).

Frequências muito altas (superior a 200 batimentos por minuto- bpm) sugerem a existência de uma via acessória ou de taquicardia ventricular (Fuster & Rydén 2006; Camm, J A, 2010).

Em casos de bloqueio AV, ventricular ou taquicardia juncional os ciclos cardíacos (intervalos R-R) são irregulares (Fuster & Rydén 2006).

Em alguns casos, quando a frequência ventricular é rápida, o bloqueio do nódulo auriculoventricular durante a manobra de Valsalva, massagem carotídea ou a administração intravenosa de adenosina podem ajudar a desmascarar a atividade auricular (Camm, J A 2010).

Em portadores de pacemaker para que se possa diagnosticar a FA tem que se inibir temporariamente o mesmo para que se exponham as alterações da FA.

Em caso de episódios frequentes de FA a monitorização por Holter durante 24 horas pode ser utilizada. Quando os episódios são raros como nos casos de FA paroxística dev utilizar-se um gravador de ECG portátil com registo de 7 dias. Estima-se que neste tipo de Holter a arritmia é detetada em aproximadamente 70% dos pacientes e o valor preditivo negativo para abstenção de FA é entre 30 a 50% (Camm, J A 2010).

O ecocardiograma transtorácico bidimensional (ETT) deve ser pedido em qualquer indivíduo com suspeita ou mesmo com FA de modo a avaliar as dimensões das cavidades esquerdas, função e espessura da parede do ventrículo esquerdo e ainda para exclusão de doença valvular, miocardiopatia hipertrófica ou pericárdica. A função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo são importantes para a escolha adequada de antiarrítmicos e antitrombóticos (Fuster & Rudén, 2006).

O ecocardiograma transesofágico (ETE) é o exame que nos permite ter uma maior noção da estrutura e função cardíaca. É o exame com maior sensibilidade e especificidade no que diz respeito à deteção de trombos e na avaliação de risco tromboembólico em doentes com FA e serve de guia antes da cardioversão. Trombos na AE ou apêndice auricular esquerdo (AAE) são encontrados em 5% dos casos pelo ETE já que o ETT não é suficientemente sensível para os detetar. É necessário ter em conta para além de trombos na AE se existe eco contraste espontâneo, diminuição de fluxo no AAE e presença de anormalidades ateromatosas na aorta. Nestes casos deve fazer-se uma investigação adicional e caso seja possível, comparar com exames anteriormente realizados (Fuster & Rydén 2006).

Outro exame de diagnóstico bastante utilizado em caso de suspeita clínica é o raio-x do tórax na incidência pósterio-anterior para verificar se há aumento das cavidades cardíacas, cardiomegália, insuficiência cardíaca e sobretudo se existe patologia pulmonar.

Um exame de sangue também é importante tendo em especial atenção à função da tiroide (medição do sêrum da hormona de estimulação da tiroide para ver se existe hipertiroidismo), hemograma completo, níveis de eletrólitos, pressão sanguínea e diabetes (Camm, J A 2010).

Para além dos exames acima mencionados também se podem requisitar outros exames como o Holter de stress, onde se consegue avaliar melhor a frequência do que no ECG de repouso (Camm, J A 2010).

Em casos de suspeita de isquémia do miocárdio deve fazer-se uma prova de esforço.

Um método raramente utilizado para o diagnóstico de FA é o estudo eletrofisiológico, contudo é muito usado para definir qual o mecanismo de FA, em casos de suspeita de

disfunção do nódulo sinusal (NS) e quando se considera realizar uma ablação por cateter (Fuster & Rydén, 2006).

### **1.6. FA como fator de risco tromboembólico , estratificação de risco e importância do rastreio na FA**

A FA é um fator de risco independente para o acidente cérebro vascular (AVC) embólico e acidente isquémico transitório (AIT) estabelecido.

Segundo a Coordenação Nacional para as doenças cardíacas o risco anual de AVC é de 3 a 8 % em pacientes com FA.

A idade média dos pacientes com FA que sofrem AVC é de 75 anos e afeta principalmente os indivíduos do sexo feminino (Camm, J A 2010).

O risco tromboembólico em pacientes com FA é 6 vezes superior do que em indivíduos com ritmo sinusal (RS) (Camm, J A 2010).

Os principais fatores de risco para o tromboembolismo em indivíduos com FA são a existência de AVC ou AIT prévio, sexo feminino, história de HTA, DM, idade avançada, doença coronária, ICC e outros fatores como disfunção do VE ou calcificação da válvula mitral (VM) (Camm, J A 2010).

Devido à perda de contração na aurícula esquerda existe uma redução do fluxo no AAE levando à formação de trombos/ êmbolos. O risco de libertação de êmbolos nos doentes com FA aumenta no momento da cardioversão elétrica, farmacológica ou espontânea ou quando o episódio de FA tem uma duração superior a 48 horas (Fuster & Rydén, 2006).

Ao longo do tempo desenvolveram-se vários sistemas para a estratificação de risco tromboembólico de modo a haver uma seleção adequada dos pacientes para terapêutica anticoagulante (Camm, J A, 2010).

O risco individual de cada doente tem que ser quantificado para que se calcule quais os que beneficiam da terapêutica anticoagulante e quais os que beneficiam de terapêutica antiagregante plaquetar (porque o risco hemorrágico ultrapassa o benefício) (Camm, J A 2010).

Alguns sistemas de classificação foram elaborados e durante bastante tempo utilizados em ensaios clínicos como AFI, SPAF ACCP. Todos tinham como objetivo calcular qual

a probabilidade dos indivíduos com FA terem um evento tromboembólico (Camm, J A 2010).

O CHADS<sub>2</sub> [falência cardíaca, HTA, idade, DM e história de AVC ou AIT (duplo)] é um dos métodos mais utilizados e que melhor foi aceite na comunidade científica. Este esquema tem uma pontuação máxima de 6 pontos em que o total de 0 pontos corresponde a um risco de 1,9 por 100 pessoas-ano e 6 pontos corresponde a um risco de 18,2 por 100 pacientes-ano. A escala atribui peso duplo à existência prévia de AVC ou AIT e os outros parâmetros têm a cotação de 1 ponto. Considera-se que o risco de AVC é baixo quando a taxa anual é inferior a 3%, risco moderado entre 3 a 5% e risco elevado quando a taxa anual é superior a 5% (Coord Nacional Doenças Cardiovasculares,2008; Camm, J A 2010).

A seguinte imagem, retirada das Guidelines ESC de 2010, caracteriza o score de CHADS<sub>2</sub> (Camm, J A 2010).

CHADS <sub>2</sub> score	Patients (n = 1733)	Adjusted stroke rate (%/year) <sup>a</sup> (95% confidence interval)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

Figura 1- Score CHADS2 e taxa de risco de trombose

Quando o valor de CHADS<sub>2</sub> é superior a 2 recomenda-se a anticoagulação oral com VKA para atingir o INR de 2,5, a não ser que seja contraindicado (Camm, J A 2010).

Outro esquema bastante utilizado é o da National Institute of Clinical Excellence (NICE) que se divide em 3 níveis de risco: baixo, moderado e elevado. Risco **baixo** quando risco anual de AVC é de 1% e inclui indivíduos com faixa etária inferior aos 65 anos e sem história de embolismo ou outros fatores de risco. Considera-se risco **moderado** quando risco anual atinge os 4% e engloba os indivíduos com menos de 75 anos com DM, HTA, doença vascular, doença coronária ou periférica. O risco de AVC por ano é **elevado** quando se encontra entre os 8 e 12% e inclui os doentes com história

prévia de AVC isquêmico ou AIT, idade superior a 75 anos com DM, HTA doença vascular e evidência clínica de patologia valvular, IC e/ou disfunção do VE confirmada pela ecocardiografia (Coord Nacional Doenças Cardiovasculares,2008).

Para casos de FA não valvular criou-se a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc onde se acrescentam outros fatores de risco à CHADS<sub>2</sub> já existente e que podem influenciar a tomada de decisão de recorrer ou não à terapêutica anticoagulante. Esta tabela tem uma pontuação máxima de 9 pontos e atribui peso duplo à história prévia de AVC ou AIT e à idade, sendo estes dois fatores de risco major de tromboembolismo. Os fatores de risco não major são a falência cardíaca ou disfunção sistólica do VE (FE < 40%), HTA, DM, sexo (feminino), idade compreendida entre os 65 e 74 anos e doença vascular (doença arterial periférica , infecção miocárdica).

A imagem 2 ilustra a taxa de risco tromboembólico de acordo com cada pontuação obtida no score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. A figura 2 foi retirada das Guidelines ESC 2010.

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score</b>	<b>Patients (n=7329)</b>	<b>Adjusted stroke rate (%/year)<sup>b</sup></b>
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Figura 2. Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e taxa de risco de trombose

Consoante o valor obtido no score é que decide qual o melhor tratamento para o paciente. O rastreio da FA consiste na avaliação do pulso periférico na consulta e se forem detetadas irregularidades no exame clínico realizar o ECG de 12 derivações e se entenderem complementar com ETT e ETE (Camm, J A, 2010).

O rastreio de FA bem como a estratificação do risco tromboembólico nos pacientes são medidas muito importantes para a seleção correta da terapêutica.

## 1.7. Opções terapêuticas

Sendo a FA a arritmia mais comum na prática clínica e fortemente associada ao risco de AVC têm sido desenvolvidos vários medicamentos no intuito de evitar complicações e melhorar a qualidade de vida dos doentes (Camm, J A, 2010).

As opções terapêuticas para os pacientes com FA consistem na trombopprofilaxia, controlo de ritmo e controlo de frequência. O tipo de FA, características do doente e estratificação de risco tromboembólico são os fatores que devem ser tidos em conta para a escolha da melhor terapêutica (Camm, J A, 2010).

A trombopprofilaxia consiste na utilização de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetares de administração oral.

O controlo de ritmo pode ser feito com base em medicamentos ou por cardioversão elétrica. O controlo de frequência faz-se através de medicamentos (Camm, J A, 2010).

### 1.7.1. Terapêutica antitrombótica

Até cerca de 1990 a prevenção do tromboembolismo recorrendo aos anticoagulantes orais apenas era utilizada em pacientes com doença cardíaca reumática e em indivíduos com próteses valvulares. Em casos de indivíduos com AVC isquémico prévio ou condições associadas a cardiomiopatia também era indicado o uso de anticoagulação (Fuster Rydén ,2006).

Com o envelhecimento da população a importância da trombopprofilaxia em doentes com FA tornou-se cada vez maior, pelo que nas últimas décadas se realizaram vários ensaios clínicos sobre a terapêutica antitrombótica na FA não valvular (National Collaborating Centre for Chronic Conditions,2006).

Existem algumas recomendações para a terapêutica antitrombótica. Essas recomendações encontram-se, por exemplo, nas Guidelines ESC 2010 (ver anexo).

A trombopprofilaxia engloba medicação anticoagulante com antagonistas da vitamina K (VKA) e antiagregantes plaquetares:

Antagonistas da vitamina K (VKA): Estes antagonistas impedem a redução da vitamina K, interferindo na  $\gamma$ -carboxilação pós tradução dos radicais de ácido glutâmico nos

fatores de coagulação II,VII,IX e X. A Varfarina é o antagonista mais utilizado na prática clínica (Rubboli,A,2011).

Estudos randomizados em doentes com FA demonstraram que os VKA reduzem a incidência de AVC em 65% quando comparado com o placebo, sendo esta eficácia observada tanto na prevenção primária como secundária (Fauchier, 2011). Verificou-se ainda uma diminuição da mortalidade total em cerca de 30% em comparação com o placebo. (Coord Nacional Doenças Cardiovasculares, 2008).

A Varfarina é uma mistura de dois isómeros ativos, o S e o R. É altamente solúvel e de rápida absorção pelo trato gastrointestinal atingindo a concentração máxima no sangue 90 minutos após a administração oral e metabolizada no fígado. O isómero S é 3 vezes mais potente que a isómera R. O isómero S é transformado em metabolitos inativos pelo citocromo P (CYP) 2C9, enzima do sistema CYP450 e o isómero R é metabolizado pelas enzimas CYP1A2 e CYP3A4 (Rubboli,A 2011).

Devido à diminuição da coagulação, pelos VKA, é essencial a identificação de uma janela terapêutica para a quantidade de administração de anticoagulantes orais para maximizar a proteção contra o tromboembolismo e minimizar o risco hemorrágico. A proteção máxima contra o AVC isquémico em indivíduos com FA é alcançada quando se atinge o valor de INR entre 2.0 e 3.0 (Rubboli,A 2011).

O Acenocoumarol e o Fenprocoumon também são fármacos anticoagulantes, inibidores de vitamina K mas pouco utilizados em Portugal talvez pelo seu elevado custo (Rubboli,A,2011).

Os riscos desta terapêutica serão abordados mais à frente neste trabalho.

**Antiagregantes plaquetares:** o Ácido Acetilsalicílico (Aspirina- AAS) atua inativando a enzima ciclooxigenase pela acetilação irreversível de um radical de serina levando à alteração do equilíbrio entre o tromboxano (TXA2) e a prostaciclina (PGI2). Assim, a síntese de TXA2 nas plaquetas e de PGI2 no endotélio é reduzida (Rang & Dale 2001).

Em vários ensaios clínicos a Aspirina não foi suficientemente eficaz na trombopprofilaxia. Apenas conseguiu diminuir o risco de AVC em 19%. O AAS é mais eficaz que o placebo quando utilizado como prevenção primária do que quando usado para prevenção secundária, com uma redução de risco de 33% e 11%, respetivamente. (Fuster & Rydén 2006).

Outros antiagregantes plaquetares que existem são: clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina, triflusal mas não foram encontrados estudos relativamente à aplicação destes fármacos na trombopprofilaxia de pacientes com FA (Camm, J A, 2010).

Há um estudo comparativo (ACTIVE-W) entre o AAS e Clopidogrel e a Varfarina para trombopprofilaxia em doentes com FA. A terapia anticoagulante foi superior à combinação de AAS e clopidogrel (redução RR 40%, IC18-56) (National Collaborating Centre for Chronic Conditions).

**Heparinas de baixo peso molecular:** As heparinas activam a antitrombina inibindo a coagulação. Assim as heparinas aumentam a ação da antitrombina III sobre o fator Xa, facilitando o tratamento de anti coagulação em situações agudas, por via subcutânea, diminuindo a necessidade de hospitalização (Coord Nacional Doenças Cardiovasculares, 2008).

**Novos anticoagulantes orais:** Têm sido desenvolvidos vários anticoagulantes com o objetivo de conseguir maior variabilidade e de maior segurança. Existem 2 classes de novos antiocoagulantes não antagonistas da vitamina K (não VKA) orais: os que atuam diretamente no fator inibidor Xa e no fator inibidor da trombina. Podem ser dados em doses fixas, têm interação com comidas ou medicamentos e não é necessário monitorização regular da anti coagulação (Rubboli,A, 2011, Camm, J A, 2010).

O Rivaroxaban, Apixaban e Edoxaban (anticoagulantes orais) atuam diretamente nos inibidores do factor Xa.

O estudo AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic acid to Prevent Stroke in AF Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) em doentes com FA que não podiam beneficiar da terapia VKA foram medicados com Apixaban ou Aspirina. Verificou-se que o Apixaban tinha uma eficácia superior na redução da incidência de AVC do que a Aspirina (1.6% versus 3.7 %) (Camm, J A. 2010 & Rubboli,A, 2011).

Outro estudo realizado foi o ROCKET-AF que comparava o Rivaroxaban e a Varfarina. Constatou-se que o Rivaroxaban tinha uma incidência de trombose e embolia do sistema nervoso periférico de 1.7 % por 100 pessoas/ano contra 2.16 % por 100 pessoas/ ano com a Varfarina (Rubboli,A,2011).

O Dabigatran atua diretamente no fator inibidor da trombina (IIa) e foi testado em pacientes com FA não- valvular e VTE. No estudo RE-LY a dose mais baixa de dabigatran (110 mg duas vezes ao dia) era não- inferior à varfarina na prevenção de trombose (Camm, J A., 2010; Rubboli,A, 2011).

A seleção terapêutica antitrombótica depende no número obtido no score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. A imagem 3 adaptada das guidelines ESC 2010 mostra como se seleciona a terapêutica e qual a dose diária mais apropriada (Camm, J A.,2010).

Risk category	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
One 'major' risk factor or $\geq 2$ 'clinically relevant non-major' risk factors	$\geq 2$	OAC <sup>a</sup>
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC <sup>a</sup> or aspirin 75–325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
No risk factors	0	Either aspirin 75–325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.

Figura 3- decisão terapêutica com base no valor obtido no score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

### 1.7.1.1- Terapêuticas a seguir em cada tipo de FA

De acordo com o tipo de FA a terapêutica apresenta variações passando pela anticoagulação oral, controlo de ritmo (de forma elétrica ou farmacológica) ou controlo de frequência por medicamentos.

**Episódio de FA agudo:** Alguns doentes desenvolvem instabilidade hemodinâmica durante um episódio de FA, ou seja, frequência ventricular superior a 150 bpm, dor torácica ou compromisso da perfusão. Considera-se que o risco de formação de trombos é mínimo nas primeiras 48 horas. Deve dar-se heparina e após estratificação de risco avaliar qual a terapêutica mais adequada. Se a cardioversão tiver sido ineficaz nas primeiras 48 horas ou se existir um alto risco de recorrência pode administrar-se anticoagulação oral (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006).

**FA paroxística:** Os doentes com FA paroxística têm o mesmo risco tromboembólico que os doentes com FA persistente. Existem poucos estudos acerca do valor terapêutico

antitrombótico em doentes com FA paroxística. A escolha terapêutica deve basear-se na estratificação de risco e não na sintomatologia ou número de episódios (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006).

**FA persistente:** Nestes pacientes existem duas formas de tratamento que consistem no controlo de ritmo ou no controlo de frequência.

No controlo de ritmo é essencial utilizar terapêutica antitrombótica para prevenção de tromboembolias durante ou logo após cardioversão seja elétrica ou farmacológica.

Quando se seleciona o controlo de frequência os pacientes são tratados como os doentes com FA permanente.

Deve iniciar-se terapêutica de anticoagulação (INR entre 2.0 e 3.0) pelo menos 3 semanas antes da cardioversão para eliminar de trombos existentes e manter durante mais 4 semanas após a mesma, que é o tempo de retorno à normalidade da função contrátil da aurícula (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006).

**FA permanente:** Em caso de FA permanente a trombopprofilaxia deve ser feita com recurso à varfarina com dose-ajustada, com um intervalo de INR mantido entre o 2.0 e 3.0. Quando não é possível ou indicada o uso de varfarina deve recorrer-se à aspirina em dose diária entre 81 a 325mg. Não se deve administrar varfarina e aspirina em simultâneo uma vez que em vários estudos houve um aumento do risco hemorrágico em vez de benefícios (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006).

### **1.7.1.2- Riscos da anticoagulação oral**

O maior problema da anticoagulação oral é o risco de hemorragia pelo que a estratificação de risco hemorrágico deve ser calculado ainda antes de iniciar a terapêutica.

Segundo dados obtidos em ensaios clínicos mais recentes a incidência de hemorragia intracraniana é de 0.1 a 0.6 %, valor muito mais baixo que nas décadas anteriores, devendo-se à diminuição da intensidade de anticoagulação, regulação da dose diária e controlo da hipertensão. Existe um risco elevado de hemorragia intracraniana quando o valor de INR é superior a 3.5 a 4 (Camm, J A.,2010).

Foram desenvolvidos vários scores de estratificação de risco hemorrágico em doentes anticoagulados classificando em baixo risco, moderado ou elevado.

Utilizou-se um coorte de 3978 europeus com FA do Euro Heart Survey e criou-se um novo score de risco hemorrágico, o HAS-BLED, com uma pontuação máxima de 9 pontos. O risco de hemorragia é alto quando o score HAS-BLED é superior a 3 pelo que é fundamental controlar regularmente os pacientes no início da terapia antitrombótica com VKA ou aspirina (Camm, J A., 2010, Rubboli, A., 2011). A seguinte imagem retirada das Guidelines ESC 2010 caracteriza o score HAS-BLED.

Letter	Clinical characteristic <sup>a</sup>	Points awarded
<b>H</b>	Hypertension	1
<b>A</b>	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
<b>S</b>	Stroke	1
<b>B</b>	Bleeding	1
<b>L</b>	Labile INRs	1
<b>E</b>	Elderly (e.g. age >65 years)	1
<b>D</b>	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Figura 4- Caracterização do Score HAS-BLED para risco hemorrágico

### 1.7.2. Controlo de frequência de ritmo em doentes com FA

De acordo com as características do paciente, tipo de FA e outras patologias ou fatores de risco associados é que se seleciona o controlo de frequência ou de ritmo.

O controlo de frequência e ritmo pode ser agudo (em ambiente hospitalar) ou a longo prazo.

**Controlo de frequência agudo:** Um ritmo ventricular irregular e com uma frequência imprópria pode provocar sintomas e alterações hemodinâmicas severas nos doentes com FA. Pacientes com resposta ventricular rápida normalmente precisam de um controlo de frequência. Em doentes estáveis pode administrar-se  $\beta$ - bloqueantes ou antagonistas dos canais de cálcio (Camm, J A, 2010).

Em pacientes severamente comprometidos pode administrar-se Verapamil (antiarrítmico classe IV) por via intravenosa, ou Metoprolol ( $\beta$ - bloqueante) para diminuir rapidamente a condução do nódulo AV.

Em doentes com função deprimida do ventrículo esquerdo pode administrar-se amiodarona (Camm, J A,2010).

Pacientes com bradiarritmia sintomática requerem uma cardioversão urgente ou a implantação de um pacemaker temporário no ventrículo direito (Camm, J A. 2010).

**Cardioversão farmacológica (aguda):** Muitos episódios de FA terminam de forma espontânea nas primeiras horas ou dias.

Em pacientes que continuam sintomáticos mesmo depois de controlo de frequência ou em pacientes em que é possível fazer o controlo de ritmo, a cardioversão farmacológica da FA pode ser iniciada pela administração de um bólus de antiarrítmico.

A cardioversão com antiarrítmicos é menos utilizada que a cardioversão elétrica, no entanto, não precisa de sedação ou anestesia e pode facilitar a escolha da terapia antiarrítmica para prevenir recorrência de FA. Nos pacientes em que se recorre à cardioversão farmacológica requerem uma supervisão médica contínua e monitorização de ECG durante a administração da infusão e até metade da eliminação da mesma, para detetar eventos pró-arrítmicos como pró-arritmia ventricular, paragem do nóculo sinusal e bloqueio AV (Camm, J A,2010).

Os fármacos mais usados para a cardioversão farmacológica são a **Flecainida, Propafenona, amiodarona, Ibutilide, Sotolol,  $\beta$ -bloqueantes, verapamil e Digoxina** por administração intravenosa (Camm, J A, 2010).

Também existe a terapêutica “pill-in-the-pocket” que consiste na administração de antiarrítmicos da classe I (1C) como a Propafenona (450-600mg) ou Flacaínida (200-300mg) oralmente de forma segura e eficaz fora do ambiente hospitalar, como demonstram recentes ensaios clínicos (Camm, J A, 2010).

**Cardioversão elétrica:** É um método eficaz de converter a FA em ritmo sinusal. Um ecocardiograma transesofágico deve ser realizado para excluir existência de trombos na AE, a menos que esteja documentada uma adequada terapia antitrombótica nas 3 semanas anteriores. Pode ser necessário um pacemaker externo em caso de ocorrência de assistolia ou bradicardia (Camm, J A,2010).

Geralmente define-se que há sucesso da cardioversão com a documentação de 2 ou mais ondas P depois da entrega de energia. As 2 posições mais utilizadas para colocação dos elétrodos são a posição antero-posterior e antero-lateral (Camm, J A, 2010).

Em pacientes com pacemaker o eletrodo deve estar pelo menos a 8cm da bateria do pacemaker e deve usar-se choques bifásicos já que requerem menos energia para a terminação da FA. Deve aumentar-se previamente o limiar de pacing e no fim da cardioversão repor os limiares normais no pacemaker (Camm, J A, 2010).

O controlo de ritmo e frequência a longo prazo depende da evolução do paciente. Em estudos como AFFIRM, RACE,PIAF não foram encontradas diferenças na qualidade de vida dos pacientes com controlo de ritmo ou com controlo de frequência (Camm, J A, 2010).

Assim a manutenção do controlo de frequência é feita pelos seguintes medicamentos:  **$\beta$ -bloqueantes, Antagonistas dos canais de cálcio, Digoxina, Dronedarona e Amiodarona** (Camm, J A,2010).

Outra forma muito eficaz no controlo de frequência ventricular em pacientes com FA é a ablação no nódulo AV. É um procedimento paliativo, que recorre à radiofrequência, mas irreversível e bastante razoável para pacientes em que tanto controlo de frequência e de ritmo (medicamentos ou ablação em zonas da AE) falharam. A seleção do tipo de implante cardíaco (VVI ou DDD) depende do tipo de FA e da presença e severidade de doença cardiovascular, disfunção do ventrículo esquerdo e sintomas de falência cardíaca (Camm, J A,2010).

Alguns estudos sugerem que uma modificação da condução AV através de cateter, por radiofrequência, pode diminuir a frequência ventricular e sintomas relacionados com a FA (Camm, J A,2010).

O controlo de ritmo para manutenção do ritmo sinusal é feito pelos seguintes fármacos:  **$\beta$ - bloqueantes, Flecainida, Propafenona, Quinidina, Amiodarona, Sotolol e Dronedarona**, por administração oral (Camm, J A, 2010).

O controlo de ritmo por ablação será abordado no próximo capítulo.

## Capítulo II- Ablação da Fibrilhação Auricular

### 2. Ablação de FA

#### 2.1. Ablação e métodos

Para a manutenção do ritmo sinusal a ablação é das técnicas mais utilizadas e eficaz.

As estratégias de ablação têm sido desenvolvidas com a intenção de curar a FA, já que é mais eficaz que a cardioversão farmacológica.

A ablação envolve o uso direto de energia no tecido cardíaco, pelo que nesses instantes a energia da radiofrequência sob a forma de calor queima o tecido próximo à fonte da arritmia. Existe um elétrodo que é conduzido até à área de interesse e depois transmite a energia que destrói as células do músculo cardíaco selecionadas provocando cicatrizes.

Existem 2 tipos de métodos de ablação: a ablação cirúrgica e ablação por cateter. A fonte de energia para realizar a ablação é variável. A radiofrequência é a energia mais utilizada para a ablação. As outras energias alternativas são a crioablação, micro-ondas e energia ultrassom.

A ablação cirúrgica é uma via direta de visualização e é realizada quando os pacientes com FA vão realizar outros procedimentos cirúrgicos. Devido ao elevado risco de perfuração esofágica durante a ablação com sonda unipolar passou a usar-se bipolar.

A ablação por cateter envolve a inserção de um cateter através da veia femoral para aceder ao coração e queimar os focos anormais de atividade elétrica pelo contacto direto ou por isolá-los do resto da aurícula. É necessário muita precisão para criar lesão e evitar transferência de energia, indevidamente, para os tecidos adjacentes.

Outro método usado era o Cox-Maze que não utilizava energia. Faziam incisões e suturas, segmentando o miocárdio, formando linhas de bloqueio do estímulo cardíaco impedindo a perpetuação das frentes de onda reentrantes da FA.

A ablação pode ser feita em diversos pontos de acordo com a localização dos focos de FA e a ablação só deve ser feita quando os doentes continuam sintomáticos após terapia médica (incluindo controlo de frequência e ritmo).

### Ablação na AE :

A experiência do operador é fundamental quando se considera a ablação com opção terapêutica uma vez que é um método complexo e de grande risco.

Geralmente a ablação é realizada em indivíduos com FA paroxística resistente a pelo menos uma terapêutica antiarrítmica. Este procedimento é suportado pelo resultado de vários estudos randomizados e prospectivos comparando o tratamento antiarrítmico com a ablação.

Antes da ablação o paciente deve fazer um ECG de 12 derivações ou um Holter para demonstrar a natureza da arritmia e um ETT para identificar ou excluir doença cardíaca estrutural. O estudo de imagem por tomográfica computadorizada mostra a geometria 3D e dão informação sobre a fibrose auricular.

O doente deve fazer medicação anticoagulante pelo menos 48 horas antes da ablação para evitar trombos.

As veias pulmonares são o local onde existem mais focos arrítmicos que causa a FA. Por isso faz-se uma eliminação dos triggers por **isolamento da veia pulmonar** queimando os focos. Utilizam-se cateteres de mapeamento circunferencial que são posicionados no óstio da veia pulmonar para guiar a ablação e atingir as fibras conectando a AE e VP.

**O isolamento linear da veia pulmonar e ablação circunferencial de VP:** De modo a facilitar a ablação e o risco de estenose da veia pulmonar mudou-se o local de ablação formando uma longa lesão à volta da VP ou das duas VP ipsilaterais. Ablação circunferencial da VP é apenas uma aproximação anatómica que não precisa de desconexão elétrica da área envolvente. Apenas uma punção transeptal é necessária e não é preciso um tempo de espera após isolamento, diminuindo o tempo de procedimento (Camm, J A., 2010).

## **2.2. Sistemas de mapeamento**

O mapeamento eletroanatômico é um sistema de mapeamento eletrofisiológico computadorizado que integra as características dos eletrogramas obtidos por um único cateter em diferentes locais da aurícula esquerda, com a imagem virtual e tridimensional criada ao toque do cateter com a parede desta câmara. As características elétricas locais

e de tempo de ativação auricular são transformadas em cores e podem ser visualizadas em imagens estáticas ou em movimento. As características funcionais do tecido auricular e as imagens da propagação da atividade elétrica das aurículas podem ser reproduzidas e visualizadas por toda equipa. O posicionamento do cateter é realizado sob fluoroscopia mas a navegação do cateter explorador pelo interior da câmara durante o mapeamento e ablação é baseada na imagem virtual tridimensional criada pelo sistema, minimizando o uso de Raio X (Scnavacca & Sosa, 2005).

Como o próprio nome indica, os sistemas de mapeamento servem para guiar até ao local correto e aumentar a precisão na entrega de energia durante a ablação ao substrato.

Foram desenvolvidos sistemas de mapeamento como o Carto, Ensite, Ensite Navx, Localissa e Cateter Basket multipolar. No âmbito deste trabalho vai-se abordar o Carto e o Navx.

O sistema Carto (Biosense Webster) é um sistema não-fluoroscópico que combina diferentes tipos de informação eletrofisiológica e anatómica. Consiste num sensor magnético passivo incorporado num cateter eletrofisiológico standard, um emissor magnético com 3 coils e uma unidade de processamento dando assim informação do local para a ablação. Apenas dá informação a partir do endocárdio (Scnavacca & Sosa, 2005).

O sistema NavX (St Jude Medical) dá informação anatómica e elétrica e informa da posição em tempo-real. Os elétrodos dos catéteres de eletrofisiologia padrão captam os sinais elétricos transmitidos entre três pares de patches de eletrodo de superfície EnSite NavX. O sistema EnSite recolhe dados elétricos dos catéteres e usa as informações para rastrear ou navegar o seu movimento e construir modelos tridimensionais (3D) da aurícula (Camm, J A., 2010).

A experiência clínica adquirida nas últimas décadas e o avanço tecnológico têm proporcionado maior segurança e efetividade no tratamento da FA. Assim, o mapeamento tridimensional tornou-se um instrumento importante de auxílio ao eletrofisiologista em relação à informação da anatomia e localização do cateter, proporcionando um tratamento seguro e eficaz das lesões realizadas dentro da AE e em torno das VPs. (Scnavacca & Sosa, 2005).

## **PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL**

---

## I – Conceptualização do Estudo

O objetivo geral do presente estudo foi realizar uma síntese da melhor evidência científica que se encontrava disponível de forma a compreender qual dos sistemas de mapeamento é mais eficaz na ablação da FA.

Foram objetivos específicos os seguintes:

- Estudar as recidivas (sucesso/ sobrevida (live de FA) a longo prazo)
- Analisar o tempo total de procedimento,
- avaliar o tempo total de Raio-x necessária em cada intervenção.

O único estudo randomizado, e os estudos de Coorte realizados nesta área sugerem benefícios com a utilização do Carto e do NavX na ablação da FA, após 6 meses. A exposição à radiação é uma das problemáticas abordadas e na qual se tem vindo a trabalhar com o intuito de diminuir, cada vez mais, o tempo e a dose a que os pacientes são submetidos durante a intervenção.

O tema escolhido prende-se não só com o número reduzido de estudos que abordam este assunto mas também com a atualidade e pertinência das questões relacionadas com a doença e o tratamento.

Pretende-se, portanto, de uma forma sucinta e sistematizada comparar a utilização de dois sistemas de mapeamento eletroanatômico muito utilizados, o Carto e o NavX, de forma a perceber e selecionar com maior critério o equipamento que proporciona melhores resultados imediatos, maiores benefícios para os pacientes e menos complicações.

Desta forma, a presente meta-análise poderá contribuir para um eventual desenvolvimento de normas de orientação clínica que contribuirá para uma prática clínica de excelência baseada na mais recente evidência científica.

## II – Material e Métodos

### 1. Estratégia de Pesquisa

Os estudos foram encontrados através do recurso às bases de dados eletrônicas Pubmed, B-on, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e pesquisa manual de resumos de revistas e consultas das Guidelines europeias e americanas mais recentes.

Na pesquisa utilizou-se o seguinte conjunto de palavras-chave, de forma isolada ou em combinação “ image integration for atrial fibrillation ablation”, “ atrial fibrillation ablation using Carto and NavX systems”, “ electroanatomical mapping systems”, “ Carto or NavX for atrial fibrillation ablation” “atrial fibrillation therapy”.

Os operadores booleanos AND e OR foram utilizados para combinar os termos.

Foram considerados para inclusão estudos realizados em seres humanos, publicados e não publicados, escritos em Português ou Inglês até 2012. Foram realizadas pesquisas em referências bibliográficas de estudos selecionados.

### 2. Seleção e Avaliação da Qualidade dos Estudos

Os estudos de interesse para este trabalho foram identificados em 3 etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos dos artigos obtidos na pesquisa, onde alguns foram logo excluídos. Numa segunda abordagem, através da leitura do resumo, um investigador selecionou os artigos que se enquadravam no objetivo do estudo e que pareceu preencher os critérios de inclusão. Considerando os critérios de inclusão e exclusão, tipo de participante tipo de estudo e equipamento utilizado durante a intervenção, dois investigadores analisaram de forma independente as publicações completas e selecionaram-se os artigos a incluir na meta-análise. Estudos cujos critérios de inclusão não eram muito claros foram excluídos. As discordâncias existentes foram resolvidas através de consenso.

Os revisores elaboraram uma Checklist (anexo 1) para a avaliar a qualidade dos estudos incluídos, onde foram analisados o método, os participantes, a intervenção e desfechos clínicos que influenciam a validade interna dos estudos, com o intuito de minimizar os vieses.

Um estudo tem validade interna quando as diferenças encontradas entre grupos são atribuídas ao tratamento em estudo e não a outro fator. Assim, os resultados podem ser extrapolados por população-alvo do estudo.

A validade externa do estudo é referente à possibilidade de se generalizarem os resultados da amostra estudada para outras amostras além da população-alvo do estudo. Envolve variações de doentes, fatores de gravidade e variações étnico-culturais. A validade externa foi definida pelas características dos participantes, das intervenções realizadas, da metodologia, do material e dos desfechos estudados.

### **3. Extração de dados**

A qualidade e artigos foram analisados por 1 investigador e confirmada por outro e passando depois à seleção dos estudos.

A inclusão ou exclusão dos estudos foi resolvida através de consenso dos investigadores. Para a extração de dados foram revistos todos os textos, tabelas e figuras. Retiraram-se os dados relativos às características da população em estudo, desenho do estudo, metodologia, intervenções e desfechos clínicos de interesse e resultados.

Os estudos que não cumpriram os critérios de inclusão da meta-análise foram automaticamente excluídos.

Foram recolhidos dados de um ensaio clínico controlado e aleatorizado e estudos de coorte que comparavam o uso do Carto e do NavX durante a ablação da FA.

A avaliação dos resultados foi feita durante ablação e follow-up através de registo de Holter (6 a 7 meses após intervenção). Os dados colhidos incluíram o número total de pacientes, número de pacientes em que foi usado o Carto e o NavX, sucesso, tempo de procedimento e tempo de raio- x.

### **4. Critérios de inclusão e exclusão**

Foram definidos como critérios de inclusão:

- a) Desenho do estudo: ensaios clínicos controlados e estudos de coorte
- b) Participantes: indivíduos adultos com FA paroxística e/ou persistente, sintomática documentado

- c) Metodologia: comparação entre indivíduos em que se utilizou o Carto e o NavX na ablação.
- d) Intervenção: ablação da FA com recurso ao Carto e NavX
- e) Resultados de interesse: 6- 7 meses após intervenção
- g) Estudos originais

Assim, consideraram-se como critérios de exclusão:

- a) Estudos que não apresentassem em separado os resultados dos grupos do Carto e do NavX.
- b) Follow- up < 6 meses
- c) Artigos que não apresentavam o número de pacientes de cada grupo
- d) Artigos que não cumprissem os critérios anteriormente referidos.

## 5. Desfechos clínicos

O *endpoint* primário foi o sucesso após 6 a 7 meses após a ablação. Os *outcomes* secundários incluíram a o tempo total de procedimento bem como o tempo total de raio-x.

## 6. Análise Estatística

A análise estatística dos dados recolhidos teve por base o software estatístico Review Manange (RevMan) na versão 5.1.

Nos desfechos clínicos dicotómicos obteve-se o cálculo global da estimativa do efeito do tratamento o *odds ratio* (OR) com o respetivo intervalo de confiança, com o nível de significância de 95%. A análise de desfechos com variáveis contínuas foi quantitativa.

Calculou-se o peso (*weight*) atribuído a cada estudo e também foi realizado o teste para o efeito geral (*Z*), com respetivo valor de significância (*p*), juntamente com a estimativa do efeito e intervalo de confiança de 95%, para o efeito geral.

Quantificou-se a heterogeneidade estatística através do teste Cochran Qui-Quadrado ( $\text{Chi}^2$ ), com a apresentação dos respetivos graus de liberdade (*df*) e do valor de *p*. estatística  $I^2$  foi utilizada para avaliar a extensão da inconsistência entre os resultados

dos estudos. Quando  $I^2$  apresentou valor superior a 25%, 50% e 75%, considerou-se que existia heterogeneidade pequena, moderada ou grande, respectivamente (J. P. Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003). Utilizou-se o modelo de efeito aleatório para a estimativa do efeito do tratamento.

Foram usadas várias análises de sensibilidade de modo a compreender as razões para a heterogeneidade dos estudos incluídos. Algumas dessas análises foram: alteração de critérios de inclusão dos estudos conforme suas características metodológicas; exclusão de artigos cujos critérios de inclusão não eram totalmente evidentes; exclusão de artigos não publicados; reavaliação dos dados obtidos com recurso a métodos estatísticos diferentes. Estas estratégias foram realizadas para verificar se a alteração de alguns critérios é suficiente para modificar o resultado combinado e, assim, avaliar o grau de confiança dos resultados da meta-análise.

A existência de viés de publicação foi analisada através do gráfico de funil (*funnel plot*). A aplicação deste gráfico auxilia na identificação de assimetrias e de heterogeneidades que uma vez identificadas devem ser exploradas. Na ausência de viés a dispersão dos pontos é semelhante a uma pirâmide simétrica. Se existir assimetria do gráfico sugere que existiu viés de publicação dos estudos selecionados

Para efeitos de análise, foi sempre tomado como nível de significância o valor  $p < 0,05$ .

### III – Resultados

#### Resultados da pesquisa

A pesquisa resultou na identificação de 471 artigos de potencial interesse. A primeira etapa de seleção pelos títulos excluiu 375 artigos. Dos 96 estudos considerados, foram excluídos 75 artigos através da leitura e avaliação dos resumos. O texto completo das restantes 21 publicações foi examinado de forma mais pormenorizada. Constatou-se que 16 artigos não preenchiam os critérios de inclusão. Os restantes 5 estudos foram incluídos nesta meta-análise (Fig.5).

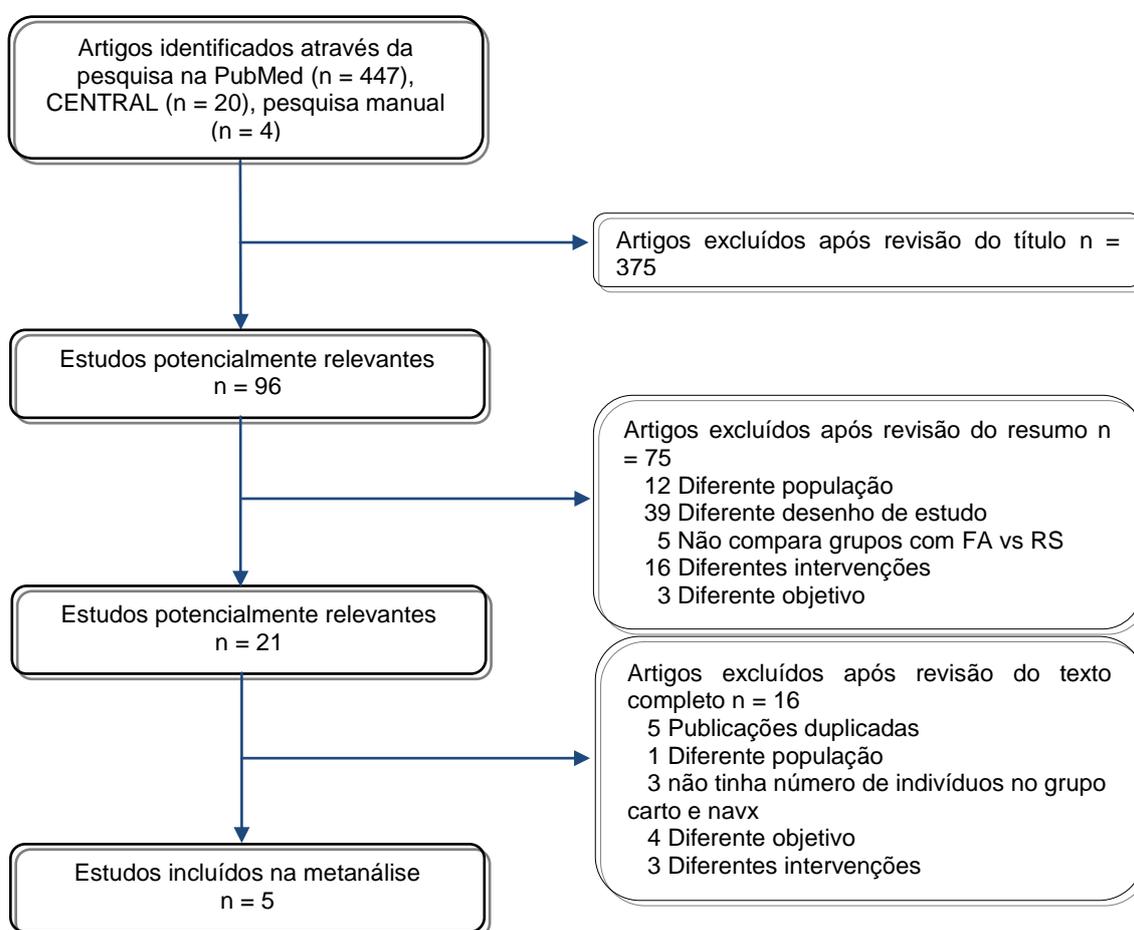


Fig 5- Diagrama de fluxo da seleção dos artigos

O tamanho dos estudos variou consideravelmente, desde amostras com pequeno número de participantes (Liu Xu, 2005) a amostras com maior número de participantes (Ross J, 2010). A qualidade do estudo está limitada pelo facto da maioria dos estudos ser de coorte (prospectivos) existindo apenas um ensaio clínico controlado e aleatorizado na amostra.

### Características da amostra

Os 5 estudos que cumpriram todos os critérios de inclusão foram publicados entre os anos 2000 e 2012 e incluindo um total de 814 participantes, sendo que 483 (59,3%) pertencem ao grupo do CARTO e 331 (40,7%) pertencem ao grupo do NavX.

No grupo do Carto 95 indivíduos apresentavam FA paroxística e 62 FA persistente, já no grupo do NavX 147 dos participantes tinham FA paroxística e 75 FA persistente.

A idade média foi 55,2 anos no grupo do Carto, e a média das idades variou entre 50 e 59 anos. No grupo do NavX, a idade média foi 57,1 anos, com variação entre 51 a 62 anos. Comparando pacientes do grupo Carto e do NavX, a proporção de indivíduos do sexo masculino foi de 69,8% versus 62,3% do sexo feminino. O tempo médio de *follow-up* variou entre 6 e 7 meses.

Todos os participantes dos estudos foram refratários à medicação antes da realização da ablação.

A inclusão dos indivíduos em cada estudo obedeceu a critérios determinados pelos seus investigadores, semelhantes e consistentes com os critérios de inclusão da presente meta-análise. No entanto, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas características basais entre os indivíduos do grupo Carto e do NavX na maioria dos estudos incluídos.

A tabela 4 mostra em pormenor as características da amostra dos estudos incluídos na presente meta-análise.

Tabela 4. Características basais dos estudos incluídos na meta-análise.

Estudo	Desenho	Nº de pacientes		Nº pacientes FA Paroxística		Nº Pacientes FA Persistente	
		Carto	Navx	Carto	NavX	Carto	NavX
Liu Xu 2005	Prospetivo	35	40	-	-	-	-
Malcoln 2012	ECR	47	50	24	25	23	25
Ross J 2010	Prospetivo	283	52	-	-	-	-
Yaariv K. 2011	Prospetivo	71	165	43	107	20	41
Wai Kha Choo 2011	Prospetivo	47	24	28	15	19	9

Estudo	Idade média (anos)		Sexo Masc (%)		Follow-up (meses)	
	Carto	NavX	Carto	NavX	Carto	NavX
Liu Xu 2005	50,5 ±14,7	51±13,2	68	69	≥6 meses	≥6 meses
Malcolm 2012	-	-	67	29	≥6 meses	≥ 6 meses
Ross J 2010	-	-	-	-	-	-
Yaariv K. 2011	59±9	58±10	76	80	-	-
Wai Kha Choo 2011	56,2±10,5	62,2 ± 7,7	68	71	≥ 6meses	≥ 6meses

Dados expressos como média ± desvio padrão.

Legenda: FA – fibrilhação auricular; ECR – ensaio clínico controlado e randomizado; Masc – masculino

### Desfechos clínicos de interesse:

#### **Endpoint primário: Sucesso 6 meses (média) após intervenção**

Os dados relativos ao sucesso após 6 - 7 meses da intervenção estavam disponíveis em 3 estudos, com um total de 113 episódios de FA (recidivas): 59 em indivíduos do grupo do Carto e 54 no grupo do NavX. O *odds ratio* para o sucesso foi de 0,77 (95% IC 0,45–1,33,  $p = 0,35$ ), refletindo que o Carto teve maior sucesso que o NavX. O resultado não é estatisticamente significativo, pois o valor de  $p$  obtido pelo teste para o efeito geral do resultado é superior a 0,05 ( $p=0,35$ ). Relativamente ao teste de heterogeneidade, verifica-se que os estudos são homogêneos, com um valor de inconsistência ( $I^2$ ) igual a 0 % ( $p = 0,86$ ) (Figura 6).

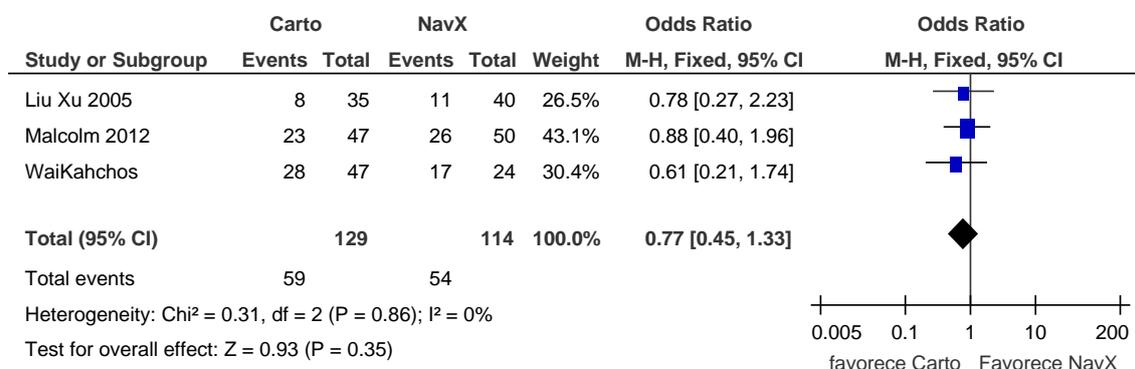


Fig 6 . *Forest plot* comparando o sucesso entre o Carto e o NavX após 6-7 meses da ablação

**Outcome secundário: tempo total de procedimento**

No que diz respeito ao tempo total do procedimento, observa-se que no grupo do Carto o tempo total da intervenção é menor que no grupo do NavX com a *diferença média* de -30,11 (minutos). Pela análise do intervalo de confiança de 95% [(-49,879 – (-10,35)] e do teste para o efeito global ( $Z = 2,99$ ), verifica-se que esta diferença é estatisticamente significativa ( $p = 0,003$ ). Relativamente ao teste de heterogeneidade, verifica-se heterogeneidade moderada entre estudos ( $I^2 = 70\%$ ,  $df=3$ ,  $p= 0,02$ ) (Figura 7).

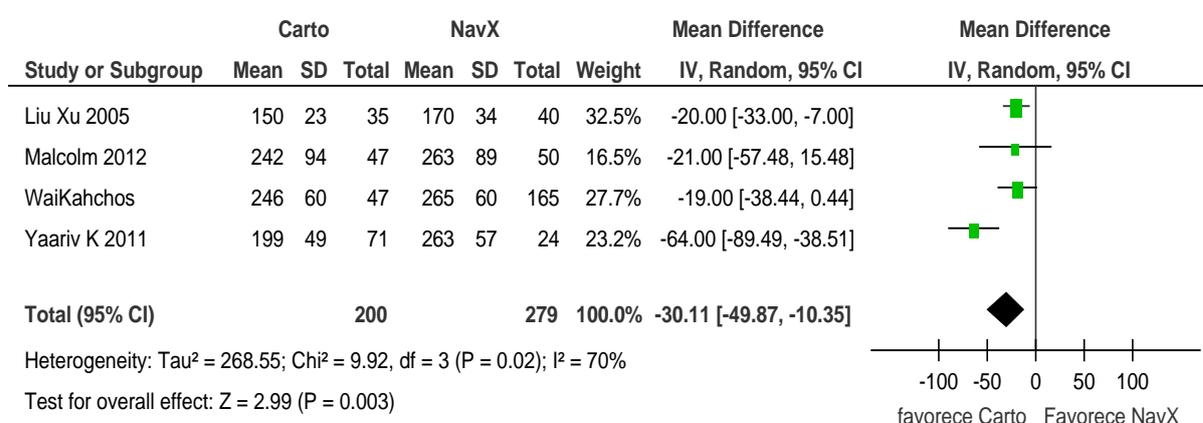


Fig: 7– Forest Plot comparando o tempo total de procedimento entre os grupos Carto e NavX.

Exploraram-se potenciais causas de heterogeneidade entre os estudos através de análises de sensibilidade.

Verifica-se que um estudo foge ao padrão geral, desviando o efeito para o benefício do Carto (Yaariv 2011). Repetiu-se a análise excluindo os dados desse estudo, com cálculo para efeitos randomizados, sendo o tempo total de procedimento é igual a -19.80 [95% IC = -30.16, -9.43], sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0002$ ). Verificou-se assim ausência de heterogeneidade ( $I^2 = 0\%$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,99$ ).

Ainda para explorar a heterogeneidade estatística e investigar potencial viés de publicação, foi feito um gráfico do funil (Figura 8) com evidência qualitativa de assimetria considerável na distribuição dos efeitos estimados nos vários estudos. Observa-se que os estudos estão mais agrupados na parte superior do gráfico. Além disso, existe apenas um estudo agrupado para o lado esquerdo da média.

Pode constatar-se que neste *outcome* secundário um artigo (Yaariv,2011) foge ao padrão geral puxando o efeito para benefício do Carto.

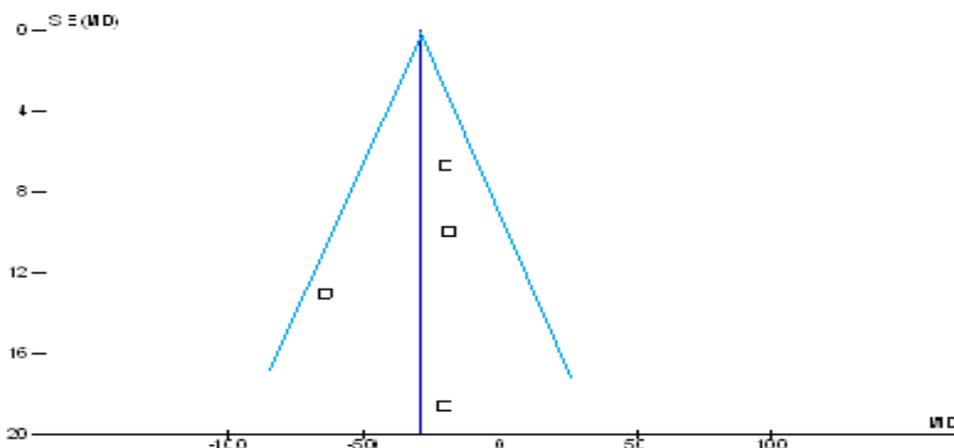


Fig 8- funnel plot assimétrico

**Outcome secundário: tempo total de raio-x**

Os dados relativos ao tempo total de raio-x a que os participantes foram sujeitos durante a ablação estavam disponíveis em 4 estudos. A *Diferença Média* para o tempo de raio-x foi de -10,69 [95% IC (-24,24 ) – (- 2,85)], refletindo que no grupo Carto os participantes foram expostos durante menos tempo (minutos) ao raio-x que nos participantes do grupo do NavX. Embora no grupo do Carto o tempo ao raio-x tenha sido menor que no grupo do NavX o resultado não é estatisticamente significativo, pois o valor de o *p* obtido pelo teste para o efeito geral do resultado é superior a 0,05 (*p* = 0.12).

Relativamente ao teste de heterogeneidade, verifica-se uma grande heterogenia entre estudos ( $I^2 = 90\%$ ,  $df=3$ ,  $p < 0,00001$ ) (Figura 9).

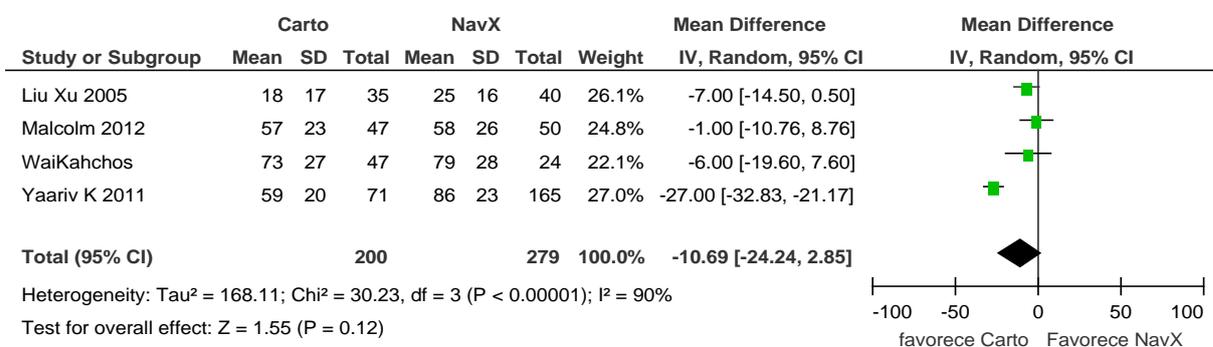


Fig 9- Forest Plot comparando o tempo total de raio-x entre os grupos Carto e NavX

Verifica-se que um estudo foge ao padrão geral, desviando o efeito para o benefício do Carto (Yaariv 2011). Excluindo os dados relativos a esse estudo, o resultado o total do raio-x o é igual a -0.21 [IC = -0.46, 0.05], não sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p=0.11$ ). Verificou-se ausência de heterogenia ( $I^2 = 0\%$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,47$ ).

Ainda para explorar a heterogenia estatística e investigar potencial viés de publicação, foi feito um gráfico do funil (figura 10) com evidência qualitativa de assimetria considerável na distribuição dos efeitos estimados nos vários estudos. Os estudos encontram-se mais na parte superior do gráfico e apenas um estudo se encontra à esquerda da média.

Pode constatar-se que neste *outcome* secundário um artigo (Yaariv,2011) foge ao padrão geral puxando o efeito para benefício do Carto.

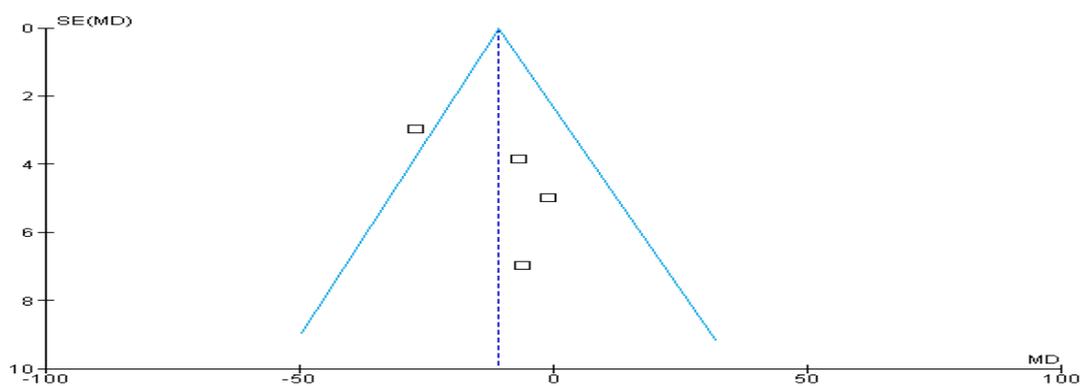


Fig 10. Funnel Plot assimétrico

## IV – Discussão e Conclusões

A fibrilhação auricular é uma doença muito comum e a ablação é dos métodos mais eficazes no seu tratamento. O recurso a sistemas de mapeamento eletroanatômico permite ter uma melhor noção das zonas de ablação permitindo assim uma intervenção mais rápida, mais eficaz e mais segura para os pacientes.

A existência de poucos estudos acerca desta temática suscitou o interesse numa nova pesquisa.

O objetivo desta meta-análise foi a síntese dos estudos científicos realizados a respeito da ablação da FA com recurso a dois sistemas de mapeamento eletroanatômico, o Carto e o NavX, e verificar qual dos sistemas é mais rápido e com menor risco para os pacientes no momento da ablação e verificar o sucesso (sem episódios de FA) nos pacientes aproximadamente meses após da intervenção.

Os resultados da presente meta-análise, demonstram que 6 a 7 meses após a ablação os indivíduos pertencentes ao grupo do Carto tiveram menos recidivas do que os indivíduos do grupo NavX, sugerindo um maior sucesso com o recurso ao Carto que o NavX. Este resultado baseia-se na compilação de 3 estudos, envolvendo 129 doentes no Carto e 114 doentes no NavX. Neste resultado a não houve qualquer heterogenia ( $I^2=0\%$ ) mas no entanto o resultado não foi estatisticamente significativo ( $p=0,35$ ).

O único estudo randomizado incluído nesta meta-análise concluiu que o sucesso após 6 meses da ablação foi superior no grupo do Carto do que no grupo do NavX (51% versus 48%) embora essa diferença não fosse estatisticamente significativa ( $p=0,76$ ) (Malcon, C. 2012). Noutro estudo (Wai Kah Choo, 2011) o sucesso também foi superior no grupo do Carto, embora essa diferença também não fosse significativa ( $p=0,81$ ). Liu Xu no seu estudo concluiu que o sucesso com recurso ao NavX foi superior que com o recurso ao Carto (80% versus 69%, respetivamente).

No nosso estudo, o tempo total de procedimento foi menor no grupo do Carto do que no NavX. Embora tenha havido heterogenia entre os 4 estudos incluídos ( $I^2=70\%$ ) a diferença no tempo de procedimento entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $p= 0,003$ ). Só no estudo de Liu Xu o tempo total de procedimento foi menor no NavX do que no Carto. Para avaliar a existência de “viés de publicação”, utilizou-se um *funnel plot*, gráfico de dispersão que correlaciona o tamanho da amostra com o respetivo

tamanho do efeito. Os grandes e pequenos estudos são representados na parte superior e inferior do gráfico, respetivamente (Rothstein, Sutton, & Borenstein, 2005). Na nossa análise, o gráfico em funil não mostrou a clássica figura de um funil invertido, verificando-se a presença de assimetria. Esse aspeto sugere que estudos com resultados contrários à hipótese testada não tenham sido publicados, sendo este fenómeno designado “viés de publicação”. Outras explicações para a assimetria podem ser falhas metodológicas e diferença das características dos doentes.

Essa heterogenia entre os estudos talvez possa também ser explicada pela utilização de diferentes modelos de Carto e NavX nas intervenções. Modelos diferentes têm características diferentes que podem influenciar o tempo total de procedimento. Outro fator que pode influenciar o tempo total de procedimento é anatomia das veias pulmonares que varia de individuo para individuo.

O tempo total de raio-x durante a ablação também foi menor no grupo do Carto do que no grupo do NavX. Nos 4 estudos incluídos verificou-se heterogenia elevada ( $I^2=89\%$ ) e a diferença no tempo não foi estatisticamente significativa ( $p=0,11$ ). Desses 4 estudos apenas no estudo de Liu Xu o NavX teve menor tempo de raio-x que o Carto. A heterogenia pode ser explicada pela utilização de diferentes modelos de Carto e NavX bem como a anatomia das veias pulmonares.

Justificou-se uma análise de sensibilidade nos últimos dois gráficos pois um estudo (Yaativ 2011) sistematicamente foge ao padrão geral, desviando o efeito para o benefício do Carto, provocando heterogenia nos resultados.

De uma forma geral, os doentes com FA que procederam à ablação com recurso ao Carto apresentaram maiores benefícios quer em termos de intervenção quer a nível clínico. O facto de se ter verificado que o NavX foi menos eficaz que o Carto, não invalida que se utilize este sistema de mapeamento do qual os doentes podem beneficiar, proporcionando-lhes uma melhor qualidade de vida. Sabendo que a utilização de recursos em saúde associada ao tratamento FA está diretamente relacionada com uma qualidade de vida diminuída, é importante ajustar os padrões de tratamento em função de resultados com um verdadeiro impacto na vivência da doença.

As diferenças de resultados podem ser explicadas por desigualdades no desenho de estudo, baixas taxas de inclusão, diferentes estratégias, diferentes modelos de cateter, variações anatómicas das veias pulmonares e erros de interpretação (Malcolm C., 2012).

Este trabalho incluiu artigos com vários desenhos de estudo de forma a diminuir o risco de viés de publicação e a melhorar a sensibilidade.

Uma questão que ficou por responder foi se o tipo de FA (paroxística ou persistente) teve influência nos resultados do tratamento. Embora se tivesse acesso ao número de doentes com cada tipo de FA nos dois grupos de estudo não se sabe quantos indivíduos com cada tipo de FA tiveram recidivas após os 6 meses.

Limitações: Como em qualquer meta-análise, algumas limitações devem ser reconhecidas. Este trabalho é um somatório de resultados individuais e reflete a qualidade dos mesmos. É importante frisar que esta meta-análise incluiu maioritariamente estudos não aleatorizados e controlados, alguns com um tamanho amostral bastante pequeno, pelo que não podemos excluir fatores que podem gerar confusão como uma explicação alternativa para os nossos resultados. Além disso, esta meta-análise foi concretizada a partir dos dados disponíveis na publicação de cada um dos artigos incluídos e não dos dados brutos.

Poderão existir vieses de publicação, compreendendo a dificuldade de acesso a todos os artigos do assunto.

A heterogeneia estatística significativa esteve presente em algumas análises e constituiu uma limitação importante. Foram aplicadas análises de sensibilidade para descobrir as razões da heterogeneidade, ainda que em algumas situações não se tenha conseguido esclarecer as suas causas. Como não puderam ser controladas todas as variáveis dentro de cada um dos estudos, existem certamente fatores que poderão ter causado um enviesamento dos resultados e imprecisão na estimativa, e quando cruzados podem ter dado origem a conclusões que não são na totalidade verdadeiras.

Outras limitações foram as seguintes: o número total de doentes por grupo foi muito diferente, com menor número de indivíduos no NavX, foram excluídos estudos não publicados em inglês ou português.

Por fim, muitas variáveis não eram comuns a vários estudos, o que limitou a possibilidade de serem retiradas mais conclusões. O desfecho “complicações” não foi avaliado, apesar de tal ser pertinente.

Implicações para a prática clínica: Este estudo reforça a premissa de que os sistemas de mapeamento eletroanatômico conferem benefícios aos pacientes com FA durante a ablação, sendo o mais significativo o Carto. Estes resultados resumem o estado atual do conhecimento, contudo, não formam a base para a mudança na prática clínica.

Implicações para a investigação: Existe uma necessidade de consolidar esta evidência, avaliando a o sucesso da ablação da FA com recurso ao Carto, com a realização de mais ensaios clínicos controlados e aleatorizados, com grande número de doentes e *follow-up* prolongado, de forma a produzir conhecimento devidamente fundamentado e uma tomada de decisão definitiva.

Conclusão: Esta meta-análise demonstrou que os doentes com FA apresentam benefícios na ablação com recurso ao sistema de mapeamento eletroantômico Carto, com menor número de recidivas 6 meses após a ablação, menor tempo de procedimento e com menor tempo de exposição à radiação que o NavX. Para confirmar estes resultados, são necessários ensaios clínicos randomizados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrews, M. Nelson, B (2006). 'Atrial Fibrillation', The Mount Sinai Journal of Medicine, Vol 73 n.1

Belluzzi, F., Sernesi, L., Preti, P. (2009). Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin- II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. J Am Coll Cardiol 53:24-29.

Binici, Z., Intzilakis, T., Nielsen OW. (2010). Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. Circulation 121:1904-1911.

Bisleri, G., Manzato, A., Argenziano, M. (2005). Thoracoscopic epicardial pulmonary vein ablation for lone paroxysmal atrial fibrillation. Europace 7:145-148.

Bonhorst, D. Mendes, M. (2010). Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. Revista Port Cardiol, 29(3): 331-350

Bonhorst, D. Mendes, M. (2010). Epidemiologia da fibrilhação auricular. Rev Port Cardiol 2010; 29 (07-08): 1207-1217.

Camm, J A. Kirrchof, P. *et al.*(2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of the Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).

Cappato, R., Calkins, H., Chen, SA., et al ( 2005). Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circulation 111:1100-1105.

Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. (2008). Recomendações sobre a Terapêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular.

Ezekowitz, MD., Netrebko, PI. (2003). Anticoagulation in management of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 18:26-31.

Fauchier, L. MD,PhD, *et al.*(2011) The 2010 European Society of Cardiology Guidelines on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Adv Venus Arterial Thromb, 1(1):12-7.

Faruk,E. Hasan, K. (2013) Atrial Fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry ( AFTER) Study design. *Anadolu Kardiyol Derg*, 13(0)

Friberg, L., Hammar, N., et al. (2010). Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 31: 967-975.

Fuster,V., Rydén. *et al.* (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines ( Writing Committee to Revise th 2001 Guidelines for the management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 48:149-246

Heeringa, J. Van der Kuip,DA., Hofman, A. (2006). Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 27:949-953.

Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557-560.

Hylek, EM., Go, ES., Chang, Y. (2003). Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 349:1019-1026.

Kannel, D., Benjamin, E.J. (2008) Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation, *Medicine Clinic North America*, 92 (1):17-40

King, DE., Dickerson, LM., Sack, JL. (2002). Acute management of atrial fibrillation: Part I. Rate and rhythm control. *Am Fam Physician* 66:249-264.

LIU Xu, WANG Xin- hua. (2005). Electroanatomical Systems to guided circumferential pulmonary veins ablation for atrial fibrillation: initial experience from comparison between the Ensite/ NavX and CARTO System. *Chin Med J* 118(14):1156-1160.

Lloyd-Jones, DM., Wang TJ., Leip, EP. (2004). Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 110:1042-1046.

Malcolm, C. Finlay, Ross J. Hunter. (2012) A randomised comparison Of Cartomerge vs. NavX fusion in the catheter ablation of atrial fibrillation: The CAVERN Trial. *J Interv Card Electrophysiol* 33:161-169.

Manios, EG., Mavrakakis, HE., Kanoupakis, EM. (2003). Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion an recurrances rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 17:31-39.

Medical Advisory Secretariat (2006) Ablation for Atrial Fibrillation. Ontario Health Technology Assessment series, Vol 6 No 7

Medical Advisory Secretariat (2006) Ablation for Atrial Fibrillation. Ontario Health Technology Assessment series, Vol 6 No 8

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. (2006) Atrial Fibrillation: National Clinical guideline for management in Primary and Secondary Care. Royal Colleges of Physicians.

National Institute for Clinical Excellence (2004). Interventional procedures overview of microwave ablation for atrial fibrillation as an associated procedure with other cardiac surgery. National Institute for Clinical Excellence 266

Nattel, S. (2002). New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415:219-226.

Oral, H., Pappone, C., Chugh, A., et al (2006). Circumferential pulmonary vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 354:934-941.

Pappone, C., Oreto, G., Rosanio, S., et al (2001). Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 103:2539-2544.

Pappone, C., Augello, G., Sala, S. (2006). A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: The APAF study. *J Am Coll Cardiol* 48:2340-2347.

Patti, G., Chello, M., Candura, D. (2006). Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 Study. *Circulation* 114:1455-1461.

Peters, NS., Schilling, RJ., et al (2002). Atrial fibrillation: Strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 359(9306):593-603.

Rang, H., Dale, M., Ritter, J (2001). *Farmacologia*, Guanabara-koogan S.A., Rio de Janeiro

Ross, J. Hunter, Ginks, M. Ang, R. (2010). Impact of variant pulmonary vein anatomy and image integration on long-term outcome after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 12, 1691-1697.

Rothstein, H. R., Sutton, A. J., & Borenstein, M. (2005). *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*.

Rubboli, A.MD, FESC (2011). The Risk of Bleeding with Long-Term Oral Anticoagulation. *Adv Venus Arterial Thromb*, 1 (1):3-11

Scanavacca. M., Sosa. E. (2005). Ablação por Cateter da Fibrilação Atrial. Técnicas e Resultados. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 85, Nº 4*.

Schneider, MP., Hua, TA., Bohm, M., et al. (2010). Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55:2299-2307.

Schotten, U., Verheule, S. Goette, A. (2010). A pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation- a translational appraisal. *Physiol Rev*, in press

Shoei, K. Huang, S., Mark, A. Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias.

Stabile, G., Bertaglia, E., Senatore, G., et al (2005). Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: A prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*.

Stabile, G., Turco, P., La Rocca, V., et al (2003). Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation?. *Circulation* 108:657-660.

Wai Kah Choo, Farwell, D., Harris, S. (2011). Experience of atrial fibrillation ablation in a new cardiac centre using three-dimensional mapping and multielectrode duty-cycled radiofrequency ablation. *Archives of Cardiovascular Disease* 104, 396-402.

Wyse, DG., Waldo, AL., DiMarco, JP., et al (2002). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 347:1825-1833.

Yaariv, K., Oosthuizen, R., Zarnett, L. (2011). CARTO-guided vs NavX-guided pulmonary vein antrum isolation and pulmonary vein antrum isolation performed without 3-D mapping: effect of the 3-D mapping system on procedure duration and fluoroscopy time. *J Interv Card electrophysiol* 30:233-240.

**ANEXOS**

---

### ANEXO I – *CHEKLIST* PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

		Sim	Não
<b>Pacientes:</b>	Estuda pacientes com FA paroxística e/ou persistente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Estuda pacientes com idade superior a 18 anos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Todos os participantes foram refratários à medicação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Intervenção:</b>	Ablação da FA com recurso ao Carto e Navx?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Metodologia:</b>	Os critérios de inclusão e exclusão são especificados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	O follow-up 6 – 7 meses após ablação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Eventos:</b>	Inclui algum dos seguintes eventos: Sucesso após 7 meses da intervenção, tempo total de procedimento e tempo total de raio-x.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Resultados:</b>	Compara os indivíduos do grupo do Carto com os do NavX?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Desenho:</b>	É um ensaio clínico controlado aleatorizado ou estudo observacional de coorte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

**Nota: Incluir os artigos que obtenham resposta “sim” a todas as questões.**