

TERAPIA ANTICOAGULANTE NA ABLAÇÃO E CARDIOVERSÃO ELÉTRICA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

ANTICOAGULANT THERAPY IN ABLATION AND ELECTRIC CARDIOVERSION OF ATRIAL FIBRILLATION

RESUMO

Francisco Darrieux¹
Tan Chen Wu¹

1. Unidade de Arritmias Cardíacas do
InCor – HCFMUSP

Correspondência:
Avenida Dr. Eneas de Carvalho, 44 -
Cerqueira Cesar, São Paulo, SP, Brasil.
CEP 04011060
e-mail: francisco.darrieux@incor.usp.br

Recebido em 22/05/2017,
Aceito em 08/08/2017

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica. Durante o tratamento da FA, os pacientes podem ser submetidos a atendimentos eletivos ou de emergência para a reversão do ritmo, incluindo a cardioversão química ou elétrica, bem como o tratamento intervencionista de ablação por cateter, visando a melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Em todas as modalidades do tratamento, a terapia anticoagulante oral (ACO) é um dos pilares do tratamento da FA, indispensável para a prevenção de eventos tromboembólicos. A incorporação dos chamados “anticoagulantes de ação direta” (DOAC) no arsenal do tratamento representou um novo paradigma, com estudos randomizados controlados e as evidências de mundo real demonstrando resultados de eficácia e segurança comparáveis com relação à varfarina, com a vantagem de menor interação medicamentosa e alimentar e menor risco de hemorragias catastróficas. O uso de DOAC para o manejo de pacientes que serão submetidos ao procedimento de ablação por cateter para o tratamento intervencionista da FA ou cardioversão elétrica/química é hoje uma realidade cada vez mais presente e tem respaldo dos estudos randomizados controlados e das experiências em vários centros hospitalares mundiais, com esquema e programação mais simples e melhor comodidade no manejo da anticoagulação.

Descritores: Fibrilação Atrial; Arritmia Cardíaca; Cardioversão elétrica.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent sustained arrhythmia in clinical practice. During the course of AF, patients may be submitted to elective or emergency approaches for rhythm reversal, including pharmacological or electrical cardioversion, as well interventional treatment with catheter ablation, to improve the symptoms and quality of life. In all treatment modalities, it is important to emphasize that oral anticoagulant therapy (OAC) is one of the pillars of AF treatment, and is indispensable for preventing thromboembolic events. The incorporation of so-called “direct oral anticoagulants” (DOACs) into the arsenal of treatment represented a new paradigm, with randomized controlled trials and real-world clinical evidence demonstrating comparable efficacy and safety to warfarin, with the advantage of less drug and food interaction and less risk of catastrophic bleeding. The use of DOACs for the management of patients undergoing catheter ablation for interventional AF treatment or electrical/pharmacological cardioversion is increasingly used and supported by randomized controlled trials and experiences in several worldwide hospital centers, with a simpler regimen and programming and easier management of anticoagulation.

Descriptors: Atrial fibrillation; Arrhythmias, cardiac; Electric countershock.

INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica, que possui o perfil mais dinâmico, incluindo aspectos fisiopatológicos e etiológicos complexos, que estão também interligados às questões epidemiológicas, como o envelhecimento da população mundial, o aumento de comorbidades (Ex.: hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, obesidade e doença arterial coronária),

perfis genéticos e alguns padrões de exercício físico de alta intensidade. Durante o tratamento da FA, os pacientes podem apresentar formas mais paroxísticas e recorrentes, culminando em atendimentos eletivos ou de emergência para a reversão do ritmo, com cardioversão química ou elétrica. Em virtude dos sintomas decorrentes da FA podem ser mal tolerados por alguns, bem como pelo fato dos fármacos antiarrítmicos não possuírem eficácia em todos

os casos, muitos pacientes são encaminhados para o tratamento intervencionista de ablação por cateter, visando à melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Em todas as modalidades do tratamento, é importante salientar que a terapia anticoagulante oral (ACO) é um dos pilares do tratamento da FA, indispensável para os pacientes com fatores de risco para acidente vascular cerebral (AVC) e fenômeno tromboembólico, o que na prática resulta na manutenção da estratégia de ACO em todos os pacientes com escore de CHA₂DS₂VASc ≥ 2 para os homens e ≥ 3 para as mulheres, segundo as principais diretrizes e documentos mundiais de consenso em FA.¹⁻³

A incorporação dos chamados “anticoagulantes de ação direta” (DOACs) no cenário do tratamento anticoagulante oral nos pacientes com FA representou um novo paradigma, uma vez que só contávamos com os tradicionais antagonistas da vitamina K (AVK) há mais de 50 anos. Os estudos randomizados controlados⁴⁻⁷ e as evidências de mundo real⁸⁻¹⁰ demonstraram os resultados de eficácia e segurança em relação ao comparador varfarina, com a vantagem da comodidade de menor interação medicamentosa e alimentar, menor risco de hemorragias catastróficas (ex.: menos hemorragias intracranianas), possibilidade de se evitar a ponte com heparina de baixo peso molecular (HBPM), efeito previsível, com cinética rápida de início de ação e perda rápida dos seus efeitos em caso de necessidade de suspensão. Entretanto, barreiras como acessibilidade pública, custos e falta de estudos favoráveis em portadores de próteses metálicas e de estenoses mitral moderada a severa, ainda impedem o uso dos DOACs em maior escala.

Neste capítulo iremos abordar o atual manejo dos DOACs no período periablação e na cardioversão elétrica/química da FA.

USO DE DOACs NA ABLAÇÃO DA FA

No período que compreende o preparo do paciente para a realização da ablação com cateter da FA, é fundamental o conhecimento do médico clínico, e também do paciente, que a anticoagulação oral será necessária nos períodos pré e pós-intervenção por cateter, independente do risco calculado pelo escore de CHA₂DS₂VASc. Afinal, trata-se de procedimento invasivo, com acesso vascular, abordagem e manipulação em estrutura arterial (o átrio esquerdo), que é submetida a aplicações de lesões que envolvem o endotélio vascular, o qual fica “exposto” ao risco de trombos e coágulos. Este princípio de entendimento é fundamental, a ponto de nas atuais diretrizes ficar claro que a ablação por cateter da FA só pode ser indicada em pacientes que possam fazer uso de ACO.¹⁻³ Outro aspecto a ser mencionado refere-se ao tipo de energia a ser aplicada para serem criadas as lesões, que envolvem radiofrequência, crioablação e técnicas com laser. Independente da técnica utilizada, que quase sempre envolve o isolamento elétrico das veias pulmonares como ponto crítico, a anticoagulação está sempre indicada.

No período da ablação *per se*, todos os pacientes são heparinizados (heparina não fracionada), procurando-se manter um tempo de coagulação ativado (TCA) acima de 300 segundos. Entretanto, nos períodos pré e pós-ablação, podem existir pequenas diferenças de conduta no

manejo do ACO, dependendo das rotinas institucionais e da experiência dos hospitais, em especial com a recente incorporação dos DOACs. Assim, dois pontos são fundamentais na rotina de anticoagulação no período da ablação da FA: a segurança e a eficácia. A segurança refere-se à redução de eventos hemorrágicos e a eficácia refere-se à proteção para evitar risco de fenômenos embólicos, como AVC e tromboembolismo sistêmico. É nesse contexto que são instituídos os protocolos de redução de risco de complicações com os ACO durante a ablação de FA.

O uso de DOACs na ablação de FA é uma incorporação recente ao tratamento anticoagulante, que tradicionalmente utilizava os AVK, de modo ininterrupto (na maioria das vezes com RNI terapêutico – entre 2,0 e 3,0) ou com “ponte” com HBPM. O uso de DOACs no período da ablação carecia de estudos prospectivos para que houvesse robustez científica para o seu uso rotineiro nesta situação. Entretanto, novas publicações dos estudos nesta área culminaram com a aprovação do uso dos DOACs no mais recente documento de consenso de ablação de FA, redigido em conjunto pelas Sociedades Europeia, Americana, Asiática e Latino-Americana de Arritmias Cardíacas.¹¹

Os estudos mais recentes têm demonstrado que a anticoagulação ininterrupta pode ser mais segura e mais efetiva.¹²⁻¹³ A incidência de sangramento maior e de eventos tromboembólicos após ablação com cateter de FA nos pacientes que foram alocados para o grupo de AVK ininterrupta foi tão baixa quanto 0,38% e 0,25%, respectivamente. As atuais diretrizes de FA recomendam com forte consideração a anticoagulação oral em pacientes submetidos à ablação com cateter de FA.

Os estudos prospectivos publicados mais recentes com DOACs na ablação de FA são o VENTURE-AF,¹⁴ com a rivaroxabana, e o RE-CIRCUIT,¹⁵ com a dabigatrana.

O estudo VENTURE-AF¹⁴ incluiu 248 pacientes que foram randomizados para receber rivaroxabana (dose de 20 mg, preferencialmente no período do início da noite, com alimentação) ou AVK contínuo, com alvo de RNI entre 2,0-3,0 pelo menos três semanas antes da ablação. Na estratégia precoce, poderiam estar usando rivaroxabana um a sete dias antes do procedimento, quando era realizado o ecocardiograma transesofágico ou intracardiaco, para excluir trombos. Durante a ablação, os pacientes recebiam heparina não fracionada intravenoso para atingir um TCA de 300 a 400 segundos. Após a ablação, a dose seguinte da rivaroxabana era administrada pelo menos seis horas após critério de estabilidade da hemostasia. Já a dose seguinte do AVK era administrada de acordo com o uso habitual. No período de alta o ACO era prescrito por no mínimo mais 30 dias após a ablação e a decisão de manutenção era determinada pelo médico do paciente. A média de idade dos pacientes foi de 59,5 $\pm$ 10 anos, 71% do sexo masculino, 74% com FA paroxística e com escore médio de CHA₂DS₂VASc de 1,6. Este último dado é importante, pois pode justificar o uso mais “liberal” de estratégia precoce de anticoagulação, bem como sua suspensão a posteriori. A dose média de heparina para manter o TCA adequado foi maior no grupo rivaroxabana do que no grupo AVK (13.871 unidades x 10.964 unidades; p=0,001) e o TCA médio foi menor no grupo rivaroxabana (302 seg. x 332 seg.; p=0,001).

O desfecho primário (sangramento maior após ablação) foi baixo, de 0,4% (1 sangramento maior) e ocorreu no grupo AVK. Os desfechos secundários (composto de AVC, embolia sistêmica, infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte vascular; ou outros eventos relacionados ao procedimento) também ocorreram somente no grupo AVK e em baixa taxa (0,8%; 1 AVC isquêmico e 1 morte vascular). O número de quaisquer eventos adjudicados (26x25), quaisquer eventos de sangramento (21x18) e quaisquer outros eventos atribuídos ao procedimento (5x5) foram similares em ambos os grupos. A conclusão deste estudo foi que nos pacientes com FA submetidos à ablação com cateter, o uso ininterrupto de rivaroxabana foi seguro e a taxa de eventos foi similar a dos pacientes do grupo AVK ininterrupta.

Mais recentemente, foi publicado o maior estudo prospectivo atual com DOACs no contexto da ablação, o RE-CIRCUIT,¹⁵ que incluiu 704 pacientes consecutivos em 104 centros médicos mundiais, alocados de modo duplo cego, dos quais 635 pacientes foram submetidos à ablação com cateter de FA paroxística ou persistente e randomizados para receberem de modo ininterrupto dabigatrana 150 mg (duas vezes ao dia) *versus* varfarina (com alvo de RNI entre 2,0 a 3,0). A ablação era feita após quatro a oito semanas de anticoagulação ininterrupta, a qual era também mantida por pelo menos oito semanas após a ablação. Neste estudo todos os pacientes eram submetidos ao ecocardiograma transesofágico para excluir a presença de trombos. A dose matinal da dabigatrana era administrada no dia da ablação no horário habitual do paciente. A heparina não fracionada era administrada após a colocação dos acessos femorais, antes e imediatamente após a punção transeptal. A administração da dabigatrana era continuada na mesma noite do procedimento, no horário programado, com um tempo mínimo de três horas após a remoção da bainha femoral e alcance da hemostasia.

As características de base eram bem balanceadas entre os grupos, com idade média de $59,2 \pm 10$ anos, sendo o escore médio de CHA₂DS₂-VASc de 2,0 no grupo dabigatrana e 2,2 no grupo varfarina e em torno de 68% dos pacientes com FA paroxística. A incidência de sangramentos maiores durante e após a ablação (desfecho primário) foi menor no grupo dabigatrana do que no grupo varfarina (5 pacientes [1,6%] *versus* 22 pacientes [6,9%], respectivamente; $p < 0,001$). O uso ininterrupto de dabigatrana esteve associado a menos tamponamentos pericárdicos com necessidade de drenagem (6 no grupo varfarina e 1 no grupo dabigatrana). Ambos os grupos tiveram taxas similares de sangramentos menores. Um evento tromboembólico ocorreu no grupo varfarina. Não houve eventos fatais. De nota, na ocasião do estudo estava disponibilizado o agente reversor específico da dabigatrana, o idarucizumab, o que não foi necessário em nenhum caso. As conclusões deste estudo foram que em pacientes submetidos à ablação por cateter para tratamento da FA, a anticoagulação com dabigatrana ininterrupta esteve associada a menores complicações hemorrágicas do que a varfarina ininterrupta.

Por conta destes dois importantes estudos prospectivos, o mais recente documento de consenso recomenda a dabigatrana ininterrupta para a ablação de FA como classe de recomendação 1A e a rivaroxabana como classe de recomendação 1B.¹¹ Para os demais DOACs fica a questão

em aberto, porém acredita-se que por efeito de classe e por estudos menores e em andamento, o seu uso esteja respaldado. Também é aceita a estratégia mais liberal de suspender uma dose antes do procedimento (classe 2A). Existem vários estudos paralelos publicados demonstrando a experiência com o uso de DOACs na ablação de FA, incluindo também a apixabana e a edoxabana, que também possuem, de um modo geral, resultados favoráveis de eficácia e segurança, com evidências em registros de centros médicos com experiência na área de ablação com cateter.¹⁶⁻¹⁹ Estudo de Providência et al.¹⁶ demonstrou que tanto o uso de dabigatrana (176 pacientes) quanto o uso de rivaroxabana (186 pacientes) ininterruptos foram similares nos desfechos de segurança e eficácia. Também estudos de meta-análise com dabigatrana e rivaroxabana reforçam a segurança do uso destes DOACs na ablação de FA. O estudo de Di Biasi et al.,¹⁹ com 200 pacientes sob uso de apixabana ininterrupta, comparados ao grupo varfarina (200 pacientes), também demonstrou que não houve diferença entre os grupos nos desfechos de eficácia e segurança, cujas complicações também foram muito pouco frequentes.

Assim, até o momento, a maior experiência e número de publicações de impacto científico com respaldo para o uso de DOACs na ablação da FA têm sido demonstrados com a dabigatrana e a rivaroxabana. Estudos prospectivos e randomizados com apixabana e edoxabana irão enriquecer o “arsenal” de opções para o melhor cuidado dos pacientes submetidos à ablação de FA.

USO DE DOACS NA CARDIOVERSÃO DA FA

Os fenômenos tromboembólicos relacionados à reversão do ritmo de FA para ritmo sinusal são descritos desde a década de 1950. Já na época, vários estudos evidenciaram a necessidade de terapia de anticoagulação associada à cardioversão química (CVQ) ou elétrica (CVE) para prevenção de eventos tromboembólicos. Em estudo controle realizado em 1969 Bjerkelund e Orning na Noruega, observaram diferença significativa na incidência de eventos tromboembólicos entre pacientes com (0,8%) e sem (5,3%) terapia de anticoagulação profilática que foram submetidos à CVE. Naqueles que já tinham tido eventos tromboembólicos prévios, a anticoagulação foi eficaz em prevenir novos episódios - 0/55 quando comparado a 3/11 pacientes sem anticoagulação. Os eventos ocorreram entre seis horas e seis dias após a reversão para ritmo sinusal. Os autores concluíram que a anticoagulação prévia à CVE é necessária principalmente em pacientes com eventos tromboembólicos prévios, mas também para todos os pacientes que serão submetidos à cardioversão da FA.²⁰

Baseados neste e outros relatos,^{21,22} foram instituídas recomendações de anticoagulação previamente à cardioversão da FA para permitir a aderência e endotelização de trombos pré-existent e após cardioversão, até a recuperação da contratilidade atrial.²³

O *flutter* atrial já foi considerado de baixo risco para eventos tromboembólico. Porém, a anticoagulação profilática passou a ser obrigatória para os pacientes submetidos à cardioversão por *flutter* atrial após trabalhos que demonstraram risco comparável ao ritmo de FA. Na década de 90, Seidl et al.²⁴ avaliaram 191 pacientes com *flutter* atrial

submetidos à CVE, CVQ, ablação por cateter e reversão por estimulação elétrica (*overdrive*), sendo observados eventos tromboembólicos em 7% dos casos, em 26±18 meses de seguimento. Os fatores de risco para eventos tromboembólicos foram presença de doença cardíaca estrutural, disfunção ventricular esquerda, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Naqueles pacientes que realizaram ecocardiograma transesofágico, em um total de 44 pacientes, dois pacientes (5%) tinham trombo no átrio e em sete pacientes (16%) foram observadas evidências de contraste espontâneo. Outros estudos relatam a presença de trombos em 16%.²⁵⁻²⁸

Em outro estudo retrospectivo avaliando o risco de embolia em 100 pacientes com *flutter* atrial submetidos à CVE, Lanzarotti e Olshansky²⁹ relataram a incidência de embolia de 6%. Portanto, os portadores de *flutter* atrial devem seguir as mesmas recomendações na profilaxia do evento tromboembólico da mesma forma que os pacientes com FA.

Portanto, o risco de eventos tromboembólicos relacionados à cardioversão é bem reconhecido, com taxas de eventos isquêmicos entre 5 e 7% em pacientes não anticoagulados e aumento no risco em comparação a outros períodos da FA. Os consensos vigentes recomendam a anticoagulação efetiva por três semanas antes da cardioversão eletiva, tanto elétrica ou química, e pelo menos quatro semanas após naqueles pacientes com episódios de FA com duração > 48 horas ou de duração desconhecida/incerta. Da mesma forma em que os escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VAS_c são utilizados para avaliar risco de eventos tromboembólicos em pacientes com FA paroxística, persistente ou permanente, os mesmos são aplicados atualmente em pacientes que serão submetidos a cardioversão química ou elétrica. Naqueles pacientes com escore de CHA₂DS₂-VAS_c maior ou igual a 2, a terapia com anticoagulante deve ser mantida após reversão, mesmo em casos de FA aguda ou com duração ≤48 horas, em que a anticoagulação prévia ou ecocardiograma transesofágico não são obrigatórias para a realização do procedimento.³⁰

O aumento progressivo do uso de DOAC na prevenção de eventos tromboembólicos na FA não valvar permitiu a análise dos resultados nos estudos da fase III e do mundo real também na cardioversão. O início de ação rápida e preditiva dos DOACs traz muitas facilidades em relação aos AVK que apresentam janela terapêutica estreita e ação lenta, levando a flutuações do nível sérico, que implica na necessidade de monitoramento restrito, crucial no período peri-cardioversão. Muitas vezes, a demora em atingir nível terapêutico que frequentemente observamos com os AVK, pode retardar o procedimento. Assim, a disponibilidade de fármaco que atinge o alvo terapêutico mais rápido e com maior estabilidade nestas ocasiões, certamente constitui uma vantagem no tempo e na segurança.

Renda e colaboradores, em revisão sistemática e meta-análise dos estudos clínicos comparativos da eficácia e segurança entre os DOACs e os AVK em pacientes com FA não valvar submetidos à cardioversão, tanto eletiva (precoce ou tardia) como emergencial, concluíram que a incidência de eventos tromboembólicos e de sangramento maior dos DOACs foram baixas e comparáveis às observadas em terapia com varfarina com dose ajustada, bem como que todos os DOACs atualmente disponíveis constituem uma alternativa consistente, eficaz e segura, aos AVK na cardioversão. Nesta análise, incluíram na avaliação as análises *post hoc* de estudos randomizados fase 3 RE-LY com dabigatrana, ROCKET AF com rivaroxabana, ARISTOTLE com apixabana e ENGAGE AF – TIMI 48 com edoxabana, além do estudo randomizado e prospectivo fase 4 X-VerT com rivaroxabana (Tabela 1). Foram avaliados 3.949 pacientes com 4.900 cardioversões realizadas no total. Comparado aos AVK, a terapia com DOACs foi associada a riscos semelhantes de AVC/embolia sistêmica (RR 0,84; 95% CI, 0,34-2,04) e sangramento maior (RR 1,12; 95% CI 0,52-2,42) em até 42 dias de seguimento.³¹

Recentemente publicado, o estudo ENSURE-AF com edoxabana (n=1095) comparada à enoxaparina/varfarina (n=1104) em pacientes com FA não valvar submetidos à cardioversão elétrica, demonstrou baixas taxas de eventos

Tabela 1. Características principais dos estudos clínicos incluídos na meta análise comparativa da eficácia e segurança entre os DOACs e os AVK em pacientes com FA não valvar submetidos à cardioversão.

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48	X-VerT
Ano de publicação	2009	2011	2011	2013	2014
N total de pacientes no estudo	18.113	14.264	18.201	21.105	1504
DOAC estudado	Dabigatrana 110mg 2x/d ou 150mg 2x/d ou varfarina	Rivaroxabana 20mg/d ou 15mg/d se ClCr 30-49 ml/min, ou varfarina	Apixabana 5mg 2x/d ou 2,5mg 2x/d se tiver 2 critérios positivos (idade ≥80 anos; creatinina > 1,5mg/dl; peso < 60 kg) ou varfarina	Edoxabanaa 60mg/d ou 30mg/d se peso <60 kg ou Cl Cr 30-50ml/min ou varfarina	Rivaroxabana 20mg/d ou 15mg/d se ClCr 30-49 ml/min, ou varfarina
CHADS ₂ (médio)	2,1	3.5	2.1	2.8	1.4
TTR médio (%)	67	58	66	68	Não aplicado
Pacientes submetidos à cardioversão	1270	270	540	365	1504
Nº total de cardioversões	1983	375	743	632	1167
CHADS ₂ dos pacientes submetidos a cardioversão	<3	3 (mediana)	1.8 apixabana 1.9 varfarina (médio)	≤3 (88% dos pacientes)	1.4 (médio)
Eco Transesofágico pré cardioversão	415	Não aplicado	171	Não aplicado	628

tromboembólicos e de sangramento clinicamente relevante não maior em ambos os grupos num seguimento de 30 dias. O escore CHA₂DS₂-VASc médio foi 2,6, com TTR da varfarina em 70,8%. O *endpoint* primário na eficácia, composto por acidente vascular cerebral, embolia sistêmica infarto do miocárdio e morte, ocorreu em cinco pacientes (<1%) no grupo edoxabana e 11 pacientes (1%) no grupo enoxaparina/varfarina (*odds ratio* 0,46, 95% CI 0,12—1,43). O *endpoint* primário em segurança, composto por sangramento maior ou sangramento clinicamente relevante não maior ocorreu em 16/1067 pacientes (1%) em uso de edoxabana e 11/1082 pacientes (1%) em uso de enoxaparina/edoxabana (*odds ratio* 1,48, 95% IC 0,64-3,55).³²

Outro estudo randomizado de fase 4, o EMANATE com apixabana, com número estimado de 1500 pacientes ainda em fase de coleta de dados, poderá trazer evidências e respostas adicionais ao uso de DOACs na cardioversão.

Em estudo de mundo real, Coleman e colaboradores analisaram a eficácia e a segurança dos DOACs comparados à varfarina em cardioversões realizadas no registro da Cleveland Clinic, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013. O registro demonstrou resultados semelhantes entre DOACs e AVK, com baixas taxas de eventos tromboembólicos (varfarina: 0,97% vs DOACs: 1,62%, $p=0,162$) e sangramentos (varfarina: 1,02% vs DOACs: 0,5%, $p=0,247$) em 5.320 cardioversões, na qual 719 (15,5%) pacientes estavam em uso de dabigatрана, 159 (3,4%) em uso de rivaroxabana e 48 (1,0%) em uso de apixabana.³³ Observaram também a tendência no aumento progressivo no uso dos DOACs ao longo dos anos na instituição. Outro estudo foi publicado por Shibata et al. com 406 pacientes submetidos à cardioversão elétrica, sendo 149 com DOACs (dabigatрана 76, rivaroxabana 39 e apixabana 34) e 247 com AVK. Estes autores também não observaram diferença na ocorrência de eventos tromboembólicos. Neste registro, não houve ocorrência de sangramento maior ou morte em ambos os grupos.³⁴

A rapidez em atingir e manter o nível terapêutico dos DOACs, reduzindo o tempo de preparo para cardioversão e com conseqüente redução de custos, foram dados demonstrados no estudo prospectivo realizado por Sharif et al., em um centro terciário de referência na Irlanda, com 187 cardioversões elétricas realizadas, sendo 119 com varfarina e 68 com DOACs. A cardioversão foi adiada em 26% dos pacientes ($n=31$) em uso de varfarina e 4,4% ($n=3$) em uso de DOACs. O tempo médio entre o adiamento e cardioversão foi 144,43 e 109,32 dias com varfarina e DOACs respectivamente ($p=0,023$), com custo estimado por adiamento de €1.160 por procedimento.³⁵ Os mesmos achados foram também relatados em outro registro por Benamer e colaboradores, com 107 pacientes, na qual 44 pacientes estavam em uso de dabigatрана, 42 com varfarina e 11 pacientes em uso de outros DOACs. O tempo médio para cardioversão foi de 51 dias para os pacientes em uso de dabigatрана e 82 dias para aqueles em uso de varfarina

($p=0,001$) ($p=0,001$). A proporção de cancelamento e reagendamento da cardioversão foram de 21,4% com varfarina e de 5,5% com dabigatрана³⁶.

Um ponto crucial e obrigatório a ser sempre checado durante o preparo e antes da cardioversão em pacientes em uso de DOACs é a aderência ao uso de medicamento. A sua meia vida mais curta em relação à varfarina, um ponto de vantagem quando se considera para eventos hemorrágicos, pode ser catastrófica para cardioversão com a formação de trombos em casos de lapsos nas tomadas por queda do nível sérico, fora do terapêutico durante o tratamento. Portanto, o reforço aos pacientes sobre a necessidade de boa aderência é fundamental no preparo para cardioversão em uso de DOACs e, se houver dúvidas sobre a aderência, é preferível a realização de ecocardiograma transesofágico pré-procedimento para pesquisa de trombos, sempre que for possível.

Baseada nas evidências existentes, a Sociedade Americana de Cardiologia e a Sociedade Europeia de Cardiologia (2014 AHA/ACC/HRS) recomendam a administração de heparina não fracionada intravenosa ou heparina de baixo peso molecular ou inibidor de fator Xa ou inibidor direto de trombina antes ou logo após a cardioversão, seguido de anticoagulação em longo prazo naqueles pacientes com FA ou flutter atrial com duração <48 horas e alto risco para eventos TE (classe I, nível de evidência C); naqueles pacientes com FA ou flutter atrial com duração >48 horas ou desconhecida, a anticoagulação com dabigatрана, rivaroxabana ou apixabana é indicada por pelo menos três semanas antes e quatro semanas após a cardioversão (classe IIa, nível de evidência C).² A II Diretrizes Brasileiras da Fibrilação Atrial publicada em 2016 recomenda como Classe I, nível de evidência B a realização da cardioversão elétrica após anticoagulação, por no mínimo três semanas com varfarina ou rivaroxabana, sendo mantida por pelo menos quatro semanas; e IIa, nível de evidência B a cardioversão elétrica após anticoagulação, por, no mínimo, três semanas de anticoagulação com dabigatрана ou apixabana e mantida por pelo menos quatro semanas.³

Em conclusão, o uso de DOACs para o manejo de pacientes que vão se submeter ao procedimento de ablação por cateter para o tratamento intervencionista da FA ou cardioversão elétrica/química é hoje uma realidade cada vez mais presente e com respaldo pelos estudos randomizados controlados e de experiências em vários centros hospitalares mundiais, com demonstrações de níveis de eficácia e segurança aceitáveis e similares quando comparado a varfarina, porém, com esquema e programação mais simples e melhor comodidade no manejo da ACO.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: FD e TCW contribuíram individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito, revisão e atualização dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: na update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
3. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 Suppl 2):1-22.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, RELY Steering Committee and Investigators, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, ROCKET AF Investigators, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, ARISTOTLE Committees and Investigators, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
8. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GY. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(4):970-6. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016275.
9. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):126-34.
10. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Xantus Investigators, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53.
11. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. TEMPORARY REMOVAL: 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017; pii: S1547-5271(17)30590-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012. [Epub ahead of print]
12. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(25):2638-44.
13. Page SP, Siddiqui MS, Finlay M, Hunter RJ, Abrams DJ, Dhinoja M, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(3):265-70.
14. Capatto R, Marchlinski F, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1805-11.
15. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1627-36.
16. Providência R, Marjón E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2014; 16(8):1137-44.
17. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace*. 2013;15(10):1407-11.
18. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, Habibi M, Khurram IM, Spragg DD, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2015;49(3):278-84.
19. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1162-8.
20. Bjerkelund CJ, Orning OM. The Efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1969;23(2):208-16.
21. Wainberg DM, Mancini GB. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1989;63(11):745-6.
22. DiMarco JP. Further evidence in support of anticoagulant therapy before elective cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(4):856-7.
23. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(2):307-16.
24. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senges J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1998;82(5):580-3.
25. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter: a prospective study using transeophageal echocardiography. *Circulation*. 1997;95(4):962-6.
26. Bikkina M, Alpert MA, Mulekar M, Shakoor A, Massey CV, Covin FA. Prevalence of intraatrial thrombus in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1995;76(3):186-9.
27. Santiago D, Warshofsky M, Li-Mandri G, Di-Tullio M, Coromilas J, Reiffel J, et al. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(1):159-64.
28. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Evaluation of transesophageal echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation and flutter in nonanticoagulated patients. *Am Heart J*. 1993;126(2):375-81.
29. Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolic risk of chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1506-11.
30. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
31. Renda G, Zimarino M, Ricci F, Piccini JP, Ezekowitz MD, Patel MR, et al. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants After Cardioversion for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2016;129(10):1117-23.
32. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995-2003. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31474-X. Erratum in [Lancet. 2016].
33. Coleman CM, Khalaf S, Mould S, Wazni O, Kanj M, Saliba W, et al. Novel oral anticoagulants for DC cardioversion procedure: utilization and clinical outcomes compared with warfarin. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(6):731-7.
34. Shibata N, Morishima I, Okumo K, Morita Y, Takagi K, Yoshida R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin for cardioversion of atrial fibrillation in clinical practice: a single-center experience. *J Arrhythmia*. 2017;33(1):7-11.
35. Sharif Z, Srinivas B, Tiedt I, Ryan N, Awadalla M, Sullivan V, et al. Evaluating cardioversion outcomes for atrial fibrillation on novel oral anticoagulants versus warfarin: experience at a tertiary referral centre. *Ir J Med Sci*. 2017. doi: 10.1007/s11845-017-1582-3. [Epub ahead of print]
36. Benamer S, Lusty D, Everington T. Dabigatran versus Warfarin for direct current cardioversion in atrial fibrillation. *Cardiol Ther*. 2016; 5(2):215-21.