Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS QUE MUDARAM A PRÁTICA CLÍNICA RECENTE: ARRITMIAS

CRITICAL ANALYSIS OF STUDIES THAT HAVE CHANGED RECENT CLINICAL PRACTICE: ARRHYTHMIAS

Rodrigo Kulchetscki[1]
Felipe Kalil[1]
Francisco Darrieux[1]

1. Unidade de Arritmias Cardíacas – InCor HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Francisco Darrieux
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 - Cerqueira César, São Paulo, SP, 05403-900. frdarrieux@gmail.com

Recebido em 04/06/2019,
Aceito em 11/07/2019

RESUMO

Os maiores avanços no tratamento das arritmias cardíacas, que geraram propostas de mudança e/ou incorporação de novas tecnologias de tratamento medicamentoso ou intervencionista, referem-se à fibrilação atrial, arritmia sustentada mais frequente na prática clínica, razão pela qual demos maior ênfase a essa análise. Os últimos estudos que têm proporcionado revisões, atualizações e perspectivas das principais diretrizes mundiais são os que envolvem as comparações dos esquemas de combinações de anticoagulação e antiagregação plaquetária em pacientes com fibrilação atrial no contexto da doença arterial coronariana com intervenção planejada ou imediata, bem como os que envolvem a estratégia de ablação por cateteres com opção no início do tratamento da fibrilação atrial nos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Descritores: Arritmias Cardíacas; Fibrilação Atrial; Anticoagulantes; Ablação por Cateter.

ABSTRACT

The greatest advances in the treatment of cardiac arrhythmias, which have led to proposals of change and/or the incorporation of new drug or intervention treatment technologies, relate to atrial fibrillation, the most common sustained arrhythmia in medical practice, which is why we have placed more emphasis on it in this analysis. The latest studies to have revised, updated, and offered new perspectives on the principal global guidelines are those that involve comparisons of regimens that combine anticoagulation and antiaggregation of platelets in patients with atrial fibrillation within the context of coronary artery disease with planned or immediate intervention, as well of those that involve a catheter ablation strategy as an option at the beginning of treatment for atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Keywords: *Arrhythmias, Cardiac; Atrial Fibrillation; Anticoagulants; Catheter Ablation.*

INTRODUÇÃO

No que diz respeito ao tema "Arritmias", a exemplo de muitas outras áreas da Cardiologia, diversos estudos randomizados e controlados foram publicados para responderem às questões mais controversas, seja na intervenção clínica, seja na intervenção por cateteres e dispositivos implantáveis. Neste capítulo, pela maior abrangência e importância, optamos por contribuir na análise crítica dos estudos relacionados ao uso de novos anticoagulantes orais no contexto de pacientes com fibrilação atrial (FA) e intervenção em doença arterial coronariana (DAC), bem como na ablação da FA em pacientes como primeira opção ou quando estes já se encontram em estágio de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr).

I) Estudos mais recentes no contexto de FA e DAC

Até 10% dos pacientes com FA irão necessitar de angioplastia coronariana em algum momento de suas vidas. Sabemos que, após o implante de um *stent* coronariano ou de uma síndrome coronariana aguda (SCA), durante um certo período de tempo, existe a necessidade de uso de Dupla Antiagregação Plaquetária (DAPT), normalmente com AAS e outro agente inibidor de PYP12 (seja clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor). Enquanto a antiagregação plaquetária protege contra fenômenos trombóticos, como trombose aguda de *stent* e novos eventos isquêmicos coronarianos, a sua eficácia contra o acidente vascular cerebral (AVC) de origem embólica é menor. A observação inversa vale no que se refere à anticoagulação oral.

Até pouco tempo, e ainda como recomendação de diretrizes nacionais[1] e internacionais[2], a única estratégia combinada de antiagregação mais anticoagulação recomendada era a tripla terapia - incluindo sempre a varfarina e excluindo os novos anticoagulantes orais (NOACs) -, com duração variável de 1-6 meses, a depender do tipo de procedimento realizado e do risco trombótico *versus* risco de sangramento do paciente.

 http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20192903255-60

Estudos anteriores já exploravam a hipótese da viabilidade de um curso menos agressivo de terapia antiagregante/anticoagulante, como o ISAR-TRIPLE[3] e o WOEST[4], porém estes eram estudos cuja extrapolação dos resultados esbarrava em problemas metodológicos e de tamanho amostral. Três estudos recentes e suas respectivas meta-análises[5-8], no entanto, contribuíram para a mudança nas recomendações terapêuticas sobre assunto, especialmente quando se analisa a segurança de diversas combinações terapêuticas nesse cenário.

O primeiro deles, o PIONEER AF-PCI[5] (Novembro/2016), ao todo com 2.124 pacientes provenientes de vários centros mundiais, comparou 3 estratégias de terapia em pacientes com FA submetidos ao implante de *stent* coronariano, numa randomização 1:1:1: (1) rivaroxabana 15mg (ou 10mg se *clearance* de creatinina entre 30 e 50) + inibidor de PYP12 por 12 meses; (2) rivaroxabana 2,5mg 12/12h + AAS 75-100mg 1xd + inibidor de PYP12 por 1, 6 ou 12 meses; ou (3) varfarina com alvo de razão normalizada internacional (RNI) entre 2 e 3 + AAS 75-100mg 1xd + inibidor de PYP12 também por 1, 6 ou 12 meses. O desfecho principal foi um desfecho de segurança de sangramento clinicamente significante (TIMI maior ou menor ou outro sangramento que requeira atenção médica), e o desfecho secundário foi de eventos cardiovasculares maiores (composto de morte cardiovascular, infarto e AVC). Os resultados favoreceram os grupos envolvendo a rivaroxabana,[5,8] com incidência de sangramento clinicamente relevante de 16,8%, 18% e 26,7% para, respectivamente, os grupos 1, 2 e 3; esta análise comparativa entre eles atingiu significância estatística de superioridade. A incidência de eventos tromboembólicos maiores foi de 6,5%, 5,6% e 6,0% para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente, com intervalos de confiança cruzando a unidade e, portanto, sem diferença significativa entre os grupos. O mesmo ocorreu para a incidência de trombose de *stent*. Este estudo, no entanto, não teve poder suficiente para avaliar este desfecho secundário e este achado, portanto, deve ser considerado apenas como análise exploratória.

Possíveis considerações críticas: (1) Foram utilizadas doses de rivaroxabana *off-label*, menores que as recomendadas para prevenção de tromboembolismo em pacientes com FA (isso foi derivado de observações de altas taxas de sangramento com as doses habituais no estudo ATLAS ACS-TIMI 46[6]). (2) O grupo "terapia tripla com DAPT por 6 meses" teve menor incidência de AVC que o grupo equivalente de rivaroxabana, o que pode ser devido ao acaso, já que no grupo de 12 meses esse achado não se manteve. (3) A estratificação em 1, 6 ou 12 meses de duração ficava a critério do clínico e, portanto, foi não randomizada.

Em seguida, desta vez com outro NOAC, o estudo RE-DUAL PCI[7] (Agosto/2017), um estudo também multicêntrico envolvendo 2.725 pacientes com FA que foram submetidos à angioplastia coronariana, randomizou os pacientes para 3 grupos: (1) dabigatrana 110mg 12/12h + inibidor de PYP12; (2) dabigatrana 150mg 12/12h + inibidor de PYP12; e (3) varfarina com alvo de INR 2-3 + Inibidor de PYP12 + AAS 75-100mg 1xd (que era utilizada por 1 mês se implante de *stent* convencional e 3 meses se implante de *stent* farmacológico). Os pacientes com idade > 80 anos fora dos EUA (ou > 70 anos no Japão), não poderiam ser randomizados para o grupo 1 por motivos de concordância com as doses recomendadas pela bula nesses outros países. O seguimento médio foi de 14 meses. O *endpoint* primário deste estudo também foi um desfecho de segurança de sangramento maior ou não-maior clinicamente relevante definida pela classificação da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISHT). O principal desfecho secundário foi um composto de eventos tromboembólicos (infarto, AVC ou embolia sistêmico, morte ou revascularização adicional não planejada). Os resultados favoreceram os grupos envolvendo dabigatrana[7,8], com incidência do *endpoint* primário de 15,4% x 26,9%, HR 0,52, IC 95% 0,42 a 0,63 (grupo 1 x grupo 3) e 20,2% x 25,7% HR 0,72, IC 95% 0,58 a 0,88 (grupo 2 x grupo 3), atingindo margem de superioridade para a primeira comparação e não inferioridade para a segunda. Os desfechos tromboembólicos foram equivalentes, com incidência de 13,7% nos grupos com dabigatrana e 13,4% no grupo terapia tripla, com valor de p=0,005 para não inferioridade. Possíveis considerações críticas: (1) Taxas de eventos isquêmicos foram numericamente maiores no grupo dabigatrana 110mg + inibidor de PYP12. (2) Foi utilizado um regime de 1 a 3 meses de AAS e, mesmo assim, já com redução significativa de desfecho hemorrágico. (3) N do estudo foi menor que o esperado, o que pode ter reduzido o poder estatístico.

No estudo AUGUSTUS[9] (Março/2019), participaram 4.614 pacientes de 33 países, portadores de FA com indicação de anticoagulação e que por algum motivo necessitassem de DAPT (ou por implante eletivo de *stent* ou por SCA com ou sem implante de *stent*). Este é o maior ensaio clínico até o momento sobre o assunto. Os pacientes foram randomizados em um fatorial 2×2 e seguidos por 6 meses. Isso quer dizer que tivemos 4 grupos neste trabalho: [apixabana + AAS + inibidor de PYP12], [apixabana + placebo + inibidor de PYP12], [varfarina + AAS + inibidor de PYP12] e [varfarina + placebo + inibidor de PYP12], sendo o desfecho primário do estudo de sangramento, conforme a ISHT, e os desfechos secundários foram um composto de "morte + hospitalização" e "morte + evento isquêmico". Vale ressaltar que todos os pacientes receberam AAS no dia da SCA ou angioplastia e só foram alocados em um destes grupos após a randomização (que foi em média 6 dias depois da inclusão no protocolo). De uma forma sintética, os resultados deste estudo favoreceram o uso de apixabana + inibidor de PYP12 isolado (92,6% dos pacientes foi o clopidogrel) como estratégia mais segura e não menos eficaz. Em comparação com a varfarina, a apixabana reduziu em 31% (10,5 x 14,7%, HR 0,69; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,58-0,81) os eventos de sangramento, atingindo inclusive a margem de superioridade, sem diferença estatisticamente significante em relação aos eventos isquêmicos – inclusive com achado de menores taxas de AVC no grupo apixabana. O AAS, por sua vez, aumentou em 89% (16,1% x 9,0%, HR 1,89; IC de 95%, 1,59-2,24; P<0,001) a taxa de sangramentos maiores ou clinicamente relevantes, sem diferença estatisticamente significante em relação aos desfechos isquêmicos em comparação com placebo. Este estudo foi o primeiro delineado também para apontar questionamentos diretos ao uso de AAS como terapia antiagregrante no seguimento destes pacientes. Possíveis considerações críticas: (1) A incidência de desfechos embólicos foi numericamente menor no grupo AAS, suscitando a existência de um subgrupo de pacientes de

muito alto risco tromboembólico que pode se beneficiar ainda da medicação. (2) O TTR dos pacientes no AUGUSTUS foi um pouco menor que nos outro dois estudos. (3) Atentar que a média de dias para randomização foi de 6,6 e até lá, provavelmente os pacientes usaram AAS.

O último estudo com NOACs neste contexto encontra-se em andamento (ENTRUST-AF PCI)[10], e irá explorar a performance da edoxabana neste cenário. A Tabela 1 resume os 3 principais estudos no contexto de FA e DAC.

A atualização deste ano da diretriz norte-americana de FA,[11] que foi publicada antes do estudo AUGUSTUS, faz uma nova recomendação sobre o tema. Nela, com classe de indicação IIa e nível de evidência B-R, com base nos resultados dos estudos WOEST, PIONEER AF-PCI e RE-DUAL PCI, e também por estudos de coorte retrospectiva com ticagrelor e varfarina, recomenda-se o uso de terapia dupla (varfarina + clopidogrel, varfarina + ticagrelor, rivaroxabana 15mg 1xd + clopidogrel e dabigatrana 150mg 2xd + clopidogrel) desde o início, em pacientes submetidos à angioplastia coronariana em contexto de SCA.

Dessa forma, conclui-se que, apesar de algumas limitações, os estudos acima trazem evidência forte de que a terapia dupla desde o início no tratamento dos pacientes com FA e que apresentam indicação para DAPT parece ser a estratégia mais segura, simples e sem prejuízo na prevenção de eventos tromboembólicos.

É fato, no entanto, que alguns pacientes provavelmente ainda se beneficiem de um período de tripla terapia, provavelmente aqueles com risco tromboembólico mais elevado, porém este paciente e o tempo de tratamento ainda não se encontram definidos com segurança. O uso de ticagrelor e prasugrel (principalmente este último) ainda encontra evidência restrita, dada a pouca representatividade nestes estudos. Sugere-se, portanto, que a terapia dupla envolvendo rivaroxabana, dabigatrana ou apixabana, somado ao clopidogrel, seja considerar a "terapia-padrão", porém cabe a individualização caso a caso.

II) Estudos mais recentes no contexto de FA e ICFEr

A ablação de FA, arritmia de grande prevalência e morbidade,[12,13] é atualmente um dos métodos utilizados na estratégia do controle de ritmo dessa patologia.[14,15] Há muito se sabe sobre o seu papel no controle de sintomas, principalmente naqueles pacientes portadores de FA paroxística ou persistente, com má resposta às medicações antiarrítmicas ou com contraindicações e efeitos colaterais ao seu uso. Seguindo essa linha de raciocínio, os *Guidelines* mais antigos de FA, deixavam claro que o alvo do procedimento deveria ser para o manejo terapêutico dos pacientes sintomáticos, já que não havia evidências suficientes para uma indicação em desfechos mais "duros", como mortalidade, menor taxa de AVC e/ou internações. Nesse sentido, tanto o documento da *American Heart Association* (AHA) e da *European Society of Cardiology* (ESC), publicados em 2014 e 2016, respectivamente, eram consenso na boa qualidade metodológica para a indicação do procedimento nesse contexto.[16,17]

Entretanto, com a evolução da ablação da FA, incluindo a maior disponibilidade do mapeamento eletroanatômico,[18,19] bem como o entendimento da necessidade do isolamento das veias pulmonares,[20,21] era de se imaginar que novas perspectivas em seus resultados seriam evidenciadas. Inclusive naqueles de maior risco, como os portadores de (ICFEr), já que o controle inadequado dessa arritmia pode ser deletério.[22] Apesar de já bem estabelecido que o controle de ritmo com medicamentos não é superior ao controle da frequência cardíaca nessa população, o efeito da ablação ainda não havia sido devidamente testado.[23] A hipótese dos efeitos benéficos da intervenção já havia sido sugerida por estudos menores[24-27], entretanto só em 2018 foi publicado pela conceituada revista *New England Journal of Medicine* o estudo CASTLE-AF, que a partir dos seus resultados, mostrou que o controle de ritmo pode ser uma opção no manejo dos pacientes portadores de FA e ICFEr.[28]

Estudo CASTLE-AF e possíveis considerações críticas: O CASTLE-AF, ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico e aberto, testou a hipótese de superioridade do procedimento de ablação da FA (controle de ritmo) em relação ao controle medicamentoso (controle de ritmo e/ou de frequência cardíaca), na taxa de mortalidade e morbidade. Para isso, foram definidos como desfechos primários mortalidade por qualquer causa e internação por insuficiência cardíaca descompensada. Vale ressaltar que antes da randomização houve uma fase de *run-in,* onde a terapia medicamentosa, que por si só conseguiu mudar o curso da doença, foi otimizada conforme as recomendações atuais. Além disso, todos os pacientes foram submetidos ao implante do cardiodesfibrilador (CDI) ou CDI com a função de ressincronização cardíaca (TRC), com o objetivo de monitorização diária do ritmo cardíaco e de eventual tratamento de arritmias ventriculares ameaçadoras à vida. A estratégia escolhida não poderia ter sido mais acertada, ao garantir o que já é estabelecido como terapêutica na redução de mortalidade da ICFEr, no grupo intervenção e no grupo controle, diminuindo a chance de viés de performance no grupo submetido à ablação.

Outro aspecto interessante na metodologia do CASTLE-AF foi em relação à análise estatística, já que a partir dessa informação se pôde o real poder do estudo. Um dos principais aspectos foi analisar a plausibilidade de restauração do ritmo sinusal na redução mortalidade e/ou hospitalizações nos pacientes portadores de ICFER já em uso de terapia padrão, uma vez que a perda do débito atrial pode ser deletéria a esses pacientes.[29,30] Entretanto, a estimativa do CASTLE-AF foi detectar uma diferença de mais ou menos 30% sobre estes desfechos primários combinados. Para essa diferença, foi planejado 65, 130 e 195 desfechos primários ao longo do estudo, dentro de um tamanho amostral de 363 pacientes; seria esperado que mais da metade dos pacientes apresentasse pelo menos um desfecho, o que não condiz com a taxa atual de mortalidade (7%) e internação (32%) por ICFEr nos pacientes ambulatoriais. Não é surpresa então observarmos que a incidência de desfechos não foi como esperada, sendo assim o estudo foi interrompido após atingir 133 pacientes. Portanto, para continuarmos nossa análise, devemos ter em mente que estamos trabalhando com um estudo pequeno e que não atingiu um número de desfechos adequado, devendo esta evidência ser ainda considerada como exploratória.[31]

Quanto aos resultados *per se*: nas características da amostra, observou-se que a seleção dos pacientes foi condizente com a proposta do estudo, de pacientes majoritariamente

Tabela 1. Tabela comparativa dos três principais ensaios clínicos randomizados com NOACs e DAPT.

	PIONEER AF-PCI[5]	RE-DUAL PCI[7]	AUGUSTUS[9]
Características de Base			
Total de Pacientes	2.124	2.725	4.614
Ano de Publicação	Nov/2016	Ago/2017	Março/2019
Retirada de consentimento	0,4%	3,1%	1,3%
Tempo para randomização	Dentro de 72h da retirada do introdutor, quando o INR atingisse valor menor que 2,5	< 120h após angioplastia (droga do estudo deveria ser administrada < 6h após retirada do introdutor)	Dentro de 14 dias de uma SCA ou uma Angioplastia (média de 6,6 dias)
Idade	~ 70	~ 70	70,7
Sexo Feminino	~ 25%	~ 25%	~ 30%
Função Renal	ClCr ~ 79	ClCr ~ 80	~ 90% com Cr < 1,5
FA permanente	34%	18%	-
FA persistente	20,7%	32%	-
FA paroxística	44%	49%	-
CHADSVASC	26,7% com < 3	Médio ~ 3,5	Médio ~ 3,9
HASBLED	-	2,7	2,9
AVE/AIT prévio	-	~ 8,5%	~ 13,5% (inclui também evento tromboembólico)
Insuficiência Cardíaca	-	-	42%
Diabetes *Mellitus*	-	~ 37%	~ 36,5%
Síndrome Coronariana Aguda	~ 50%	~ 50%	~ 37% angioplastia ~ 23,9% tratamento clínico
Stent Convencional	31,7%	24%	-
Stent Farmacológico	66%	83%	-
Clopidogrel	94%	88%	90%
Prasugrel	1,3%	-	1,1%
Ticagrelor	4,3%	12%	6,0%
TTR	65%	64%	59%
Desfechos de segurança (primários)			
Endpoint primário	"Sangramento maior clinicamente relevante"	"Sangramento maior conforme a ISHT ou clinicamente relevante não-maior"	"Sangramento maior conforme ISHT ou clinicamente relevante não-maior"
		Dupla (dabigatran 110mg) x Tripla: HR 0,52 (0,42-0,63) e P para superioridade < 0,001	Apixaban x varfarina: HR 0,69 (0,58-0,81) e P < 0,001 para superioridade
	Grupos 1 e 2 x Grupo 3: HR 0,61 (0,5-0,75) e P < 0,001	Dupla (dabigatran 150mg) x Tripla: HR 0,72 (0,58-0,88) e P para superioridade 0,002	AAS x placebo: HR 1,89 (1,59-2,24) e P < 0,001 para superioridade
Desfechos de eficácia (secundários)			
Endpoint (secundário) de eficácia combinado	"MACE"	"Eventos tromboembólicos, morte ou revascularização não planejada"	"Morte ou hospitalização" (1) e "Morte ou evento isquêmico" (2)
	Grupo 1 x Grupo 3: HR 1,08 (0,69-1,68) e P 0,75 Grupo 2 x Grupo 3: HR 0,93 (0,59-1,48) e P 0,76	Dupla (110mg e 150mg) x Tripla: HR 1,04 (0,84-1,29) e P 0,74	Apixaban x varfarina: (1) HR 0,83 (0,74-0,93) e P 0,002 (2) HR 0,93 (0,75-1,16) e P NS AAS x placebo: (1) HR 1,08 (0,96-1,21) e P NS (2) HR 0,89 (0,71-1,11) e P NT
Morte/Morte Cardiovascular	Morte	Morte Cardiovascular	Morte
	Grupo 1 x Grupo 3: HR 1,29 (0,59-2,80) e P 0,52 Grupo 2 x Grupo 3: HR 1,19 (0,54-2,62) e P 0,66	Dupla (110mg) x Tripla: HR 1,12 (0,76-1,65) e P 0,56 Dupla (150mg) x Tripla: HR 0,83 (0,51-1,34) e P 0,44	Apixaban x varfarina: HR 1,03 (0,75-1,42) AAS x placebo: HR 0,91 (0,66-1,26)
Infarto do Miocárdio	Grupo 1 x Grupo 3: HR 0,86 (0,46-1,59) e P 0,62 Grupo 2 x Grupo 3: HR 1,75 (0,40-1,42) e P 0,37	Dupla (110mg) x Tripla: HR 1,51 (0,94-2,41) e P 0,09 Dupla (150mg) x Tripla: HR 1,16 (0,66-2,04) e P 0,61	Apixaban x varfarina: HR 0,89 (0,65-1,23) AAS x placebo: HR 0,81 (0,59-1,12)
Trombose de *Stent*	Grupo 1 x Grupo 3: HR 1,20 (0,32-4,45) e P 0,79 Grupo 2 x Grupo 3: HR 1,44 (0,40-5,09) e P 0,57	Dupla (110mg) x Tripla: HR 1,86 (0,79-4,40) e P 0,15 Dupla (150mg) x Tripla: HR 0,99 (0,35-2,81) e P 0,98	Apixaban x varfarina: HR 0,77 (0,39-1,56) AAS x placebo: HR 0,52 (0,25-1,08)
AVE	Grupo 1 x Grupo 3: HR 1,07 (0,39-2,96) e P 0,89 Grupo 2 x Grupo 3: HR 1,36 (0,52-3,58) e P 0,53	Dupla (110mg) x Tripla: HR 1,30 (0,63-2,67) e P 0,48 Dupla (150mg) x Tripla: HR 1,09 (0,42-2,83) e P 0,85	Apixaban x varfarina: HR 0,50 (0,26-0,97) AAS x placebo: HR 1,06 (0,56-1,98)

FA: Fibrilação Atrial; AVE/AIT: Acidente Vascular Encefálico o Ataque Isquêmico Transitório; TTR: *Time in Therapeutic Range* (tempo na faixa terapêutica do INR); ISHT: *International Society on Thrombosis and Haemostasis; ~: em torno de.*

em classe funcional II / III (NYHA), com uma média de fração de ejeção de 32%, com uma pequena maioria de pacientes não isquêmicos. Aproximadamente 60% destes pacientes já apresentava insucesso no uso de antiarrítmicos ou então com efeitos colaterais importantes, sendo que 70% apresentavam FA persistente. Dos 179 pacientes designados ao tratamento intervencionista, 84,4% foram submetidos à ablação e desses, 24,5% precisaram ser submetidos a um novo procedimento. Do grupo medicamentoso, composto por 184 pacientes, 9,8% foram submetidos à ablação no decorrer do estudo. É interessante ressaltarmos que isso não violou o estudo, já que a análise foi feita por intenção de tratar. Sobre os desfechos primários, foi observada uma menor incidência no grupo intervenção (28,5%) em relação ao grupo controle (44,6%) – HR 0,62 (0,43 – 0,87). Ao olharmos um desfecho combinado, devemos atentar se o benefício foi atingido por algum dos componentes individualmente, levando ao benefício total por conta de um dos componentes, entretanto não é o que observamos ao analisar separadamente as curvas de mortalidade e hospitalização. Portanto, se levarmos em consideração apenas essa simples análise, consideraremos que a ablação reduz 38% a incidência de desfecho primário nessa população.

Antes de avançarmos às novas recomendações dos *Guidelines* sobre o tema, faremos uma recapitulação do que analisamos ao longo do nosso raciocínio. Por se tratar de um estudo interrompido precocemente, pequeno, com baixo número de desfechos e aberto, o CASTLE-AF não pode ser interpretado como prova definitiva da superioridade do controle de ritmo pela ablação *vs.* o controle medicamentoso nos portadores de FA e ICFEr. Por ser aberto, não podemos garantir que não houve uma maior atenção ao tratamento dos pacientes do grupo intervenção (viés de performance), o que é um de fator confusão, já que a terapia otimizada, somada aos dispositivos cardíacos, reduzem mortalidade e levam a melhora nos pacientes portadores de ICFEr. Além disso, o poder do estudo ficou comprometido ao interromper precocemente o recrutamento com um baixo número de desfechos.

Aproximadamente um ano após a publicação do CASTLE-AF foi publicada a nova diretriz de FA da AHA (2019).[32] Nessa nova publicação houve a inclusão da ablação de FA em portadores de ICFEr com a intenção de redução de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada. Apesar da nova recomendação, eles são claros quanto às limitações do estudo, com classe de indicação IIb e nível de evidência B-R. Ao interpretarmos essa nova recomendação, ao levarmos a abordagem para a prática clínica, devemos considerar que estamos diante de uma classe de indicação ainda limitada, gerada por 1 (um) estudo de moderada qualidade de evidência. Ao analisarmos as principais limitações sobre o tema no *Guideline*, observamos que nosso processo mental de interpretação do estudo está de acordo com a interpretação da AHA.

A despeito do interesse no tratamento da FA, principalmente naqueles pacientes de maior risco, não podemos afirmar que a estratégia de controle de ritmo seja capaz de reduzir desfechos maiores. Entretanto, após o resultado exploratório do CASTLE-AF, talvez novas publicações possam vir a mostrar o real papel da ablação de FA nos portadores de ICFEr. É importante frisar que estes perfis de paciente exigem que a técnica de ablação seja feita em centros experientes e com grande habilidade no manejo de possíveis complicações imediatas e com alta reprodutibilidade entre os demais centros equivalentes.

Estudo CABANA e possíveis considerações críticas: Recentemente foi publicado o estudo CABANA, que testou a hipótese e superioridade da redução de mortalidade (por todas as causas) pela ablação da FA já como primeira escolha de tratamento, em comparação com o controle medicamentoso (controle de ritmo ou de frequência cardíaca), em pacientes sem insuficiência cardíaca.[33] Apesar da grande expectativa lançada sobre seus resultados, o estudo CABANA foi estendido por um tempo maior que o esperado e o resultado do desfecho primário foi semelhante ao grupo controle. Isso quer dizer que a ablação da FA não reduz mortalidade? Não necessariamente, pois este foi um estudo subdimensionado. Apesar do planejamento inicial de 3.000 pacientes, com uma estimativa de 12% de mortalidade no grupo controle e redução de 30% de eventos no grupo intervenção, ao longo do estudo não foi observado um número suficiente de desfechos. Com isso, o desfecho secundário (composto de morte, AVC "incapacitante", sangramento importante e/ou parada cardíaca) foi elevado para desfecho primário. Portanto, nesses 2 pontos (violação do protocolo e número baixo de desfechos), já podemos afirmar que seja qual for o resultado do estudo, não poderemos garantir sua veracidade. Uma reflexão interessante é sobre a estimativa de 12% de morte no grupo controle; já que estamos diante de um paciente em uso de anticoagulação e com medicações que controlam a FC: será que ablação para restauração do ritmo sinusal seria tão efetiva ao ponto de levar a uma redução de mortalidade nessa magnitude? O CABANA foi publicado ainda em 2019 e, portanto, ainda não houve tempo para a incorporação dos seus resultados nos principais *Guidelines*. Por outro lado, questões como redução de hospitalizações e de recorrências tiveram, como desfechos secundários, um melhor desempenho no grupo ablação. Devemos estar atentos sobre as próximas diretrizes e se haverá mudanças após o resultado desse estudo, porém a tendência é de nível de indicação classe I, levando em conta a preferência do paciente e a habilidade e experiência do centro de eletrofisiologia.

Em conclusão, os maiores avanços na incorporação de estratégias de tratamento na área de Arritmias Cardíacas estão relacionados ao manejo da mais frequente arritmia sustentada na prática clínica, a FA, tanto no aspecto de manejo clínico com novos anticoagulantes orais no contexto da DAC, tanto no aspecto de intervenção de ablação por cateteres na ICFEr e como primeira opção nos portadores de FA sem IC. Todos estes estudos possuem algum viés de tratamento ou de proposta de poder estatístico, mas apontam para a evolução inexorável para o melhor tratamento e compreensão dos aspectos fisiopatológicos desta complexa e fascinante arritmia cardíaca.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

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

REFERÊNCIAS

1. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol 2016;106(4Supl.2):1-22.
2. 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 EACS. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38):2893-962.
3. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2013;381:1107–15.
4. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1619–29.
5. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375:2423–34.
6. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;366:9-19.
7. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;377:1513–24.
8. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of dual vs triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Eur Heart J. 2018;39(19):1726-35a.
9. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524.3
10. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz PE, Eckardt L, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrilation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. Am Heart J. 2018;196:105-12.
11. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, ClevelandJr JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focuse Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrilation. A Report of the American College of Cardiology/American heart Association Task Force on Clinica Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2019;140(2):e125-e151.
12. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study. Circulation. 2004;110(9):1042–6.
13. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. Lancet [Internet]. 2015;386(9989):154–62.
14. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2012;367:1587–95.
15. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2) a randomized trial. JAMA. 2014;311(7):692–700.
16. 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. Circulation. 2014;130(23):2071-104.
17. Kirchhof P, Benussi S, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Russ J Cardiol. 2017;147(7):7–86.
18. Tse HF, Lee KL, Fan K, Lau CP. Nonfluoroscopic Magnetic Electroanatomic Mapping to Facilitate Focal Pulmonary Veins Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2003;25(1):57–61.
19. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Videcomini G, Loricchio ML, Shpun S, el al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. Circulation. 1999;100(11):1203-8.
20. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. Circulation. 2001;104(21):2539-44.
21. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, Thornton AS, Jessurun ER, Theuns D, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: Feasibility, complications, and short-term outcome. Eur Heart J. 2007;28(18):2231–7.
22. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. Circulation. 2016;133(5):484–92.
23. Wyse DG[1], Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2002; 347:1825-33.
24. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008;359:1778-85.
25. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. Heart. 2011;97:740-7.
26. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1894-903.
27. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, Gillinov AM, Wazni O, Martin DO, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1004-9.
28. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med . 2018;378(5):417–27.
29. Luong C, Barnes ME, Tsang TS. Atrial fibrillation and heart failure: cause or effect? Curr Heart Fail Rep. 2014;11(4):463-70.
30. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation.2003;107(23):2920-5.
31. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P. Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects. JAMA. 2010;303(12):1180-7.
32. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation [Internet]. Circulation. 2019; 140(2):e125–e151.
33. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA.. 2019;321(13):1261–74.