



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Alison José Nunes Reis
Fibrilhação Auricular: novas abordagens terapêuticas

março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Alison José Nunes Reis
Fibrilhação Auricular: novas abordagens terapêuticas

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cardiologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Manuel Joaquim Lopes Vaz Silva**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cardiologia**

março, 2014

FMUP

Eu, Alison José Nunes Reis, abaixo assinado, nº mecanográfico 200704088, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Alison José Nunes Reis

NOME

Alison José Nunes Reis

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13514021

mimed07233@med.up.pt

911818190

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200704088

20/03/2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cardiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Fibrilhação Auricular: novas abordagens terapêuticas

ORIENTADOR

Manuel Joaquim Lopes Vaz Silva

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Alison José Nunes Reis

Fibrilhação Auricular: novas abordagens terapêuticas

Atrial Fibrillation: new therapeutic approaches

Autor: Alison Reis*

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

* Aluno 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência para: Alison José Nunes Reis, Rua Alfredo Allen, Residência Universitária de Paranhos, Porto, Portugal. **E-mail:** mimed07233@med.up.pt

Número de palavras: 4488

Índice

1) Resumo/Abstract.....	3
2) Lista de abreviaturas e siglas.....	4
3) Introdução.....	6
4) Material e Métodos.....	7
5) Epidemiologia.....	8
6) Classificação e diagnóstico.....	9
7) Estratificação do risco cardiovascular.....	10
8) Tratamento.....	12
8.1) Controlo do ritmo/controlo da frequência.....	13
8.2) Anticoagulantes.....	14
8.3) Ablação por cateter.....	19
8.4) Encerramento do apêndice auricular esquerdo.....	20
9) Conclusões.....	21
10) Bibliografia.....	22
11) Tabelas.....	27

Fibrilhação Auricular: novas abordagens terapêuticas

Resumo: A Fibrilhação Auricular é a arritmia cardíaca mais comum e a sua prevalência está a aumentar consideravelmente em todo o mundo. Esta patologia está associada a um aumento do risco de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, com impacto significativo na morbilidade e mortalidade. Os fármacos usados habitualmente na prática clínica são, muitas vezes, limitativos pela sua eficácia relativa ou pelos seus efeitos adversos. O aparecimento de novas modalidades terapêuticas no controlo da doença, nomeadamente com os novos anticoagulantes orais, novos fármacos antiarrítmicos e técnicas de ablação por cateter e de encerramento do apêndice auricular esquerdo mais acessíveis, mostrou-se promissor na prestação de melhores cuidados aos doentes com Fibrilhação Auricular.

Palavras-chave: Fibrilhação Auricular; novos anticoagulantes orais; fármacos antiarrítmicos; ablação por cateter; encerramento do apêndice auricular esquerdo.

Atrial Fibrillation: new therapeutic approaches

Abstract: Atrial Fibrillation is the most common cardiac arrhythmia and its prevalence is increasing considerably worldwide. This pathology is associated with increased risk of stroke and heart failure, with significant impact on morbidity and mortality. The drugs commonly used in clinical practice are often limited by their relative efficacy or by their adverse side effects. The appearance of new therapeutic modalities in disease control, particularly with the new oral anticoagulants, new anti-arrhythmic drugs and more accessible catheter ablation and left atrial appendage occlusion techniques, has shown promise in providing better care for patients with Atrial Fibrillation.

Key-words: Atrial Fibrillation; new oral anticoagulants; anti-arrhythmic drugs; catheter ablation; left atrial appendage occlusion.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT – Acidente Isquémico Transitório.

ATRIA – Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation.

AVC – Acidente Vascular Cerebral.

bpm – batimentos por minuto.

CCP – Concentrado de Complexo Protrombínico.

CCPa – Concentrado de Complexo Protrombínico ativado.

CHADS₂ – Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke₂.

CHA₂DS₂-VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age₂, Diabetes, Stroke₂, Vascular disease.

DM – Diabetes *Mellitus*.

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio.

ECG – Eletrocardiograma.

FA – Fibrilhação Auricular.

HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs/Alcohol.

HEMORR₂HAGES – Hepatic/renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age, Reduced platelet count/function, Re-bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke.

HTA – Hipertensão Arterial.

IC – Insuficiência Cardíaca.

INR – International Normalized Ratio.

Kl – quilograma.

mg – miligrama.

min – minuto.

mL – mililitro.

NYHA – New York Heart Association.

rFVIIa – Fator VII ativado recombinante.

SHAOS – Síndrome de Hipopneia/Apneia Obstrutiva do Sono.

TCE – Tempo de Coagulação de Ecarina.

TT – Tempo de coagulação da Trombina.

TTPa – Tempo de Tromboplastina Parcial ativado.

INTRODUÇÃO

A Fibrilhação Auricular (FA) é o tipo mais comum de arritmia cardíaca sustentada, caracterizando-se por ativação auricular desorganizada e irregular¹. O mecanismo responsável pelo início e manutenção desta arritmia supraventricular ainda é controverso mas parece resultar principalmente de um foco de automaticidade anormal localizado na musculatura auricular que penetra nas veias pulmonares. A etiologia da doença pode ser evidente em alguns casos, no entanto, num número significativo de doentes desconhece-se a causa subjacente. A prevalência de FA aumenta com a idade, variando desde os 0,5% no grupo etário entre os 40-50 anos até aos 5 a 15% nas pessoas com mais de 80 anos². A importância clínica da FA está relacionada, não só, com uma resposta ventricular acelerada à ativação auricular desorganizada, mas também, com a perda de contratilidade auricular eficaz, resultando num esvaziamento deficiente do apêndice auricular. Este processo aumenta o risco de formação de trombos e eventos tromboembólicos com conseqüente aumento da morbidade e mortalidade³. Esta arritmia é responsável atualmente para cerca de 15% dos casos de acidente vascular cerebral (AVC) e estima-se que a sua contribuição para este evento adverso aumente nos próximos anos, em virtude do envelhecimento crescente da população⁴.

Com um tratamento adequado é possível reverter os sinais e sintomas da doença e prevenir possíveis eventos adversos. Os seus principais objetivos consistem na manutenção do ritmo sinusal, no controlo da frequência cardíaca e na prevenção do AVC. No entanto, quer pela dificuldade encontrada na otimização da terapêutica farmacológica, quer pela incidência de efeitos laterais significativos, surgiram recentemente novas modalidades terapêuticas para o controlo da doença.

Assim, o presente trabalho tem por objetivo a revisão do diagnóstico, da epidemiologia, dos mecanismos e manifestações clínicas da FA e da estratificação do risco de AVC, assim como, a revisão e discussão das novas opções de tratamento nos doentes com FA.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa online na base de dados PubMed utilizando os termos “atrial fibrillation” AND “treatment” OR “therapy” OR “anticoagulation” OR “anti-arrhythmic” OR “ablation” OR “left atrial appendage occlusion”. Foram analisados títulos e/ou abstracts de artigos limitados ao período de Janeiro de 2000 a Fevereiro de 2014. Para a escolha das referências foi dada prioridade aos estudos mais relevantes, recentes e provenientes de fontes com grande índice de impacto.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência estimada de FA é de aproximadamente 1,5-2% na população em geral sendo que cerca de 70% dos doentes têm idades compreendidas entre os 65 e os 85 anos². Devido ao envelhecimento crescente da população, prevê-se que a prevalência de FA duplique nos próximos 50 anos⁵. Em Portugal, numa amostra populacional com idade superior a 40 anos, foi verificada uma prevalência global de FA de 2,5%, com aumento significativo depois dos 70 anos: 0,2%, entre 40- 49 anos; 1,0% entre 50-59 anos; 1,6% entre 60-69 anos; 6,6% entre 70-79 anos; e 10,4% no grupo com 80 ou mais anos⁶.

A FA está comumente associada a outras comorbilidades cardiovasculares, nomeadamente hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), doença cardíaca valvular, cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica ou doença vascular periférica. Outros fatores podem também contribuir para o aparecimento da FA, nomeadamente tireotoxicose, síndrome de hipopneia/apneia obstrutiva do sono (SHAOS), obesidade ou etanol⁷. Na SHAOS, os despertares repetidos durante o sono levam à ativação do sistema nervoso simpático e à elevação da pressão arterial, aumentando deste modo o risco de FA independente de doença cardíaca ou outras comorbilidades⁸. Alguns doentes podem também apresentar alguma suscetibilidade genética para esta arritmia. No entanto, a etiologia da FA é desconhecida numa percentagem considerável de doentes.

CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

A FA pode ser dividida em cinco categorias: 1) FA diagnosticada pela primeira vez; 2) FA paroxística (com duração até 7 dias; contudo as primeiras 48 horas são clinicamente relevantes pois transcorrido este tempo a probabilidade de cardioversão espontânea é baixa e deve ser equacionada a administração de terapêutica anticoagulante); 3) FA persistente (com duração superior a 7 dias ou que necessita de cardioversão farmacológica ou elétrica); 4) FA persistente de longa duração (com duração superior a 1 ano até se decidir adotar uma estratégia de controlo do ritmo); ou 5) FA permanente (quando o doente e o médico aceitam a presença da arritmia)⁷. Etiologicamente, esta arritmia também pode ser dividida em: 1) FA primária, ou seja, na ausência de doença orgânica subjacente; e 2) FA secundária, sendo a cardiopatia hipertensiva, doença das coronárias, valvulopatia reumatisal ou hipertiroidismo as causas mais comuns.

Os sinais e sintomas típicos da FA estão relacionados com a frequência cardíaca irregular e incluem palpitações, dor torácica, dispneia ou fadiga. No entanto, a FA pode ser assintomática e ser detetada apenas após um AVC ou acidente isquémico transitório (AIT). Devido ao aumento da incidência de FA com o aumento da idade, o diagnóstico oportuno é feito pela avaliação do pulso nas pessoas com mais de 65 anos, e se este for irregular deve-se realizar um eletrocardiograma (ECG)⁹. As alterações eletrocardiográficas típicas incluem intervalos RR irregulares, ausência de ondas P e intervalo entre duas ativações auriculares variável e superior a 300 batimentos por minuto (bpm). A investigação da etiologia e da natureza desta arritmia através da história clínica, exame físico, ECG, ecocardiograma transtorácico e exames laboratoriais, são fundamentais.

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A FA está associada a um estado pró-trombótico com formação de trombos, principalmente no apêndice auricular esquerdo (mais de 90% dos casos), que ao sofrerem embolização predis põem à ocorrência de AVC, entre outros territórios cardioembólicos. Para a estratificação do risco de ocorrência desses eventos foram criados vários *scores* com base em determinados fatores de risco. O *score* CHADS₂ (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke₂) era usado comumente na clínica para determinar o risco de AVC de um doente com FA e, portanto, da necessidade do uso profilático de anticoagulantes. No entanto, este *score* tem um valor preditivo modesto para o desenvolvimento de AVC, principalmente nos doentes com risco baixo a moderado⁵. Deste modo, foi criado o *score* CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age₂, Diabetes, Stroke₂, Vascular disease) (Tabela 1) que apresenta melhor valor preditivo para a ocorrência de AVC comparativamente ao *score* CHADS₂¹⁰. Se o *score* for ≥ 2 há indicação para anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (varfarina ou acenocumarol) que coloquem o INR entre 2.0 e 3.0, ou com um dos novos anticoagulantes orais (dabigatran, rivaroxabano ou apixabano); se o *score* for = 1 pode optar-se por prescrever um antiagregante plaquetário (ácido acetilsalicílico) ou anticoagulante oral, sendo que este último é preferível; se não houver nenhum fator de risco presente (*score* = 0) não há indicação para prescrever terapêutica antitrombótica⁷.

Para a avaliação do risco de hemorragia com o uso de anticoagulantes foram desenvolvidos vários *scores*, sendo que os únicos três validados para os doentes com FA são o HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs/Alcohol), o HEMORR₂HAGES (Hepatic/renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age, Reduced platelet count/function, Re-bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke), e o ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation)¹¹. Embora os três *scores* associam-se a um modesto valor preditivo de acidentes hemorrágicos, o *score* HAS-BLED (Tabela 2) permite uma melhor avaliação do risco de hemorragia em comparação com o mais complicado *score* HEMORR₂HAGES e o pouco prático *score* ATRIA^{12,13}. Este *score* tem como objetivo a correção de determinados fatores de risco para hemorragia e não a exclusão de doentes da

terapêutica anticoagulante. Efetivamente, doentes com score HAS-BLED elevado (≥ 3) continuam a ser beneficiados com essa terapêutica, porém recomenda-se cautela e acompanhamento regular desses indivíduos¹⁴.

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento da FA consistem na prevenção do AVC e de outros fenómenos cardio-embólicos com fármacos anticoagulantes e encerramento do apêndice auricular esquerdo, assim como, o alívio sintomático e a preservação da função ventricular esquerda ao controlar a frequência e o ritmo cardíaco com tratamento farmacológico ou com ablação por cateter.

Na FA de início recente, o controlo do ritmo e da resposta ventricular constitui um objetivo fundamental. Em doentes hemodinamicamente estáveis, a frequência ventricular pode ser controlada com a administração oral de bloqueadores β ou antagonistas dos canais de cálcio não dihidropiridínicos. Para o controlo do ritmo estão disponíveis diversos fármacos antiarrítmicos, sendo que a escolha mais apropriada do fármaco depende principalmente da presença ou não de doença cardíaca estrutural. A sua eficácia na cardioversão a ritmo sinusal é maior se for iniciada até 7 dias após o aparecimento da arritmia. (Tabela 3)

Recentemente, um novo antiarrítmico, vernakalant, foi introduzido tendo já sido aprovado para a conversão de FA de início recente. O seu mecanismo de ação tem por base o bloqueio dos canais de sódio e potássio auriculares resultando num prolongamento do período refratário efetivo da aurícula com efeitos mínimos no ventrículo. O vernakalant tem um início de ação rápido, com uma semi-vida plasmática de 3 a 5 horas. É administrado por via intravenosa durante 10 minutos, numa dose de 3mg/Kg, e se a arritmia persistir após 15 minutos, uma segunda dose de 2mg/Kg pode ser administrada¹⁵. O tempo médio de conversão é de 8 a 11 minutos e a maioria dos doentes responde após a primeira dose. Este fármaco apresenta, ao fim de 90 minutos, uma taxa de conversão 8,4 vezes superior à amiodarona sem aumento do risco de efeitos laterais graves^{15,16}. Os seus efeitos laterais mais comuns consistem em alterações gustativas, parestesias ou náuseas que podem resolver espontaneamente. O vernakalant apresenta um perfil de segurança satisfatório mesmo em doentes com doença cardíaca isquémica, no entanto, deve ser usado cautelosamente em doentes com insuficiência cardíaca (IC) classe I e II da New York Heart Association (NYHA) tendo em conta os riscos de hipotensão e arritmias ventriculares não sustentadas neste grupo de doentes. É de salientar que a sua

utilização está contraindicada em doentes com pressão arterial sistólica <100mmHg, síndrome coronário agudo recente (menos de 30 dias), IC classe III e IV da NYHA, estenose aórtica severa e prolongamento do intervalo QT¹⁶.

A cardioversão elétrica constitui outro método de converter a FA em ritmo sinusal. Esta modalidade de tratamento consiste na utilização de desfibriladores externos bifásicos com colocação dos eletrodos em posição anteroposterior (mais eficaz do que na posição anterolateral). A cardioversão elétrica pode estar associada a eventos tromboembólicos e arritmias, bem como aos riscos inerentes à própria anestesia geral. O tratamento prévio com fármacos antiarrítmicos pode aumentar a probabilidade de conversão a ritmo sinusal⁷.

Resumidamente, na abordagem dos doentes com FA de início recente a presença de instabilidade hemodinâmica determina a utilização de cardioversão elétrica. Se o doente se encontrar hemodinamicamente estável, a escolha do antiarrítmico vai depender sobretudo da presença ou não de doença cardíaca estrutural. Na ausência da mesma, a flecainida ou a propafenona podem ser utilizadas; fármacos como ibutilida, vernakalant ou amiodarona podem ser administrados nos doentes com doença cardíaca estrutural moderada; contudo, na presença de doença cardíaca estrutural grave a amiodarona é o único fármaco recomendado.

A longo prazo, o tratamento visa o controlo do ritmo, controlo da frequência, alívio dos sintomas, prevenção do tromboembolismo e o tratamento de comorbilidades associadas.

Controlo do ritmo/controlo da frequência

A correção da arritmia teoricamente constitui a melhor opção terapêutica na FA. No entanto, os antiarrítmicos disponíveis estão associados a muitas interações farmacológicas e podem causar efeitos adversos significativos, nomeadamente arritmias ventriculares potencialmente fatais (*torsades de pointes*)¹⁷. (Tabela 4) A amiodarona é o antiarrítmico mais eficaz mas, frequentemente, é suspensa

devido aos seus efeitos laterais significativos como disfunção tireoideia ou toxicidade pulmonar (pneumonite de hipersensibilidade)¹⁸.

Neste contexto, tem-se optado por uma abordagem mais direcionada para o controle da frequência cardíaca. Efetivamente, o controle da resposta ventricular é utilizado na maioria dos doentes como parte integrante do tratamento a longo prazo, e é tão eficaz quanto o controle do ritmo na melhoria dos sintomas da FA, na taxa de mortalidade e na qualidade de vida¹⁹. Para além disso, o controle da frequência cardíaca é mais efetivo e menos dispendioso do que o controle do ritmo. Tendo em conta os efeitos laterais dos antiarrítmicos usualmente prescritos na prática clínica, o controle da frequência cardíaca constitui assim uma opção terapêutica alternativa benéfica, especialmente em doentes idosos. Os fármacos comumente usados são os bloqueadores β , os bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem) ou a digoxina. O objetivo consiste em manter uma frequência cardíaca dentro dos 60 a 80 bpm, mas também, o controlo sintomático e a prevenção da disfunção ventricular esquerda.

Anticoagulantes

Em relação à prevenção de eventos tromboembólicos, os antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol) são usualmente prescritos com base nos fatores de risco presentes, sendo que a primeira tem sido utilizada rotineiramente como fármaco padrão. A varfarina reduz o risco de AVC em cerca de 64% e a taxa de mortalidade global em 26%²⁰. Apesar do seu uso generalizado, a varfarina apresenta algumas desvantagens como interações farmacológicas e alimentares, risco significativo de hemorragia, início lento de ação e margem terapêutica estreita com necessidade de monitorização regular. Aliás, mesmo com o INR na faixa terapêutica (entre 2,0 e 3,0) o risco de hemorragia intracraniana persiste e pode aumentar com idade avançada e HTA²¹. O controlo do INR é um desafio clínico, pois apenas 44% dos doentes estão dentro dos limites terapêuticos²². Esta dificuldade na otimização terapêutica faz com que o uso de varfarina seja subutilizado na prática

clínica, com conseqüente aumento de eventos adversos²³. Portanto, o desenvolvimento de novos anticoagulantes é necessário para contornar estes problemas.

Surgiram recentemente novos anticoagulantes orais na prevenção de AVC em doentes com FA, sendo divididos em inibidores diretos da trombina (dabigatrano) e inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabano, apixabano)²⁴. As características farmacológicas destas substâncias estão resumidas na Tabela 5.

O dabigatrano é um inibidor direto da trombina, com semi-vida plasmática de 12-17 horas e excreção renal de aproximadamente 80%. O dabigatrano em comparação com a varfarina apresenta um rápido início de ação e uma farmacodinâmica previsível. Foi demonstrado que o dabigatrano na dose de 150mg duas vezes/dia foi superior à varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos e AVC sem diferença significativa no risco de hemorragia *major*^{25,26}. Por sua vez, o dabigatrano na dose de 110mg duas vezes/dia não é inferior à varfarina em relação à prevenção do AVC e apresenta menor risco de hemorragia. O risco de AVC hemorrágico e hemorragia intracraniana foi inferior com ambas as doses de dabigatrano, embora haja um aumento do risco de hemorragia gastrointestinal com dabigatrano 150mg duas vezes/dia. Foi descrito um aumento não significativo de enfarte agudo do miocárdio (EAM) com ambas as doses de dabigatrano²⁷. Pensa-se que o dabigatrano não aumenta diretamente o risco do mesmo, mas antes, não apresenta o efeito protetor da varfarina no EAM²⁸. A taxa de mortalidade global foi também inferior com o uso de ambas as doses de dabigatrano comparativamente à varfarina^{26,27}. Pelas características acima apresentadas, está recomendado a utilização de dabigatrano na dose de 150mg duas vezes/dia na redução do risco de AVC e eventos tromboembólicos sistêmicos em doentes com FA não valvular e com função renal normal. Se o *clearance* de creatinina for entre 30 a 49mL/min, o dabigatrano na dose de 110mg duas vezes/dia está recomendado. A sua utilização está contraindicada em doentes com *clearance* de creatinina inferior a 30mL/min²⁸. Os seus efeitos laterais, para além do risco de hemorragia, consistem em alterações gastrointestinais como dispepsia, dor abdominal ou doença ulcerosa péptica. É de salientar que o dabigatrano apresenta algumas interações medicamentosas visto que é um substrato da glicoproteína-P. Os inibidores da glicoproteína-P, como a amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamil ou

cetoconazole, podem levar a um aumento dos níveis plasmáticos de dabigatrano. Por sua vez, os fármacos indutores, como a rifampicina, podem diminuir os níveis plasmáticos de dabigatrano por promoverem a sua excreção²⁹. Em relação à monitorização laboratorial, a medição do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), do tempo de coagulação da trombina (TT), do tempo de coagulação de ecarina (TCE) ou dos níveis plasmáticos de dabigatrano, pode ser útil em determinadas circunstâncias clínicas (*overdose* de dabigatrano, eventos hemorrágicos, cirurgia ou avaliação da adesão à terapêutica), embora nenhum deles se mostrou ainda como um método eficaz. Por último, é de salientar que, em casos de hemorragia franca provocada pelo dabigatrano, não existe ainda um antídoto específico para este fármaco. Todavia, o concentrado de complexo protrombínico (CCP) - inclui fatores II, VII, IX e X, concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) ou fator VII ativado recombinante (rFVIIa) podem ser utilizados. A hemodiálise também pode ser considerada, mas como 35% do fármaco se liga às proteínas plasmáticas, apenas 60% é dialisável³⁰.

O rivaroxabano, inibidor direto do fator Xa, apresenta uma semi-vida plasmática de 5 a 13 horas com excreção hepática (67%) e renal (33%). O rivaroxabano mostrou-se eficaz na prevenção de AVC e tromboembolismo sistémico nos doentes com FA, de forma semelhante à varfarina, e o seu uso associou-se a uma redução significativa de AVC hemorrágico e hemorragia intracraniana³¹. O rivaroxabano na dose de 20mg/dia foi aprovada para a prevenção de AVC em doentes com FA não valvular. Na presença de insuficiência renal importante (*clearance* de creatinina entre 30-49mL/min), a dose deve ser reduzida para 15mg/dia. Está contraindicado o seu uso em doentes com *clearance* de creatinina inferior a 30mL/min. O rivaroxabano é metabolizado a nível hepático pelo CYP3A4 e é também um substrato da glicoproteína-P, pelo que a administração concomitante de outros fármacos pode alterar as concentrações plasmáticas do rivaroxabano. Por exemplo, os inibidores da CYP3A4 e da glicoproteína-P, como o cetoconazole, itraconazole ou anti-retrovíricos inibidores da protease, aumentam significativamente os níveis plasmáticos de rivaroxabano³⁰. Relativamente à monitorização laboratorial, o tempo de protrombina (TP) em segundos apresenta alguma correlação com os níveis plasmáticos dos inibidores diretos do fator Xa, incluindo o rivaroxabano e o apixabano. A determinação dos níveis de anti-fator Xa também pode ser utilizada, porém nenhum destes se mostrou

ainda fidedigno na monitorização do rivaroxabano³². Em caso de eventos hemorrágicos significativos provocados pelo rivaroxabano, nenhum antídoto se mostrou eficaz, no entanto, a utilização de CCP, CCPa ou rFVIIa pode ser considerada. Uma abordagem aceitável em caso de hemorragia franca consiste inicialmente na administração de CCP e, se a hemorragia persistir, iniciar CCPa ou rFVIIa³³.

O outro inibidor direto do fator Xa, o apixabano, tem uma semi-vida de 9 a 14 horas com metabolização hepática (75%) e renal (25%). Nos doentes com FA, o apixabano reduz significativamente o risco de AVC e tromboembolismo sistémico em comparação com a varfarina, para além da redução de eventos hemorrágicos *major* e da taxa de mortalidade³⁴. O risco de hemorragia gastrointestinal foi semelhante entre o apixabano e a varfarina. Este fármaco pode apresentar interações medicamentosas por ser metabolizado pelo CYP3A4 e ser substrato da glicoproteína-P, tal como o rivaroxabano. A monitorização laboratorial com TP em segundos ou a determinação dos níveis de anti-fator Xa pode ser aplicável. Não obstante a ausência de um antídoto específico para o apixabano, a utilização de CCP, CCPa ou rFVIIa pode ser considerada, em casos de hemorragia significativa provocada por este fármaco³⁰.

Os novos anticoagulantes testados até à data demonstraram ser superiores à varfarina na prevenção de AVC e eventos tromboembólicos em doentes com FA não valvular, apresentando mais segurança e reduzindo globalmente o número de casos de eventos hemorrágicos. No entanto, estes fármacos apresentam um custo elevado e, devido à pouca experiência clínica, é necessário uma avaliação cuidadosa do doente, antes e após o início da terapêutica. A escolha mais correta do fármaco em determinada situação é difícil de definir mas deve ter em conta a sua tolerabilidade e as características do indivíduo³⁵. Todos os novos anticoagulantes têm algum grau de excreção renal, particularmente o dabigatrano, de modo que a avaliação regular da função renal é mandatória para todos os doentes. A sua aplicabilidade em doentes com idade avançada e com múltiplas comorbilidades deve ser melhor avaliada pois estes fármacos apresentam alguma interação medicamentosa, como referida anteriormente.

A adesão ao tratamento é fundamental uma vez que os novos anticoagulantes orais apresentam uma semi-vida curta e não conferem proteção anticoagulante se o regime terapêutico não for cumprido integralmente. Outro aspeto importante a referir é que, apesar dos novos anticoagulantes orais não necessitarem de controlo laboratorial, não existe ainda um teste confiável para avaliar a presença de uma anticoagulação efetiva³⁶. Deve-se ter ainda em consideração que, ao contrário da varfarina, nenhum destes novos fármacos apresenta ainda um antídoto específico. Nos casos de hemorragia *minor*, a suspensão transitória da terapêutica resulta habitualmente em normalização da coagulação em 24 a 48 horas devido à semi-vida curta destes fármacos. Pelo contrário, nos casos de hemorragia significativa, esta medida não é suficiente e a utilização de CCP, CCPA, ou rFVIIa pode ser necessária³⁷.

Dependendo da situação clínica, poderá haver a necessidade de substituição da varfarina por um dos novos anticoagulantes orais ou vice-versa. A melhor maneira de proceder à transição da varfarina para um dos novos anticoagulantes orais ainda é controversa. Todavia, é prática comum que, quando o INR for inferior a 2,0 após a suspensão da varfarina, o tratamento com dabigatran e apixabano possa ser iniciado. Relativamente ao rivaroxabano, este pode ser iniciado quando o INR for inferior a 3,0 após a suspensão da varfarina³⁸. Do mesmo modo, a transição de um dos novos anticoagulantes orais para a varfarina por questões de custo, intolerância ou disponibilidade também é muito discutida. No entanto, está recomendado a coadministração de varfarina com um destes novos anticoagulantes orais durante pelo menos dois dias (com rivaroxabano e apixabano) ou três dias (com dabigatran) antes da suspensão destes fármacos.

Por fim, outro ponto importante a ser referido está relacionado com a descontinuação temporária dos novos anticoagulantes orais ou mesmo com a varfarina, em contexto de episódios hemorrágicos ou cirurgia eletiva, o que pode levar a um aumento do risco de tromboembolismo após o término do período efetivo de anticoagulação. A abordagem ideal para este tipo de situação ainda não está elucidada, contudo vai depender sobretudo do risco tromboembólico, da duração da anticoagulação e do risco de hemorragia³⁹.

Ablação por cateter

A ablação por cateter é uma estratégia eficaz para o controlo do ritmo em doentes com FA selecionados. A ablação por cateter é recomendada nos doentes com FA paroxística sintomática apesar da terapêutica antiarrítmica e sem doença cardíaca estrutural⁴⁰. A escolha apropriada dos doentes com FA é crucial no sucesso terapêutico visto que se obtém melhores resultados em indivíduos jovens com FA paroxística ou persistente precoce, sem doença cardíaca estrutural e sem disfunção ventricular esquerda⁴¹. Este procedimento consiste na introdução de um cateter na aurícula esquerda e que é posicionado de maneira a isolar as veias pulmonares, com o objetivo de destruir o foco e o circuito de reentrada responsáveis pelo início e manutenção da arritmia. A taxa de sucesso da ablação por cateter a curto prazo (ao fim dos primeiros 12 meses) é de cerca de 64%. Porém, a longo prazo (superior a 3 anos) essa taxa diminui para apenas 50% dos doentes sujeitos a este procedimento⁴². Esta recidiva está relacionada principalmente com a recuperação do tecido de condução nas veias pulmonares da aurícula esquerda. Outras variáveis que explicam a recorrência são a presença de HTA, IC e o aumento marcado da aurícula esquerda. Assim, é importante controlar ativamente as comorbilidades associadas como obesidade, HTA ou SHAOS após a ablação por cateter⁴³. Para controlar eficazmente esta arritmia são necessários, portanto, vários procedimentos, com uma taxa de sucesso a longo prazo a rondar os 80%⁴². O risco de complicações *major* associado à ablação por cateter é de cerca de 1 a 2% e inclui AVC, tamponamento cardíaco, pericardite, complicações vasculares periféricas ou fístula atrioesofágica. O risco de mortalidade global é de aproximadamente de 0,1%⁴¹.

Como a ablação por cateter aumenta o risco de AVC, o uso de anticoagulantes no período peri-operatório é importante tanto nos doentes com indicação para terapêutica anticoagulante a longo prazo como naqueles sem fatores de risco para AVC. Para os doentes que estejam a fazer varfarina, está recomendado continuarem a terapêutica durante a ablação por cateter em níveis terapêuticos baixos (INR entre 2,0 a 2,5)⁴⁴. A continuação ou não da terapêutica com os novos anticoagulantes orais ainda é discutível⁴⁵.

É importante realçar que a ablação por cateter deve ser realizada preferencialmente em centros especializados com pessoal treinado para este tipo de procedimentos, o que pode limitar de certa forma a utilização generalizada desta técnica.

Encerramento do apêndice auricular esquerdo

O apêndice auricular esquerdo é considerado o principal mas não o único local de formação de trombos responsáveis pelos eventos tromboembólicos nos doentes com FA. Embora este procedimento seja usado desde há algum tempo, ainda é discutível se o encerramento do apêndice auricular esquerdo diminui a incidência de AVC⁴⁶. Mesmo após o encerramento do apêndice auricular esquerdo, pode ser necessária terapêutica anticoagulante nestes doentes⁴⁷. Recentemente, técnicas epicárdicas e técnicas transeptais “pouco invasivas” foram desenvolvidas para a oclusão do apêndice auricular esquerdo na redução do risco de AVC⁴⁸. Encontram-se disponíveis vários dispositivos (WATCHMAN, PLAATO e Amplatzer) sendo que os resultados até à data são promissores, especialmente com o dispositivo WATCHMAN, o qual demonstrou não ser inferior aos anticoagulantes orais na prevenção de eventos tromboembólicos⁴⁹. Este procedimento pode ser uma alternativa aos anticoagulantes orais em indivíduos com risco elevado de AVC mas com contraindicações para o uso crónico destes fármacos. Os riscos major do encerramento do apêndice auricular esquerdo incluem hemorragia major e oclusão incompleta do apêndice auricular com risco residual de AVC.

CONCLUSÕES

A FA é uma patologia muito prevalente sobretudo em idades mais avançadas e prevê-se um aumento da incidência nos próximos anos. Esta arritmia está associada a um estado pró-trombótico o que predispõe a um risco aumentado de AVC e outros eventos tromboembólicos. No sentido de diminuir a incidência desses eventos adversos e a taxa de mortalidade associada, é fundamental o tratamento com anticoagulantes de acordo com os fatores de risco presentes. A varfarina é usada desde há muitos anos como o anticoagulante de eleição. No entanto, devido a um aumento do risco de eventos hemorrágicos e às limitações no seu controlo, a varfarina continua a ser subutilizada num grande número de doentes. O desenvolvimento de novos fármacos surgiu como uma necessidade para superar este problema. Os novos anticoagulantes orais apresentam melhor eficácia e segurança comparativamente à varfarina relativamente à prevenção de eventos tromboembólicos e na redução de eventos hemorrágicos. Contudo, a pouca experiência clínica e o seu elevado custo limitam a utilização dos mesmos.

O controlo do ritmo e da frequência cardíaca são importantes no alívio dos sintomas da FA. Porém, ainda é discutido qual a melhor estratégia de tratamento a utilizar. Como os antiarrítmicos disponíveis mostram-se muitas vezes tóxicos e com eficácia variável, o controlo da frequência cardíaca apresenta-se como uma opção terapêutica mais segura e benéfica. O aparecimento de novas técnicas de ablação com cateter mostraram-se promissoras no controlo do ritmo cardíaco. Contudo, a utilização generalizada desta técnica é limitada pelos poucos centros especializados e pessoal diferenciado nesta área.

É importante, num futuro próximo, novos estudos no sentido de averiguar a aplicabilidade clínica dos novos anticoagulantes orais, assim como, o desenvolvimento de novos fármacos anticoagulantes e antiarrítmicos e técnicas de ablação mais acessíveis no controlo e tratamento dos doentes com FA.

BIBLIOGRAFIA

1. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2001;344:1067-1078.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-953.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375.
5. Munger TM, Wu LQ, Shen WK. Atrial fibrillation. *J Biomed Res*. 2014;28:1-17.
6. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos – Estudo FAMA. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:331-50.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-2429.
8. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunnington D, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*. 2008;29:1662-1669.
9. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, et al. Screening vs. routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *Br Med J*. 2007;335-383.
10. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-272.

11. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-719.
12. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR 2 HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in non warfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:386-387.
13. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:861-867.
14. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest.* 2013;143:179-184.
15. Tsuji Y, Dobrev D. Safety and efficacy of vernakalant for acute cardioversion of atrial fibrillation: an update. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:165-175.
16. Buccelletti F, Iacomini P, Botta G, et al. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European Medicines Agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:1872-1878.
17. Kreuzer J. Update on anti-coagulation in atrial fibrillation. *QJM* 2011;104:747-760.
18. Camm J. Antiarrhythmic drugs for the maintenance of sinus rhythm: risks and benefits. *Int J Cardiol.* 2012;155:362-371.
19. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834-1840.
20. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.

21. Cavallini A, Fanucchi S, Persico A. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci.* 2008; 29:266-268.
22. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med.* 2002;113:42-51.
23. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke.* 2000;31:822-827.
24. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *ThrombHaemost.* 2010;104:49-60
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363:1875-1876
27. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172:397-402.
28. Maccallum PK, Mathur R, Hull SA, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3:e003343.
29. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011;123:1436-1450.
30. Skeik N, Rumery KK, Rodriguez GT. The new era of anticoagulation. *Ann Vasc Surg.* 2014;28:503-514.

31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891
32. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Thromb Haemostasis*. 2010;32:673-679.
33. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-1579.
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
35. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1413-1425.
36. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemostasis*. 2012;107:985-997.
37. Healey JS, Brambatti M. Perioperative management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: approach in the era of new oral anticoagulants. *Can J Cardiol*. 2013;29:54-59.
38. Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, et al. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158:861-868.
39. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120:2954-2962.
40. Kalman JM, Sanders P, Brieger DB, et al. National Heart Foundation of Australia consensus statement on catheter ablation as a therapy for atrial fibrillation. *Med J Aust*. 2013;198:27-28.

41. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14:528-606.
42. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e004549.
43. Goldberg A, Menen M, Mickelsen S, et al. Atrial fibrillation ablation leads to long-term improvement of quality of life and reduced utilization of healthcare resources. *J Interv Card Electrophysiol*. 2003;8:59-64.
44. Hakalahti A, Uusimaa P, Ylitalo K, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*. 2011;13:640-645.
45. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of dabigatran vs. warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial Fibrillation results from a multicenter prospective registry. *J Am CollCardiol* 2012;59:1168-1174.
46. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*. 2010;6:220-226.
47. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation*. 2009;120:1927-1932.
48. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:700-706.
49. Whitlock RP, Hanif H, Danter M. Nonpharmacologic approaches to stroke prevention in atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2013;29:79-86.

TABELAS

Tabela 1 - Score CHA₂DS₂-VASc

Fator de risco	Pontuação
ICC/disfunção ventricular esquerda	1
HTA	1
Idade \geq 75 anos	2
Diabetes <i>mellitus</i>	1
AVC/AIT/tromboembolismo	2
Doença vascular ^a	1
Idade 65-74 anos	1
Sexo feminino	1
Pontuação máxima	9

Legenda: AIT = acidente isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; HTA = hipertensão arterial; ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

^aEnfarte agudo do miocárdio prévio, doença arterial periférica.

Retirado e adaptado de Camm AJ et al⁷

Tabela 2 - Score HAS-BLED

Característica clínica ^a	Pontuação
HTA	1
Doença renal ou hepática (1 ponto cada)	1 ou 2
AVC	1
Hemorragia	1
INR instável	1
Idade (> 65 anos)	1
Fármacos ou álcool (1 ponto cada)	1 ou 2
Pontuação máxima	9

Legenda: AVC = acidente vascular cerebral; HTA = hipertensão arterial; INR = international normalized ratio.

^aHipertensão arterial definida como pressão arterial sistólica > 160mmHg. Doença renal definida pela presença de diálise crônica ou transplantação renal ou creatinina sérica \geq 200mmol/L. Doença hepática definida pela presença de doença hepática crônica (ex: cirrose) ou evidência bioquímica de doença hepática significativa (ex: bilirrubina 2 vezes superior ao limite normal em associação com aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase/fosfatase alcalina 3 vezes superior ao limite normal). Hemorragia definida pela presença prévia de episódios hemorrágicos e/ou predisposição para hemorragia como diátese hemorrágica ou anemia. INR instável definido como INR com pouco tempo dentro dos limites terapêuticos (60%). Fármacos definido como uso concomitante de antiplaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides. Álcool definido pelo consumo de etanol.

Retirado e adaptado de Camm AJ et al⁷

Tabela 3 - Fármacos e doses para conversão farmacológica da FA a ritmo sinusal

Fármaco	Dose	Dose de manutenção	Eficácia
Amiodarona	5 mg/kg IV durante 1 hora	50 mg/h	40-90% (efeito adiado por 8 a 24 horas)
Flecainida	2 mg/kg IV durante 10 minutos ou 200-300 mg oral	Não aplicável	67-92%
Ibutilide	1 mg IV durante 10 minutos	Segunda infusão de 1 mg IV durante 10 minutos após um intervalo de 10 minutos	≈ 50%
Propafenona	2 mg/kg IV durante 10 minutos ou 450-600 mg oral	Não aplicável	41-91%
Vernakalant	3 mg/kg IV durante 10 minutos	Segunda infusão de 2 mg/kg IV durante 10 minutos após intervalo de 15 minutos	48-62%

Legenda: IV = intravenoso

Retirado e adaptado de Camm AJ et al⁷

Tabela 4 - Antiarrítmicos habitualmente usados na prática clínica e seus efeitos laterais

Fármaco	Classe	Administração	Principais efeitos laterais
Procainamida	IA	IV	Hipotensão arterial
Quinidina	IA	Oral	Prolongamento do QT, <i>torsades de pointes</i> , hipotensão arterial, desconforto GI
Disopiramida	IA	IV	Xerostomia, obstipação, retenção urinária, depressão da contratilidade ventricular esquerda
Propafenona	IC	Oral ou IV	Hipotensão arterial, <i>flutter</i> auricular
Flecainida	IC	Oral ou IV	Hipotensão arterial, <i>flutter</i> auricular
Amiodarona	III	Oral ou IV	Hipotensão, bradicardia, prolongamento do QT, <i>torsades de pointes</i> (raro), desconforto GI, obstipação, flebite (IV)
Dronedarona	III	Oral	Diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, astenia
Ibutilide	III	IV	Prolongamento do QT, <i>torsades de pointes</i>
Dofetilide	III	Oral	Prolongamento do QT, <i>torsades de pointes</i>
Sotalol	III	Oral ou IV	Prolongamento do QT, <i>torsades de pointes</i>

Legenda: GI = gastrointestinal; IV = intravenoso.

Retirado e adaptado de Kreuzer J¹⁷

Tabela 5 - Comparação entre os novos anticoagulantes orais

Fármaco	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
Mecanismo de ação	Inibidor direto da trombina	Inibidor do fator Xa	Inibidor do fator Xa
T 1/2	12 a 17 horas	5 a 13 horas	9 a 14 horas
Metabolismo	80% renal	67% hepático, 33% renal	75% hepático, 25% renal
Interação	Glicoproteína-P	CYP3A4/5, CYP2J2, ABCG2, Glicoproteína-P,	CYP3A4, Glicoproteína-P
Efeitos laterais	Hemorragia, alterações gastrointestinais	Hemorragia, Agranulocitose, Trombocitopenia, Síndrome de Stevens Johnson	Hemorragia, Náuseas, Rash cutâneo, Hipotensão arterial
Contraindicação	Hemorragia ativa, ClCr <30 mL/min, Próteses valvulares	Hemorragia ativa, Child Pugh B-C, ClCr <30 mL/min, Próteses valvulares	Hemorragia ativa, Doença hepática severa, Próteses valvulares
Monitorização laboratorial	TTPa, TT, ECT, níveis de dabigatrano	TP em segundos, nível de anti-fatorXa	TP em segundos, nível de anti-fatorXa
Controlo da hemorragia	Sem antídoto específico. CCP, CCPa, rFVIIa, Dialisável	Sem antídoto específico. CCP, CCPa, rFVIIa. Não dialisável	Sem antídoto específico. CCP, CCPa, rFVIIa. Não dialisável

Legenda: CCP = concentrado de complexo protrombínico; CCPa = Concentrado de complexo protrombínico ativado; ClCr = *clearance* da creatinina; PT = tempo de protrombina; rFVIIa = fator VII ativado recombinante; TCE = tempo de coagulação de ecarina; TT = tempo de coagulação da trombina; TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada; T 1/2 = tempo de semi-vida.

Retirado e adaptado de Skeik N³⁰

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Manuel Vaz Silva pela sua disponibilidade e apoio demonstrados ao longo da realização deste projeto.

NORMAS DA REVISTA

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject

Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. Rev Port cardiol, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. Am J Nurs. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002; 102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wwawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular; nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

- A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

- As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

- As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

- Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

- O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

- Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- Não podem exceder as 800 palavras.
- Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

3. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.
 - O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras
- Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contêm um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos clips.

4. Imagens em Cardiologia

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras
- Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.
- Contêm um número máximo de quatro figuras.

5. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	JPG	.jpg	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Vídeo	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO I

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

.....

Assinaturas:

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Gramma	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W
Estatística:		
Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	X	X
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test