

Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial – 2025

Brazilian Atrial Fibrillation Guidelines – 2025

Realização: Sociedade Brasileira de Arritmia Cardíaca (SOBRAC), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Editor: Fatima Dumas Cintra

Editor Associado: Cristiano Pisani

Autores da Diretriz: Fatima Dumas Cintra,¹ Cristiano Faria Pisani,² André Gustavo da Silva Rezende,³ Benhur Davi Henz,^{4,5} Luciana Vidal Armaganijan,⁶ Maurício Pimentel,⁷ Renato D. Lopes,⁸ Thais Aguiar do Nascimento,^{9,10,11} Adalberto Menezes Lorga Filho,^{12,13} Afonso Luiz Tavares de Albuquerque,³ Alessandro Fagundes,¹⁴ Almir Alaminio Lacalle,^{15,16} Ana Luisa Calixto Rodrigues,¹⁷ Andre d'Avila,¹⁸ Angelo Amato Vincenzo De Paola,¹ Anibal Pires Borges,^{19,20} Carlos Antônio Abunader Kalil,²⁰ Carlos Eduardo de Souza Miranda,²¹ Carlos Eduardo Duarte,^{22,23} Carlos Manuel de Almeida Brandão,²³ Dalmo Antonio R. Moreira,⁶ Dário Celestino Sobral Filho,²⁴ Denise Tessariol Hachul,²³ Eduardo Benchimol Saad,²⁵ Elerson Arfelli,¹⁵ Enrique Indalécio Pachón Mateo,²⁶ Érika Olivier Vilela Bragança,²⁷ Fernando Ribeiro de Moraes Neto,²⁸ Francisco Carlos da Costa Darrieux,²³ Guilherme Fenelon,²⁹ Gustavo Glotz de Lima,³⁰ Jacob Atié,³¹ João Carlos Ferreira Leal,^{32,33} Jose Carlos Moura Jorge,³⁴ José Carlos Pachón Mateos,³⁵ José Marcos Moreira,³⁶ José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos,²² Leandro Ioschpe Zimerman,^{20,37} Luciana Sacilotto,²³ Luiz Pereira de Magalhães,³⁸ Luiz Roberto Leite da Silva,³⁹ Marcelo Garcia Leal,¹⁵ Marcio Augusto Silva,^{40,41} Marcio Jansen de Oliveira Figueiredo,⁴² Martha Valéria Tavares Pinheiro,⁴³ Mauricio Ibrahim Scanavacca,²³ Olga Ferreira de Souza,⁴³ Ricardo Alves da Costa,⁶ Ricardo Ryoshim Kuniyoshi,^{40,41,44} Rui Manuel de Sousa Sequeira Antunes de Almeida,⁴⁵ Sílvia Helena Cardoso Boghossian,⁴⁶ Tan Chen Wu,²³ Thiago da Rocha Rodrigues,¹⁷ Veridiana Silva de Andrade¹

Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),² São Paulo, SP – Brasil

PROCAPE (Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco Prof. Luiz Tavares), da Universidade de Pernambuco (UPE),³ Recife, PE – Brasil

Instituto Brasília de Arritmia Cardíaca,⁴ Brasília, DF – Brasil

Hospital do Coração do Brasil,⁵ Brasília, DF – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Duke University Medical Center,⁸ Durham – EUA

Hospital Santa Izabel,⁹ Salvador, BA – Brasil

Hospital São Rafael,¹⁰ Salvador, BA – Brasil

Hospital Ana Nery,¹¹ Salvador, BA – Brasil

Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC),¹² São José de Rio Preto, SP – Brasil

Hospital de Base da Faculdade de Medicina de S. J. Rio Preto – FAMERP,¹³ São José de Rio Preto, SP – Brasil

Universidade do Estado da Bahia,¹⁴ Salvador, BA – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto (HCRPUSP),¹⁵ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Santa Casa de Votuporanga,¹⁶ Votuporanga, SP – Brasil

Hospital Felício Rocho,¹⁷ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital SOS Cardio,¹⁸ Florianópolis, SC – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,¹⁹ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,²⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Madre Teresa,²¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo,²² São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),²³ São Paulo, SP – Brasil

Universidade de Pernambuco,²⁴ Recife, PE – Brasil

Hospital Samaritano,²⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital do Coração (HCor),²⁶ São Paulo, SP – Brasil

RitmoCheck,²⁷ São José dos Campos, SP – Brasil

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250618>

Universidade Federal de Pernambuco,²⁸ Recife, PE – Brasil
Hospital Israelita Albert Einstein,²⁹ São Paulo, SP – Brasil
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul,³⁰ Porto Alegre, RS – Brasil
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),³¹ Rio de Janeiro RJ – Brasil
Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP),³² São José do Rio Preto, SP – Brasil
Hospital Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto,³³ São José do Rio Preto, SP – Brasil
Pontifícia Universidade Católica do Paraná,³⁴ Curitiba, PR – Brasil
SEMAP Arritmias Dr. Pachón,³⁵ São Paulo, SP – Brasil
Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo,³⁶ São Paulo, SP – Brasil
Hospital Moinhos de Vento,³⁷ Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia,³⁸ Salvador, BA – Brasil
Grupo Santa Hospitais,³⁹ Brasília, DF – Brasil
Vitória Apart Hospital,⁴⁰ Serra, ES – Brasil
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (UFES),⁴¹ Vitória, ES – Brasil
Unimed Campinas,⁴² Campinas, SP – Brasil
RedeD'Or Hospitais,⁴³ Rio de Janeiro RJ – Brasil
Centrocor Vitória,⁴⁴ Vitória, ES – Brasil
Centro Universitário Assis Gurgacz,⁴⁵ Cascavel, PR – Brasil
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),⁴⁶ Rio de Janeiro RJ – Brasil

Conselho de Normatizações e Diretrizes responsável: Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva (Coordenador), Helena Cramer Veiga Rey, Humberto Graner Moreira, José Augusto Soares Barreto Filho, Nadine Oliveira Clausell – Gestão 2025-2027.

Esta diretriz deverá ser citada como: Cintra FD, Pisani CF, Rezende AGS, Henz BD, Armaganijan LV, Pimentel M, et al. Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial – 2025. Arq Bras Cardiol. 2025;122(9):e20250618.

Nota: Estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial – 2025

O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento deste posicionamento, 2023/2025.

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Adalberto Menezes Lorga Filho	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Libbs, Daiichi Sankyo: fibrilação atrial.
Afonso Luiz Tavares de Albuquerque	Nada a ser declarado
Alexsandro Fagundes	Nada a ser declarado
Almir Alamino Lacalle	Nada a ser declarado
Ana Luisa Calixto Rodrigues	Nada a ser declarado
Andre D'Avila	Nada a ser declarado
André Gustavo da Silva Rezende	Outros relacionamentos Atuação no último ano como auditor médico para empresa operadora de planos de saúde ou assemelhada: - Parecerista técnico na área de Arritmias Cardíacas nas operadoras Hapvida, Notre Dame, Intermedicas.
Angelo Amato Vincenzo de Paola	Nada a ser declarado
Anibal Pires Borges	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Jonhson & Johnson: palestras. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Johnson & Johnson: eventos próprios da empresa.
Benhur Davi Henz	Nada a ser declarado
Carlos Antônio Abunader Kalil	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Biotronik, ABBOTT, Boston Sc, Johnson & Johnson: palestras Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Biotronik, ABBOTT, Boston Sc, Johnson & Johnson: eventos

Carlos Eduardo de Souza Miranda	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Laboratório: Área de atuação/Medicamento/Atividade. - Daiichi Sankyo: Lixiana.
Carlos Eduardo Duarte	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Medtronic: Micra Estimulação Cardíaca Artificial.
Carlos Manuel de Almeida Brandão	Nada a ser declarado
Cristiano Faria Pisani	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Laboratório: Área de atuação/Medicamento/Atividade. - Johnson & Johnson.
Dalmo Antonio R. Moreira	Nada a ser declarado
Dário Celestino Sobral Filho	Nada a ser declarado
Denise Tessariol Hachul	Nada a ser declarado
Eduardo Benchimol Saad	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott; J&J.
Elerson Arfelli	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Daiichi Sankyo.
Enrique Indalécio Pachón Mateo	Nada a ser declarado

Diretrizes

Érika Olivier Vilela Bragança	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Biolab: Dozoito. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Merck.
Fatima Dumas Cintra	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Takeda. Participação societária de qualquer natureza e qualquer valor economicamente apreciável de empresas na área de saúde, de ensino ou em empresas concorrentes ou fornecedoras da SBC: - Área da saúde.
Fernando Ribeiro de Moraes Neto	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Edwards: Bioprótese, troca valvar. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Edwards: educação médica continuada.
Francisco Carlos da Costa Darrieux	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Laboratório: Área de atuação/Medicamento/Atividade. - Daichii Sankyo; Adium; Aché.
Guilherme Fenelon	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Johnson & Johnson: ablação por cateter.

Gustavo Glotz de Lima	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott: arritmias. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Abbott: arritmias.
Jacob Atié	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boston Scientific, Johnson & Johnson: palestras sobre fibrilação atrial. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boston Scientific, Johnson & Johnson: PFA ablação de FA.
João Carlos Ferreira Leal	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Neomex/Artivion: prótese híbrida Evita open plus e On-X; Braile Biomédica: prótese de liberação rápida Alpha. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Braile Biomédica: PI do estudo prótese biológica Vivere. C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Braile Biomédica: PI do estudo prótese biológica Vivere. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Neomex/Artivion; Braile Biomédica.
Jose Carlos Moura Jorge	Nada a ser declarado
José Carlos Pachón Mateos	Nada a ser declarado
José Marcos Moreira	Nada a ser declarado

Diretrizes

José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boston Scientific, Abbott. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Daichi Sankyo. C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Daichi Sankyo. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boston Scientific, Abbott.
Leandro Ioschpe Zimerman	Outros relacionamentos Participação em comitês de compras de materiais ou fármacos em instituições de saúde ou funções assemelhadas: - Chefe da Unidade de Diagnóstico e Terapia Cardiovascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; decisão sobre eventual compra de materiais.
Luciana Sacilotto	Nada a ser declarado
Luciana Vidal Armaganijan	Nada a ser declarado
Luiz Pereira de Magalhães	Nada a ser declarado
Luiz Roberto Leite da Silva	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boiesense Webster: ablação de fibrilação atrial.
Marcelo Garcia Leal	Nada a ser declarado
Marcio Augusto Silva	Nada a ser declarado
Marcio Jansen de Oliveira Figueiredo	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Laboratório: Área de atuação/Medicamento/Atividade. - Abbott: Ritmonorm; EMS: Xakylis.
Martha Valéria Tavares Pinheiro	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Boston: Farapulse.

Mauricio Ibrahim Scanavacca	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Daichii Sankyo: anticoagulação. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - J&J: ablação de taquicardia ventricular. C - Financiamento de pesquisa (pessoal), cujas receitas tenham sido provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - ABBOT: ablação por cateter da cindam vaso vagal. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - J&J: simpósio patrocinado pela indústria.
Maurício Pimentel	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Laboratório: Área de atuação/Medicamento/Atividade. - Libbs: fibrilação atrial.
Olga Ferreira de Souza	Nada a ser declarado
Renato D. Lopes	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer, Daiichi Sankyo, Novo Nordisk, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Amgen, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Medtronic, Pfizer, Sanofi-Aventis. Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Pfizer, Daiichi Sankyo, Novo Nordisk, Novartis.
Ricardo Alves da Costa	Nada a ser declarado
Ricardo Ryoshim Kuniyoshi	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Daiichi Sankyo: Lixiana; Boehringer Ingelheim: Pradaxa; Biotronik: arritmias.

Diretrizes

Rui Manuel de Sousa Sequeira Antunes de Almeida	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Meril Brasil: Dafodil. B - Financiamento de pesquisas sob sua responsabilidade direta/pessoal (direcionado ao departamento ou instituição) provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Meril Brasil: Dafodil.
Silvia Helena Cardoso Boghossian	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Medtronic; Boston Scientific.
Tan Chen Wu	Nada a ser declarado
Thais Aguiar do Nascimento	Nada a ser declarado
Thiago da Rocha Rodrigues	Declaração financeira A - Pagamento de qualquer espécie e desde que economicamente apreciáveis, feitos a (i) você, (ii) ao seu cônjuge/ companheiro ou a qualquer outro membro que resida com você, (iii) a qualquer pessoa jurídica em que qualquer destes seja controlador, sócio, acionista ou participante, de forma direta ou indireta, recebimento por palestras, aulas, atuação como proctor de treinamentos, remunerações, honorários pagos por participações em conselhos consultivos, de investigadores, ou outros comitês, etc. Provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Libbs.
Veridiana Silva de Andrade	Outros relacionamentos Financiamento de atividades de educação médica continuada, incluindo viagens, hospedagens e inscrições para congressos e cursos, provenientes da indústria farmacêutica, de órteses, próteses, equipamentos e implantes, brasileiras ou estrangeiras: - Medtronic: Curso Micra.

Abreviaturas

- **AAE:** Apêndice atrial esquerdo
- **ACOD:** Anticoagulantes orais de ação direta
- **AIT:** Ataque isquêmico transitório
- **AVC:** Acidente vascular cerebral
- **AVCh:** Acidente vascular cerebral hemorrágico
- **AVCi:** Acidente vascular cerebral isquêmico
- **AVK:** Anticoagulantes antagonistas da vitamina K
- **ClCr:** Clearance de creatinina
- **DAC:** Doença arterial coronariana
- **DCEI:** Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis
- **ECG:** Eletrocardiograma
- **FA:** Fibrilação atrial
- **FC:** Frequência cardíaca
- **FEVE:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
- **FLA:** Flutter atrial
- **IC:** Insuficiência cardíaca
- **ICC:** Insuficiência cardíaca congestiva
- **ICFEp:** Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
- **ICFEr:** Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
- **QV:** Qualidade de vida
- **SCA:** Síndrome coronariana aguda
- **TAVI:** Implante transcater de válvula aórtica
- **TES:** Tromboembolismo sistêmico periférico
- **TFG:** Taxa de filtração glomerular

Sumário

1. Introdução	12
2. Epidemiologia	13
3. Definição e Classificação	14
3.1. Definição	14
3.2. Classificação	14
4. Mecanismos Fisiopatológicos	18
4.1. Progressão da Doença	19
4.2. Cardiomiopatia Atrial	19
4.3. Fatores Predisponentes para Fibrilação Atrial	19
4.3.1. Fatores Intrínsecos	20
4.3.1.1. Idade e Sexo	20
4.3.1.2. Polimorfismos Genéticos	20
4.3.2. Comorbidades	20
4.3.2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica	20
4.3.2.2. Insuficiência Cardíaca	21
4.3.2.3. Diabetes Mellito	21
4.3.2.4. Refluxo Gastroesofágico	21
4.3.2.5. Infecções Sistêmicas	22
4.3.2.6. Outras Condições	22
4.4. Hábitos de Vida	22
4.4.1. Obesidade	22
4.4.2. Sedentarismo	23
4.4.3. Má Qualidade de Sono	23
4.4.4. Uso de Álcool	23
4.4.5. Tabagismo	24
4.4.6. Consumo de Cafeína	24
5. Diagnóstico de Fibrilação Atrial	24
5.1. Manifestações Clínicas	24
5.2. Impacto na Qualidade de Vida e Hospitalização	26
5.3. Avaliação Clínica do Paciente com Fibrilação Atrial	26
5.4. Triagem no Paciente com Risco de Fibrilação Atrial	26
5.5. Monitorização Eletrocardiográfica Prolongada	26
6. Fibrilação Atrial e Fenômenos Tromboembólicos	28
6.1. Algoritmos para Avaliação do Risco de Fenômenos Tromboembólicos	28
6.2. Algoritmos para avaliação de Risco de Sangramento	28
6.3. Prevenção de Fenômenos Tromboembólicos	30
6.3.1. Anticoagulantes Disponíveis na Prática Clínica	30
6.3.2. Individualização do Paciente para Decisão da Melhor Estratégia de Anticoagulação	30
6.4. Orientações aos Pacientes em Uso de Anticoagulação	32
6.4.1. Orientações nos Casos de Sangramento com os ACOD	33
6.5. Uso dos Anticoagulantes em Situações Especiais	35
6.5.1. Cardioversão Elétrica	35
6.5.2. Fibrilação Atrial Valvar	37
6.5.2.1. Anticoagulação Oral em Pacientes com Doenças Cardíacas Valvares em Válvulas Nativas	37
6.5.2.2. Anticoagulação Oral em Pacientes com Estenose Mitrál Moderada a Grave	37
6.5.2.3. Anticoagulação Oral em Pacientes com Próteses	38
6.5.3. Anticoagulação na Síndrome Coronariana Aguda	39
6.5.4. Manejo da Anticoagulação no Perioperatório de Ablação e Cirurgia Cardíaca	42
6.5.5. Anticoagulação na Fibrilação Atrial Subclínica	44
6.6. Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo e Anticoagulação	45
6.6.1. Contraindicações ao Uso de Anticoagulantes	45
6.6.2. Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo	45

6.6.3. Oclusão Cirúrgica do Apêndice Atrial Esquerdo	47
6.6.4. Anticoagulação após Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo	48
6.6.4.1. Anticoagulação após Oclusão Percutânea do Átrio Esquerdo	48
6.6.4.2. Terapia Antitrombótica Pós-oclusão Cirúrgica do Apêndice Atrial Esquerdo	49
6.7. Estratégias para Minimizar o Risco de Sangramento	49
6.8. Escolha do Anticoagulante Oral	49
7. Tratamento do Ritmo ou da Frequência Cardíaca na Fibrilação Atrial	50
7.1. Fármacos Utilizados no Controle do Ritmo	50
7.1.1. Propafenona	51
7.1.2. Amiodarona	51
7.1.3. Sotalol	51
7.2. Fármacos Utilizados no Controle da Frequência Cardíaca	52
7.2.1. Betabloqueadores	52
7.2.2. Bloqueadores do Cálcio	52
7.2.3. Digoxina	52
7.3. Escolha entre Controle do Ritmo ou Controle da Frequência Cardíaca	52
7.4. Controle da Frequência	53
7.4.1. Meta Terapêutica	54
7.4.2. Controle Agudo	54
7.4.3. Controle em Longo Prazo	54
7.4.4. Ablação do Nó Atrioventricular	55
7.5. Controle do Ritmo – Situações Especiais	55
7.5.1. Cardioversão Elétrica	55
7.5.2. Cardioversão Química	55
7.5.2.1. Uso do Esquema “Pill-in-the-pocket”	55
7.6. Tratamento Farmacológico para Manutenção do Ritmo Sinusal	57
8. Ablação de Fibrilação Atrial	59
8.1. Tecnologias de Mapeamento e Ablação	59
8.1.1. Sistemas de Mapeamento Tridimensional	59
8.1.2. Eco Intracardiaco na Ablação de Fibrilação Atrial	59
8.1.3. Tecnologias de Ablação	60
8.2. Indicações para a Realização de Ablação de Fibrilação Atrial	61
8.2.1. Estudos Clínicos em Ablação de Fibrilação Atrial	61
8.3. Complicações	63
8.4. Principais Complicações	64
8.4.1. Lesão Térmica Esofágica	64
8.4.2. Fístula Atrioesofágica ou Esôfago-pericárdica	66
8.4.3. Alterações da Motilidade Gastroesofágica	66
8.4.4. Tamponamento Cardíaco	66
8.4.5. Acidente Tromboembólico Sistêmico	67
8.4.6. Embolia Aérea	67
8.4.7. Estenose de Veias Pulmonares	67
8.4.8. Paralisia Frênica	67
8.4.9. Complicação Vascular	68
8.4.10. Outras Complicações	68
8.5. Crioablação	68
8.5.1. Técnica de Crioablação de Fibrilação Atrial	68
8.6. Ablação por Cateter para Fibrilação Atrial em Pacientes com Insuficiência Cardíaca	69
9. Tratamento Cirúrgico da Fibrilação Atrial	70
9.1. Indicações para o Tratamento Cirúrgico da Fibrilação Atrial	71
9.1.1. Tratamento Cirúrgico da Fibrilação Atrial Concomitante a Outra Cirurgia Cardíaca	71
9.1.2. Tratamento Cirúrgico Isolado da Fibrilação Atrial	72
9.2. Técnicas Cirúrgicas	72
9.3. Resultados a Longo Prazo e Complicações	73
9.4. Procedimentos Híbridos	73
10. Abordagem Multidisciplinar da Fibrilação Atrial	73

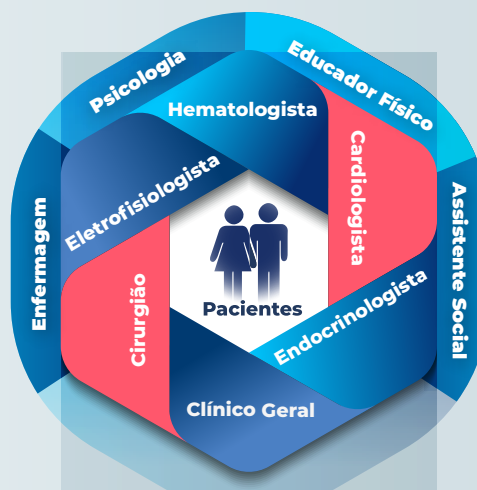
10.1. Implementação de Programa de Mudança de Qualidade de Vida	73	11.12. Fibrilação Atrial no Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca e Não Cardíaca.....	82
11. Fibrilação Atrial em Situações Especiais.....	73	11.12.1. Fatores Preditores	82
11.1. Hemorragia Intracraniana.....	73	11.12.2. Comorbidades e Dados Epidemiológicos	82
11.2. População Muito Idosa.....	74	11.12.2.1. Preditores Cirúrgicos.....	82
11.3. Grupos Étnicos Minoritários.....	74	11.12.3. Prevenção Pré-operatória.....	83
11.4. Insuficiência Renal.....	75	11.12.4. Tratamento da Fibrilação Atrial no Pós-operatório	83
11.5. Fibrilação Atrial na Gestação	76	12. Fibrilação Atrial e Alterações Cognitivas	83
11.6. Fibrilação Atrial, Sistema Nervoso Parassimpático e Cardioneuroablação	76	13. Importância de Ações Educacionais no Manejo do Paciente com Fibrilação Atrial	84
11.7. Fibrilação Atrial no Atleta	77	14. Análise de Custo-benefício e Uso Adequado de Recursos em Fibrilação Atrial.....	84
11.8. Síndromes Arritmicas.....	78		
11.8.1. Síndrome Arritmica em Jovens sem Aparente Cardiopatia Estrutural	78		
11.9. Fibrilação e Flutter Atrial em Cardiopatia Congênita do Adulto	78		
11.10. Peculiaridades da Fibrilação Atrial em Mulheres.....	79		
11.11. Fibrilação Atrial no Portador de Dispositivo Cardíaco Eletrônico Implantável	81		
11.11.1. Detecção.....	81		
11.11.2. Ajustes de Programação	81		
11.11.3. Cardioversão e Ablação.....	81		

1. Introdução

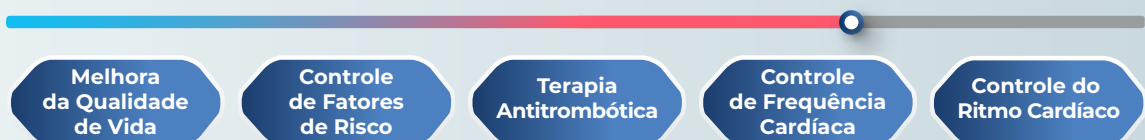
A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais comum na prática clínica. Com o envelhecimento populacional, as estimativas sobre prevalência e incidência dessa arritmia são alarmantes. Estima-se que o número de pacientes portadores de FA com idade superior a 55 anos será mais que

Figura Central: Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial – 2025

Tratamento Integrado da Fibrilação Atrial



Linha de Cuidados do Paciente Portador de Fibrilação Atrial



o dobro em 2060.¹ Isso poderá ocasionar grande impacto no sistema de saúde brasileiro e mundial, uma vez que a principal consequência da FA, o acidente vascular cerebral (AVC), é uma condição bastante debilitante. A FA aumenta em média quatro vezes a chance de AVC e está associada a maior risco de mortalidade por todas as causas e insuficiência cardíaca (IC).²

Nesse cenário, inúmeros grupos de pesquisa se dedicam para maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e tratamento da FA, assim como para o desenvolvimento tecnológico necessário para o aprimoramento de sistemas de mapeamento e ablação. Paralelamente, houve um robusto progresso nas ferramentas diagnósticas da FA e nos sistemas de monitorização eletrocardiográfica prolongada. O uso dos novos anticoagulantes assumiu um papel de destaque na prevenção de fenômenos tromboembólicos, e o fechamento do apêndice atrial esquerdo (AAE) está cada vez mais acessível em centros de atendimento de pacientes com FA.

Com isso, tornou-se emergente a necessidade de uma nova diretriz que possa nortear o manejo clínico da FA, modificado significativamente nos últimos anos. Entre as principais mudanças, a multidisciplinaridade merece destaque: não apenas cardiologistas, mas também eletrofisiologistas, nefrologistas, hematologistas, enfermeiros, fisioterapeutas e cuidadores participam do manejo clínico. Todavia, o próprio paciente deve estar no centro do processo de tomada de decisão e respaldado por um time de especialistas de forma a individualizar a abordagem de acordo com as peculiaridades de cada um. Paralelamente, o tratamento assume frentes

distintas incluindo cinco pilares de atuação para o melhor tratamento desses pacientes (Figura Central).

2. Epidemiologia

A FA é a arritmia recorrente mais comum na prática clínica, causadora de substancial morbimortalidade nos pacientes acometidos. Está associada de forma independente com piora da qualidade de vida (QV) e aumento do risco de AVC, IC e mortalidade total.^{3,4}

A incidência e prevalência da FA estão aumentando de forma global. Segundo dados do Estudo de Framingham, a prevalência de FA aumentou três vezes nos últimos 50 anos.⁵ Estima-se que a prevalência de FA nos Estados Unidos irá aumentar de 5,2 milhões em 2010 para 12,1 milhões em 2030.^{6,7} A prevalência padronizada para FA é maior em países de alta renda como na América do Norte e Australásia⁶ (Figura 1). Na Europa, a prevalência de FA em adultos acima de 55 anos era de 8,8 milhões em 2010 e a projeção é de 17,9 milhões em 2060.⁸

Esses números expressivos também são acompanhados de grande impacto na saúde populacional. O número total de mortes atribuídas a FA e flutter atrial (FLA) em 2020 foi de 0,33 milhões, sendo 0,13 milhões no sexo masculino e 0,20 entre as mulheres. A mortalidade padronizada para idade é maior na Europa Ocidental e Australásia⁶ (Figura 2).

A prevalência padronizada por idade de FA/FLA no Brasil aumentou de 519/100.000 habitantes em 1990 para

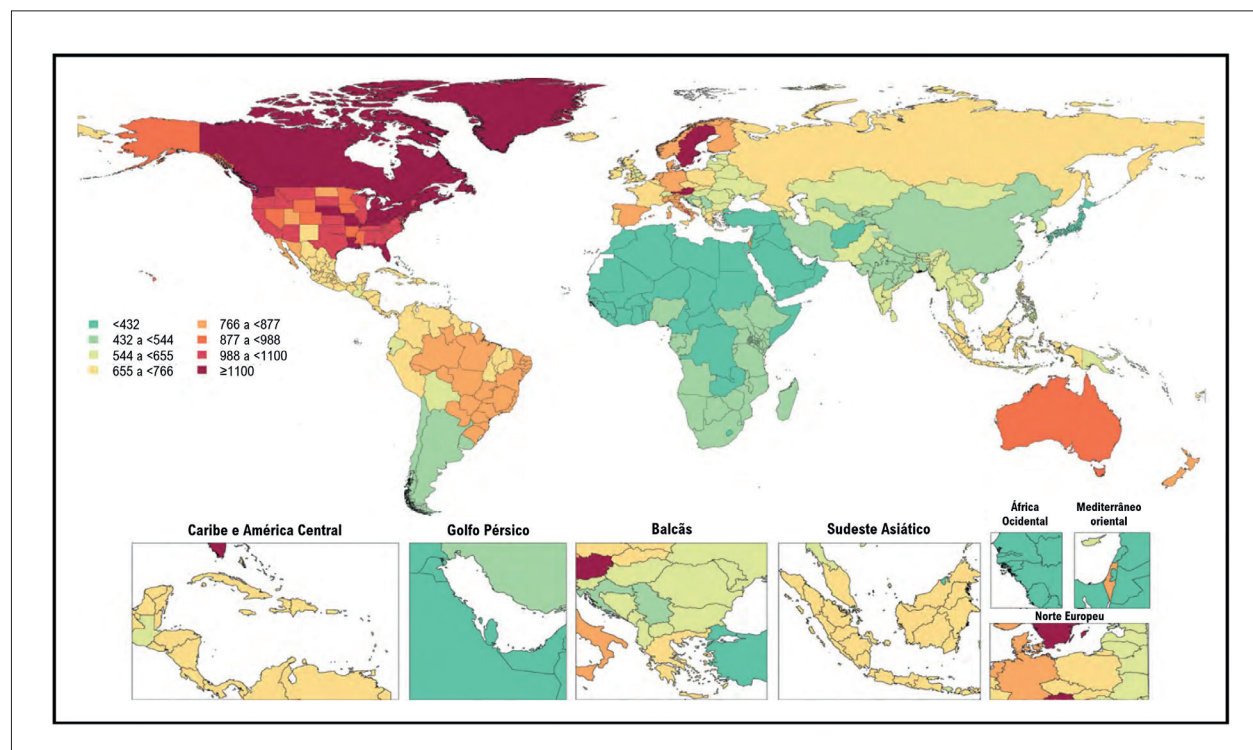


Figura 1 – Prevalência global de fibrilação atrial (FA)/flutter atrial (FLA) padronizada por idade por 100.000, em ambos os sexos em 2020. Adaptado de Tsao et al.⁶

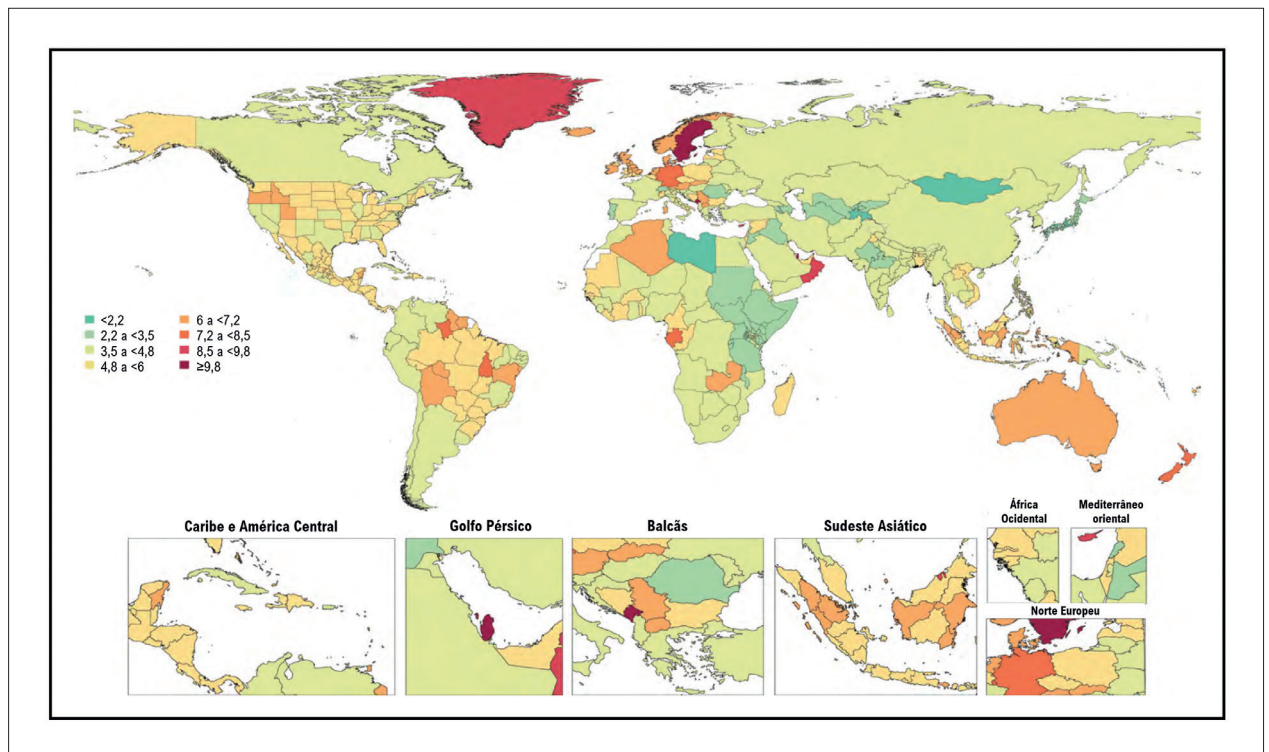


Figura 2 – Mortalidade global de FA/FLA padronizada por idade, em ambos os sexos, em 2020. Adaptado de Tsao et al.⁶

537/100.000 habitantes em 2019, em ambos os sexos, com variação de 3,5%.⁹ Em análise do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA - Brasil), foram avaliados a frequência de FA e FLA por eletrocardiograma (ECG) e o autorrelato, assim como o uso de medicamentos de prevenção de AVC em 13.260 pacientes. Foi demonstrado que 2,5% dos pacientes tinham FA/FLA e que o baixo uso de anticoagulantes era comum, especialmente nas mulheres.¹⁰ Outra análise, com 767 participantes do estudo EPISONO, com idade média de 42 anos, submetidos a polissonografia e análise do traçado eletrocardiográfico durante o registro do sono, demonstrou que a ocorrência de FA/FLA variou de 0,2 a 1,65%, sendo observadas porcentagens mais elevadas em pacientes portadores de apneia do sono grave.¹¹ Por outro lado, em uma análise com 1.524 idosos moradores da cidade de São Paulo, a prevalência de FA/FLA chegou a 2,9% em homens e 2,0% em mulheres nessa população.¹²

Os dados epidemiológicos robustos fazem da FA um grande problema de saúde pública, especialmente no cenário brasileiro, que está vivenciando um rápido e significativo envelhecimento populacional, com gastos públicos crescentes e grande consumo de recursos em saúde, especialmente com hospitalizações potencialmente evitáveis (Figura 3).

3. Definição e Classificação

3.1. Definição

A FA é definida como uma arritmia atrial com completa desorganização da atividade elétrica atrial e consequente

ineficiência da sua contração. No ECG, a FA caracteriza-se por apresentar intervalos RR irregulares (desde que a condução atrioventricular [AV] esteja preservada), ausência de ondas P bem definidas e sequenciais que são substituídas por ondas fibrilatórias (onda f) na linha de base do ECG, secundário à desorganização elétrica dos átrios (Figura 4).

3.2. Classificação

Uma vez definida a FA, classificá-la se torna de extrema importância, pois permite que se estabeleçam parâmetros diagnósticos e que se obtenham informações sobre a carga de arritmia e a inferência do grau de acometimento da doença. Além disso, essas informações serão fundamentais para a escolha terapêutica mais adequada e definição de critérios homogêneos para os próximos estudos clínicos.

Inicialmente, a FA deve ser classificada em clínica ou subclínica (Tabela 1 e Tabela 2). Com o avanço da tecnologia e maior conscientização sobre a importância do diagnóstico precoce da FA, a busca ativa por esses pacientes foi ampliada e hoje conta com dispositivos vestíveis inteligentes ou implantáveis de grande valia na detecção precoce da arritmia.¹³⁻¹⁵ Entretanto, é de suma importância definir critérios claros para o seu correto diagnóstico. Para isso, se faz necessário o registro eletrocardiográfico da arritmia, convencionando-se que o episódio de FA deva durar, ao menos, 30 segundos para ser considerada uma arritmia clínica.¹⁶ Dessa forma, independentemente da presença ou não de sintomas, a FA é diagnosticada como clínica se um médico validar a sua presença por um traçado de ECG

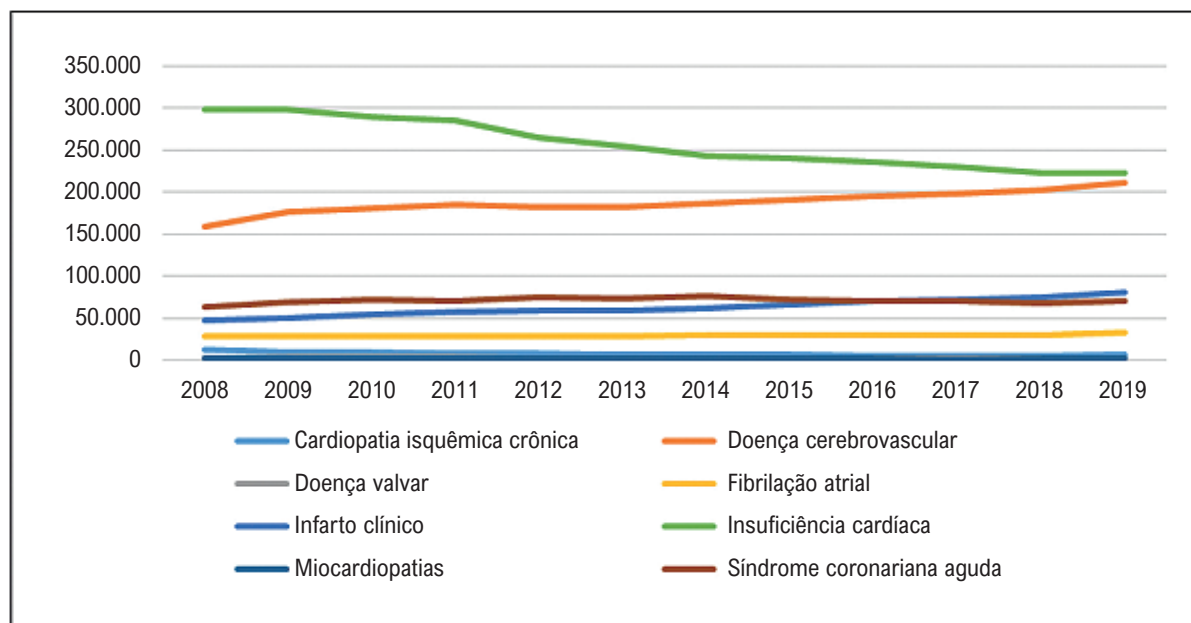


Figura 3 – Total de hospitalizações para procedimentos clínicos para doenças cardiovasculares por ano de competência, Brasil, 2008 a 2019. Fonte: Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM/DATASUS. Adaptado de Oliveira et al.⁹

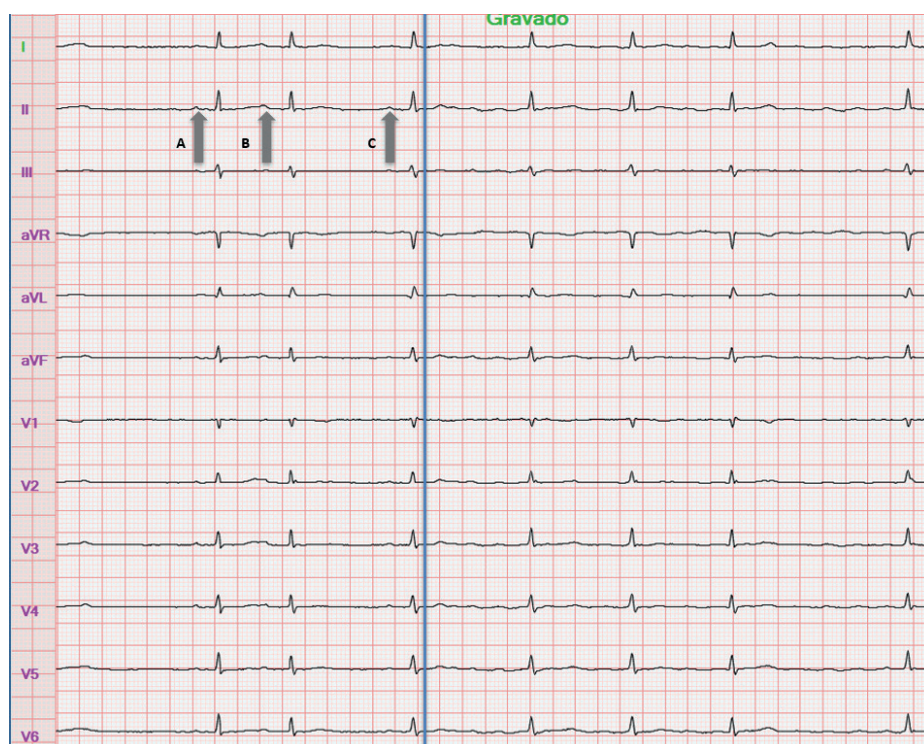


Figura 4 – Traçado de Holter de 12 derivações mostrando a mudança de ritmo. Batimento A e C precedidos de onda p e batimento B compatível com ectopia atrial isolada. A linha azul sinaliza o momento da mudança de ritmo com ausência de onda p associado à irregularidade em RR. Figura cedida pela Dra. Fatima Dumas Cintra.

Tabela 1 – Classificação da fibrilação atrial (FA): de acordo com a apresentação

FA clínica	FA sintomática ou assintomática, registrada em ECG de 12 derivações ou em ECG de ritmo com derivação única ≥ 30 segundos*.
FA subclínica	Refere-se a indivíduos assintomáticos com observação de ritmo atrial acelerado em DCEI#.

* Os registros eletrocardiográficos devem ser avaliados e atestados por médico capacitado. # Com o objetivo de reduzir a presença de artefatos, normalmente considera-se como ritmo atrial acelerado os episódios com frequência ≥ 175 bpm, avaliados e atestados por um especialista. ECG: eletrocardiograma; DCEI: dispositivo cardíaco eletrônico implantável.

Tabela 2 – Classificação da fibrilação atrial (FA): de acordo com a duração

FA paroxística	FA com menos de 7 dias de duração (independentemente da forma de reversão).
FA persistente	FA com mais de 7 dias e menos de 1 ano de duração.
FA persistente de longa duração	FA com mais de 1 ano de duração.
FA permanente	FA na qual o médico e o paciente chegaram à decisão de não tentar o reestabelecimento do ritmo sinusal, independentemente do seu tempo de instalação.
FA pós-ablação	Paciente submetido à ablação por cateter ou cirúrgica da FA que evolui sem recorrência da arritmia.

convencional de 12 derivações ou um traçado de ritmo de ECG de derivação única com duração maior ou igual a 30 segundos.¹⁷ As recomendações para o diagnóstico de FA estão apresentadas no Quadro 1.

Já a FA subclínica ocorre em pacientes sem sintomas atribuídos à FA com registro de ritmo atrial acelerado através do eletrodo atrial de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) ou registro sugestivo de FA em monitores de eventos implantáveis ou monitores vestíveis.¹⁷ Devido às grandes variações nos cortes de frequência cardíaca (FC) atrial (entre 160 e 200 bpm) e à duração dos episódios (10 segundos a 24 horas) utilizados como critério de inclusão nos principais estudos clínicos, existe grande dificuldade em se estabelecer parâmetros precisos de FC e duração dos episódios

para que se considere um ritmo atrial acelerado. De forma geral, a frequência programada nos DCEI para detecção de um ritmo atrial acelerado é de ≥ 175 bpm, e o tempo de duração considerado é normalmente ≥ 5 minutos, para que se evitem registros de artefatos.

De fato, o avanço tecnológico nos meios de detecção de FA e episódios de ritmo atrial acelerado, através dos DCEI, monitores de eventos implantáveis ou dispositivos vestíveis, tem aumentado substancialmente o diagnóstico tanto de FA clínica quanto o de FA subclínica. Estudos de validação clínica com ECG demonstram que os dispositivos vestíveis apresentam sensibilidade de 67,7 a 100% e especificidade de 60,7 a 100% para o diagnóstico de FA.¹⁸ O fato de esses dispositivos, especialmente aqueles associados a celulares, estarem acessíveis a um número cada vez maior de pessoas representa uma oportunidade e um desafio para a implementação de estratégias de rastreamento da FA. Entre os principais desafios, estão a necessidade de definir qual grupo deve ser monitorado, qual o melhor dispositivo a ser utilizado, como acessar os serviços de saúde e qual conduta deve ser tomada de acordo com a informação gerada pelo dispositivo.^{19,20} Outra questão é que esses pacientes não foram contemplados nos grandes estudos clínicos que regem o tratamento atual da FA. Dessa forma, até que estudos mostrem as melhores opções terapêuticas para FA subclínica, esses casos devem ser conduzidos com cautela e analisados individualmente em seu contexto clínico, para que se adote a conduta mais apropriada²¹ (ver Item 6.5.4). A Figura 5 demonstra as características da FA clínica e subclínica.

Outra classificação importante da FA é quanto a sua duração (Tabela 1 e Tabela 2) que permitirá que se avalie, associado a outros fatores clínicos, o tempo de doença e quais as chances de reestabelecer e/ou manter o paciente em ritmo sinusal (RS).^{17,22}

Quadro 1 – Recomendação para o diagnóstico de fibrilação atrial (FA)

	Classe de recomendação	Nível evidência
A documentação eletrocardiográfica é necessária para o diagnóstico de FA	I	C
O diagnóstico de FA clínica deve ser realizado pelo eletrocardiograma de 12 derivações ou traçado de derivação única com ausência de onda P e irregularidade RR por, no mínimo, 30 segundos de duração	I	C

Diretrizes

Dessa forma, a FA pode ser classificada em: FA paroxística, quando a FA durar menos que 7 dias, independentemente de como foi revertida (reversão espontânea, química ou elétrica);

FA persistente, quando a FA durar mais que 7 dias e menos de 1 ano (mesmo com reversão espontânea, química ou elétrica nesse período); FA persistente de longa duração, em que a FA

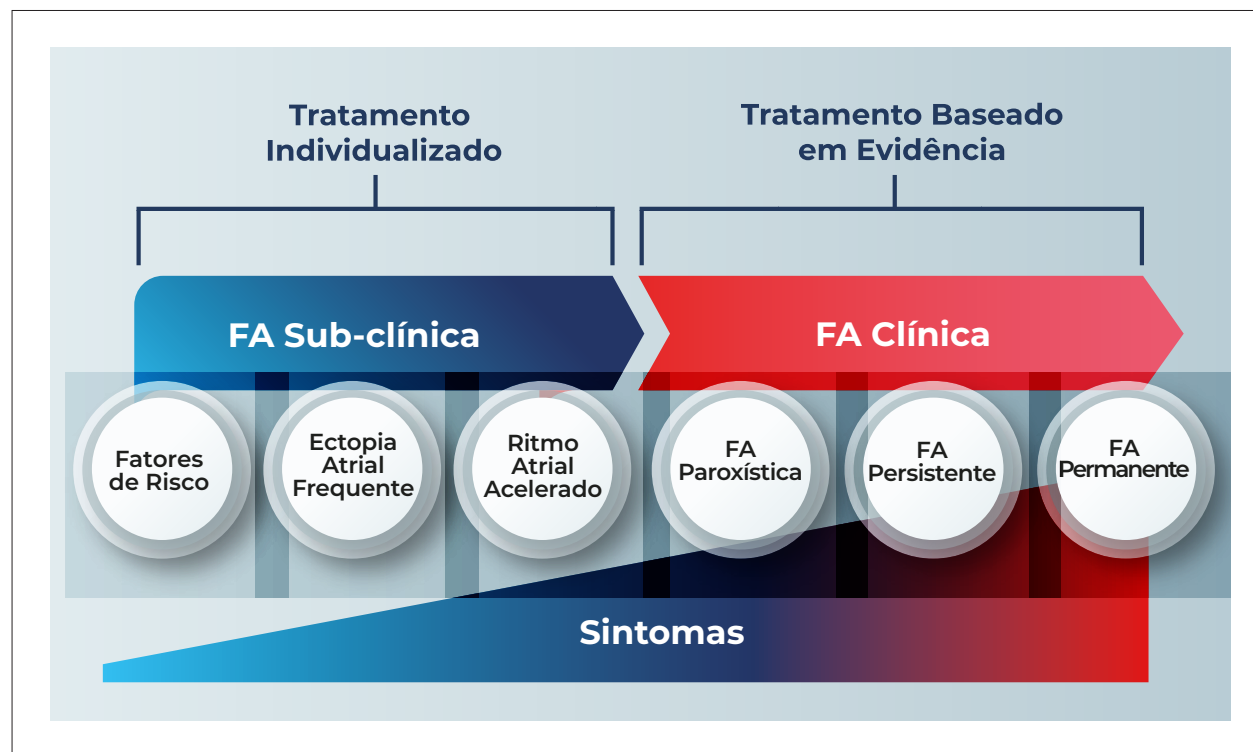


Figura 5 – Intersecção entre fibrilação atrial (FA) clínica e FA subclínica para tomada de decisão do tratamento.

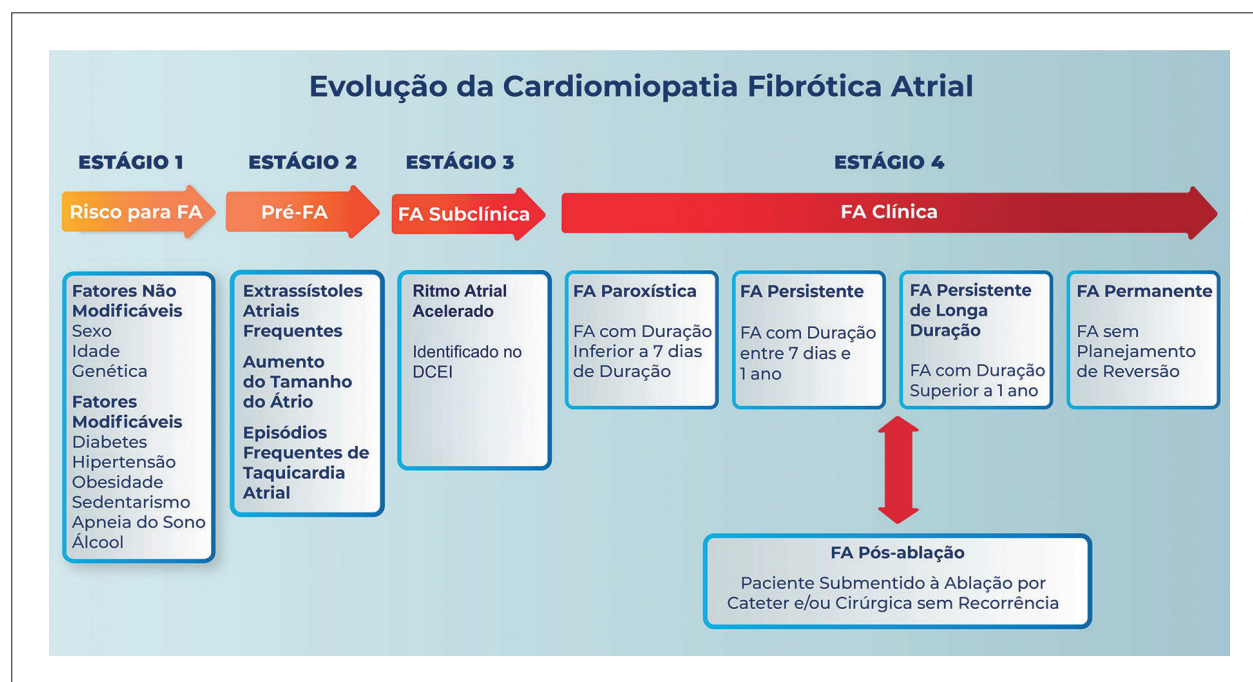


Figura 6 – Estágios evolutivos da fibrilação atrial (FA). Adaptado de Joglar et al.²⁴

apresenta mais de 1 ano de duração, mas em que se optou adotar a estratégia terapêutica de controle do ritmo (reversão e manutenção do RS); e FA permanente, que são pacientes com FA instalada, independentemente do tempo, em que médico e paciente chegaram à decisão de não se tentar o reestabelecimento do RS. Nesses casos, se em algum momento de sua evolução porventura se reconsiderar o tratamento de controle do ritmo, essa FA deixa de ser classificada como permanente e passa a ser classificada como FA persistente de longa duração. Alguns pacientes apresentaram episódios de FA paroxística e episódios de FA persistente. Nesses casos, aconselha-se que se classifique o paciente conforme a forma mais prevalente.

Ainda em relação à classificação de FA, alguns termos amplamente utilizados na prática clínica no passado devem ser abandonados por não acrescentarem informações corretas e/ou relevantes ao seguimento do paciente. Um exemplo é o termo FA isolada ou solitária, que não é mais utilizado pelo fato de se admitir que, mesmo na ausência de patologias, toda FA tem uma causa presente, mesmo que seja um distúrbio elétrico intrínseco.²³ Outro termo que está em desuso é FA valvar e não valvar.⁹ A recomendação hoje é que se especifique o problema de cada paciente e, ao se identificar, por exemplo, pacientes com estenose mitral moderada a grave ou com próteses valvares mecânicas, as condutas sejam tomadas de acordo com as recomendações para a condição clínica específica. Por fim, o termo FA crônica, que é inespecífico, não acrescenta nada à conduta clínica e, dessa forma, não deve ser utilizado.

A diretriz americana apresenta uma nova forma de classificação de acordo com a evolução da doença. Essa iniciativa é importante porque inclui pacientes submetidos à ablação com sucesso e

sem recorrência clínica, um grupo de pacientes cada vez mais frequente na prática clínica e que não estava representado. Apesar de esses pacientes não apresentarem mais FA, ainda estão sob risco de apresentar novos eventos, sendo necessárias medidas terapêuticas distintas, como modificação de estilo de vida, monitorização de episódios sintomáticos e assintomáticos de FA e terapia anticoagulante adequada. A Figura 6 apresenta os estágios evolutivos da FA conforme a diretriz americana.²⁴

4. Mecanismos Fisiopatológicos

A fisiopatologia do início e da manutenção da FA envolve uma complexa interrelação entre fatores deflagradores (gatilhos), fatores moduladores, alterações eletrofisiológicas, hemodinâmicas e estruturais dos átrios (substrato), demonstrada na Figura 7.

A principal hipótese para o início e a manutenção da FA inclui a presença de focos ectópicos como deflagradores da arritmia e a reentrada como fator de manutenção.²⁶ A maioria desses focos ectópicos tem origem nas veias pulmonares, mas também são descritos focos originários da veia cava superior, ligamento de Marshall, seio coronário, parede do átrio esquerdo (AE) e crista terminalis.

As veias pulmonares têm papel fundamental na gênese e manutenção da FA. As veias pulmonares apresentam prolongamentos de cardiomiócitos que se estendem desde o AE, com propriedades eletrofisiológicas e anômicas que facilitam a ocorrência da arritmia. A base molecular para os focos ectópicos é atribuída principalmente a anormalidades

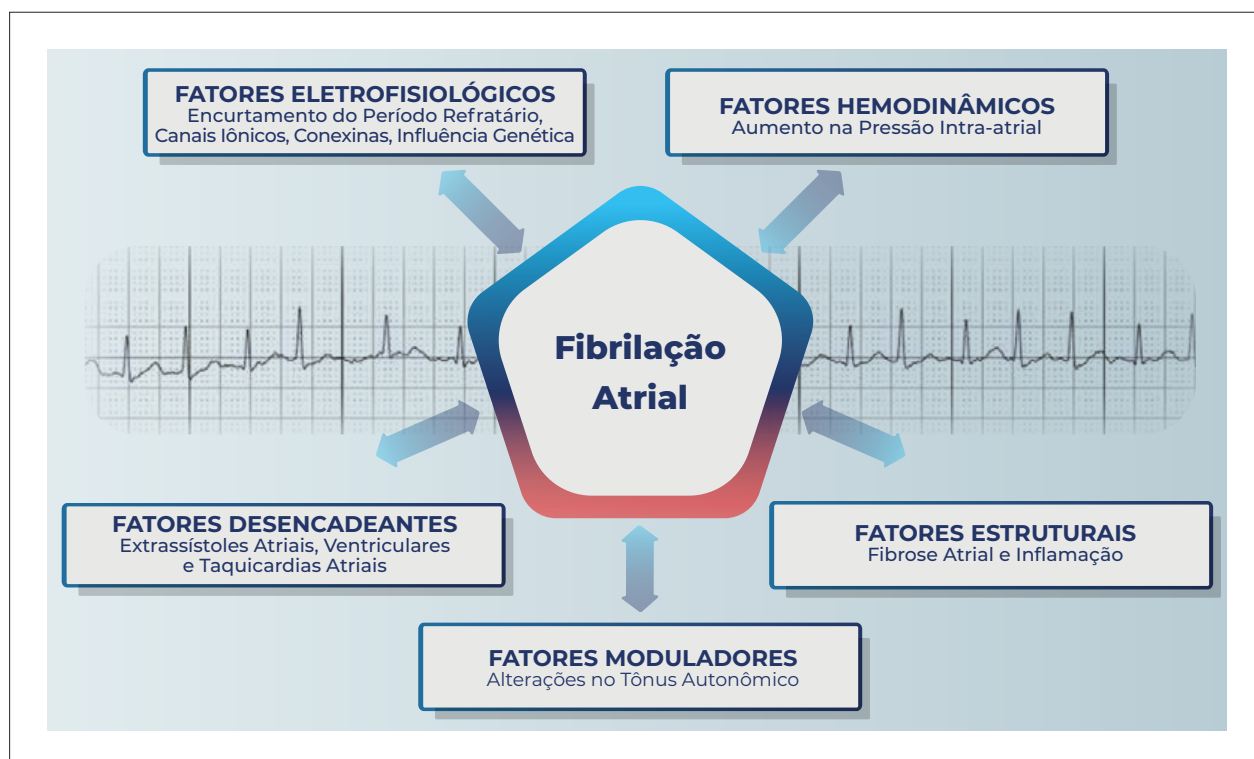


Figura 7 – Fisiopatologia da fibrilação atrial. Adaptado de Cintra et al.²⁵

no fluxo do cálcio.²⁷ Os prolongamentos de cardiomiócitos apresentam fibras dispostas em diferentes orientações, com pouco acoplamento lateral, favorecendo a ocorrência de áreas de fibrose e desarranjo local, que aumentam a suscetibilidade a focos ectópicos e favorecem fenômenos de reentrada.²⁶

A ocorrência de circuitos de reentrada em um substrato atrial propício é o principal mecanismo de manutenção da FA. Alterações estruturais caracterizadas por dilatação atrial, alterações na matriz intersticial e fibrose alteram a condução normal e diminuem a refratariedade atrial, possibilitando, assim, a ocorrência de múltiplas ondas simultâneas de reentrada, facilitando a manutenção da FA. Além disso, a atividade autonômica também tem papel importante na fisiopatologia da FA. A ativação simpática e vagal combinada tem potencial de tornar o substrato atrial ainda mais propenso ao início e à perpetuação da arritmia^{28,29} (Figura 8).

4.1. Progressão da Doença

A FA tem uma história natural de progressão (Figura 6).²⁷ Dados de registro mostram que a progressão de FA paroxística para formas persistentes é de 8,6% em 1 ano e de 24,7% em 5 anos.²⁸ O remodelamento elétrico e a continuidade da exposição a fatores predisponentes determinam a natureza progressiva do substrato arritmogênico.

4.2. Cardiomiopatia Atrial

A cardiomiopatia atrial foi definida alterações estruturais, da arquitetura, contráteis ou eletrofisiológicas afetando os

átrios com o potencial de produzir manifestações clínicas relevantes.³⁰ O conceito da cardiomiopatia atrial busca o melhor entendimento da relação entre o substrato do miocárdio atrial e seu papel na arritmogênese e ocorrência de fenômenos tromboembólicos. A definição da cardiomiopatia atrial é histopatológica, porém alterações indicativas desta condição podem ser reconhecidas por meio de alterações em métodos não invasivos, como ECG (bloqueio interatrial, prolongamento da onda P, força terminal da onda P em V1), ecocardiograma (aumento do volume atrial), ressonância (volume atrial, realce tardio atrial) ou invasivos, como o registro de áreas de baixa voltagem durante o mapeamento eletroanatômico.³¹

A partir dessa perspectiva, a FA pode ser entendida como uma manifestação clínica de um miocárdio alterado, e não como um evento arritmico independente. A cardiomiopatia atrial está associada a aumento do risco de eventos tromboembólicos (TE), independentemente do registro clínico de FA.^{32,33} Além disso, sinais de cardiomiopatia atrial mais avançada estão associados a menor taxa de sucesso na ablação de FA.³¹ Dessa forma, o reconhecimento da cardiomiopatia atrial é cada vez mais fundamental para a tomada de decisão clínica com relação ao manejo da FA e prevenção de eventos tromboembólicos.

4.3. Fatores Predisponentes para Fibrilação Atrial

Além de fatores intrínsecos como idade, sexo e influência genética, existem comorbidades e hábitos de vida que podem contribuir para o desenvolvimento da FA. Tais fatores são a base para a formação do substrato arritmogênico atrial para

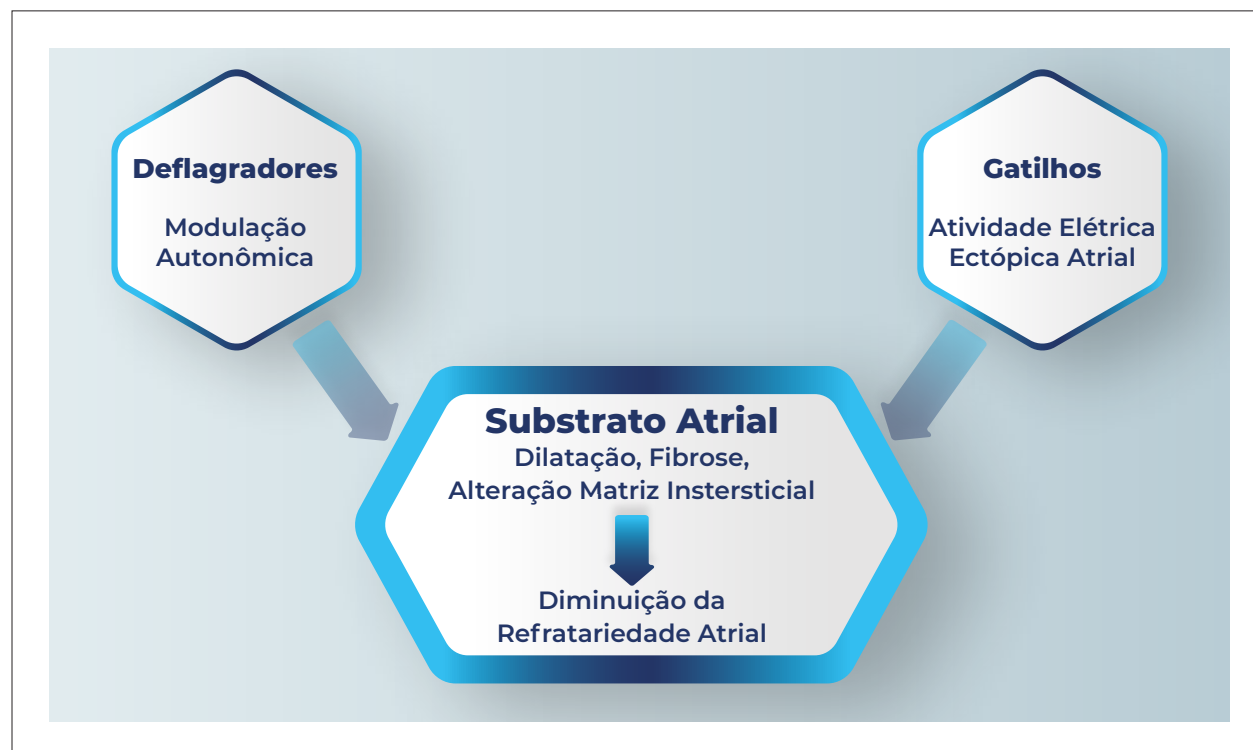


Figura 8 – Modelo conceitual do mecanismo arritmogênico da fibrilação atrial baseado em três pilares fisiopatológicos: substrato atrial, gatilhos e deflagradores.

origem e manutenção dessa taquiarritmia. As evidências mais recentes apontam que o tratamento desses fatores de risco, além da mudança do estilo de vida, são partes fundamentais da prevenção e do tratamento da FA.^{27,34-36}

As recomendações para o controle dos fatores de risco na FA estão apresentadas no Quadro 2.

4.3.1. Fatores Intrínsecos

4.3.1.1. Idade e Sexo

A incidência da FA aumenta com a idade, dobrando a cada década.^{27,37} Alguns autores, entretanto, questionam essa relação, afirmando que, devido à maior longevidade populacional observada na atualidade, seria mais provável a detecção dessa arritmia nos indivíduos mais idosos. Além disso, a maior procura por atendimento médico devido à preocupação com a saúde e a popularização dos métodos de detecção de arritmias de caráter intermitente seriam outros fatores a serem considerados.⁵ A maioria dos estudos epidemiológicos sobre a FA baseia-se em informações obtidas de dados hospitalares ou bancos de dados eletrônicos de serviços de seguro médico, sujeitas a vieses, levando a uma ampla variação nas estimativas de incidência e prevalência dessa arritmia. Falta um estudo populacional com seguimento por tempo prolongado para confirmar a relação entre idade avançada e FA.

Conceitos epidemiológicos a parte, há dados clínicos que sugerem a associação do envelhecimento e FA. A influência da idade como determinante de risco pode estar relacionada ao maior tempo de exposição aos fatores de risco cardiovascular, que, de alguma maneira, comprometem a atividade elétrica

atrial. O sexo masculino é 1,5 vezes mais propenso a apresentar FA. Depois dos 60 anos, entretanto, homens e mulheres apresentam a mesma incidência.³⁵

4.2.1.2. Polimorfismos Genéticos

As junções comunicantes, ou junções *gap*, formadas por proteínas transmembrana estruturais denominadas conexinas constituem vias intercelulares responsáveis pela rápida transmissão do potencial de ação e acoplamento elétrico do coração. O acoplamento elétrico anormal ocasionado pela alteração na distribuição de conexinas foi associado a maior suscetibilidade a FA. Mutações ou polimorfismos em quatro isoformas de conexinas já foram identificados como causadores de FA.³⁸ Fato é que mais de 160 mutações já foram implicadas na gênese da FA nas últimas décadas. Não apenas mutações em proteínas estruturais, mas também mutações nos canais iônicos ou fatores de transcrição.³⁹

A lipoproteína A, um fator de risco reconhecido para a doença aterosclerótica cardiovascular independente da dieta, também foi recentemente implicada como um possível mediador de FA, sugerindo uma ação deletéria mais ampla dessa lipoproteína e corroborando os achados de vulnerabilidade genética para o desenvolvimento da FA.⁴⁰

4.3.2. Comorbidades

4.3.2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é talvez o fator de risco populacional mais importante para FA devido à sua

Quadro 2 – Controle dos fatores de risco para fibrilação atrial (FA)

Recomendação para o controle dos fatores de risco na FA	Classe	Nível de evidência
O tratamento da HAS com controle rigoroso dos níveis pressóricos está indicado para reduzir a recorrência de FA, o risco de acidente vascular cerebral e a progressão da doença	I	A
Todo paciente com FA e IC deve receber tratamento otimizado para IC	I	A
O tratamento do diabetes e o controle adequado da glicemia são recomendados para reduzir a recorrência de FA e a progressão da doença	I	C
Em pacientes com FA e doença do refluxo gastroesofágico, o tratamento adequado do refluxo pode reduzir o risco de FA	I	B
Uma redução de pelo menos 10% do peso é recomendada em pacientes com sobrepeso ou obesidade com FA	I	B
Um programa de atividade física regular é indicado para a prevenção de FA em pacientes quando não houver contraindicações	I	B
A redução do consumo de álcool (inferior a 30 gramas/semana) é recomendada para reduzir a recorrência de FA	I	B
A investigação clínica de distúrbio respiratório do sono é recomendada em pacientes com FA; entretanto, o benefício do tratamento com CPAP é incerto	IIa	B
Exercício de alto desempenho não deve ser indicado para a prevenção de FA	III	B

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas.

elevada prevalência na população geral. O risco relativo (RR) para o surgimento de FA em hipertensos varia entre 20 e 50%. Um estudo indicou que a HAS isoladamente é responsável por 14% de todas as causas de FA.⁴¹ A pressão diferencial (pressão de pulso) e os valores pressóricos sistólicos levemente aumentados (entre 130 e 139 mmHg de pressão sistólica) estão mais associados a FA do que pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 120 mmHg.⁴² O risco de arritmia se eleva em 26% para cada aumento de 20 mmHg da pressão sistólica. Isso tem grande importância clínica, indicando que, para o seu tratamento, é fundamental o rigoroso controle da pressão arterial. Além disso, deve-se destacar que as recorrências da FA aumentam quando a pressão arterial se eleva pelo não tratamento adequado.

Estudos clínicos indicam que o tratamento efetivo da pressão arterial associado à redução da hipertrofia ventricular esquerda avaliada pelo critério de Cornell do ECG reduz a incidência de FA.⁴³⁻⁴⁵ Dados do ensaio clínico SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) apontam que o tratamento intensivo da HAS (PAS-alvo < 120mmHg) foi associado à redução de 26% do risco de FA em relação ao tratamento padrão (PAS-alvo < 140 mmHg).⁴⁶ No Japão, o declínio das taxas de HAS associou-se à redução significativa da incidência de FA, particularmente em idade mais avançada.⁴⁷ Esses achados indicam que o controle da HAS e a consequente redução de lesão em órgão-alvo, como a hipertrofia ventricular esquerda, reduzem o risco de FA. Além disso, o ECG pode ser uma ferramenta útil, pela análise dos critérios de Sokolow e Cornell de hipertrofia ventricular esquerda, para se estabelecer melhora clínica.

4.3.2.2. Insuficiência Cardíaca

A IC aumenta em 4 a 6 vezes o risco de surgimento de FA.^{27,35} A maior incidência relaciona-se com a piora do grau funcional e com a sintomatologia apresentada pelo paciente, estando presente em 5 a 10% dos indivíduos com classe funcional I da New York Heart Association (NYHA), em 10 a 26% entre aqueles nas classes II e III e em 40 a 50% dos pacientes na classe funcional IV.^{41,48} Esses dados indicam que pacientes mais descompensados, com piores graus de disfunção ventricular sistólica, átrios aumentados e maior grau de efeito simpático são os mais afetados.⁴⁹

A disfunção diastólica isolada também está associada ao aumento da incidência de FA, possivelmente refletindo fatores de risco compartilhados como idade avançada e HAS.⁵⁰ Nessa situação, o aumento da pressão ventricular final reflete-se nos átrios, causando sua distensão e dilatação.⁵¹

A FA na IC ocorre secundariamente a diversos fatores, incluindo desde aumento da frequência de ectopias atriais, dilatação atrial, hipervolemia e aumento do tônus autonômico (hiperatividade simpática). O fato de ocorrer em pacientes mais descompensados e, portanto, com maior efeito de atividade adrenérgica (fator instabilizador do substrato) fornece suporte a esse raciocínio. Por essa razão, a compensação clínica do paciente pode melhorar as condições hemodinâmicas e restabelecer o ritmo cardíaco normal. Conhecendo-se o fato de que o surgimento da FA ocorre com a piora clínica da IC, sua

prevenção deve ser feita tratando agressivamente o quadro congestivo. Nesse caso, a prevenção primária da arritmia passa a ter um papel preponderante.

4.3.2.3. Diabetes Melito

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, foi demonstrado que o diabetes é um fator de risco independente para o desenvolvimento de FA, com risco duas vezes maior em indivíduos diabéticos mais jovens.⁵² Além disso, a presença de diabetes dobra o risco de FA independentemente da presença de outras comorbidades.⁵³ Os efeitos adversos do diabetes em vários sistemas também podem contribuir para um risco maior de FA, cuja ocorrência chega a 40% dos pacientes com níveis glicêmicos elevados. Não somente sua maior incidência, mas também o maior tempo de duração do diabetes associa-se com maior risco de FA, conforme demonstrado pela presença de níveis elevados de hemoglobina glicada.⁵⁴ Nesse caso, pode-se concluir que, além da presença da doença, níveis glicêmicos elevados por muito tempo devem ser os principais fatores de risco para o surgimento de FA nessa endocrinopatia. O diabetes frequentemente se associa a outros fatores de risco para FA, como obesidade, apneia do sono e HAS, o que agrava sua repercussão sobre os pacientes afetados.

O surgimento de disfunção autonômica no diabetes melito, conhecida como neuropatia autonômica cardíaca, aumenta o risco de arritmias atriais. Ela se caracteriza por aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática. A morbidade relacionada com essa neuropatia varia entre 34 e 44% dos pacientes com diabetes tipo II, conforme demonstrado por meio da análise da variabilidade do intervalo RR.⁵⁴

A manutenção de uma glicemia normal associada a baixos níveis de hemoglobina glicada pode diminuir o risco de surgimento de FA, particularmente por reduzir o risco de neuropatia autonômica cardíaca e o processo inflamatório sistêmico causado pelo diabetes.

4.3.2.4. Refluxo Gastroesofágico

Essa é uma condição clínica que se associa à FA devido à irritação inflamatória direta do esôfago sobre o AE.^{55,56} Além disso, reflexos vagais locais parecem ser outro fator predisponente à essa taquiarritmia, particularmente em indivíduos com coração normal e atletas (maratonistas). Relatos isolados de casos demonstram que o tratamento com bloqueadores de bombas de próton pode reduzir o risco de FA em pacientes acometidos.⁵⁷

A hérnia de hiato pode ser um fator deflagrador de episódios de FA devido ao seu efeito mecânico comprimindo a parede atrial e gerando extrassístoles. Como essa condição é mais frequente em pacientes idosos, outros fatores de confusão (HAS, obesidade, diabetes) podem predispor à FA além da hérnia hiatal propriamente. No entanto, algumas publicações demonstram a redução de episódios de FA após a correção cirúrgica da hérnia, sugerindo, assim, uma relação direta de causa e efeito.⁵⁷

4.3.2.5. Infecções Sistêmicas

Estudos demonstram a associação entre infecções sistêmicas (gastrointestinais, respiratórias, urinárias) com maior risco de FA, além de maior risco de complicações futuras durante a internação e após a alta hospitalar.^{58,59} Essa é uma condição clínica que predispõe ao desencadeamento de episódios agudos de FA, provavelmente em indivíduos já predispostos, mas ressalta uma importância clínica extraordinária devido à gravidade da evolução dos pacientes após a alta. Vale lembrar que, nos quadros infecciosos, o estresse oxidativo e as citocinas inflamatórias deflagram a instabilidade do circuito arritmogênico em AE já remodelado, dando origem à FA.

4.2.2.6. Outras Condições

Inúmeras outras condições podem predispor à FA. A doença valvar mitral, especialmente a estenose mitral moderada ou grave, é uma condição que frequentemente acompanha alterações do ritmo cardíaco. Outras condições associadas ao hiperfluxo pulmonar com os defeitos do septo interatrial também se associam a maior ocorrência de FA quando comparadas com a população geral. Mesmo após o tratamento, a ocorrência de *shunt* residual também se associa a maior probabilidade de FA.⁶⁰ Outras condições não cardíacas como hipertireoidismo, insuficiência renal e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) também favorecem a FA (Figura 9).

4.4. Hábitos de Vida

O alto número de casos de FA observados na prática clínica não pode ser explicado exclusivamente pelo envelhecimento populacional. Outros fatores de risco desempenham um importante papel no desenvolvimento dessa arritmia. Recentemente, fatores comportamentais associados ao estilo de vida foram implicados na pior evolução da FA, oferecendo novas oportunidades de melhor controle clínico com mudanças relacionadas ao estilo de vida.

4.4.1. Obesidade

A ocorrência de obesidade aumentou de forma significativa no Brasil e no mundo. A prevalência aumentou de 11,8 para 20,3% entre os anos de 2006 e 2019. Infelizmente, a prevalência projetada para 2030 no Brasil é de 68,1% para sobrepeso e de 29,6% para obesidade.⁶¹ Uma importante metanálise incluindo 626.603 indivíduos demonstrou um aumento no risco de FA em 29% para cada aumento de 5 unidades no índice de massa corporal (IMC).⁶² Além disso, uma subanálise do estudo RE-SPECT ESUS (*Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate Versus Acetylsalicylic Acid in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source*), um estudo randomizado, duplo-cego, para prevenção secundária de AVC em pacientes com AVC embólico de origem indeterminada, demonstrou que o indivíduo com FA e

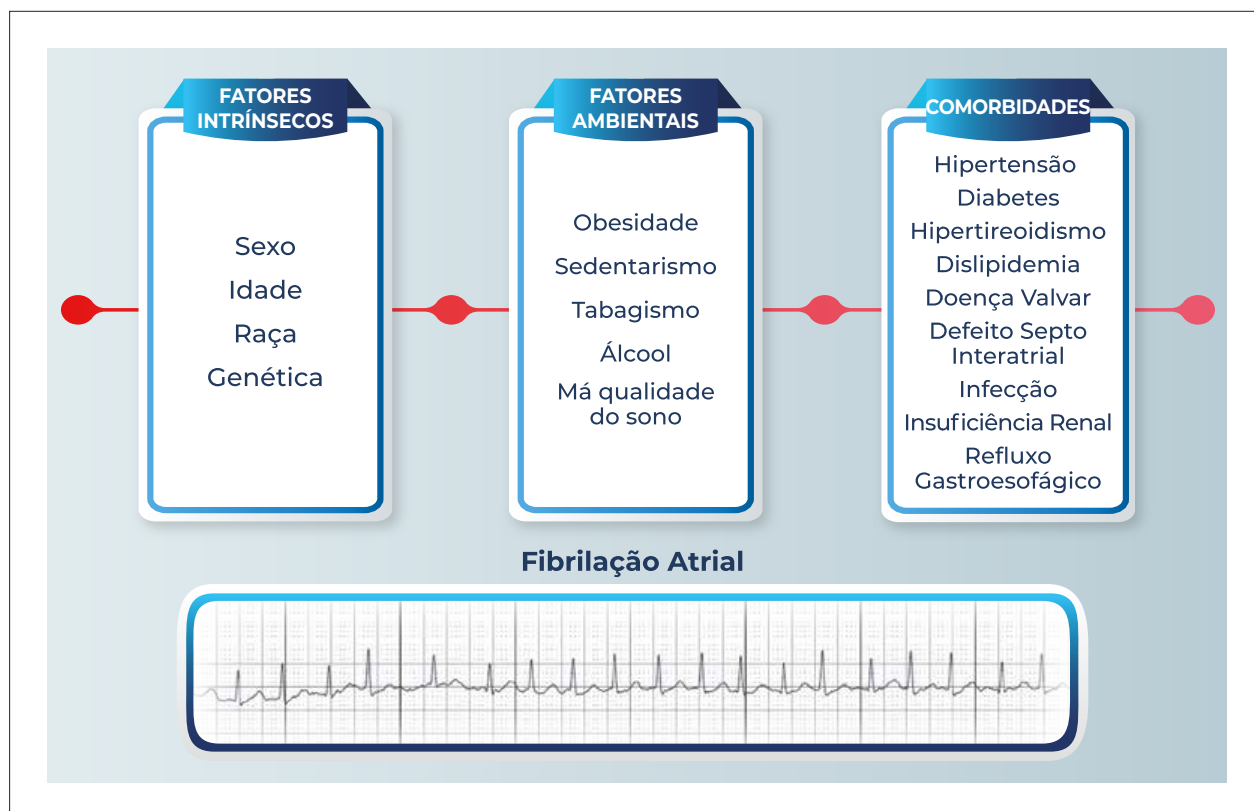


Figura 9 – Fatores de risco para fibrilação atrial.

obeso apresenta um maior risco de AVC, tromboembolismo e morte.⁶³ A genética também parecer justificar essa associação. Um estudo com mais de 50.000 indivíduos demonstrou que as variantes genéticas associadas ao IMC alto se correlacionam com a incidência de FA, sugerindo uma relação causal entre as duas condições.⁶⁴

Vários estudos prospectivos foram conduzidos para avaliar o efeito da redução do peso na ocorrência de FA.⁶⁵⁻⁶⁹ O estudo LEGACY (*Long-Term Effect of Goal directed weight management on Atrial Fibrillation Cohort: A 5 Year follow-up study*) incluiu 355 pacientes que foram acompanhados por 4 anos e divididos em três grupos de acordo com a perda de peso no final do estudo. Uma probabilidade seis vezes maior de estarem livres de anormalidades do ritmo foi observada nos participantes com perda e manutenção de peso superior a 10% do peso corporal quando comparado com o grupo que perdeu menos de 3% ou ganhou peso no período.⁶⁶ Em outro estudo prospectivo e observacional, com 149 pacientes com IMC superior a 27kg/m² submetidos a ablação de FA, os pacientes foram submetidos a um programa de redução de peso presencial, demonstrando maior tempo de sobrevida livre de eventos arritmicos quando comparado com o grupo-controle.⁶⁵ Dessa forma, manter um peso saudável parece contribuir para a prevenção e redução da recorrência de FA; todavia, vale apontar que alguns estudos mostram que a baixa massa magra pode se associar a FA⁷⁰ e talvez apenas o emagrecimento sem uma visão integrada do controle de fatores de risco pode ser ineficiente para prevenção de recorrências.⁷¹

4.4.2. Sedentarismo

O estudo CARDIO-FIT (*Evaluating the Impact of a Weight Loss on the Burden of Atrial Fibrillation [AF] in Obese Patients*) avaliou o impacto da perda de peso na capacidade cardiorrespiratória na ocorrência de FA em pacientes obesos e com sobrepeso. A cada equivalente metabólico adquirido durante o protocolo, houve 9% de redução na recorrência da arritmia mesmo após a correção para o peso e outros fatores de risco.⁷² Além disso, a prática regular de atividade física melhora a capacidade ao esforço, a QV e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes portadores de FA.⁷³ Mais recentemente, foi demonstrado que 1 ano de treinamento aeróbico melhora a função endotelial e está associado à redução de marcadores trombogênicos e pró-inflamatórios no paciente portador de FA.⁷⁴

Por outro lado, a relação entre atividade física e FA parece não ser linear, e sim uma curva em “U”, ou seja, os extremos, seja o sedentarismo ou a prática extenuante de exercícios, aumentam o risco de FA.^{75,76} Vale lembrar que se trata da prática de exercícios em doses muito altas que excedem a recomendação e correspondem a uma porcentagem muito pequena da população; entretanto, conhecer o limite entre o saudável e o prejudicial ainda é um dilema na literatura.⁷⁷ Um estudo clínico em andamento para avaliar o destreino de atletas de alto desempenho com FA poderá contribuir para o entendimento da relação entre exercício físico e FA.⁷⁸

4.4.3. Má Qualidade de Sono

Em um estudo epidemiológico nacional, a ocorrência de arritmia cardíaca noturna foi mais frequente nos pacientes portadores de apneia obstrutiva do sono (AOS) grave, definida como índice de apneia/hipopneia (IAH) superior a 30 eventos/hora.¹¹ Vários estudos revelam que a ocorrência de AOS em pacientes com FA é muito alta, variando entre 60 e 82%.^{79,80} De fato, tratam-se de condições que compartilham fatores de risco, e a demonstração de casualidade é árdua na literatura científica. Todavia, em um estudo prospectivo, com pacientes referidos para a cardioversão elétrica de FA/FLA atrial, observou-se 82% de recorrência nos pacientes com AOS sem tratamento adequado e 42% de recorrência nos pacientes tratados ($p = 0,013$).⁸¹ Além disso, no grupo de pacientes não tratados, a recorrência foi ainda maior entre os que apresentavam maior queda na saturação de oxigênio durante o evento de apneia ($p = 0,034$). O tratamento da AOS reduz o risco de recorrência de FA não somente em pacientes submetidos a cardioversão elétrica, mas também após ablação por cateter. Em um estudo observacional com 426 pacientes submetidos ao isolamento elétrico das veias pulmonares, 62 pacientes apresentaram AOS confirmada pela polissonografia, sendo 32 pacientes usuários de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e 30 pacientes sem tratamento. O uso de CPAP foi associado a uma maior taxa de sobrevida livre de FA quando comparado ao grupo sem o uso de CPAP (71,9% vs. 36,7%; $p = 0,01$). Os autores concluíram que o tratamento com CPAP em pacientes portadores de AOS submetidos a tratamento percutâneo da FA melhora a recorrência da arritmia, e, nos casos de AOS sem tratamento adequado, o isolamento elétrico tem pouco valor clínico.^{82,83} Uma metanálise foi realizada para determinar o papel da AOS no paciente portador de FA submetido a ablação por cateter, concluindo-se que a presença de AOS está associada a maior risco de recorrência de FA após ablação (RR 1,25; $p = 0,003$).^{84,85}

Por outro lado, um pequeno estudo randomizado, com o objetivo de avaliar a recorrência e a carga de FA após isolamento elétrico das veias pulmonares, não demonstrou benefício no uso de CPAP em comparação com o grupo-controle.⁸⁶ Esta diretriz recomenda a adequada avaliação do sono em pacientes com FA; entretanto, estudos randomizados são necessários para esclarecer o papel da CPAP na prevenção e no tratamento da FA.⁸⁷

4.4.4. Uso de Álcool

Os efeitos do consumo de álcool no remodelamento atrial e no sistema nervoso autônomo podem, em parte, justificar o aumento na recorrência de FA. Um dado interessante é que a abstinência de álcool se relaciona à redução da recorrência da arritmia.⁸⁸ Uma metanálise com nove estudos observacionais incluindo 5.436 pacientes submetidos à ablação por cateter para tratamento de FA demonstrou que pacientes que consomem doses moderadas a altas de álcool apresentam maior risco de recorrência.⁸⁹ Em um estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado realizado nos hospitais da Austrália, foram selecionados pacientes com consumo superior a 10 doses semanais com FA paroxística ou permanente e que estavam em ritmo sinusal na avaliação basal. O grupo foi selecionado 1:1 para continuar com o uso habitual e abstinência de álcool. Um total de 140 pacientes

foram inclusos. A recorrência de FA ocorreu em 53% dos pacientes do grupo de abstinência e em 73% no grupo-controle. O tempo para a primeira recorrência foi maior no grupo de abstinência, e o número total de eventos após 6 meses de acompanhamento foi significativamente menor nos que pararam com o uso em comparação aos controles.⁹⁰

4.4.5. Tabagismo

O uso de tabaco foi recentemente associado ao desenvolvimento de FA (*hazard ratio* [HR], 1,51-2,05), com um efeito dose-resposta (maior risco no tercil mais alto, > 675 anos-cigarro).⁹¹⁻⁹³ O abandono do hábito de fumar reduz o risco de FA. Em um estudo que envolveu 15.792 pacientes, aqueles que conseguiram parar de fumar diminuíram o risco dessa arritmia em 36%.⁹¹

Os mecanismos envolvidos na gênese da FA provavelmente incluem o papel inflamatório da nicotina; o aumento da atividade simpática; a elevação aguda da pressão arterial; a hipoperfusão miocárdica secundária à doença arterial coronariana (DAC); e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O hábito persistente de fumar também está associado à maior recorrência da FA após a ablação por cateter das veias pulmonares, e a inflamação causada pela nicotina pode estar envolvida nesse processo.⁹⁴

O abandono do hábito de fumar pode reduzir os efeitos deletérios da nicotina sobre a atividade elétrica atrial e melhorar os desfechos da FA.⁹⁵

4.4.6. Consumo de Cafeína

A relação entre FA e o consumo de café está em investigação e, até o momento, não há estudos que suportem o malefício da cafeína na FA. Pelo contrário, uma análise de duas coortes na Espanha demonstrou que usuários intermediários de cafeína (1 a 7 xícaras/semana) apresentaram redução do risco de FA.⁹⁶ Resultado semelhante foi demonstrado por um estudo prospectivo com 18.960 participantes, em que a ingestão de uma a três xícaras de café/dia foi associada à redução no risco de FA.⁹⁷ Uma recente metanálise sobre o assunto falhou em demonstrar o prejuízo do consumo de café na ocorrência de FA.⁹⁸

5. Diagnóstico de Fibrilação Atrial

O diagnóstico da FA depende do registro eletrocardiográfico de uma arritmia que se caracteriza por ondas P sinusais não discerníveis, ciclos RR irregulares (com condução AV preservada), atividade elétrica atrial não coordenada e ciclos entre as deflexões correspondentes à despolarização atrial (ondas f) usualmente < 200 ms.¹⁶ As características da FA que tornam o seu diagnóstico ocasionalmente difícil são o seu caráter muitas vezes assintomático e intermitente. Nem sempre a arritmia é detectada em sucessivos ECG de consultório ou de serviços de urgência. Portanto, monitorizações ambulatoriais prolongadas do ECG são necessárias sempre que o diagnóstico for suspeitado. As tecnologias disponíveis para triagem de FA são o Holter de 1 a 7 dias, monitores externos de eventos tipo

Loop (monitorizações de 1 a 4 semanas), dispositivos vestíveis como *smartwatches* e aplicativos de celulares, além dos dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI), como o monitor de eventos e os dispositivos de estimulação cardíaca artificial.²⁰ Vale lembrar que, quando um ritmo atrial rápido é documentado, se faz necessário o registro eletrocardiográfico da arritmia, validado por um médico, convencendo-se que o episódio de FA deva durar ao menos 30 segundos para ser considerado FA clínica (ver Item 3.2).

A FA subclínica corresponde a episódios assintomáticos com observação de ritmo atrial acelerado em DCEI. Com o objetivo de reduzir a presença de artefatos, normalmente considera-se um ritmo atrial acelerado os episódios com frequência ≥ 175 bpm avaliados e atestados por um especialista, como exibido na Figura 10.

Define-se como “carga” de FA, ao longo de um monitoramento contínuo do ECG, o tempo total de detecção de FA durante um período específico. A maioria dos estudos considera o período de monitorização de 24 horas como base do cálculo.⁹⁹

5.1. Manifestações Clínicas

Quando a FA se manifesta clinicamente, um amplo espectro de apresentações pode ocorrer (Tabela 3). Alguns sintomas são sutis e facilmente ignorados, enquanto outros podem afetar significativamente a QV do paciente e representar sérios riscos à saúde. Os pacientes com FA paroxística tendem a relatar mais sintomas (80%) do que aqueles com FA permanente (51%), sendo que, nesse último perfil, há relato com mais frequência de dispneia, fadiga e intolerância ao esforço.¹⁰⁰

As palpitações são os sintomas mais comuns nos indivíduos com FA.¹⁰¹ Os pacientes geralmente descrevem uma pulsação rápida e irregular na região precordial, às vezes como “sensação de algo balançando no peito”, que pode ser intermitente ou persistente. As palpitações podem estar associadas a ansiedade, tontura e dispneia.^{101,102} Nos pacientes que não se queixam de palpitações, em geral os sintomas da FA costumam ser mais sutis, principalmente em idosos com disfunção do sistema de condução e FA com baixa resposta ventricular.¹⁰³ A FA assintomática tem sido associada a um prognóstico menos favorável. Esse achado, aparentemente paradoxal, deve-se ao fato de que o reconhecimento da arritmia permite a adoção de medidas terapêuticas que possibilitam o seu melhor controle clínico, bem como o menor índice de complicações.¹⁰⁴

Fadiga e fraqueza generalizada também são frequentes em pacientes com FA. Tanto a irregularidade do ritmo quanto a alta resposta ventricular podem diminuir o débito cardíaco, levando à redução do fornecimento de oxigênio aos tecidos e a uma sensação de cansaço.

A FA pode causar dispneia, principalmente durante o esforço físico. A irregularidade das contrações atriais compromete o enchimento ventricular efetivo, levando à diminuição do débito cardíaco. Os pacientes podem apresentar dispneia, de forma insidiosa e progressiva chegando a mínimos esforços. Cerca de 30 a 40% dos pacientes com FA podem desenvolver IC em algum momento do diagnóstico ou tratamento, do mesmo modo que em torno de 30 a

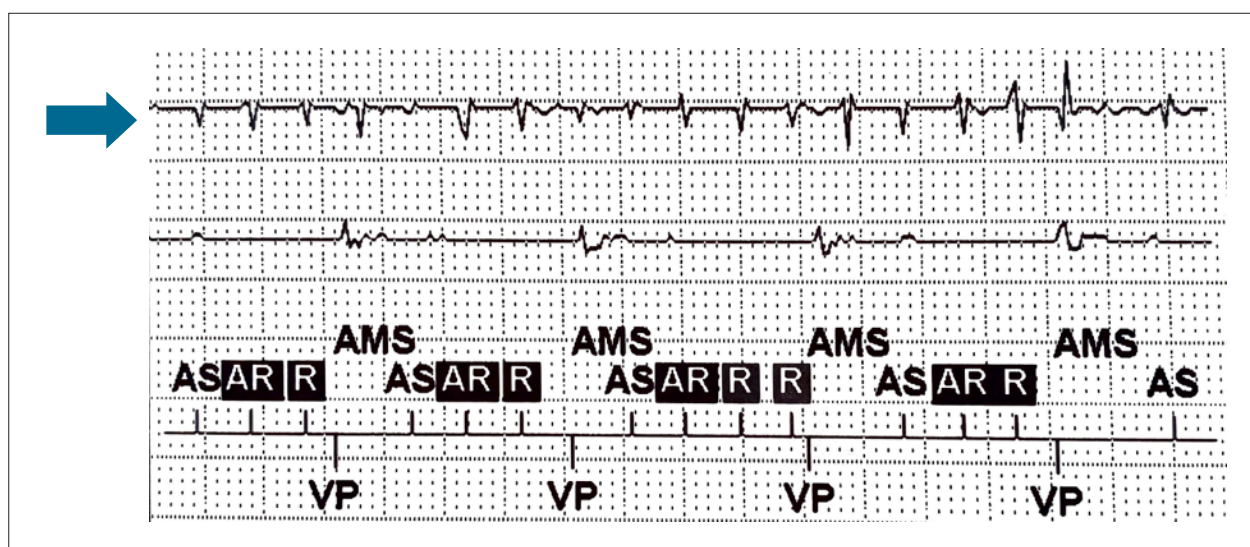


Figura 10 – Registro de episódio de ritmo atrial acelerado em análise de dispositivo cardíaco eletrônico implantável. O canal atrial (seta) mostra eletrogramas atriais muito rápidos, irregulares e compatíveis com fibrilação atrial. Figura cedida pelo Dr Thiago da Rocha Rodrigues.

40% dos pacientes com IC podem evoluir com quadro de FA.^{104,105} A incidência de IC com fração de ejeção preservada (ICFep) foi duas vezes maior em pacientes com FA do que em pacientes sem FA.¹⁰⁶ Os níveis elevados de peptídeo atrial natriurético, frequentemente encontrados na FA, podem refletir a coexistência de ICFep.¹⁰⁷ Por outro lado, a FC cronicamente elevada pode desencadear um quadro de piora da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) conhecido

como taquicardiomiopatia. Inicialmente essa disfunção pode ser assintomática, mas a persistência da elevação da FC promove piora progressiva da FEVE, levando a quadros de IC e miocardiopatia dilatada. É importante o diagnóstico diferencial entre FA secundária à taquicardiomiopatia e a FA no contexto de uma IC preexistente. De um modo geral, a taquicardiomiopatia apresenta normalização da FEVE após a reversão da arritmia. Além disso, a elevação de biomarcadores como o BNP é mais comum nos pacientes com IC primária.

Desconforto no peito ou angina podem ocorrer em alguns pacientes com FA. Embora a arritmia em si não seja diretamente responsável pela isquemia miocárdica, a coexistência com DAC subjacente pode contribuir para a dor torácica.¹⁰⁸ Além disso, frequências ventriculares rápidas associadas à FA podem aumentar a demanda por oxigênio do miocárdio, exacerbando os sintomas de angina.

Episódios de tontura ou pré-síncope são manifestações comuns de FA. O débito cardíaco reduzido resultante de ritmos cardíacos irregulares e rápidos pode levar à hipoperfusão cerebral, causando tontura. Em casos graves, o fluxo sanguíneo inadequado para o cérebro pode resultar em síncope, especialmente nos pacientes com disfunção diastólica. Além disso, a associação de FA com disfunção sinusal ou distúrbio de condução AV pode ocasionar bradiarritmias significativas, com longas pausas após a reversão dos episódios na FA paroxística relacionada à doença do nó sinusal (síndrome taqui-bradi), ou FC extremamente baixa nos bloqueios AV de grau avançado ou total, muitas vezes associados ao uso de medicamentos antiarrítmicos.

Uma preocupação na FA é o aumento do risco de AVC e tromboembolismo sistêmico periférico. A atividade atrial caótica promove a estase sanguínea nos átrios, predispondo à formação de trombos que podem ser fonte emboligênica, em especial para o cérebro, causando o AVC isquêmico (AVCi).

Tabela 3 – Resumo das manifestações clínicas relacionadas à fibrilação atrial

- Palpitações
- Fadiga
- Dispneia e insuficiência cardíaca
- Desconforto precordial e/ou precordialgia
- Tontura e síncope
- Acidente vascular cerebral e tromboembolismo sistêmico
- Intolerância ao exercício
- Ansiedade e depressão
- Declínio cognitivo e risco de demência
- Hospitalização e piora da qualidade de vida
- Aumento da mortalidade
- Outras manifestações (poliúria, nictúria, sintomas relacionados a outras comorbidades – hipertireoidismo/apneia do sono/doenças autoimunes, sistêmicas etc.)

Cerca de 15 a 30% de todos os AVCi têm como causa a FA. Os AVCs em pacientes com FA costumam ser mais graves e debilitantes do que os de outra etiologia.¹⁰⁹ Uma metanálise que avaliou os eventos TE relacionados à FA demonstrou que a incidência de tromboembolismo sistêmico foi inferior à da embolia cerebral (0,24 contra 1,92/100 pessoas-ano), compreendendo 12% de todos os eventos TE clínicos, mas com um risco comparável de morte, como também de AVCi durante o seguimento. Quanto à localização, cerca de 60% desses eventos envolveu as extremidades inferiores, 30%, os sistemas viscerais/mesentéricos e apenas 11%, as extremidades superiores.¹¹⁰

Os pacientes com FA podem apresentar tolerância reduzida ao exercício. Esse sintoma é particularmente referido em atletas que desenvolvem FA,¹¹¹ em especial os de alto rendimento. O ritmo cardíaco irregular e sua resposta ineficiente podem limitar a capacidade do coração de responder às demandas metabólicas aumentadas durante a atividade física. Consequentemente, os indivíduos com FA podem sentir-se rapidamente fatigados ou incapazes de realizar exercícios que anteriormente toleravam, quase sempre relatando sintomas como “perda de rendimento”. Outra situação comum é o aumento desproporcional da FC durante o esforço decorrente da facilitação da condução AV relacionada ao maior estímulo adrenérgico.

A natureza crônica da FA, junto com seus sintomas associados e possíveis complicações, pode ter um impacto significativo no bem-estar mental do paciente.¹¹² Ansiedade e depressão são comumente observadas em indivíduos com FA, muitas vezes devido à natureza disruptiva da arritmia, medo de complicações e limitações impostas nas atividades diárias. Além disso, pode ocorrer declínio cognitivo e demência. Estudos apontam que a hipoperfusão cerebral crônica, microembolias e/ou microsangramentos, bem como inflamação e lesões de substância branca, são fatores responsáveis pelos quadros demenciais relacionados à FA. O declínio cognitivo pode ocorrer independentemente da história de AVC clínico pregresso. Por outro lado, não é incomum nesses pacientes antecedentes familiares de quadros demenciais de surgimento mais precoce.^{113,114}

A FA pode, ocasionalmente, estar associada a quadro de poliúria e nictúria, principalmente após a reversão da arritmia, devido à liberação do peptídeo atrial natriurético.

5.2. Impacto na Qualidade de Vida e Hospitalização

A presença de FA está associada a um aumento significativo nas taxas de hospitalização em todo o mundo,¹¹⁵ e QV reduzida foi associada a riscos mais elevados para hospitalização.¹¹⁶ O impacto clínico da FA pode variar do indivíduo totalmente assintomático àquele extremamente limitado com comprometimento na QV semelhante a outras cardiopatias. Dorian et al. demonstraram em todos os domínios do questionário Short-Form Health Survey 36 (SF-36) a pior QV em pacientes com FA quando comparados com indivíduos saudáveis, pacientes após angioplastia e infarto do miocárdio.¹¹⁷ Além disso, características psicológicas, DAC e diabetes podem desempenhar um papel importante na identificação de indivíduos com maior risco de

comprometimento da QV e sintomas mais graves relacionados à FA.¹¹⁸ Outro ponto a ser considerado são os fatores psicossociais como ansiedade, distúrbios do sono, estresse relacionado ao trabalho e nível de ruído como contribuintes para a gravidade dos sintomas relacionado à FA.¹¹⁹

Um questionário específico de QV em FA foi desenvolvido e validado no Brasil para avaliar, especificamente, pacientes com FA abordando as peculiaridades de sintomas e tratamento dessa condição.^{120,121} É recomendado que a QV também seja considerada entre os objetivos terapêuticos na FA, além da redução da morbimortalidade.

5.3. Avaliação Clínica do Paciente com Fibrilação Atrial

O paciente com suspeita ou diagnóstico de FA deve ser avaliado clinicamente com o intuito de caracterizar a apresentação da arritmia, estimativa do seu tempo de início, frequência e duração dos episódios, comportamento da FC, sintomas associados e consequente impacto na QV e nas funções cotidianas. Além disso, a ocorrência de outros sintomas de natureza cardiovascular como dispneia, dor torácica, pré-síncope ou síncope, associados ou não à arritmia, podem revelar sua repercussão clínica, bem como levantar a suspeita da associação de outras doenças cardíacas relacionadas. A identificação de fatores predisponentes para a FA, como HAS, IC, diabetes melito, DAC, obesidade, AOS, sedentarismo, consumo de álcool, hipertireoidismo, entre outros, é de fundamental importância para a determinação posterior das estratégias terapêuticas a serem implementadas. Os antecedentes cardiovasculares e a identificação de doenças cardíacas estruturais auxiliam na definição do substrato fisiopatológico da arritmia e seu tratamento adequado. A pesquisa de antecedentes TE, especialmente o AVCi, fatores de risco e hemorrágico são pilares fundamentais na avaliação inicial.

O exame físico deve ser orientado para a pesquisa de sinais de alterações cardiovasculares, como a presença de turgência jugular, edema periférico, congestão pulmonar, pulso irregular, alteração nas bulhas cardíacas, sopros, hipotensão ou HAS. O ECG de 12 derivações é recomendado em todos os pacientes para estabelecer o diagnóstico e avaliar frequência ventricular, distúrbios de condução, isquemias ou outros sinais de doença cardíaca estrutural.

O paciente recém-diagnosticado deve realizar exames laboratoriais básicos que incluem avaliação da glicemia, função renal, perfil lipídico, eletrólitos, hormônios tireoidianos e hemograma com contagem de plaquetas. No ecocardiograma transtorácico, devem ser observadas as dimensões das câmaras cardíacas, função do VE e ventrículo direito (VD), alterações da contratilidade segmentar, possíveis doenças de depósito, diâmetro e volume dos átrios direito (AD) e AE e presença de doenças valvares. Outros exames complementares específicos podem ser utilizados de acordo com o contexto clínico individual dos pacientes. Os exames recomendados para avaliação inicial do paciente com FA estão apresentados no Quadro 3.

5.4. Triagem no Paciente com Risco de Fibrilação Atrial

A detecção da FA em pacientes com suspeita clínica depende, primordialmente, do tempo de monitorização

eletrocardiográfica. A escolha da ferramenta apropriada é de grande importância, de acordo com as características de cada paciente. Os altos custos médico-hospitalares relacionados à FA justificam as várias estratégias propostas para sua detecção e tratamento precoces, especialmente em populações de maior risco.¹²² A triagem diagnóstica da FA pode ser feita de forma oportunista ou sistemática de acordo com as faixas etárias, especialmente nos indivíduos com 65 anos ou mais e naqueles portadores de fatores de risco já mencionados anteriormente.^{123,124}

A triagem oportunista é feita por profissional de saúde, através da palpação do pulso ou realização de ECG, durante o atendimento de rotina ou avaliação de algum sintoma. Por outro lado, na triagem sistemática, programas específicos estimulam a observação do comportamento do ritmo cardíaco de forma disciplinada que pode ser realizada pelo próprio paciente, com avaliações periódicas utilizando dispositivos de detecção não invasiva ou programas específicos para busca ativa de FA. Uma abordagem custo-efetiva foi baseada na palpação de pulso ou no uso de dispositivos portáteis de ECG. Tanto a triagem oportunista quanto a sistemática são mais custo-efetivas do que a avaliação clínica de rotina para pacientes com mais de 65 anos. Campanhas comunitárias para palpação de pulso, com orientação do paciente de como realizar essa manobra simples, são uma opção para a população geral.¹²⁵⁻¹²⁷

Em nosso meio, entre as formas não invasivas de triagem diagnóstica, além da palpação periódica do pulso periférico, dispomos do ECG intermitente, do sistema Holter (entre 24 h e 7 dias) e dos monitores de eventos (*loop recorders*) externos, que monitoram o ECG continuamente por 2 semanas ou mais, dependendo da tolerância do paciente. Estudos demonstram que a realização frequente do ECG de 12 derivações aumentou em quatro vezes a detecção da arritmia, quando comparada a gravação realizada em avaliação clínica anual de rotina. Gravações repetidas do ECG num período de duas semanas, detectou FA assintomática em 7,4% dos indivíduos com dois ou mais fatores de risco para AVC.¹²⁵

Os dispositivos de avaliação não invasiva do ritmo cardíaco vêm se tornando cada vez mais populares. Os aparelhos portáteis ou vestíveis que detectam o pulso por meio de pletismografia (oxímetros de pulso, aparelhos aferidores de pressão arterial automáticos, pulseiras, relógios inteligentes) são formas simples e acessíveis para a identificação de pulsos irregulares compatíveis com FA.¹²⁸ O registro eletrocardiográfico domiciliar por meio de dispositivos não invasivos como os relógios inteligentes ou interfaces-eletrodos para registro do ECG através de aplicativos em dispositivos móveis é capaz de fornecer um traçado com uma ou mais derivações e definição suficiente para o diagnóstico preciso, que deve ser validado por médico com conhecimento na área de ECG. Estudos prévios com elevado número de pacientes já demonstraram a acurácia dos traçados eletrocardiográficos obtidos por relógios inteligentes na detecção de FA.^{13,129} É importante salientar que nem todos os dispositivos estão homologados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no território brasileiro, sendo essa regulamentação necessária para a sua validação e utilização clínica. A Tabela 4 traz o resumo da sensibilidade e especificidade dos principais métodos utilizados na detecção

de FA. A Figura 11 demonstra as principais ferramentas utilizadas para triagem de FA.

5.5. Monitorização Eletrocardiográfica Prolongada

Em pacientes que utilizam algum tipo de DCEI, a avaliação periódica desses dispositivos deve incluir a pesquisa dos eventos de ritmo atrial acelerado que caracterizam a FA subclínica. O estudo ASSERT (*Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial*) que avaliou 2.580 pacientes acima de 65 anos com DCEI demonstrou incidência de ritmo atrial acelerado com duração > 6 minutos de 10,1%, com aumento no risco de detecção de FA clínica e AVCi nessa população.¹³⁰

A FA responde por cerca de 15% de todos os AVCi.¹³⁰ Um problema frequente na prática clínica é a pesquisa de FA em indivíduos que apresentaram AVCi criptogênico, principalmente os não lacunares atribuídos a provável causa TE de fonte desconhecida, que correspondem a cerca de 20 a 40% dos casos de AVCi.¹³¹ Uma eventual detecção de FA nesses pacientes pode determinar a necessidade de anticoagulação

Quadro 3 – Exames recomendados para avaliação inicial do paciente com fibrilação atrial (FA)

Recomendação para avaliação inicial no paciente com FA	Classe de recomendação	Nível de evidência
Avaliação clínica inicial deve incluir história clínica detalhada, eletrocardiograma de 12 derivações e exames laboratoriais (glicemia, função renal, perfil lipídico, eletrólitos, hormônios tireoidianos e hemograma com contagem de plaquetas)	I	A
Ecocardiograma transtorácico deve ser realizado na primeira avaliação	I	A

Tabela 4 – Sensibilidade e especificidade das formas de triagem para detecção de fibrilação atrial (considera-se o eletrocardiograma de 12 derivações como padrão-ouro)

Tipo de monitorização	Especificidade	Sensibilidade
Palpação do pulso	87-97%	70-81%
Monitores de pressão arterial	93-100%	86-92%
Eletrocardiograma	98%	76-95%
Aplicativos para smartphone	91,5-98,5%	91,4-100%
Relógios Inteligentes	99%	83-94%

Adaptado de Hindricks et al.¹⁷

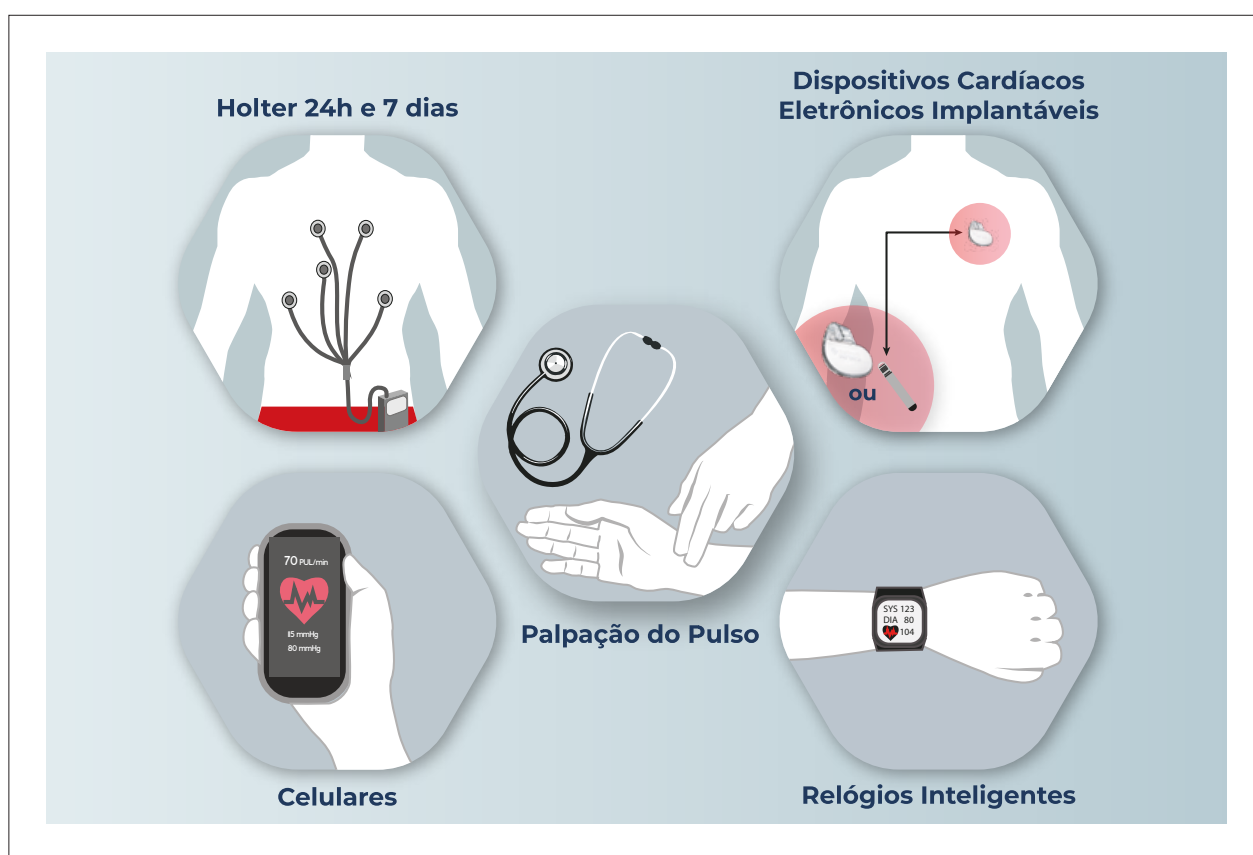


Figura 11 – Ferramentas utilizadas para triagem de fibrilação atrial/flutter atrial.

oral em substituição à antiagregação plaquetária. O estudo EMBRACE (30-Day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event: A Randomized Controlled Trial) mostrou que quanto maior o tempo de monitorização eletrocardiográfica num período de até 30 dias após o AVCi ou ataque isquêmico transitório, maior a possibilidade de detecção de FA. A utilização do gravador de *loop* por 30 dias (com detecção automática de FA) foi superior ao Holter para a detecção de FA com duração > 30 segundos (16,1% contra 3,2%; $p < 0,001$) em pacientes com AVCi ou ataque isquêmico transitório nos últimos 6 meses.¹³¹ No estudo CRYSTAL AF (CRYptogenic STroke And underLyng AF Trial), a monitorização com *loop* implantável por 12 meses detectou FA em 12,4% dos pacientes com AVCi criptogênico contra 2,0% naqueles com monitorização convencional (ECG e Holter), com RR de 7,3 ($p < 0,001$).¹³²

6. Fibrilação Atrial e Fenômenos Tromboembólicos

6.1. Algoritmos para Avaliação do Risco de Fenômenos Tromboembólicos

A FA é a principal causa de eventos TE de origem cardíaca.¹³³ O risco de AVC na vigência de FA dobra a cada década de

vida após os 55 anos de idade, sendo a sua incidência 25% maior em pacientes acima de 80 anos. A FA é responsável por quase um terço de todos os eventos isquêmicos cerebrais, sendo o principal mecanismo a cardioembolia.¹³⁴

Fatores locais como a redução da velocidade do fluxo no AAE, dilatação, lesão endocárdica, inflamação e fibrose atrial participam do mecanismo fisiopatológico da formação do trombo na FA¹³⁵ e, desde que demonstrou-se a capacidade dos anticoagulantes orais de ação direta (ACOD) em reduzir a ocorrência de eventos TE, os escores de risco têm sido elaborados, validados e amplamente utilizados na decisão quanto à introdução da terapêutica anticoagulante em pacientes com FA. O mais utilizado é o escore CHA₂DS₂-VA, anteriormente chamado de CHA₂DS₂-VAsC (Tabela 5). A iniciativa da Sociedade Europeia de Cardiologia para a mudança da nomenclatura do escore, abolindo o sexo feminino do sistema de pontuação, reside no fato de ser um fator modificador de risco, além de excluir um grupo grande de pacientes com identidade não binária, transgêneros ou em uso de terapia hormonal. Essa modificação foi endossada pelo seu caráter inclusivo, e o termo CHA₂DS₂-VA será utilizado neste documento.

O escore CHA₂DS₂-VA apresenta alta sensibilidade e valor preditivo negativo para definir, principalmente, a população de baixo risco, porém, com baixa especificidade para detectar pacientes de alto risco.¹³⁶⁻¹³⁸

Quadro 4 – Recomendação para investigação do paciente com fibrilação atrial (FA)

Recomendação para investigação do paciente com FA	Classe	Nível de evidência
A triagem oportunista com a palpação de pulso ou ECG de 12 derivações é recomendada para pacientes acima de 65 anos	I	B
A avaliação do paciente com DCEI deve incluir a busca de ritmo atrial acelerado	I	B
ECG e Holter de 24 a 72 h podem ser utilizados na avaliação de pacientes com AVCi ou embolia sistêmica que tenham fatores de risco para FA	I	B
A triagem sistemática para busca ativa de FA deve ser individualizada de acordo com a suspeita clínica e perfil de risco do paciente	Ila	B
Monitorização prolongada com monitor de eventos externo ou implantável pode ser utilizada em pacientes diagnosticados com AVCi criptogênico	Ila	B

AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; ECG: eletrocardiograma; DCEI: dispositivo cardíaco eletrônico implantável.

A anticoagulação oral é recomendada para pacientes com escore $CHA_2DS_2-V A \geq 2$. Pacientes com escore zero, o risco é considerado baixo (1,3% ao ano), e a terapia anticoagulante deve ser individualizada de acordo com o perfil de risco, sangramento e preferência do paciente. A anticoagulação em paciente com $CHA_2DS_2-V A = 0$ não é necessária. A forma de apresentação e a carga da FA têm demonstrado implicações como fator de risco adicionais para eventos TE, com maior risco em pacientes com FA persistente e com carga maior de FA.¹³⁹

Outros escores como o ABC-AF-stroke/bleeding (age, biomarkers and clinical history)¹⁴⁰ e o Atria (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation)¹⁴¹ incluem o uso de biomarcadores (peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal, troponina-T cardíaca e fator de diferenciação de crescimento 15) e presença de disfunção renal, respectivamente. Já o Garfield-AF Risk Tool baseia-se em um modelo de predição de risco gerado por computador (machine learning) que prevê mortalidade por todas as causas, AVCi e hemorrágico e embolia sistêmica em pacientes com FA.¹⁴² Apesar de esses escores discriminarem bem os pacientes com baixo e alto risco de AVC e sangramento, a praticidade e o custo adicional ainda restringem seu uso na prática clínica.

6.2. Algoritmos para Avaliação do Risco de Sangramento

Diversos fatores que determinam maior risco TE associam-se a maior ocorrência de eventos hemorrágicos. Portanto, a correção ou o ajuste dos fatores modificáveis, quando possível, é fundamental no balanço entre o risco e o benefício da terapia com anticoagulante.

Em uma revisão sistemática com 38 estudos, o escore HAS-BLED apresentou melhor evidência na predição de risco de sangramento (Tabela 6).¹⁴³ Valores ≥ 3 indicam alto risco, mas não constituem contraindicação à terapia anticoagulante. Nesses, o melhor controle da HAS, evitar o uso concomitante de anti-inflamatórios ou álcool e substituir a varfarina por um ACOD são condutas sugeridas para mitigar o risco.^{134,144}

O escore ORBIT, que considera fatores como idade avançada, baixos valores de hemoglobina, antecedente

de sangramento, disfunção renal e uso concomitante de antiplaquetário,¹⁴⁵ não foi melhor do que o escore HAS-BLED na predição de eventos hemorrágicos maiores em pacientes anticoagulados por FA.¹⁴⁶

O risco de sangramento é dinâmico, e a reavaliação periódica dos fatores de risco é fundamental. No estudo mAFA-II, o monitoramento dinâmico prospectivo com a reavaliação usando a pontuação HAS-BLED, juntamente com o gerenciamento holístico baseado em aplicativo, foi associado a menores taxas de eventos hemorrágicos graves e ao aumento do uso de anticoagulantes comparado com o grupo com cuidados habituais aos 12 meses de seguimento.¹⁴⁷

As recomendações para prevenção de fenômenos TE em pacientes com FA não valvar estão sumarizadas no Quadro 5.

Tabela 5 – Escore de $CHA_2DS_2-V A$

$CHA_2DS_2-V A$	Pontuação
Congestive heart failure/left ventricular dysfunction (insuficiência cardíaca congestiva/ disfunção ventricular esquerda)	1
Hypertension (hipertensão arterial)	1
Age ≥ 75 yrs (idade ≥ 75 anos)	2
Diabetes mellitus (diabetes melito)	1
Stroke/transient ischaemic attack/Thrombo-embolism (histórico de AVC/AIT/embolia sistêmica)	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque) (doença vascular)	1
Age 65–74 yrs (idade)	1

AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório.

6.3. Prevenção de Fenômenos Tromboembólicos

6.3.1. Anticoagulantes Disponíveis na Prática Clínica

Os ACOD são a terapia de primeira linha para a prevenção de tromboembolismo em pacientes com FA, e seu uso é orientado por estimativa do risco de AVC. Em comparação com controle ou placebo, a terapia com antagonista da vitamina K (AVK) reduziu o risco de AVC em 64% e a mortalidade em 26%.¹⁴⁸

Os AVK são eficazes na prevenção de eventos TE, mas apresentam uma série de limitações na prática clínica como janela terapêutica estreita, farmacocinética e farmacodinâmicas variáveis, grande variedade de interações medicamentosas e alimentares, além da necessidade de monitoramento e ajustes regulares.¹³⁴

Vários ensaios clínicos randomizados estabeleceram a não inferioridade e a superioridade dos ACOD em comparação com a varfarina na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA não valvar.¹⁴⁹⁻¹⁵²

Em uma metanálise incluindo os grandes estudos pivotais, os ACOD foram associados à redução de 19% no risco de AVC/embolia sistêmica e 51% no risco de AVC hemorrágico. Além disso, a terapia com ACOD associou-se a uma redução significativa de 10% na mortalidade por todas as causas, com redução de 14% no risco de sangramento maior e de 52% no sangramento intracraniano às custas de um aumento de 25% nas taxas de sangramento gastrointestinal quando comparado com AVK.¹⁵³

Da mesma forma, a análise de dados individuais de pacientes oriundos de ensaios randomizados (COMBINE AF [Controlled Trials of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation]) demonstrou menor risco de AVC ou embolia sistêmica entre os pacientes que receberam ACOD comparados com aqueles tratados com varfarina. O risco de sangramento intracraniano foi reduzido em 55% com o uso de ACOD. As taxas de mortalidade por todas as causas e sangramento maior também foram reduzidas em 8 e 14%, respectivamente. Em relação a sangramento gastrointestinal, os ACOD aumentaram em 31% o RR quando comparados à varfarina.¹⁵⁴

Há grande quantidade de dados publicados que confirmam, na prática clínica, que os ACOD são pelo menos tão seguros e eficazes quanto a varfarina.¹⁵⁵ Com quatro ACOD disponíveis em diferentes dosagens para diferentes indicações e com diferentes critérios de redução de dose, adotar uma abordagem personalizada pode ser a melhor estratégia para o manejo clínico do paciente.

6.3.2. Individualização do paciente para decisão da melhor estratégia de anticoagulação

Apesar de os ACOD contribuírem muito para o sucesso da terapia antitrombótica, vários fatores precisam ser levados em consideração na escolha da melhor estratégia de anticoagulação. A varfarina permanece como primeira linha de tratamento para pacientes com FA e estenose mitral moderada e grave de origem reumática ou pacientes com prótese mecânica cardíaca. Nesses pacientes, o RNI-alvo deve

Tabela 6 – Escore HAS-BLED para avaliação de risco de sangramento

Risco HAS-BLED	Pontuação
<i>Hypertension</i> (hipertensão arterial) – PAS >160 mmHg	1
<i>Abnormal renal or liver function</i> (alteração da função renal ou hepática) <i>Clearance</i> de creatinina ≤ 50 mL/min ou creatinina ≥ 2,26 mg/dL ou hemodiálise ou transplante renal; bilirrubina ≥ 2x VN + TGO ou TGP ou FA ≥ 3x VN ou cirrose hepática	1 ou 2
<i>Stroke</i> (AVC prévio)	1
<i>Bleeding</i> (sangramento prévio ou predisposição a sangramentos)	1
<i>Labile INRs</i> (INR lábil ou < 60% do tempo na faixa terapêutica)	1
<i>Elderly</i> (idade > 65 anos)	1
<i>Drugs or alcohol</i> (uso de drogas [AINE/AINH, antiplaquetários] ou abuso de álcool [> 20 U por semana])	1 ou 2

PAS: pressão arterial sistólica; AVC: acidente vascular cerebral; VN: valores normais; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; FA: fosfatase alcalina; AINE: anti-inflamatórios não esteroides; AINH: anti-inflamatórios não hormonais; INR: razão normalizada internacional. Adaptado de Steffel et al.¹⁴⁴

ser em torno de 2 a 3. Por outro lado, outras formas de doença valvar, como insuficiência ou estenose aórtica, insuficiência mitral, biopróteses ou plastia valvar, foram incluídas nos estudos pivotais com ACOD, e uma revisão sistemática com esses pacientes demonstrou a eficácia e segurança no uso dessas medicações.¹⁵⁶

A função renal constitui fator relevante na decisão sobre qual estratégia de anticoagulação utilizar. Pacientes com insuficiência renal facilmente preenchem critérios para anticoagulação; entretanto, paradoxalmente também estão sujeitos a alto risco de sangramento. Além disso, esse grupo de pacientes é frequentemente excluído dos grandes estudos clínicos, tornando ainda mais difícil a escolha sobre qual anticoagulante utilizar. As evidências do uso de anticoagulação na insuficiência renal estágio 4 (taxa de filtração glomerular [TFG] de 15 a 29 mL/min/1,73 m²) são em grande parte embasadas em estudos observacionais. Uma análise dos pacientes com baixa depuração de creatinina (*clearance* de creatinina [ClCr] entre 25 e 30 mL/min) do estudo ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) demonstrou que apixabana foi eficaz em prevenir AVC e ainda mais segura do que a varfarina quando comparada à segurança da apixabana em pacientes com ClCr maior que 30 mL/min. Portanto, a apixabana demonstra um perfil de segurança único para pacientes com doença renal mais avançada não dialítica.¹⁵⁷ Pacientes em estágio terminal

Quadro 5 – Recomendações para prevenção de fenômenos tromboembólicos na fibrilação atrial (FA) não valvar

Recomendação para prevenção de fenômenos tromboembólicos na fibrilação atrial não valvar	Classe de recomendação	Nível de evidência
O escore CHA ₂ DS ₂ -VA deve ser empregado em todos os pacientes	I	A
Em pacientes com escore CHA ₂ DS ₂ -VA ≥ 2, é recomendada a terapia antitrombótica	I	A
Pacientes de baixo risco, com CHA ₂ DS ₂ -VA = 0, não têm indicação para terapia antitrombótica	I	A
Em pacientes com escore CHA ₂ DS ₂ -VA = 1, a terapia antitrombótica pode ser instituída, levando-se em consideração o benefício clínico, o risco de sangramento, a forma de apresentação da FA e a preferência do paciente	IIa	B
Anticoagulação oral é recomendada para todos os pacientes com FA e miocardiopatia hipertrófica, amiloidose cardíaca e hipertireoidismo a despeito do escore CHA ₂ DS ₂ -VA, para a prevenção dos eventos embólicos	I	B
A reavaliação periódica do risco tromboembólico e de sangramento é recomendada nos pacientes com FA	I	B
Para avaliação do risco de sangramento, o escore HAS-BLED pode ser considerado para auxiliar na identificação dos fatores modificáveis em pacientes de alto risco	IIa	B
Em pacientes elegíveis a terapia antitrombótica, os ACOD são preferíveis aos AVK, exceto em pacientes com válvula cardíaca mecânica ou estenose mitral moderada a grave	I	A
Para pacientes em uso de AVK, o RNI deve ter como alvo 2,0-3,0 e deve permanecer mais que 70% do tempo em faixa terapêutica	I	B
Terapia com antiagregantes plaquetários isolados ou em combinação não é recomendada para prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes com FA	III	A
A estimativa do risco de sangramento, na ausência de contraindicações absolutas, não deve guiar a decisão da terapia antitrombótica	III	A
A anticoagulação oral em pacientes com FA subclínica pode ser considerada com edoxabana ou apixabana, levando-se em consideração risco, benefício e preferência do paciente	IIa	B

AVK: antagonistas da vitamina K; ACOD: anticoagulantes orais diretos; INR: razão normalizada internacional; AVC: acidente vascular cerebral.

(ClCr < 15 mL/min) ou que estejam em terapia substitutiva são um desafio na prática clínica. Metanálises de estudos observacionais não conseguiram demonstrar eficácia da varfarina para esses doentes, tendo aumento exponencial do risco de sangramento. Além disso, o controle da RNI é uma tarefa árdua nessa população. Por fim, a varfarina também leva a calcificações patológicas em doentes com função renal terminal. Dessa forma, não se sabe qual a real eficácia da varfarina em doentes com função renal terminal. Um estudo retrospectivo nessa população não encontrou diferenças entre as taxas de eventos TE; entretanto, demonstrou um número menor de sangramentos em pacientes tratados com apixabana versus varfarina.¹⁵⁸ O estudo RENAL-AF (*Renal Hemodialysis Patients Allocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation*) tentou avaliar a segurança da apixabana em doentes dialíticos, mas infelizmente o estudo foi interrompido precocemente e passou a ser apenas exploratório, demonstrando eficácia e segurança semelhantes à varfarina nessa população. Assim sendo, não se sabe se há ou não benefício em se anticoagular doentes em diálise. Em casos em que se opta por anticoagulação nessa população, a apixabana parece ser uma opção razoável, embora precisemos de dados mais definitivos. Para maiores informações, ver tabela FA em situações especiais.

Idosos frágeis também apresentam peculiaridades que devem ser levadas em consideração. Um estudo recente avaliou a segurança de trocar a varfarina por um ACOD em pacientes idosos com FA e que vivem com fragilidade (idade acima de 75 anos e escore de fragilidade de Groningen superior a 3). Os autores demonstraram que a troca para um ACOD foi associada a maior risco de sangramento sem redução adicional no risco de fenômenos TE.¹⁵⁹ No entanto, existem questões metodológicas relevantes que não nos permitem aplicar seus resultados na prática clínica, sendo prudente aguardar novos estudos nessa população. Além de tratar-se de um estudo pequeno e terminado precocemente, os desfechos foram aferidos pelo médico do estudo, o que, potencialmente, é um motivo de viés. O aumento de 69% de sangramento com ACOD em relação à varfarina não possui plausibilidade biológica compatível com a literatura atual. Além disso, 75% dos doentes usaram rivaroxabana, edoxabana e dabigatrana; drogas que já mostraram sangrar mais no trato gastrointestinal (TGI) do que a varfarina, especialmente em idosos. Em resumo, pacientes estáveis em uso de varfarina podem ser mantidos em uso de varfarina, mas, particularmente em pacientes idosos e frágeis, o uso de ACOD pode constituir alternativa segura e eficaz.

A escolha e a dose do anticoagulante devem ser baseadas no perfil geral do paciente, e essa tomada de decisão deve ser revisitada a cada avaliação clínica durante todo o seguimento clínico, seguindo os modelos de ajustes de doses realizados nos estudos pivotais de cada medicamento a fim de se reduzir o risco de AVC ao máximo e minimizar o risco de sangramento.¹⁴³

As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos ACOD e as doses recomendadas estão representadas nas Tabelas 7 e 8.

6.4. Orientações aos Pacientes em Uso de Anticoagulação

Apenas metade dos pacientes com FA e fatores de risco para AVC é tratada com anticoagulantes.¹⁷ Assim, se faz necessário o desenvolvimento de intervenções que possam aumentar a proporção de pacientes adequadamente tratados. No estudo IMPACT AF (*Clinical Trial to Improve Treatment With Blood Thinners in Patients With Atrial Fibrillation*), uma intervenção personalizada, multifacetada e multinível envolvendo a educação de pacientes com FA e seus provedores, com acompanhamento regular, resultou em aumento significativo na proporção de pacientes tratados com anticoagulação

(12% no grupo intervenção contra 3% no grupo-controle, $p = 0,0002$). Apesar desse aumento no uso de ACOD, não se observou aumento nas taxas de sangramentos, e menores taxas de AVC foram reportadas no grupo intervenção (1% contra 2%, $p = 0,043$).¹⁶⁰

A aderência ao tratamento com ACOD é crucial, considerando que o efeito anticoagulante diminui dentro de 12–24 horas após a última ingestão. Embora as taxas de descontinuação sejam significativamente mais baixas com os ACOD comparadas com AVK em decorrência do melhor perfil farmacocinético e segurança e eficácia favoráveis dessa classe de medicamentos, a descontinuação ainda é uma questão relevante.¹⁶¹ Idade mais jovem, disfunção renal, consumo excessivo de álcool, escores de CHA₂DS₂-VA mais baixos e alto custo constituem importantes causas de descontinuação do tratamento.¹⁶² Logo, a orientação em relação à aderência é de suma importância e deve ser minuciosamente discutida com o paciente e os familiares no início da terapia anticoagulante e a cada consulta subsequente.

Apesar dos ACOD terem menor interação medicamentosa, recomenda-se a avaliação do potencial de interação com os

Tabela 7 – Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos ACOD

	Dabigatрана	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Posologia	2x/dia	1x/dia	2x/dia	1x/dia
Metabolismo por CYP450	Nulo	32%	15%	< 4%
Meia-vida (horas)	12-17	5-13	12	10-14
Horas até C_{máx.}	1-3	2-4	3-4	1-2

ACOD: anticoagulantes orais de ação direta; C_{máx.}: concentração máxima. Adaptada de Steffel et al.¹⁴⁴

Tabela 8 – Doses recomendadas para o uso de ACOD

	Dabigatрана	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Dose padrão	150 mg 2x ao dia	20 mg 1x ao dia	5 mg 2x ao dia	60 mg 1x ao dia
Dose ajustada	110 mg 2x ao dia*	15 mg 1x ao dia	2,5 mg 2x ao dia	30 mg 1x ao dia
Critério para mudança de dose	– Idade igual ou superior a 80 anos – Uso concomitante de verapamil – Risco aumentado para sangramentos	ClCr entre 15 e 49 mL/min	- Pelo menos dois dos três critérios: – Idade maior ou igual a 80 anos, – Peso corporal menor ou igual a 60 kg – Creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dL	- Qualquer dos seguintes critérios: – TFG 15–50 mL/min – Peso corporal menor ou igual a 60 kg – Uso concomitante de dronedarona, ciclosporina, eritromicina ou cetoconazol

Adaptada de Hindricks et al.¹⁷ *A dose de 110 mg de dabigatрана não é uma dose ajustada, e sim uma dose reduzida testada no estudo RE-LY sem a presença de critérios para ajuste. Uma vez que apresentou menor taxa de sangramento em relação à varfarina e com eficácia semelhante, recomenda-se usá-la em pacientes com risco aumentado de sangramento. ClCr: clearance de creatinina pela fórmula Cockcroft-Gault; kg: quilograma; TFG: taxa de filtração glomerular; ACOD: anticoagulantes orais de ação direta.

fármacos que utilizam as vias do citocromo P450 e CYP3A4. Além disso, a monitorização da função renal deve ser criteriosamente avaliada periodicamente em pacientes com função renal reduzida. Quanto menor a TFG, mais frequente deve ser essa avaliação.

Envolver o paciente no processo de decisão e discutir as opções de anticoagulação, em um processo de tomada de decisão compartilhada, são pontos-chave a fim de avaliar adequadamente a necessidade de cada paciente.

Os quesitos importantes para o acompanhamento do paciente em terapia de anticoagulação estão listados na Tabela 9.

6.4.1. Orientações nos Casos de Sangramento com os ACOD

Embora os ACOD tenham mudado a abordagem terapêutica da FA não valvar na prevenção de acidentes TE, as complicações hemorrágicas relacionadas ao uso desses fármacos podem representar uma limitação. A incidência de sangramento maior em pacientes em uso de ACOD é de 2-3% ao ano, sendo a incidência de AVC hemorrágico de 0,1-0,5%.¹⁶³ Dada a meia-vida curta, sangramentos de pequena intensidade podem ser solucionados com a suspensão medicamentosa.

A avaliação do paciente com sangramento ativo em uso de ACOD envolve a detecção do local da hemorragia, a avaliação da gravidade e a informação sobre a última dose do fármaco. Fatores que influenciam o risco de sangramento, como álcool, uso concomitante de aspirina, uso de antitrombóticos e disfunção renal, devem ser explorados. Testes de coagulação mais específicos, como a atividade anti-Xa, podem ser realizados; entretanto, nem sempre estão disponíveis e muitas

vezes são desnecessários para o controle do sangramento. Na maioria dos casos, a tomada de decisão clínica adequada está atrelada à ingestão da última dose do ACOD e à avaliação da função renal, hemoglobina, hematócrito e plaquetas.

As características farmacocinéticas são distintas entre os diversos ACOD, e tais peculiaridades podem determinar mudanças na conduta. A dabigatrana, por exemplo, apresenta fraca ligação às proteínas plasmáticas, sendo potencialmente removida por hemodiálise. Rivaroxabana e apixabana, por outro lado, não são substâncias dialisáveis, dada a forte ligação proteica no plasma.¹⁶⁴

Eventos hemorrágicos menores devem ser tratados com medidas de suporte como compressão mecânica ou pequena cirurgia para obter hemostasia. Os ACODs apresentam meia-vida plasmática curta, e a hemostasia pode ser esperada dentro de 12 a 24 h após uma dose omitida. Por outro lado, o tratamento de eventos hemorrágicos moderados pode exigir transfusões de sangue. Se a última ingestão do ACOD for inferior a 2 a 4 h do início do sangramento, a administração de carvão ativado e/ou lavagem gástrica pode ser considerada para reduzir a exposição adicional. É conveniente salientar que o uso de carvão ativado é contraindicado na vigência de hemorragia digestiva. Ele está disponível sob a forma de pó e pode ser administrado diluído em água ou suco, se o paciente estiver acordado, ou por sonda nasogástrica, na dose de 1 g por kg de peso corporal.

Intervenções específicas para identificação e controle da causa do sangramento (por exemplo, endoscopia digestiva) devem ser realizadas imediatamente. A diálise é eficaz na redução da concentração de dabigatrana e tem sido associada à redução da duração e/ou gravidade do sangramento.

Tabela 9 – Fatores necessários para o acompanhamento do paciente em uso de anticoagulante

	Intervalo	Comentário
Adesão	Toda visita	Educação médica Considerar preferência 1x ou 2x dia
Tromboembolismo	Toda visita	Avaliação clínica e de imagem quando necessário
Sangramento	Toda visita	
Eventos adversos	Toda visita	Avaliar criteriosamente a relação com ACOD: troca da medicação ou interrupção temporária.
Medicações concomitantes	Toda visita	Interações medicamentosas. Considerar também as de uso temporário.
Laboratório	Utilizar fórmula*	Se $ClCr < 60$ mg/kg/24 h
	4 meses	> 75 anos ou fragilidade
	Anual	Se nenhuma das condições acima
Fatores modificáveis de sangramento	Toda visita	Hipertensão não controlada (> 160 mmHg), uso de aspirina e anti-inflamatórios não hormonais; consumo de álcool excessivo
ACOD e perfil do paciente	Toda visita	ACOD de acordo com perfil do paciente Dose apropriada para condição clínica

ACOD: anticoagulantes de ação direta; ClCr: clearance de creatinina. * Para pacientes com ClCr inferior a 60 mg/kg/24 horas, o intervalo de solicitação de exames deve seguir a fórmula: intervalo em meses = $ClCr/10$. Adaptado de Steffel et al.¹⁴⁴

Sangramento grave ou com risco de morte requer reversão imediata do efeito antitrombótico. O uso de antídotos pode ser considerado nesses casos. O idarucizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal que se liga à dabigatrana, com afinidade 350 vezes maior que a observada com a trombina, resultando na neutralização do efeito anticoagulante. A segurança do uso deste medicamento foi demonstrada em diversos estudos incluindo pacientes idosos e com insuficiência renal. No estudo RE-VERSE AD (*A Study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*), o reversor utilizado em situações emergenciais neutralizou os efeitos anticoagulantes da dabigatrana com segurança e rapidez, sem efeitos pró-coagulantes, em um grupo de 503 pacientes. A reversibilidade do efeito anticoagulante foi obtida em 100% dos pacientes, cerca de 1,6 e 2,5 horas após a administração. Eventos TE ocorreram em 6,3 a 7,4% dos pacientes.¹⁶⁵

O andexanete é uma proteína recombinante inativa que se liga aos inibidores do fator X ativado (rivaroxabana, apixabana e edoxabana), revertendo o efeito anticoagulante. Reversão satisfatória foi descrita com a administração intravenosa.¹⁶⁶ No entanto, seu uso está frequentemente associado à subsequente não reiniciação do ACOD e, portanto, a possível aumento nas taxas de eventos trombóticos.

Por fim, o ciraparantag, ainda não oficialmente aprovado, é uma droga sintética que inibe diretamente os inibidores diretos do fator Xa e a enoxaparina por meio de ligações de hidrogênio não covalentes, removendo essas drogas de seu local-alvo com reversão dos efeitos anticoagulantes.¹⁶⁷

A administração de plasma fresco congelado pode ser realizada, mas, como medida de suplementação de fatores de coagulação, apresenta concentrações muito inferiores às observadas nos concentrados de complexos protrombínicos. A indicação desses concentrados é razoável em situações de hemorragias graves.^{168,169} Embora os antídotos possam ser efetivamente administrados em casos de sangramento grave ou cirurgia de emergência, seu uso é relativamente raro na prática clínica.

O risco de morte após sangramento grave relacionado ao ACOD ainda é significativo, apesar da alta taxa de hemostasia eficaz com antídotos. A falha em atingir hemostasia efetiva correlaciona-se fortemente com desfecho desfavorável e óbito. Uma metanálise reportou taxas de tromboembolismo particularmente elevadas com uso de andexanete.¹⁷⁰ Portanto, novos estudos, especialmente focando em estratégias de implementação e sistematização do atendimento de pacientes com sangramentos graves, são necessários para entender melhor o uso e o real papel dos antídotos nos diferentes cenários clínicos.

A Figura 12 sumariza o manejo do sangramento em pacientes em uso de ACOD. As indicações para o uso de antídoto nos casos de sangramento secundário ao uso de ACOD estão apresentadas na Tabela 10. O resumo dos principais estudos relacionados ao uso de antídotos em sangramentos secundários ao uso ACOD está descrito na Tabela 11.

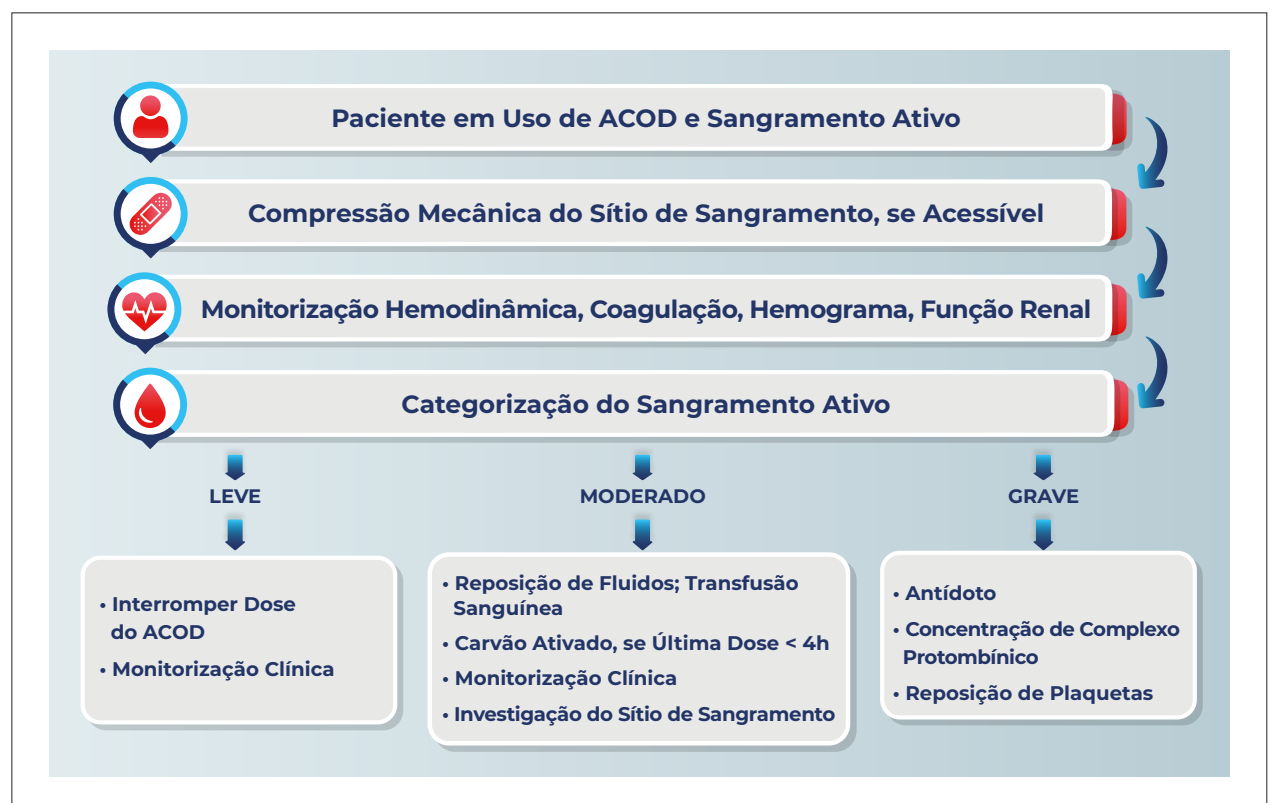


Figura 12 – Algoritmo de abordagem do paciente com sangramento ativo em uso de anticoagulante oral de ação direta (ACOD).

Diretrizes

Tabela 10 – Indicações para o uso de antídotos em pacientes em uso de anticoagulantes de ação direta (ACOD)

Sangramento com risco de morte: sistema nervoso central, hemorragia incontrolável

Sangramento em cavidade ou órgão críticos: intraespinal, intraocular, pericárdico, retroperitoneal, intramuscular com síndrome compartimental

Sangramento maior apesar de medidas de hemostasia local ou risco de sangramento recorrente

Cirurgia ou intervenção de emergência em pacientes com alto risco de sangramento: neurocirurgia, punção lombar, cirurgia cardíaca, vascular e hepática

O uso de concentrados de complexo protrombínico de quatro fatores pode ser considerado como uma alternativa de tratamento para reverter o efeito anticoagulante da rivaroxabana, apixabana e edoxabana, embora as evidências científicas sejam muito limitadas nesse contexto. As recomendações para o manejo de sangramento ativo em pacientes em uso de ACOD estão representadas no Quadro 6.

6.5. Uso dos Anticoagulantes em Situações Especiais

6.5.1. Cardioversão Elétrica

Pacientes submetidos à cardioversão elétrica devem ser avaliados quanto ao risco de eventos TE. A duração da arritmia (< 24 horas ou ≥ 24 horas) tem sido utilizada para determinar o momento da cardioversão. Quando inferior a 24 horas, deve ser precedida por anticoagulação com ACOD (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou edoxabana), heparina subcutânea (enoxaparina 1 mg/kg) ou heparina endovenosa em *bolus* (60-70 U/kg).¹⁷ Nos casos em que o início é superior a 24

horas ou desconhecido, o ecocardiograma transesofágico pode ser realizado para detecção de trombo. Na ausência de trombo, a cardioversão pode ser realizada após anticoagulação com heparina (endovenosa em *bolus* ou subcutânea) ou ACOD.¹⁷ Se a realização do ecocardiograma transesofágico não for possível ou houver presença de trombo, deve-se iniciar anticoagulação oral com ACOD ou varfarina (alvo de INR 2,0-3,0) por 3 semanas antes da cardioversão.¹⁷ Vale lembrar que as 3 semanas de varfarina são contadas a partir da primeira INR em nível terapêutico. Já com os ACOD, é imprescindível assegurar o uso correto da medicação. Se houver dúvidas quanto à adesão ao tratamento, deve-se considerar a realização do ecocardiograma transesofágico.¹⁷²

Inicialmente, o uso dos ACOD no cenário da cardioversão tinha seu uso respaldado nas análises de subgrupos dos grandes estudos fase 3: RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy*); ENGAGE AF-TIMI (*Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation*); ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*); e ROCKET-AF (*An Efficacy and Safety Study of Rivaroxaban With Warfarin for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation*).^{152,173-175} Posteriormente, estudos direcionados para a avaliação de eficácia e segurança dos ACOD na cardioversão de FA foram conduzidos, fornecendo evidências de eficácia e segurança similar aos AVK (Tabela 12).¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Além disso, algumas análises inclusive demonstram vantagem com o uso dos ACOD.¹⁷⁹ As recomendações para os usos de anticoagulantes na cardioversão elétrica são apresentadas no Quadro 7.

Além da duração da FA, o risco embólico deve ser considerado na programação da cardioversão. Pacientes com FA < 12 horas e CHA₂DS₂-VA = 0 em homens e 1 em mulheres apresentam baixo risco. Já pacientes com FA de etiologia valvar (estenose mitral grave ou prótese valvar mecânica) ou evento embólico prévio apresentam risco

Tabela 11 – Antídotos utilizados para os anticoagulantes de ação direta (ACOD)

Antídoto	Alvo	Descrição	Estudo principal	Critério de inclusão	Resultados principais
Idarucizumabe	Dabigatrana	Fragmento de anticorpo monoclonal	RE-VERSE AD ¹⁶⁵	Hemorragia incontrolável (GI ou SNC) Cirurgia urgente	Sangramento cessou em média 2,5 h Reversão completa da dabigatrana em 97,5% dos pacientes
Andexanete	Inibidor direto do fator Xa	Molécula recombinante derivada do fator Xa humano	ANNEXA-4 ¹⁷¹	Sangramento maior (trato GI e SNC, 18 h após ACOD)	Hemostasia efetiva em 12 h em 82% dos pacientes Redução de 92% da atividade da apixabana e rivaroxabana
Ciraparantag*	Inibidor direto do fator Xa	Molécula sintética, reverte inibidores diretos orais do fator Xa	Ansell et al. ¹⁶⁷ Medicamento em investigação		Reversão total da ação anticoagulante em até 30 min

*Não provado para uso na prática clínica. GI: gastrointestinal; SNC: sistema nervoso central.

elevado, devendo sempre ser tratados com a mesma estratégia para duração superior a 24 horas.¹⁷⁹ Essa abordagem também se aplica aos pacientes com escore maior ou igual a 2 em homens e maior ou igual a 3 em mulheres cuja FA tenha duração entre 12 e 24 horas.¹⁷⁹

A anticoagulação oral deve ser continuada por, pelo menos, 4 semanas após a cardioversão em todos os pacientes independentemente da sua duração e perfil de risco.¹⁷⁹ Após esse período, a manutenção da anticoagulação oral depende do risco tromboembólico: $CHA_2DS_2-V_A \geq 2$

Quadro 6 – Recomendações para o manejo de sangramento ativo em pacientes em uso de anticoagulantes de ação direta (ACOD)

Recomendações para o manejo de sangramento ativo em pacientes em uso de ACOD	Classe de recomendação	Nível de evidência
Interromper o uso do ACO até identificação e tratamento do sangramento leve, moderado ou grave	I	C
Realizar intervenções diagnósticas para identificação do sítio de sangramento em pacientes sem causa identificada	I	C
Uso de idarucizumab em pacientes com sangramento grave e risco de morte secundário ao uso de dabigatrana	Ila	B
Uso de andexanet em pacientes com sangramento grave e risco de morte secundário ao uso de anticoagulantes inibidores fator Xa	Ila	B
Uso de carvão ativado e lavagem gástrica nas primeiras 4 h após o uso do ACOD em paciente com sangramento moderado ou grave	Ila	C
Concentrado de complexo protrombínico na vigência de sangramento moderado ou grave sem resposta ao antídoto	Ila	C
Uso de plasma fresco congelado ou concentrado de plaquetas em pacientes com sangramento moderado sem disponibilidade de outras terapias	Ila	C
Uso de carvão ativado em casos de hemorragia digestiva	III	C

Tabela 12 – Estudos clínicos com o uso dos ACOD para cardioversão de FA

	X-VerT	ENSURE-AF	EMANATE
Anticoagulante	Rivaroxabana	Edoxabana	Apixabana
Número de pacientes	1.504	2.199	1.500
Desenho do estudo	Randomizado	Randomizado	Randomizado
Duração de FA	≥ 48 h	≥ 48 h	< 48 h e ≥ 48 h
Comparador	AVK	AVK/heparina de baixo peso molecular	AVK/heparina
Estratégia	ETE + rivaroxabana por pelo menos 4 horas antes da CVE	ETE + edoxabana por pelo menos 2 horas antes da CVE	Apixabana por pelo menos 2 horas antes da CVE ou após 5 doses
Anticoagulação após CVE	42 dias	28 dias	30 dias
Desfecho eficácia	Composto por AVC, AIT, embolia sistêmica, infarto ou morte cardiovascular	Composto por AVC, AIT, embolia sistêmica, infarto ou morte cardiovascular	AVC, embolia sistêmica, mortalidade
Resultado ACOD & AVK	5 (0,5%) vs. 5 (1,0%)	5 (0,5%) vs. 11 (1,0%)	0 (0%) vs. 6 (0,8%)
Desfecho de segurança	Sangramento maior	Sangramento maior ou clinicamente relevante	Sangramento maior ou clinicamente relevante
Resultado ACOD & AVK	6 (0,6%) vs. 4 (0,8%)	16 (1,5%) vs. 11 (1,0%)	14 (1,9%) vs. 19 (2,5%)

Adaptado de Lucà et al.¹⁸⁰ FA: fibrilação atrial; AVK: antagonistas da vitamina K; ETE: ecocardiograma transesofágico; CVE: cirurgia vascular endovascular; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório; ACOD: anticoagulantes orais de ação direta.

Quadro 7 – Recomendações para uso de anticoagulantes na cardioversão elétrica

Recomendações para prevenção de eventos tromboembólicos na cardioversão da fibrilação atrial (FA)	Classe de recomendação	Nível de evidência
A cardioversão elétrica em paciente com FA com duração superior a 24 horas deve ser realizada após anticoagulação por, no mínimo 3 semanas, com AVK ou ADOC e mantida por, pelo menos, 4 semanas	I	B
O uso do eco transesofágico é recomendado como alternativa à anticoagulação oral prévia de 3 semanas	I	B
O uso do anticoagulante é recomendado por, no mínimo, 4 semanas após a cardioversão em todos os pacientes independente do escore CHA ₂ DS ₂ -VA. O uso indefinidamente deve ser baseado no perfil de risco do paciente	I	C
A importância da adesão aos anticoagulantes deve ser enfatizada para todos os pacientes	I	C
A terapia com antiagregante plaquetário isolada ou em combinação não é indicada para cardioversão de FA	III	B

devem ser anticoagulados indefinidamente. Em pacientes com escore = 0, a anticoagulação pode ser interrompida. Nos pacientes com risco intermediário (CHA₂DS₂-VA = 1), a decisão deve ser individualizada. A aspirina nesse contexto é contraindicada. O algoritmo para tomada de decisão em pacientes submetidos à cardioversão de FA estável é ilustrado na Figura 13. As recomendações para prevenção de eventos TE na cardioversão da FA estão no Quadro 7. A FA que cursa com instabilidade hemodinâmica deve ser submetida a cardioversão elétrica com introdução do anticoagulante o mais rápido possível.

Pacientes com trombo detectado no ecocardiograma transesofágico devem ser anticoagulados por, pelo menos, 3 semanas antes da cardioversão. De maneira geral, não se recomenda repetir o ecocardiograma ao final das 3 semanas de anticoagulação, assumindo que esta tenha sido eficaz e, portanto, novos trombos não tenham sido formados.

6.5.2. Fibrilação Atrial Valvar

As doenças cardíacas valvares representam fator de risco independente para a ocorrência de FA. Estima-se que mais de um terço dos pacientes com FA apresente alguma forma de doença valvar. Pacientes com doença valvar e FA apresentam maior risco de eventos embólicos quando comparados àqueles com FA e sem doença valvar.¹⁸¹

Na presença de doença valvar, a decisão pelo tipo de anticoagulante deve levar em consideração a etiologia, a valva acometida e o grau de comprometimento, além da presença e do tipo de prótese valvar. Assim, torna-se necessária a individualização na escolha do ACO em pacientes com FA e doença cardíaca valvar.

6.5.2.1. Anticoagulação Oral em Pacientes com Doenças Cardíacas Valvares em Válvulas Nativas

Apesar de os grandes estudos pivotais em anticoagulação excluírem portadores de estenose mitral moderada a grave e prótese mecânica, muitos pacientes com doença cardíaca

valvar estavam contemplados. Dos 71.531 pacientes avaliados, 13.585 (19%) apresentavam algum tipo de valvopatia. A regurgitação mitral foi a mais prevalente, acometendo 10.633 pacientes (14,9% do total). As patologias da valva aórtica ocorreram em 3.794 pacientes, sendo 2.559 (3,6% do total) com regurgitação aórtica e 1.235 (1,7% do total) com estenose aórtica. A regurgitação tricúspide ocorreu em 4,6% dos pacientes, aproximadamente 1% dos pacientes apresentavam cirurgia/reparo valvar prévios e 0,5% tinham estenose mitral leve.¹⁸²⁻¹⁸⁵

Pacientes com doença valvar eram mais velhos e apresentavam maior número de comorbidades, além de taxas mais elevadas de AVC, embolia sistêmica e sangramentos maiores. Ainda assim, os ACOD demonstraram eficácia e segurança comparáveis à varfarina, não havendo, de maneira geral, diferença entre os grupos. A única exceção foi o maior risco de sangramento nos pacientes em uso de rivaroxabana.^{182,185-187} Assim, os ACOD constituem os fármacos de escolha em pacientes com FA e doenças valvares que incluem a regurgitação mitral, regurgitação aórtica e estenose aórtica, principalmente quando a etiologia é degenerativa.

6.5.2.2. Anticoagulação Oral em Pacientes com Estenose Mitral Moderada a Grave

Recentemente publicado, o INVICTUS (INVESTigation of rheumatic AF Treatment Using Vitamin K Antagonists, Rivaroxaban or Aspirin Studies) foi o primeiro estudo randomizado que comparou a eficácia e a segurança da rivaroxabana frente aos AVK em 4.531 pacientes com FA e estenose mitral moderada a grave de etiologia reumática. Desfechos primários (composto de AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio, morte por causa vascular ou desconhecida) ocorreram mais comumente no grupo rivaroxabana (8,21%/ano vs. 6,5%/ano). Quando os componentes foram analisados de maneira isolada, observaram-se maiores taxas de morte bem como de AVCi no grupo rivaroxabana. Em relação às taxas de sangramento, não houve diferença entre os grupos.¹⁸⁸ Em andamento, o

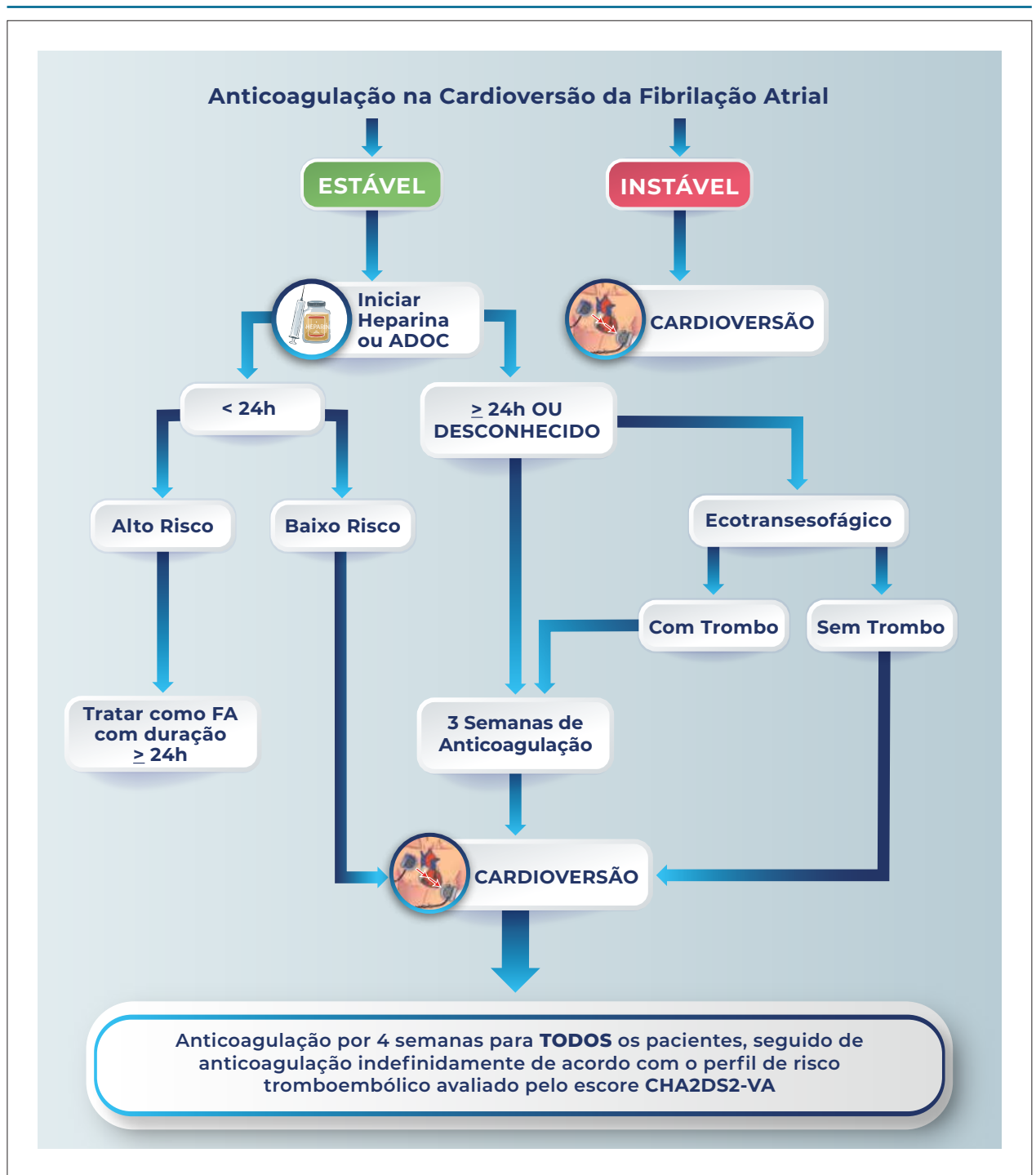


Figura 13 – Manejo de pacientes com indicação de cardioversão na FA. ACOD: anticoagulantes orais de ação direta.

estudo DAVID-MS (DAbigatran for Stroke PreVention In Atrial Fibrillation in MoDerate or Severe Mitral Stenosis) terá como objetivo avaliar os efeitos da dabigatana em pacientes com estenose mitral moderada ou grave comparada à varfarina.¹⁸⁹ Diante das atuais evidências, pacientes com FA e estenose mitral moderada a grave de etiologia reumática elegíveis para anticoagulação devem ser anticoagulados com AVK.

6.5.2.3. Anticoagulação Oral em Pacientes com Próteses Valvares

Desenvolvido no Brasil, o RIVER (Rivaroxaban for Valvular Heart diseases and atRial Fibrillation Trial) foi um estudo randomizado que analisou a eficácia e a segurança da rivaroxabana em 1.005 pacientes com FA e prótese biológica em posição mitral; a rivaroxabana foi não inferior

à varfarina quanto ao desfecho primário de morte, eventos cardiovasculares maiores e sangramento maior. O estudo demonstrou ainda uma redução numérica nas taxas de morte cardiovascular e de sangramento maior, além da redução nas taxas de AVC no grupo tratado com rivaroxabana. Além disso, paciente incluídos nos 3 primeiros meses após a troca valvar (N = 189 pacientes) no grupo rivaroxabana apresentaram redução significativa no desfecho primário do estudo (6,4% contra 18,9%).¹⁹⁰ Assim, os ACOD representam alternativa segura e eficaz para anticoagulação de pacientes com FA submetidos a troca valvar mitral por bioprótese.

Em relação aos efeitos dos ACOD em pacientes submetidos à implantação transcatheter da válvula aórtica (TAVI, de *transcatheter aortic valve implantation*), resultados de estudos observacionais e registros iniciais foram discordantes ao comparar os ACOD à varfarina.^{191,192} Recentemente, os resultados de dois estudos clínicos randomizados foram publicados. No ATLANTIS (*Anti-Thrombotic Strategy to Lower All Cardiovascular and Neurologic Ischemic and Hemorrhagic Events after Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis*), 1.451 pacientes submetidos a TAVI foram divididos em dois grupos com e sem FA. No grupo com FA, a ocorrência do desfecho primário (morte, AVC, infarto agudo do miocárdio [IAM], embolia sistêmica e trombose valvar) foi semelhante entre os grupos que receberam apixabana ou varfarina. O mesmo ocorreu com as taxas de sangramento. No grupo sem FA, no qual se comparou apixabana à terapia padrão (92% com terapia antiplaquetária isolada), a apixabana aumentou o risco do desfecho primário, embora tenha reduzido o risco de trombose valvar clínica ou subclínica.¹⁹³

O ENVISAGE-TAVI AF (*Edoxaban Compared to Standard Care After Heart Valve Replacement Using a Catheter in Patients with Atrial Fibrillation*) comparou edoxabana com AVK em 1.426 pacientes com FA submetidos a TAVI. Pacientes randomizados para o tratamento com edoxabana apresentaram resultados semelhantes àqueles tratados com varfarina em relação ao desfecho composto primário de morte, AVC, embolia sistêmica, IAM, trombose da válvula ou sangramento importante. Contudo, maiores taxas de hemorragia gastrointestinal ocorreram nos pacientes em uso de 60 mg de edoxabana e naqueles em uso concomitante de antiplaquetários.¹⁹⁴

A segurança da associação entre anticoagulantes e antiplaquetários, em pacientes com FA submetidos a TAVI, foi avaliada no POPular TAVI *Trial*. Esse estudo incluiu 313 pacientes (mais de 94% apresentavam FA e aproximadamente 30% utilizavam ACOD). A anticoagulação isolada resultou em menos eventos hemorrágicos, sem o aumento concomitante de eventos isquêmicos, sugerindo que a terapia anticoagulante isolada possa ser suficiente para o tratamento desses pacientes.¹⁹⁵

Baseado nesses dados, os ACOD representam uma opção terapêutica eficaz e segura para pacientes com FA submetidos a TAVI e elegíveis para tratamento anticoagulante. A associação com antiplaquetário deve ser individualizada e, em geral, reservada para pacientes que tenham sido submetidos à intervenção coronária percutânea recente (< 3 meses).

A anticoagulação com ACOD em pacientes com FA e próteses valvares mecânicas foi avaliada no estudo RE-ALIGN

(*Dabigatran Etexilate in Patients With Mechanical Heart Valves*), que comparou a dabigatrana à varfarina. O estudo planejava a inclusão de 405 pacientes portadores de próteses valvares mecânicas nas posições aórtica ou mitral. Entretanto, foi interrompido precocemente, após a inclusão de 252 pacientes, dadas as maiores taxas de AVC e sangramento maior no grupo dabigatrana.¹⁹⁶ Da mesma forma, o estudo PROACT-Xa (*A Trial to Determine if Participants with an On-X Aortic Valve Can be Maintained Safely on Apixaban*) foi desenhado com o objetivo de incluir 1.000 pacientes submetidos ao implante de prótese mecânica em posição aórtica (válvula On-X), pelo menos 3 meses antes da randomização, e avaliar a não inferioridade da apixabana comparada à varfarina quanto à incidência do desfecho primário composto de trombose valvar ou evento TE. O estudo foi interrompido precocemente, após a inclusão de 863 participantes, dada a maior ocorrência de eventos TE no grupo apixabana. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às taxas de sangramento.¹⁹⁷ Diante disso, estabelece-se que pacientes portadores de próteses mecânicas devem ser anticoagulados com a varfarina. A Figura 14 representa um fluxograma para anticoagulação oral em pacientes com doença cardíaca valvar e FA.

As recomendações para anticoagulação de pacientes com doença cardíaca valvar e FA elegíveis para anticoagulação estão representadas no Quadro 8.

6.5.3. Anticoagulação na Síndrome Coronariana Aguda

Em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e FA em uso de anticoagulação oral, é necessária adequada consideração entre o tempo de intervenção e o risco de sangramento. O uso do ACOD é uma contraindicação relativa à trombólise, devendo esses pacientes ser triados preferencialmente à estratégia de angioplastia primária.¹⁹⁸ A via de acesso radial deve ser priorizada dado o menor risco de sangramento, assim como deve-se evitar o uso de inibidores da P2Y12 mais potentes, como prasugrel e ticagrelor.^{198,199}

Pacientes com SCA com supradesnível do segmento ST, assim como SCA sem supradesnível do segmento ST de alto risco, devem receber dose adicional de anticoagulante parenteral (por exemplo, heparina não fracionada 60 UI/kg ou enoxaparina 0,5 mg/kg), independentemente da última dose do ACO.²⁰⁰ Em casos de SCA sem supradesnível do segmento ST e sem critérios para intervenção coronária percutânea de emergência, recomenda-se a suspensão do ACOD (até RNI < 2 se uso de varfarina, por 24 h se ACOD e TFG > 30 mL/min e por 36 h se ACOD e TFG < 30 mL/min) associada à anticoagulação parenteral até o momento do procedimento.²⁰¹ As recomendações para o uso de anticoagulantes na fase aguda da SCA estão no Quadro 9.

O uso do anticoagulante após intervenção coronária percutânea também foi motivo de estudos clínicos, uma vez que a combinação de FA e DAC crônica não é um cenário incomum. Estima-se que cerca de 10 a 15% dos pacientes portadores de FA são submetidos a angioplastia em algum momento da vida. Sabe-se que a terapia anticoagulante por si só é insuficiente na prevenção de trombose por *stent*, assim como o uso de antiplaquetários isoladamente não previne

eventos trombóticos na FA. Logo, a combinação entre as duas classes de medicamentos impõe um dilema: proteção contra eventos cardiovasculares e aumento demasiado no risco de sangramento.²⁰² Nesse cenário, cinco ensaios clínicos randomizados (quatro com o uso de ACOD e um com o uso de varfarina) avaliaram o uso de tripla terapia com ácido acetilsalicílico (AAS), inibidor da P2Y12 (majoritariamente clopidogrel), anticoagulante contra dupla terapia com inibidor

da P2Y12 (majoritariamente clopidogrel) e anticoagulante em pacientes portadores de FA com SCA recente ou pós-angioplastia eletiva (Tabela 13).²⁰³⁻²⁰⁷

A despeito de algum grau de heterogeneidade, todos de maneira geral demonstraram redução nas taxas de sangramento com a dupla terapia sem aumento de eventos isquêmicos. Tais estudos, entretanto, não possuíam poder suficiente para avaliação de desfechos isquêmicos. Metanálises

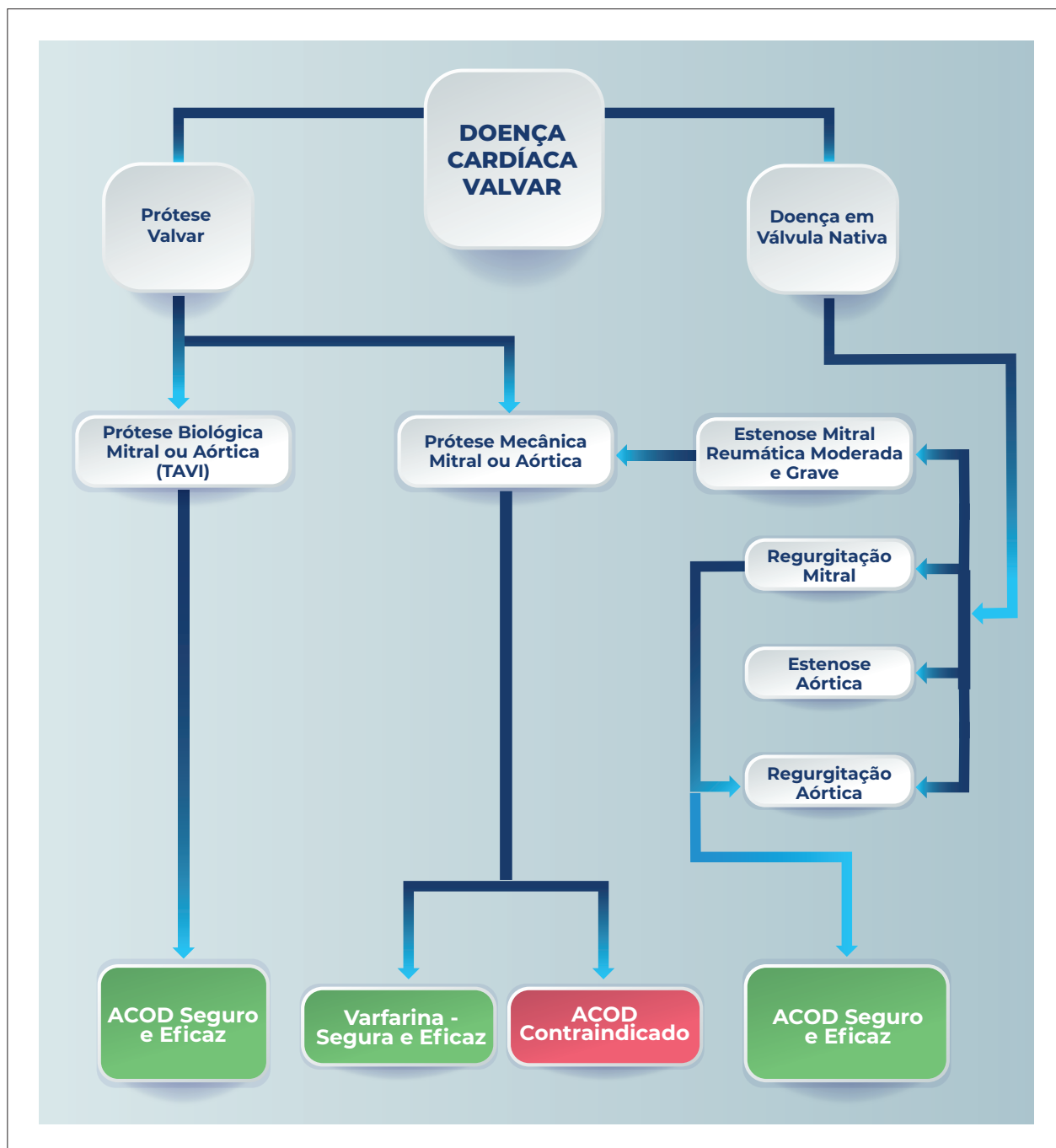


Figura 14 – Fluxograma para anticoagulação oral em pacientes com doenças cardíacas valvares e fibrilação atrial. ACOD: anticoagulantes orais de ação direta; TAVI: implantação transcateeter da válvula aórtica.

Diretrizes

Quadro 8 – Recomendações para anticoagulação de pacientes com doença cardíaca valvar e fibrilação atrial elegíveis para anticoagulação

Recomendações para anticoagulação de pacientes com doença cardíaca valvar e fibrilação atrial elegíveis para anticoagulação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Em pacientes com próteses valvares mecânicas, a varfarina é o fármaco de escolha.	I	A
Em pacientes com estenose aórtica, regurgitação aórtica e regurgitação mitral, os ACOD são recomendados preferencialmente à varfarina.	I	A
Em pacientes com estenose mitral moderada e grave, a varfarina é o fármaco de escolha.	I	B
Os ACOD representam alternativa segura e eficaz para anticoagulação de pacientes com FA submetidos a troca valvar mitral por bioprótese.	IIa	B
Os ACOD representam alternativa segura e eficaz para anticoagulação de pacientes com FA submetidos a bioprótese aórtica (TAVI).	IIa	B
Os ACOD são contraindicados em pacientes com estenose mitral moderada a grave.	III	A
Os ACOD são contraindicados em pacientes com próteses valvares mecânicas.	III	A

ACOD: anticoagulantes orais de ação direta; TAVI: implantação transcater de válvula aórtica.

Quadro 9 – Recomendações para uso de anticoagulantes na fase aguda da síndrome coronariana aguda (SCA)

Recomendações para o uso de anticoagulantes na fase aguda da SCA	Classe de recomendação	Nível de evidência
Pacientes anticoagulados devem ser encaminhados preferencialmente à estratégia de angioplastia primária	IIa	C
Pacientes com SCA com supradesnivelamento do segmento ST e anticoagulação oral devem receber dose usual de anticoagulação parenteral	IIa	C
Pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST e sem critérios de alto risco devem ter seu anticoagulante oral suspenso e transição realizada para anticoagulante parenteral	IIa	C

e subanálises subsequentes demonstraram redução de sangramento com dupla terapia, apesar de uma tendência de aumento do risco de eventos isquêmicos, principalmente nos primeiros 30 dias.²⁰⁸⁻²¹¹

No estudo AUGUSTUS (*Open-Label, 2×2 Factorial, Randomized, Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention*), o tratamento com ACOD na terapia dupla (sem AAS) apresentou melhor perfil de segurança, com redução de até 78% nas taxas de sangramento relevante comparado com estratégia tripla (AAS mais clopidogrel mais varfarina). Essa estratégia dupla com apixabana mais clopidogrel por 6 meses representou um número necessário para tratar (NNT) de 9 para evitar sangramento relevante. Além disso, a terapia com apixabana reduziu o risco de morte e hospitalização.²⁰⁹ Finalmente, o estudo ENTRUST (*Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) mostrou não inferioridade da terapia dupla com edoxabana (60 mg 1 x/dia) + um inibidor de P2Y12 comparado com a terapia tripla

clássica (AVK + dupla antiagregação plaquetária) quanto ao desfecho composto de sangramento maior ou clinicamente relevante não maior em 12 meses e sem diferenças em desfechos trombóticos.²⁰⁷

Recomenda-se a tripla terapia com a escolha do clopidogrel como inibidor da P2Y12 e preferencialmente com o uso de ACOD nos primeiros 7 dias, seguida por dupla terapia antiagregante com clopidogrel por 1 ano em pacientes com SCA prévia e por 6 meses pós-angioplastia eletiva. Após esse período, o anticoagulante deve ser mantido isoladamente.

A tripla terapia, com o uso de apixabana associada a aspirina e clopidogrel, pode ser estendida por até 1 mês, de maneira individualizada, em pacientes de alto risco de trombose de *stent*, tais como lesão em tronco ou bifurcações, malha de *stent* > 60 mm, hipoexpansão do *stent*, intervenção em oclusão crônica, trombose prévia de *stent* em adequado tratamento antiplaquetário, angioplastia em contexto de SCA, diabetes descompensado e doença renal crônica. Tal decisão deve ser sempre acompanhada de uma avaliação quanto ao maior risco de sangramento com essa estratégia.

O Quadro 10 sumariza as recomendações quanto ao uso de anticoagulantes e antiplaquetários em pacientes com DAC. A Figura 15 demonstra o uso da terapia antitrombótica nos diferentes cenários da DAC.

Recomenda-se o uso de inibidores da bomba de prótons em todos os pacientes submetidos à dupla terapia antitrombótica, salvo contraindicações.^{212,213} Da mesma maneira, é fortemente recomendado um posicionamento ativo por parte do médico em relação aos fatores de risco de sangramento modificáveis, com um adequado controle pressórico, incentivo à diminuição do consumo de álcool e

otimização da função renal.²¹⁴ As recomendações quanto à anticoagulação associada ao uso de antiagregante plaquetário estão representadas no Quadro 10.

6.5.4. Manejo da Anticoagulação no Perioperatório de Ablação e Cirurgia Cardíaca

Embora exista alguma variação no manejo da terapia anticoagulante em pacientes submetidos à ablação percutânea da FA, há uma tendência para a estratégia de realização do procedimento sem a interrupção da

Tabela 13 – Resumo dos principais estudos clínicos que avaliaram a terapia antitrombótica com ACOD em pacientes com FA e doença arterial coronariana

Estudo	Ano de publicação	N	Tratamento	Desfecho primário de segurança	Tempo até descalonamento (dias)	Seguimento (meses)	Conclusão
PIONEER AF-PCI	2016	1.389	Terapia dupla (clopidogrel + rivaroxabana) vs. 8 meses terapia tripla (AAS + clopidogrel + varfarina)	Sangramento TIMI maior ou menor ou sangramento necessitando atendimento médico	3	12	Menores taxas de sangramento clinicamente relevante com terapia dupla.
RE-DUAL PCI	2017	2.725	Terapia dupla (clopidogrel + dabigatrana 110 mg ou 150 mg 2x/d) vs. 2,7 meses terapia tripla (AAS + clopidogrel + varfarina)	Sangramento maior ISTH ou sangramento clinicamente relevante não maior	5	14	Menores taxas de sangramento com terapia dupla. Dupla terapia foi não inferior à tripla terapia em eventos trombóticos.
AUGUSTUS	2019	4.614	Terapia dupla (clopidogrel + apixabana 5 mg 2x/d/ varfarina) vs. 6 meses terapia tripla (AAS + clopidogrel + apixabana / varfarina)*	Sangramento maior ISTH ou sangramento clinicamente relevante não maior	6	6	Terapia dupla com clopidogrel e apixabana, sem aspirina, resultou em menos sangramento sem aumento na taxa de eventos isquêmicos com varfarina, aspirina ou ambos.
ENTRUST-AF PCI	2019	1.506	Terapia dupla (clopidogrel + edoxabana 60 mg/d) vs. 3 meses terapia tripla (AAS + clopidogrel + varfarina)**	Sangramento maior ISTH ou sangramento clinicamente relevante não maior	2	12	Dupla terapia foi não inferior à tripla terapia com varfarina, sem um aumento significativo no número de eventos isquêmicos.

*Apixabana 2,5 mg duas vezes ao dia se ao menos dois dos três fatores: > 80 anos, peso < 60 kg ou creatinina > 1,5 mg/dL.

**Edoxabana 30 mg/d se algum dos seguintes presente: clearance de creatinina 15-50 mL/min, peso < 60 kg ou uso concomitante de inibidores da glicoproteína-P. ACOD: anticoagulantes orais de ação direta; FA: fibrilação atrial; AAS: ácido acetilsalicílico; TIMI: trombólise em infarto do miocárdio; ISTH: International Society for Thrombosis and Haemostasis.

Quadro 10 – Recomendações quanto ao uso de anticoagulantes e antiplaquetários em pacientes com DAC após intervenção coronária percutânea

Recomendações quanto ao uso de anticoagulantes e antiplaquetários em pacientes com DAC após intervenção coronária percutânea	Classe	Nível de evidência
Pacientes com necessidade de anticoagulação por FA submetidos à angioplastia coronária devem fazer uso de tripla terapia por, pelo menos, 1 semana, seguido de dupla terapia	I	A
Pacientes com necessidade de anticoagulação por FA internados por SCA em estratégia de tratamento clínico devem fazer uso de tripla terapia por, pelo menos, 1 semana, seguido de dupla terapia	I	A
Dupla terapia com antiplaquetário e anticoagulante oral deve ser mantida por 6 meses em pacientes pós-angioplastia eletiva e por 1 ano após SCA	I	A
Tripla terapia pode ser estendida por até 1 mês em casos individualizados	IIa	C
Deve-se priorizar o uso de clopidogrel como antiplaquetário em associação aos anticoagulantes orais	IIa	A
O uso de ACOD é superior à varfarina quando associado a antiplaquetários pós-intervenção coronária	I	A
O controle dos fatores de risco modificáveis para sangramento deve ser realizado.	I	B

DAC: doença arterial coronariana; FA: fibrilação atrial; SCA: síndrome coronariana aguda; ACOD: anticoagulantes orais de ação direta.

anticoagulação oral, tanto da varfarina (desde que a INR esteja dentro da faixa terapêutica) quanto dos ACOD. Em pacientes que não estejam sob anticoagulação por algum motivo, sugere-se o início da terapia oral por 3 a 4 semanas previamente ao procedimento.²¹⁵ Em uma metanálise com 12 estudos, a anticoagulação ininterrupta utilizando ACOD para ablação por cateter de FA associou-se a menores taxas de AVC e acidente isquêmico transitório (AIT) (0,08% versus 0,16%) e taxas similares de eventos embólicos sistêmicos silenciosos (8,0% versus 9,6%) quando comparadas com AVK. As taxas de sangramentos maiores foram significativamente reduzidas com continuidade do ACOD (0,9%) comparativamente a AVK (2,0%).²¹⁶

De modo geral, a não interrupção de ACOD ocasiona a menor incidência de AVC e AIT com significativa redução em sangramentos maiores em pacientes submetidos à ablação por cateter de FA. No RE-CIRCUIT (*Uninterrupted Dabigatran Etxilate in Comparison to Uninterrupted Warfarin in Pulmonary Vein Ablation*), o maior estudo randomizado periprocedimento que comparou ACOD versus AVK, a incidência de sangramento maior nas primeiras 8 semanas após ablação foi significativamente menor com dabigatrana comparada com AVK (1,6% versus 6,9%).²¹⁷ Outros estudos randomizados, como o VENTURE-AF (*A Study Exploring Two Treatment Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Catheter Ablation Therapy*) com rivaroxabana,²¹⁸ AXAFA-AFNET 5 (*Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: comparison to VKA therapy*) com apixabana²¹⁹ e ELIMINATE-AF (*A Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded Endpoint Evaluation [PROBE] Parallel Group Study Comparing Edoxaban vs. VKA in Subjects Undergoing Catheter Ablation of Non-valvular Atrial Fibrillation*) com edoxabana,²²⁰ também mostraram taxas de eventos similares com o uso de ACOD e AVK.

Por outro lado, a ponte com heparina aumenta a incidência de sangramentos e deve ser evitada. Na prática clínica, o termo anticoagulação ininterrupta usualmente se refere a descrição de regimes, nos quais até uma ou duas doses de ACOD podem ser omitidas pré-ablação. Entretanto, a administração de ACOD foi verdadeiramente ininterrupta nos estudos randomizados, e não há razão para a recomendação de omissão de doses previamente ao procedimento.

Após o procedimento de ablação, a primeira dose deve ser administrada no período da tarde ou na manhã seguinte, caso corresponda ao momento da próxima dose de acordo com o regime de anticoagulação previamente utilizado.²¹⁸

Cirurgias cardíacas eletivas em pacientes sob uso de ACO são consideradas procedimentos de alto risco de sangramentos. Pacientes em uso de ACOD devem suspender o fármaco por pelo menos 48 horas antes do procedimento, porém suspensões por períodos mais prolongados, como 72-96 horas, podem ser consideradas em pacientes com risco de acúmulo do fármaco, como idosos e portadores de doença renal crônica.²²¹ Já o AVK deve ser suspenso cerca de 5 dias antes do procedimento, e considera-se segura a realização da cirurgia cardíaca quando INR < 1,5.²²² De forma geral, como na maioria das situações, a ponte com heparina não é recomendada de rotina para pacientes anticoagulados em condição de cirurgia eletiva.²²¹ A Tabela 14 resume o tempo recomendado de suspensão do anticoagulante de acordo com a função renal.

Após cirurgia cardíaca, o reinício da anticoagulação depende de fatores como sangramento e possibilidade de intervenções adicionais. Heparina em dose profilática é recomendada desde o período pós-operatório precoce por cerca de 12-24 horas pós-procedimento se hemostasia adequada, seguida de anticoagulação plena após cerca de 36 horas de pós-operatório assumindo a ausência de

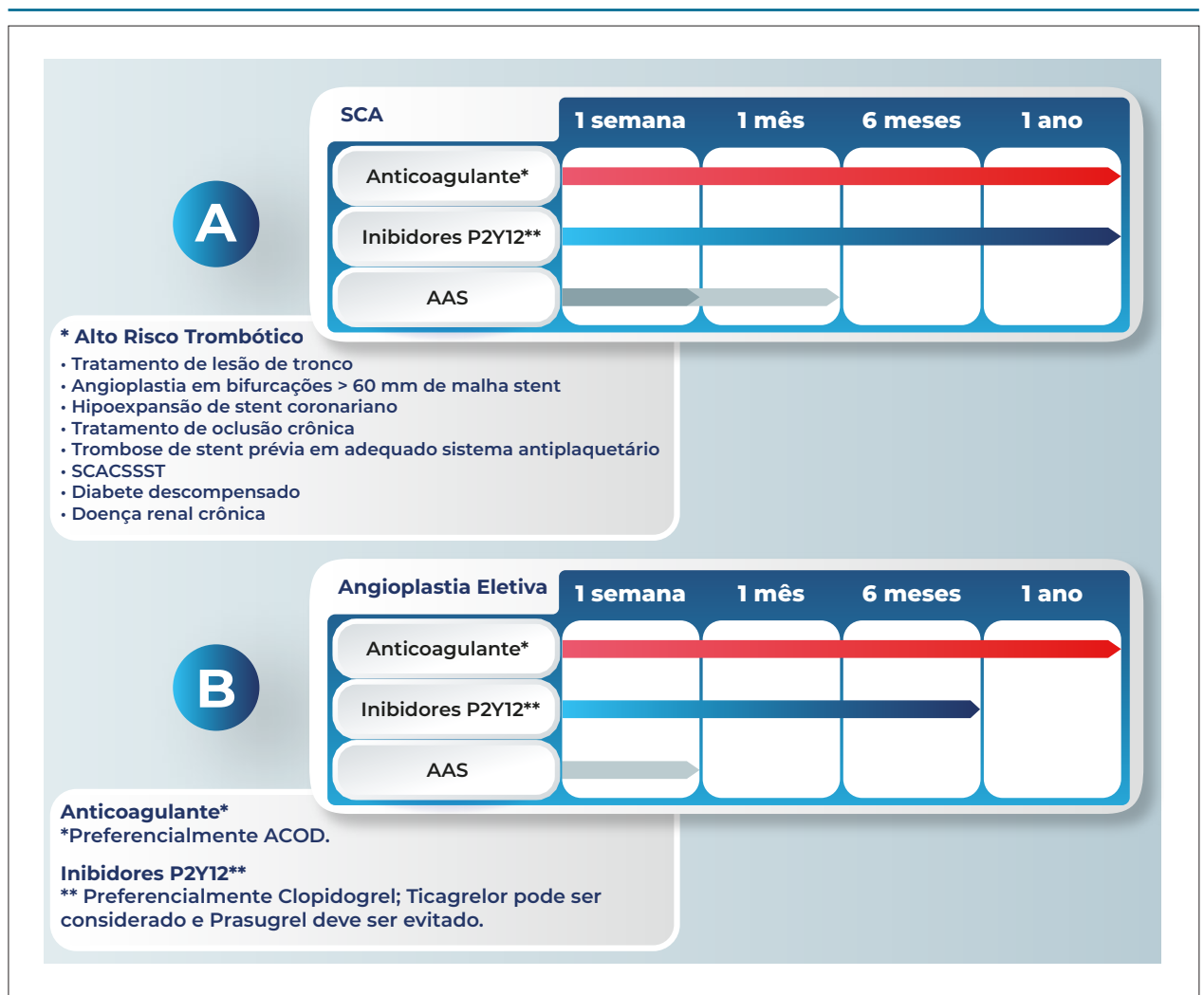


Figura 15 – Representação esquemática do tempo de uso de dupla e tripla terapia antitrombótica no paciente com doença arterial coronariana e fibrilação atrial nos diferentes cenários clínicos. (A) pacientes com síndrome coronária aguda ou com alto risco trombótico; (B) pacientes submetidos a intervenção percutânea eletiva. AAS: ácido acetilsalicílico; SCACSSST: síndrome coronariana aguda sem supra do segmento ST; SCA: síndrome coronariana aguda.

sangramentos ativos.²²² No momento em que hemostasia adequada tenha sido atingida, os drenos tenham sido retirados e o paciente esteja clinicamente estável sem planejamento de intervenções invasivas, a transição de heparina para anticoagulação oral plena é recomendada. As recomendações para o uso de terapia antitrombótica em procedimentos de ablação e cirurgia cardíaca estão apresentadas no Quadro 11.

6.5.5. Anticoagulação na Fibrilação Atrial Subclínica

A FA subclínica é caracterizada por episódios assintomáticos de curta duração, geralmente inferior a 24 horas, normalmente detectados por dispositivos cardíacos implantáveis.²²³ Essa forma de FA pode estar presente em até um terço dos pacientes com dispositivos implantáveis como marca-passos e cardioversor desfibrilador implantável (CDI). O risco de AVC nessa população parece ser mais baixo do que nos pacientes com

FA clínica.²²³⁻²²⁵ Portanto, o benefício da anticoagulação oral nessa população ainda não está totalmente estabelecido. Recentemente, o estudo NOAH-AFNET 6 (*Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes*) randomizou 2.536 pacientes com episódios ritmo atrial acelerado detectados em dispositivos implantáveis e risco aumentado de AVC para o uso de edoxabana ou placebo. Vale lembrar que 56% dos pacientes receberam aspirina em vez de placebo.²²⁴ O estudo demonstrou ausência de benefício no desfecho composto de eficácia de AVC, embolia sistêmica ou morte cardiovascular associado ao aumento de sangramento maior em pacientes randomizados para o grupo edoxabana. É importante ressaltar que esse estudo foi interrompido precocemente, e, portanto, não tem poder estatístico adequado para detectar um efeito protetor da anticoagulação oral caso existisse, em especial para o AVC, o desfecho mais temido da FA.

O estudo ARTESiA (*Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation*), que randomizou mais de 4.000 pacientes com FA subclínica e risco aumentado para AVC, claramente demonstrou uma redução de RR de AVC e embolia sistêmica em 37% em pacientes randomizados para apixabana quando comparado com os pacientes que foram randomizados para aspirina.²²⁶ Importaneamente, o risco de AVCs fatais e mais graves, de acordo com a escala de Rankin modificada, foi reduzido em 49% no grupo apixabana. Dos AVCs que ocorreram no grupo aspirina, 45% foram graves ou fatais. Conforme esperado, houve aumento de sangramento maior no grupo apixabana, mas a grande maioria (85%) foi tratada clinicamente e sem necessidade de medidas mais agressivas para seu controle. Vale ressaltar que não houve diferença entre apixabana e aspirina nas taxas de sangramentos fatais, intracranianos ou que levaram à instabilidade hemodinâmica.

Os resultados dos estudos NOAH-AFNET 6 e ARTESiA podem parecer diferentes; entretanto, não são. Apesar de

o estudo NOAH-AFNET 6 não ter poder estatístico para demonstrar benefício da anticoagulação oral na população de FA subclínica, a tendência dos resultados foi semelhante aos do estudo ARTESiA. Particularmente, quando observamos os resultados dos dois estudos em relação a AVC e embolia sistêmica, ambos demonstram uma redução no RR de AVC em 32%.²²⁷ Portanto, quando analisamos a totalidade dos dados sobre o papel da anticoagulação oral em pacientes com FA subclínica, a anticoagulação oral com apixabana ou edoxabana pode ser considerada, e a decisão terapêutica deve ser individualizada e compartilhada levando-se em consideração vários fatores (Figura 16). Deve-se atentar que ao redor de um quarto dos pacientes evolui para FA subclínica com mais de 24 hs de duração ou até mesmo para FA clínica;¹³⁰ portanto, a monitorização cuidadosa deve ser recomendada nos casos em que a anticoagulação não tenha sido iniciada.

6.6. Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo e Anticoagulação

6.6.1. Contraindicações ao Uso de Anticoagulantes

São poucas as contraindicações absolutas ao uso de anticoagulantes orais: sangramentos agudos graves, comorbidades associadas (por exemplo, trombocitopenia grave < 50.000/ μ L, anemia grave sob investigação) e sangramento grave recente (por exemplo, hemorragia intracraniana). Nessas situações, nenhuma opção de terapia anticoagulante deve ser considerada. Entretanto, assim que essas condições de gravidade estejam resolvidas, o tratamento anticoagulante deve ser considerado.²²⁸

6.6.2. Oclusão Percutânea do Apêndice Atrial Esquerdo

Estima-se que mais de 90% dos trombos em pacientes com FA não valvar originam-se no AAE.^{134,229} O procedimento

Tabela 14 – Tempo para interrupção de anticoagulantes orais de ação direta (ACOD) previamente à cirurgia cardíaca de acordo com a função renal

Valor de depuração de creatinina	Dabigatrana	Rivaroxabana Apixabana Edoxabana
ClCr > 80 mL/min	≥ 48 hs	≥ 48 hs
ClCr 50-79 mL/min	≥ 72 hs	≥ 48 hs
ClCr 30-49 mL/min	≥ 96 hs	≥ 48 hs
ClCr 15-29 mL/min		≥ 48 hs

ClCr: clearance de creatinina.

Quadro 11 – Recomendações para uso de terapia antitrombótica em procedimentos de ablação e cirurgia cardíaca

Recomendações para uso de terapia antitrombótica em procedimentos de ablação e cirurgia cardíaca	Classe	Nível evidência
Em pacientes com FA e fatores de risco tromboembólicos que não estão em uso de anticoagulantes orais pré-ablação, recomenda-se o início da anticoagulação 3 semanas antes do procedimento	I	C
Alternativamente, ecocardiograma transesofágico ou angiotomografia cardíaca pode ser realizado para exclusão da presença de trombo intracavitário atrial	Ila	C
Em pacientes que serão submetidos a ablação de FA por cateter e estão em uso de AVK ou ACOD, recomenda-se não suspender a anticoagulação oral antes do procedimento	I	A
Após ablação por cateter, é recomendada anticoagulação oral com AVK ou ACOD continuamente por pelo menos 2 meses em todos os pacientes e indefinidamente no paciente de alto risco	I	C
Pacientes em uso de ACOD devem suspender o fármaco por, pelo menos, 48 horas antes de cirurgia cardíaca	I	C
Pacientes com alto risco de sangramento, como idosos e portadores de insuficiência renal, podem suspender o uso do anticoagulante 72 horas antes da cirurgia cardíaca	Ila	C

FA: fibrilação atrial; AVK: anticoagulantes antagonistas da vitamina K; ACOD: anticoagulantes orais de ação direta.

percutâneo de oclusão percutânea do AAE é uma intervenção minimamente invasiva que visa ocluir o AAE com dispositivos dedicados. A eficácia e a segurança da oclusão do AAE foram demonstradas em vários estudos

não randomizados e dois ensaios clínicos randomizados: PREVAIL (A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer) e PROTECT AF (Watchman Left Atrial



Figura 16 – Representação esquemática dos fenótipos da fibrilação atrial (FA) com suas intersecções. Duração, presença de sintomas, risco de fenômenos tromboembólicos, risco de sangramento, forma de identificação da arritmia, evidência de benefício para anticoagulação e preferência do paciente. Itens que necessitam ser levados em consideração para melhor uso da terapia antitrombótica em uma decisão compartilhada. DCEI: dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis; ECG: eletrocardiograma.

Appendage Closure Technology for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation).²³⁰⁻²³²

Em um outro estudo de mundo real com 106 pacientes com FA, demonstrou-se que o procedimento é seguro e eficaz. A taxa de eventos TE foi de 3,3%/ano, com benefícios na redução de eventos esperados com base nos escores CHADS₂ (redução relativa de 66%) e CHA₂DS₂-VA (redução de 59%).²³³ Resultados similares foram obtidos em outro estudo não randomizado e multicêntrico, que avaliou 150 pacientes com FA sem doença cardíaca valvar com alto risco de AVC e contraindicação à terapia com ACO. Nesse estudo, a taxa de AVCi observada foi de 1,7%/ano, que representa 77% menos eventos do que o esperado com base no escore CHADS₂.²³⁴ Em outro estudo retrospectivo conduzido em Taiwan com pacientes submetidos ao implante de dispositivos Watchman ou Amplatzer Amulet/Amulet, o procedimento também foi seguro e tecnicamente viável, com resultados clínicos satisfatórios em longo prazo, com seguimento médio de 28 ± 14 meses.²³⁵

Em uma metanálise de dados dos estudos randomizados PREVAIL e PROTECT AF com seguimento de 5 anos, a oclusão percutânea do AAE com dispositivo Watchman resultou em taxas de AVC, embolia sistêmica ou morte cardiovascular/inexplicada semelhantes às da varfarina. Por outro lado, os pacientes submetidos à oclusão do AAE apresentaram menos eventos hemorrágicos, incapacidade ou morte comparados com a varfarina.²³⁶

A oclusão do AAE para pacientes com FA também foi avaliada por revisões sistemáticas. Al-Abcha et al. concluíram que os dispositivos de OPAAE (Watchman, Watchman-FLX, Amulet e AMPLATZER AMULET) proporcionam menores taxas de AVC, embolia sistêmica e morte cardiovascular quando comparados com o tratamento medicamentoso (varfarina, ACOD e AVK). Além disso, as taxas de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, AVC hemorrágico, sangramento maior e sangramento maior não relacionado ao procedimento foram significativamente menores com o implante de dispositivo. Entretanto, o risco para todos os tipos de AVC, AVCi ou embolia sistêmica foram semelhantes entre os dois grupos avaliados.²³⁷ Dessa forma, a oclusão percutânea do AAE pode ser considerada na prevenção de tromboembolismo em pacientes com FA não associada a doença valvar e contraindicação e/ou falha à terapia com ACOD. Estudos randomizados e adequadamente delineados comparando a oclusão do AAE diretamente com os ACOD deverão fornecer dados relevantes para a prática clínica e sobre o papel da OPAAE em pacientes com FA.

6.6.3. Oclusão Cirúrgica do Apêndice Atrial Esquerdo

A oclusão do AAE tem como objetivo reduzir o risco de eventos cardioembólicos e sangramento em pacientes com FA não valvar, alto risco de tromboembolismo e contraindicação para o uso crônico de ACOD.²³⁸⁻²⁴¹ No estudo randomizado LAAOS III (*Left Atrial Appendage Occlusion Study III*), pacientes submetidos à oclusão cirúrgica do AAE associada a terapia

anticoagulante tiveram menores taxas de AVC ou embolia sistêmica quando comparados com aqueles tratados apenas com terapia anticoagulante oral.²⁴²

Evidências atuais apontam que pacientes com histórico de FA submetidos à cirurgia cardíaca por outra causa devem realizar concomitantemente a oclusão do AAE.²⁴² Prasad et al., em uma metanálise, demonstraram taxas de AVC no pós-operatório significativamente menores nos pacientes submetidos a oclusão do AAE, tanto precocemente (30 dias após o procedimento) como em longo prazo (> 2 anos).²⁴¹ A abordagem cirúrgica também pode ser considerada em pacientes com episódios repetitivos de trombo e que não apresentam indicação para intervenção percutânea.²⁴³

Desde a primeira intervenção cirúrgica para oclusão do AAE descrita em 1949, diversas abordagens foram propostas e incluem a amputação do AAE, a exclusão com grampeador cirúrgico (Endo GIA II, EZ45), a exclusão com sutura, a oclusão com *patch*, além de dispositivos como AtriClip®.^{239,243,244} A indicação e a estratégia utilizada baseiam-se nas características clínicas e cirúrgicas individuais de cada paciente (Tabela 15).

Embora estudos comparando as diferentes técnicas cirúrgicas sejam escassos,^{242,245} alguns autores sugerem que a amputação do AAE é superior às outras técnicas sem dispositivos. Isso porque, com o tempo, quando o apêndice está intacto, as suturas ou grampos que fecham o orifício vão corroendo gradativamente as paredes do AAE, fazendo com que ele reabra.²⁴⁶ Oclusões incompletas do AAE aumentam em cinco vezes o risco de AVC ou embolia sistêmica.²⁴⁷

Os dispositivos de clipagem epicárdica como o AtriClip® têm mostrado resultados promissores. Um estudo randomizado demonstrou segurança e eficácia desse método, com taxas de sucesso superiores a 95%.²⁴⁸ O clipe epicárdico para oclusão do AAE pode ser utilizado em procedimentos com esternotomia mediana, em procedimentos minimamente invasivos²⁴⁹ ou naqueles assistidos por robótica.²⁵⁰ Recentemente, Franciulli et al. avaliaram os efeitos da oclusão do AAE com o AtriClip® via toracoscopia em pacientes com alto risco de sangramento e demonstraram taxas de sucesso do procedimento em 100% dos casos, sem eventos adversos cerebrais ou mortalidade em curto prazo (6 meses).²⁵¹ Resultados semelhantes foram obtidos por Branzoli et al.²⁵² Logo, a intervenção é uma opção em pacientes com contraindicação para terapia com anticoagulante ou dupla antiagregação plaquetária.

Uma nova técnica foi proposta por Ghinescu et al. durante cirurgias cardíacas robóticas em câmara direita. Nela, o AAE é invaginado no AE, excisado completamente na base com uma tesoura, e o coto é, então, fechado por dentro com uma sutura em *loop*. Até o momento, apenas 20 pacientes foram submetidos à técnica, e todas foram realizadas com sucesso (ressecção completa do AAE sem coto residual).²⁵³ Apesar dos excelentes resultados iniciais, a técnica padrão-ouro para a oclusão do AAE ainda é incerta. Estudos randomizados comparando a técnica cirúrgica com a terapia anticoagulante são necessários. As recomendações da oclusão percutânea e cirúrgica do AAE estão demonstradas no Quadro 12.

Tabela 15 – Abordagens cirúrgicas e perfil do paciente para indicação

Abordagem cirúrgica	Características clínicas e cirúrgicas
Exclusão com gramepeador ou amputação do apêndice	Cirurgias cardíacas que não envolvam incisão do átrio esquerdo (revascularização de coronárias com CEC, cirurgia de válvula aórtica)
Ligadura com sutura ou oclusão com <i>path</i>	Cirurgia cardíaca concomitante que envolvam a incisão do átrio esquerdo (cirurgia da válvula mitral, Cox-Maze) Apêndice com tecido frágil Reabordagem cirúrgica Alto risco de sangramento Pacientes com contraindicação ou falha do tratamento percutâneo
Exclusão com uso de dispositivo	Cirurgias cardíacas que não envolvam incisão do átrio esquerdo (revascularização de coronárias com CEC, cirurgia de válvula aórtica) Alto risco de sangramento Reabordagem cirúrgica Pacientes com contraindicação ou falha do tratamento percutâneo

CEC: circulação extracorpórea.

6.6.4. Anticoagulação após Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo

6.6.4.1. Anticoagulação após Oclusão Percutânea do Átrio Esquerdo

O selamento da prótese é o resultado do crescimento do endotélio normal na superfície do dispositivo. A endotelização parcial ou completa ocorre usualmente dentro de 30 a 90 dias após a oclusão percutânea do AAE.²⁵⁴ Nesse período, o uso de antitrombóticos é recomendado para evitar a ocorrência de trombose do dispositivo.

Uma metanálise que incluiu mais de 10.000 pacientes mostrou trombose de prótese em 3,8% dos casos. Nesses, a ocorrência de eventos isquêmicos cerebrais foi significativamente maior do que naqueles sem trombose do dispositivo.²⁵⁵ Fatores como estado de hipercoagulabilidade, efusão pericárdica, disfunção renal, profundidade do implante superior a 10 mm e FA não paroxística estiveram associados a maior ocorrência de trombose de prótese.²⁵⁶

Os estudos pivotais PROTECT-AF e PREVAIL utilizaram protocolos desenhados para minimizar o risco de trombose relacionada ao procedimento e tromboembolismo incluindo exames de imagem, seguimento clínico e terapia antitrombótica. Tais protocolos, entretanto, não foram avaliados de maneira randomizada, e estudos de mundo real mostraram que apenas cerca de 12% dos pacientes recebem o regime aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) na prática clínica. O uso de AVK ou ACOD parece favorável quando usados isoladamente com taxas extremamente baixas de trombose do dispositivo e fenômenos TE. Estudos em andamento como o ADALA (*Apixaban vs Dual Antiplatelet Therapy Study After Left Atrial Appendage Occlusion*), ANDES (*Short-Term Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy for Preventing Device Thrombosis Following Left Atrial Appendage Closure*), APPROACH (*Multimodal Approach in Patients With*

mHSPC. Randomized Trial of APA+ADT vs APA-ADT and Local Treatment), DEA-LAA (*Efficacy of Short Term Dabigatran Etxilate Followed by Aspirin Monotherapy After Left Atrial Appendage Device Closure*) e FADE-DRT (*Efficacy of Different Anti-Thrombotic Strategies on Device-Related Thrombosis Prevention After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion*) avaliarão, de maneira randomizada, os efeitos dos ACOD após a exclusão percutânea do AAE.

Quadro 12 – Recomendações da oclusão percutânea e cirúrgica do apêndice atrial esquerdo (AAE) em pacientes com fibrilação atrial (FA)

Recomendações da oclusão percutânea e cirúrgica do AAE no paciente com FA	Classe de recomendação	Nível de evidência
A indicação de fechamento ou exclusão cirúrgica do AAE deve ser considerada em pacientes com FA submetidos à cirurgia cardíaca	I	B
A indicação de fechamento ou exclusão percutânea do AAE deve ser considerada em pacientes com FA de alto risco tromboembólico e contraindicação absoluta ou falha da terapia anticoagulante	IIa	B
A suspensão da anticoagulação em pacientes submetidos à exclusão cirúrgica do AAE tem benefício incerto	IIb	A

O uso de antiplaquetários nesse cenário também é empírico, e são altas as taxas de descontinuação durante o seguimento clínico. Em andamento, o estudo ASPIRIN-LAAO (*Aspirin Discontinuation After Left Atrial Appendage Occlusion in Atrial Fibrillation*) avaliará os efeitos da descontinuação da terapia com aspirina 6 meses após o implante.

A ocorrência de vazamentos no dispositivo é comum e apresenta incidência variável. Em uma grande coorte nacional que avaliou mais de 50.000 pacientes, pequenos vazamentos (1-5 mm) estiveram presentes em cerca de 25% dos pacientes, enquanto vazamentos > 5 mm foram raros (< 1%).²⁵⁷ Vazamentos superiores a 5 mm representam oclusão incompleta e requerem continuação ACO ou seu fechamento.

Dispositivos com melhor selamento, uso de bainhas deflectíveis que permitam o alinhamento coaxial com AAE e planejamento da escolha do tipo e tamanho do dispositivo com exame de imagem são fatores importantes para minimizar o risco de trombose relacionada ao dispositivo. Em pacientes com risco muito alto de sangramento, o uso de oclusores com acesso epicárdico sem necessidade de terapia antitrombótica pode ser considerado.

Os estudos em andamento OPTION, CHAMPION-AF e CATALYST avaliarão os efeitos de próteses WATCHMAN Flex e AMULET em pacientes elegíveis a ACOD em comparação ao uso de ACOD. Portanto, de maneira geral, enquanto não tivermos os resultados dos inúmeros ensaios clínicos randomizados em andamento, a terapia antitrombótica nesse cenário continuará empírica.

6.6.4.2. Terapia Antitrombótica após Oclusão Cirúrgica do Apêndice Atrial Esquerdo

O estudo LAAOS III comparou a oclusão cirúrgica do AAE vs. não oclusão em pacientes com FA, com escore $CHA_2DS_2-V A \geq 2$ e que foram submetidos à cirurgia cardíaca. Esse estudo, com quase 5 mil pacientes randomizados, demonstrou redução de 33% nas taxas de AVCi no grupo submetido à oclusão sem aumento na ocorrência de eventos adversos, sugerindo efeitos benéficos adicionais à anticoagulação.²⁴² Não é estabelecido que a suspensão da ACOD nesses casos é segura, e a terapia anticoagulante oral em longo prazo deve ser mantida com base no risco TE individual (escore $CHA_2DS_2-V A$) mesmo em casos onde a oclusão cirúrgica foi com sucesso.

6.7. Estratégias para Minimizar o Risco de Sangramento

A morte decorrente de hemorragia é um problema que acomete cerca de 1,9 milhão de pessoas no mundo anualmente, sendo 1,5 milhão decorrente de trauma físico. A terapia anticoagulante é um dos principais fatores de risco para sangramento, sendo a maioria dos pacientes atendida em serviços de emergência nos Estados Unidos. Esses pacientes têm maior morbimortalidade que os pacientes que não estão em uso dessas medicações.²⁵⁸ Portanto, antes de iniciar o tratamento com ACOD, é fundamental a avaliação das condições clínicas do paciente, bem como o conhecimento dos mecanismos de ação dos anticoagulantes e a fisiopatologia da hemorragia a fim de minimizar o risco e tratar os eventos decorrentes do tratamento, caso ocorram.

Os ACOD são superiores à varfarina quanto ao risco de hemorragia intracraniana, e seu uso tem crescido progressivamente a cada ano. Entretanto, o risco persiste e é preciso considerar a possibilidade de traumas e do desenvolvimento de outras condições morbidas que aumentam a incidência de sangramento, sobretudo no paciente idoso, como a insuficiência renal e a desidratação.¹⁷

A primeira etapa na avaliação é utilizar um escore de risco de sangramento e, a partir daí, considerar a relação risco/benefício. O HAS-BLED apresenta a melhor evidência na predição de risco de sangramento.¹⁷ Muitos dos parâmetros utilizados no escore $CHA_2DS_2-V A$ e HAS-BLED são superponíveis, e escore de sangramento elevado não deve ser contraindicação ao uso de anticoagulantes.¹³⁴

O antecedente de quedas, sobretudo em pacientes mais idosos, usualmente é visto com preocupação na decisão de iniciar o tratamento; entretanto, não é um preditor independente de sangramento nos pacientes em uso de ACOD. Além disso, os ACOD exercem efeito protetor nos pacientes acometidos por queda quando comparados com aqueles em uso de varfarina.²⁵⁹ É importante ressaltar que história de quedas não é um preditor independente de sangramento em pacientes em uso de ACOD. Dados estimam que 295 quedas ao ano seriam necessárias para que os benefícios da redução do AVCi com uso de ACOD fossem superados pelo potencial de sangramento grave.

A estratégia mais eficiente para diminuir o risco de sangramento em pacientes em uso de ACOD é a correta avaliação dos fatores de risco, que podem ser agrupados nas categorias de fatores não modificáveis, potencialmente modificáveis e modificáveis (Tabela 16, Quadros A-B-C). Embora de menor aplicabilidade clínica, alguns biomarcadores parecem ser úteis na estratificação do risco de sangramento (Tabela 16, Quadro D).¹⁷

A identificação dos fatores modificáveis e potencialmente modificáveis é de fundamental importância para que possam ser adotadas medidas capazes de revertê-los e, assim, tornar possível e mais segura a terapia anticoagulante.

Fatores como HAS não controlada, uso abusivo de bebidas alcoólicas ou uso de anti-inflamatórios não hormonais ou aspirina, por exemplo, podem ser modificados, deixando de ser incluídos como fatores de risco de sangramento nesses pacientes. Para alcançar esses objetivos, faz-se necessária uma boa relação médico-paciente, para que seja obtida a adesão do paciente às orientações médicas baseadas sobretudo em informações sobre os riscos e benefícios do tratamento.

É preciso também considerar que os fatores de risco de sangramento são dinâmicos, e sua presença pode variar ao longo do tempo, sendo recomendado que os pacientes que não tiveram o seu tratamento com ACOD iniciado devido ao risco de sangramento sejam periodicamente reavaliados para que o tratamento seja instituído assim que esses fatores estejam superados.¹³⁴

6.8. Escolha do Anticoagulante Oral

Nenhum estudo clínico comparou de forma direta os ACOD. Logo, não é possível determinar se um ACOD é superior ou mais seguro que o outro. Perfis clínicos individuais

Tabela 16 – Fatores de risco para sangramento no tratamento com anticoagulantes orais e antiplaquetários. Adaptado de Hindricks et al.¹⁷

Não modificáveis - Quadro A
Idade > 65 anos
Antecedente de sangramento maior
Insuficiência renal grave (em diálise ou transplantado renal)
Insuficiência hepática grave (cirrose)
Doença maligna
Fatores genéticos (por exemplo, polimorfismos CYP 2C9)
AVC prévio, doença de pequenos vasos etc.
Diabetes melito
Deficiência cognitiva/demência
Potencialmente modificáveis - Quadro B
Fragilidade extrema ± risco excessivo de quedas
Anemia
Redução do número ou função plaquetária
Insuficiência renal com ClCr < 60 mL/min
Estratégia de manejo de antagonistas da vitamina K
Modificáveis - Quadro C
Hipertensão/pressão sistólica elevada
Uso concomitante de antiplaquetário/anti-inflamatórios não hormonais
Ingestão excessiva de álcool
Não adesão aos ACOD
Diversões/ocupações perigosas
Terapia de “ponte” com heparina
Controle de RNI (alvo: 2,0-3,0)
TTR > 70%
Escolha apropriada e dose correta do ACOD
Biomarcadores - Quadro D
GDF-15
Cistatina C/CKD-EPI
cTnT-hs
Fator von Willebrand (+ outros marcadores de coagulação)

AVC: acidente vascular cerebral; ClCr: clearance de creatinina; ACOD: anticoagulantes orais de ação direta; INR: razão normalizada internacional; TTR: tempo no intervalo terapêutico; GDF-15: fator de diferenciação e crescimento 15; CDK-EPI: colaboração para epidemiologia da doença renal crônica; cTnT-hs: troponina cardíaca T de alta sensibilidade.

apresentam efeitos mais favoráveis ao uso específico de um ACOD e estão sumarizados na Tabela 17.

7. Tratamento do Ritmo ou da Frequência Cardíaca na Fibrilação Atrial

A estratégia de tratamento da FA se baseia no controle do ritmo, ou seja, estratégia de manutenção do ritmo sinusal, e no controle da resposta ventricular, mantendo o paciente em FA.^{17,260} A escolha de uma ou outra estratégia dependerá das características clínicas de cada paciente.

7.1. Fármacos Utilizados no Controle do Ritmo

Os medicamentos antiarrítmicos estão divididos em quatro classes distintas, de acordo com a classificação proposta por Vaughan-Williams.²⁶¹ A classe I é composta pelos bloqueadores

Tabela 17 – Sugestões para o uso de anticoagulantes orais de ação direta (ACOD) de acordo com diferentes situações clínicas em pacientes com FA

Situação clínica	Anticoagulante oral sugerido
Idoso	Apixabana ou edoxabana
Múltiplas comorbidades	Apixabana ou edoxabana
Alto risco de AVCi com baixo risco de sangramento	Dabigatrana
Alto risco de sangramento	Apixabana ou edoxabana
Alto risco de sangramento gastrointestinal	Apixabana
Disfunção renal	Apixabana ou edoxabana
Estenose mitral moderada/ grave ou prótese valvar mecânica	Varfarina
Bioprótese valvar	Rivaroxabana
Síndrome coronariana aguda	Apixabana + clopidogrel (ticagrelor pode ser considerado. Evitar prasugrel)
Síndrome coronariana crônica	Qualquer ACOD sem antiagregante plaquetário
Comodidade posológica	Edoxabana ou rivaroxabana

AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; FA: fibrilação atrial. Obs: Não há estudos com comparação direta entre os diferentes ACOD. Essas sugestões são baseadas em análises de subgrupos dos múltiplos estudos pivotais e não indicam que outros ACOD não possam ser utilizados. Cada paciente deve ser individualizado, e os riscos de AVC e sangramento devem ser discutidos com o paciente e familiares para uma decisão compartilhada.

dos canais de sódio, a classe II é composta pelos betabloqueadores, a III, pelos bloqueadores dos canais de potássio e a classe IV, pelos bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos. No Brasil, poucos desses agentes estão disponíveis comercialmente, sobre os quais vamos nos concentrar no escopo desta Diretriz.

7.1.1. Propafenona

A propafenona é um bloqueador dos canais rápidos de sódio (classe IC de Vaughan-Williams). Sua utilização para manutenção de ritmo sinusal deve ser recomendada em pacientes sem isquemia miocárdica ou cardiopatia estrutural, sendo a disfunção sistólica do VE uma contraindicação para o seu uso, uma vez que fármacos dessa classe, como a flecainida, estão relacionados ao aumento da mortalidade em pacientes com essas características, conforme demonstrado no estudo CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*).²⁶² Sua eficácia também já foi comprovada na reversão aguda dos episódios de FA, modalidade “*pill in the pocket*”, na dose de 450 a 600 mg em uma tomada, podendo ser acrescida de doses complementares de 300 mg a cada 8 horas.²⁶³

Após a absorção por via oral, a propafenona tem uma meia-vida curta (cerca de 5 a 8 h), requerendo no uso contínuo duas ou três tomadas diárias. A dose usual varia de 150 mg em duas tomadas diárias até 300 mg em três tomadas diárias.

Os efeitos adversos da propafenona ocorrem em maior frequência no início do tratamento e nos pacientes que utilizam doses mais elevadas do medicamento. As bradiarritmias sinusais ou por bloqueios AV estão associadas ao uso concomitante de outros fármacos cronotrópicos negativos ou em pacientes suscetíveis. O efeito adverso mais preocupante com o uso da propafenona, principalmente quando utilizada em dose alta, inclusive na estratégia “*pill-in-the-pocket*”, é o flutter tipo IC, pois pode estar associada a condução AV 1:1 e alta resposta ventricular, podendo muitas vezes ser mal tolerados.²⁶⁴

Queixas relativamente comuns incluem sensação de gosto metálico e sintomas neurológicos como tontura, cefaleia, insônia, visão turva e pesadelos. Pacientes com antecedentes de broncoespasmo podem ter exacerbação das crises devido ao seu efeito betabloqueador. Outros efeitos raros incluem a ocorrência de síndrome semelhante ao lúpus, agranulocitose e disfunção hepática.²⁶⁵

7.1.2. Amiodarona

A amiodarona é a droga antiarrítmica (DAA) frequentemente utilizada para controle do ritmo na FA. Seu efeito predominante é de bloqueio dos canais de potássio, característico de classe III. No entanto, suas propriedades antiarrítmicas extrapolam esse efeito, tendo ação no bloqueio dos canais de sódio e de cálcio e no bloqueio não competitivo dos receptores beta e alfa-adrenérgicos, o que lhe confere características de todas as classes de antiarrítmicos. Apesar do potencial risco de aumento do intervalo QT e efeito pró-arrítmico, a incidência de *Torsades de Pointes* é baixa, estando mais relacionada à administração de doses elevadas, à ocorrência de distúrbios eletrolíticos, principalmente a hipocalcemia, e ao uso concomitante de

drogas que contribuem para aumento do intervalo QT, como outros agentes antiarrítmicos, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, diuréticos tiazídicos, entre outros.

A administração da amiodarona pode ser por via intravenosa ou oral. Embora a primeira também seja utilizada no tratamento do episódio agudo da FA, o índice de reversão para RS nesta situação é relativamente baixo. O uso oral, por sua vez, requer maior tempo de administração para obtenção do efeito farmacológico máximo, geralmente observado após alguns meses do início da terapêutica. Por ser uma droga lipossolúvel, o acúmulo nos tecidos favorece a manutenção de níveis terapêuticos da droga, observados mesmo após alguns meses da suspensão do uso. Por outro lado, a afinidade por determinados tecidos, como o hepático e o pulmonar, podem ser responsáveis por sua toxicidade relacionada a esses órgãos.²⁶⁶

A amiodarona é a droga mais eficaz no controle do ritmo, chegando a ser duas vezes mais efetiva que a propafenona e o sotalol na prevenção da recorrência dos episódios.²⁶⁷ A grande vantagem da amiodarona é poder ser utilizada nos pacientes com cardiopatia estrutural e disfunção sistólica do VE, tanto para a manutenção do RS quanto no controle de FC – neste último, em situações excepcionais após a utilização de betabloqueadores e digital.

A maior limitação do uso crônico da amiodarona está relacionada a efeitos adversos que levam à descontinuidade do tratamento em cerca de 15% dos pacientes. Esse fato pode ser minimizado pelo uso de doses inferiores a 200 mg/d, que costumam manter a eficácia em uma parcela considerável de pacientes. As taxas de efeitos adversos variam de 6% em doses de 200 mg a 2% em doses mais baixas.²⁶⁸ Em cerca de 1% dos pacientes, pode surgir hipertireoidismo, situação de mais difícil controle, muitas vezes obrigando a descontinuidade da droga. A toxicidade pulmonar gerando fibrose pulmonar ocorre em cerca de 3% dos pacientes.²⁶⁹ Esse quadro é geralmente relacionado ao uso de doses elevadas, em alguns casos podendo ser reversível com a retirada dessa medicação. A impregnação corneana é comum, mas raramente se traduz em diminuição da acuidade visual. Os pacientes em uso crônico de amiodarona devem realizar periodicamente avaliação da função renal e hepática, dosagem de hormônios tireoideanos, radiografia de tórax e avaliação oftalmológica, além de outros exames específicos dependendo da suspeita do acometimento de outros órgãos.²⁷⁰

7.1.3. Sotalol

O sotalol é uma molécula constituída por uma mistura racêmica entre os isômeros d-sotalol e o l-sotalol. A porção d (dextrógira) apresenta propriedades antiarrítmicas de classe III (bloqueio dos canais de potássio), e a porção l (levógira) tem efeito betabloqueador predominante. A eliminação desse fármaco é totalmente renal, devendo haver redução da dose em pacientes com ClCr abaixo de 60 mL/min e contraindicação ao seu uso no caso de ClCr menor que 40 mL/min.

Em pacientes com FA, o sotalol apresenta eficácia semelhante à propafenona e inferior à amiodarona. É particularmente útil em pacientes com cardiopatia

isquêmica e FEVE acima de 40%, não sendo recomendado em pacientes com disfunção sistólica grave em razão do aumento de mortalidade nessa população, observada no estudo SWORD (*Survival With Oral d-Sotalol*), e deve ser evitada em pacientes como hipertrofia miocárdica importante.²⁷¹ A dose recomendada varia entre 160 e 320 mg/d dividida em duas tomadas diárias. Os efeitos adversos extracardíacos são comuns aos demais betabloqueadores, sendo esse fármaco geralmente bem tolerado quando utilizado em doses usuais.

7.2. Fármacos Utilizados no Controle da Frequência Cardíaca

7.2.1. Betabloqueadores

Os betabloqueadores, antiarrítmicos de classe II na classificação de Vaughan-Williams, são os agentes preferenciais utilizados para o controle de FC, tanto na fase aguda como no acompanhamento ambulatorial. Esses fármacos bloqueiam predominantemente os receptores beta-adrenérgicos, embora possam exercer bloqueio alfa-adrenérgico causando vasodilatação periférica, efeito menos pronunciado quanto maior a cardiosseletividade de cada agente. Os receptores β_1 encontrados no coração, em maior número no nó sinusal e no nó AV, exercem papel importante na modulação do RS e da condução AV. O bloqueio β_2 adrenérgico promove broncoespasmo, efeito limitante em indivíduos com hiperreatividade brônquica como os asmáticos e portadores de DPOC. Embora o bisoprolol, o metoprolol e o atenolol sejam cardiosseletivos, essa propriedade é mais pronunciada nos dois primeiros, nessa ordem, sendo os agentes com menor potencial para efeitos adversos extracardíacos. Tanto o bisoprolol, o carvedilol e o metoprolol podem ser utilizados em pacientes com disfunção sistólica do VE.

Na FA persistente/permanente, os betabloqueadores são os agentes mais amplamente utilizados para reduzir a resposta ventricular.²⁷² Apesar da sua reconhecida eficácia no controle da FC, seu impacto na redução de mortalidade e hospitalizações e na melhora na QV dos pacientes vem sendo motivo de grande discussão nos últimos anos. Os benefícios dos betabloqueadores são mais pronunciados nos pacientes com IC e após IAM, principalmente em relação a menor incidência de FA.²⁷³ Contudo, a esperada redução na mortalidade não é observada naqueles pacientes que já desenvolveram a arritmia.²⁷⁴ Evidências mais consistentes são necessárias no sentido de comprovar a superioridade de alguma classe específica de medicamentos na estratégia de controle da FC na FA.

Dependendo da sensibilidade individual de cada paciente, efeitos cardiovasculares indesejados, como bradicardia significativa e bloqueios AV, podem ocorrer, obrigando a redução da dose ou mesmo a suspensão do medicamento. Efeitos extracardíacos são descritos em um percentual razoável de pacientes e são menos comuns quanto maior a cardiosseletividade do agente. Entre os efeitos adversos mais relatados, além do broncoespasmo já descrito, estão fadiga, tontura, insônia, pesadelos e disfunção erétil. Em pacientes diabéticos, os sinais de hipoglicemia podem ser mascarados.

7.2.2. Bloqueadores do Cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem, têm efeitos farmacológicos semelhantes aos betabloqueadores, diminuindo o automatismo sinusal e a condução AV. Esse efeito ocorre por bloqueio da corrente lenta de cálcio, atuando de forma predominante nas células de resposta lenta do nó sinusal e do nó AV, sendo classificados como antiarrítmicos de classe IV. São eficazes no controle da FC em pacientes com FA,²⁷⁵ podendo ser utilizados como agente de primeira linha ou como alternativa aos betabloqueadores, principalmente nos pacientes que apresentam contraindicação ou efeitos adversos relacionados a esses últimos. Devido ao seu efeito inotrópico negativo, não devem ser utilizados em pacientes com FEVE < 40%.

7.2.3. Digoxina

A recomendação atual do uso da digoxina deve ser restrita a pacientes cujo controle de FC permaneça inadequado, já em uso de betabloqueadores ou bloqueadores de cálcio ou com intolerância a esses fármacos.²⁷⁶ O uso da digoxina em pacientes com doença renal avançada deve ser evitado. A associação com amiodarona, quando necessária, deve ser feita com cautela devido ao risco de toxicidade.

A Tabela 18 traz informações úteis no manejo dos antiarrítmicos utilizados no tratamento da FA.

7.3. Escolha entre Controle do Ritmo ou Controle da Frequência Cardíaca

O tratamento antiarrítmico da FA deve ter como objetivo o controle dos sintomas e a prevenção de complicações cardiovasculares. Duas estratégias terapêuticas são possíveis nesse contexto: o controle do ritmo (mantendo o paciente em RS) ou o controle da FC (sem priorizar a reversão da arritmia). A escolha da melhor estratégia para o tratamento antiarrítmico foi objeto de controvérsia há mais de 20 anos.^{277,278}

Do ponto de vista fisiológico, o RS apresenta inúmeras vantagens em relação à FA. A manutenção da contração atrial e da estrutura atrial normal, do sincronismo AV, da resposta fisiológica da FC diante das diferentes demandas, da regularidade do intervalo RR, entre outros são fatores que estão relacionados a menor trombogenicidade, à diminuição de sintomas e à preservação da função sistólica do VE, diminuindo o risco de eventos que impactam no prognóstico.

Atualmente, sabemos que a manutenção do RS é superior ao controle de FC em pacientes com FA. O estudo EAST AFNET 4 (*Early Therapy of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial*) apresentou menor mortalidade, menor incidência de eventos TE e hospitalização em pacientes em que se objetivava o controle do ritmo.²⁷⁹ Esses dados foram confirmados por metanálise publicada em 2023, onde foi demonstrada confirmando uma redução superior a 20% em desfechos de mortalidade, incidência de AVCi e hospitalização por IC.²⁸⁰

O controle do ritmo deve ser uma estratégia prioritária em pacientes com maior chance de manutenção de RS (idade < 65 anos, com remodelamento atrial discreto a moderado). Da mesma forma, o controle do ritmo é preferencial

Diretrizes

Tabela 18 – Aspectos práticos relacionados aos antiarrítmicos utilizados no tratamento da fibrilação atrial (FA)

Fármaco	Via de eliminação	Posologia	Reações adversas extracardíacas	Principais interações medicamentosas
Propafenona	Hepática/renal	150 a 300 mg (2-3x/d)	Broncoespasmo, tontura, turvação visual, gosto metálico, cefaleia, insônia	Varfarina, dabigatrana, edoxabana, cetoconazol, fluoxetina, paroxetina
Amiodarona	Hepática	100 a 400 mg (1x/d)	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, fibrose pulmonar, neuropatia, fotossensibilidade, hepatotoxicidade	Digoxina, diltiazem, verapamil, varfarina, dabigatrana, edoxabana, fenitoína, ciclosporina, estatinas, sildenafil, antidepressivos tricíclicos
Betabloqueadores				
Atenolol	Hepática/renal	25 a 100 mg (1-2x/d)	Broncoespasmo, fadiga, tontura, insônia, pesadelos, extremidades frias, náusea, constipação, disfunção erétil, ganho de peso, hiperglicemia, atenuação dos sinais de hipoglicemia	Amiodarona, fluoxetina, paroxetina, digoxina, clonidina, fenobarbital, AINES
Metoprolol	Hepática/renal	25 a 200 mg (1-2x/d)		
Propranolol	Hepática/renal	40 a 240 mg (2-3x/d)		
Bisoprolol	Hepática/renal	1,25 a 10 mg (1x/d)		
Carvedilol	Hepática	3,125 a 50 mg (2x/d)		
Sotalol	Renal	80 a 160 mg (2-3x/d)		
Bloqueadores de cálcio				
Verapamil	Hepática/renal	80 a 160 mg (2-3x/d)	Fadiga, tontura, constipação, cefaleia, náusea, edema em tornozelo, constipação, hiperplasia gengival (verapamil)	Digoxina, ivabradina, colchicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ciclosporina, estatinas, dabigatrana, edoxabana
Diltiazem	Hepática/renal	30 a 120 mg (2-3x/d)		
Digoxina	Renal	0,125 a 0,25 mg (1x/d)	Vertigem, turvação visual, vômito, diarreia	Alprazolam, ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato, cetoconazol, betabloqueadores, amiodarona, verapamil, diltiazem

AINES: anti-inflamatórios não esteroides.

em situações com relevante impacto na redução da morbimortalidade a médio e longo prazos, como: pacientes sintomáticos, com difícil controle da FC, taquicardiomiopatia, IC e nos pacientes com alto risco tromboembólico.

O controle da FC pode ser uma estratégia em situações de pacientes muito idosos ou assintomáticos com função ventricular normal. As recomendações para o controle do ritmo ou da FC em pacientes com FA estão apresentadas no Quadro 13.

7.4. Controle da Frequência

O controle da frequência ventricular durante a FA é importante para evitar o desenvolvimento de taquicardiomiopatia ou sintomas em médio a longo prazo. Algumas condições, como tônus vagal aumentado e uso de

Quadro 13 – Recomendações para controle do ritmo da frequência cardíaca (FC) no paciente com fibrilação atrial (FA)

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de Evidência
O controle do ritmo está recomendado como estratégia de tratamento preferencial.	I	A
A estratégia de controle de FC pode ser utilizada em pacientes assintomáticos ou com baixa probabilidade de manutenção do ritmo sinusal.	Ila	A

fármacos que lentificam a condução AV, reduzem a resposta ventricular durante FA. Por outro lado, condições como hipertireoidismo, excesso de catecolaminas ou síndrome de Wolff-Parkinson-White podem ser responsáveis por frequências ventriculares mais elevadas.

Para controle farmacológico da frequência ventricular, os fármacos mais usados são os antagonistas dos canais de cálcio (diltiazem, verapamil), betabloqueadores, digoxina e eventualmente amiodarona. A ablação da junção AV com implante de marca-passo é uma opção não farmacológica para controle de frequência.

7.4.1. Meta Terapêutica

Quando o controle da FC é o tratamento empregado, o alvo da FC de repouso deve ser observado, sendo a monitorização ambulatorial (sistema Holter) uma ferramenta importante na quantificação da FC média em 24 h. O controle da FC deve objetivar FC em repouso abaixo de 80 bpm, porém o controle mais leniente da FC (FC em repouso abaixo de 110 bpm) em pacientes assintomáticos não foi associado a um aumento de eventos cardiovasculares.²⁸¹

7.4.2. Controle Agudo

A presença de FA aguda e instabilidade hemodinâmica geralmente tem indicação para cardioversão elétrica, mas ocorrem situações em que isso não é possível ou que não se obtém sucesso. Nessas situações, assim como naquelas em que a resposta ventricular é elevada, mas não há instabilidade hemodinâmica, o controle da FC de forma aguda é uma opção adequada. Devemos sempre afastar possíveis causas secundárias para a instabilidade, que precisam ser descartadas e tratadas, como desidratação, sangramento, anemia ou infecção, principalmente no pronto-socorro.

Em relação aos fármacos, os mais utilizados são os betabloqueadores, como metoprolol ou esmolol. Como existe a chance de ocorrer hipotensão arterial, o betabloqueador mais indicado é o esmolol, por sua meia-vida mais curta. Uma metanálise comparativa recente aponta para resultados mais efetivos com diltiazem do que com metoprolol no controle agudo da FC,²⁸² entretanto os antagonistas do cálcio endovenosos têm disponibilidade reduzida no Brasil.

Quando não se obtém o controle adequado com esses fármacos, a opção seguinte é acrescentar digitalico intravenoso, sendo a última opção farmacológica a amiodarona intravenosa.

O sulfato de magnésio intravenoso associado a drogas que bloqueiam o nó AV também tem um papel no controle agudo da resposta da FA. O mecanismo mais provável é o bloqueio da entrada dos canais lentos de cálcio do nó AV.²⁸³ A principal vantagem dessa droga é a segurança.²⁸³⁻²⁸⁶ Em uma metanálise recente, o uso do magnésio endovenoso foi superior em comparação à estratégia convencional na obtenção de controle de resposta ventricular (63% versus 40%; *odds ratio* [OR], 2,49 intervalo de confiança [IC] 1,80-3,45) e modestamente efetivo na conversão para ritmo sinusal (21% versus 14%; OR, 1,75 [IC, 1,08-2,84]).²⁸⁵ A ivabradina também pode ter um papel no controle da resposta ventricular.^{287,288}

A transição das doses via intravenosa para a via oral é feita avaliando a dose total diária intravenosa e utilizando a mesma dose via oral nas 24 horas, tomada em uma ou mais vezes, de acordo com a formulação dos comprimidos.

A Tabela 19 apresenta as drogas utilizadas para controle agudo da FC

7.4.3. Controle em Longo Prazo

O controle crônico da FC é geralmente obtido com o uso de betabloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio, medicações que funcionam tanto em repouso como durante o esforço. A digoxina, que tem menos efeito durante momentos de alta carga adrenérgica, e a amiodarona também são alternativas eventualmente usadas.²⁸⁹ Em uso isolado ou associado de fármacos, o controle da frequência é obtido em mais de 80% dos pacientes, mas isso deve ser feito com cuidado e acompanhamento.

Os betabloqueadores podem ser usados em pacientes com função sistólica normal ou reduzida e são especialmente indicados em pacientes com cardiopatia isquêmica e em cargas adrenérgicas elevadas. No caso de disfunção ventricular, são mais indicados o succinato de metoprolol, carvedilol ou bisoprolol.

Os antagonistas dos canais de cálcio reduzem o inotropismo cardíaco e não devem ser usados em disfunção sistólica. O verapamil tem melhor efeito na redução da resposta ventricular do que o diltiazem, mas também tem maior efeito inotrópico negativo. Geralmente é a opção preferencial em pacientes com doenças broncopulmonares e contraindicação aos betabloqueadores.

Tabela 19 – Doses intravenosas usadas para controle agudo da frequência cardíaca

Droga	Dose
Esmolol	500 microgr/kg em bolus por 1 min; manutenção 10-40 microgr/kg/min (1-10 em casos de disfunção ventricular)
Metoprolol tartarato	2,5-5 mg intravenoso em bolus; no máximo 4 doses
Amiodarona	300 mg diluídos em soro glicosado a 5% por 30-60 min; manutenção 900-1.200 mg intravenoso em 24 horas; via mais central possível
Sulfato de magnésio	Dose baixa: 4,5 g diluídos em 100 mL infundidos em 30 minutos Dose alta: 9 g diluídos em 100 mL infundidos em 30 minutos
Deslanosídeo	Dose: Digitalização rápida (24 h) em casos de urgência: 0,8-1,6 mg, endovenosa ou intramuscular, fracionados em 1-4 administrações. Manutenção: 0,2-0,6 mg/dia, intramuscular ou endovenosa.

A digoxina tem maior indicação em pacientes com disfunção ventricular sistólica, mas é realmente mais usada como terapia combinada aos betabloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio. Por perder efeito em exercício, é pouco usada como monoterapia, especialmente em pacientes jovens, mesmo que um trabalho recente mostre bons resultados na comparação com bisoprolol em relação à qualidade de vida em pacientes com IC.²⁹⁰ O uso da digoxina requer cuidado, já que a faixa terapêutica não é distante da faixa da intoxicação, e trabalhos descrevem aumento de mortalidade, especialmente com concentração de digoxina sérica > 1,2 ng/mL.²⁹¹

A amiodarona via oral pode eventualmente ser usada no contexto de controle da resposta ventricular, mas isso é bastante incomum, devido ao seu elevado perfil de efeitos colaterais no longo prazo. A Tabela 20 apresenta as drogas e doses utilizadas para controle crônico da resposta ventricular em pacientes com FA

7.4.4. Ablação do Nó Atrioventricular

A ablação do nó AV e o implante de marca-passo definitivo é uma alternativa extremamente eficiente quando a estratégia de controle medicamentoso da resposta ventricular falhou ou não foi tolerada. A principal vantagem dessa estratégia é que, embora invasiva, é extremamente eficiente, simples e de baixo risco, levando a uma melhora nos sintomas, QV e capacidade ao exercício.^{17,292,293}

Essa estratégia pode ser empregada em pacientes que já são portadores de DCEI implantados, seja por doença do nó sinusal, pacientes com ressincronização cardíaca ou pacientes portadores de CDI.²⁹⁴ Nos pacientes sem dispositivo cardíaco, o implante deve ser realizado anteriormente e, algumas semanas após, a ablação do nó AV pode ser realizada.

Para a realização da ablação, o dispositivo deve ser inibido a fim de que seja possível o mapeamento do eletrograma do His. O local da ablação geralmente é a região do nó AV à direita, em local mais proximal com eletrograma de átrio, His e ventrículo, pois, dessa maneira, é obtido um bloqueio mais proximal e, no caso de ocorrer acidentalmente a perda de captura do marca-passo, um escape juncional pode ser melhor tolerado.²⁹⁵ Em algumas situações onde não é possível o bloqueio nesta região, pode-se realizar na região do His mais distal ou, em pacientes com bloqueio de ramo direito, existe a necessidade de abordagem da região do His no VE.

Um ponto extremamente importante é que, nas primeiras semanas após a ablação do nó AV, os pacientes devem ser mantidos sob estimulação com frequência de 80-90 bpm,¹⁷ pois existem relatos de casos de taquicardia ventricular polimórfica espontânea após ablação do nó AV, e essa estratégia pode prevenir essa complicação.^{296,297}

Em pacientes com ressincronização cardíaca e FA, a estratégia de ablação do nó AV a fim de garantir maior taxa de estimulação pode ser essencial em algumas situações.^{298,299} No estudo clínico CERTIFY (*Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry*)³⁰⁰, a mortalidade total (6,8 contra 6,1 por 100 pessoas-ano) e cardíaca (4,2 contra 4,0) foi semelhante nos pacientes com terapia de ressincronização com FA e ablação do nó AV e os pacientes que estavam em ritmo sinusal.

Tabela 20 – Doses via oral diárias para controle de frequência cardíaca em longo prazo

Droga	Dose
Diltiazem	180-360 mg
Verapamil	80-480 mg
Atenolol	25-100 mg
Bisoprolol	1,25-20 mg
Carvedilol	6,25-100 mg
Metoprolol succinato	50-400 mg
Metoprolol tartarato	50-200 mg
Nebivolol	2,5-10 mg
Digoxina	0,0625-0,25 mg
Amiodarona	100-400 mg (geralmente 200 mg 5-7x/semana)

Recentemente, foram implementadas técnicas de estimulação fisiológica no His e do ramo esquerdo.²⁹⁴ Tanto os pacientes com estimulação do His^{301,302} quanto aqueles com estimulação no ramo esquerdo,³⁰³ a realização de ablação do nó AV é possível, segura e efetiva.

Poucos estudos compararam a estratégia de controle do ritmo através da ablação por cateter de FA e controle da resposta ventricular com a ablação do nó AV. O estudo PABA-CHF (*Randomized Controlled Trial of Pulmonary Vein Antrum Isolation vs. AV Node Ablation With Bi-Ventricular Pacing for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure*) avaliou pacientes com IC (classes II e III da NYHA) e disfunção ventricular (FEVE igual ou menor a 40%), demonstrando melhora na FE, QV e teste de caminhada no grupo submetido a ablação de FA em comparação a ablação do nó AV com implante de marca-passo em um seguimento de 6 meses.³⁰⁴ Em um registro alemão com 4.444 pacientes submetidos a ablação de FA e 234 submetidos a ablação do nó AV, os pacientes submetidos a ablação do nó AV eram em média 10 anos mais velhos (71±10 contra 61±10 anos, $p < 0,001$), apresentavam mais comorbidades cardiovasculares (44% contra 7%, $p < 0,001$), e maior mortalidade em 1 ano de seguimento (9,8% contra 0,5%), porém em ambos os grupos houve melhora nos sintomas. As hospitalizações foram menores nos pacientes submetidos a ablação do nó AV (31% contra 18%, $p < 0,001$).³⁰⁵

O Quadro 14 apresenta as recomendações de ablação do nó AV.

7.5. Controle do Ritmo – Situações Especiais

7.5.1. Cardioversão Elétrica

A FA é assintomática ou causa sintomas leves na maioria dos pacientes. Entretanto, se houver instabilidade hemodinâmica, a cardioversão elétrica sincronizada deve ser realizada de imediato (200 J bifásico).^{17,306} Nos casos estáveis,

a cardioversão elétrica restaura o ritmo sinusal de forma mais rápida e efetiva do que os fármacos antiarrítmicos, reduzindo o tempo de hospitalização, porém necessita de jejum adequado e sedação. O posicionamento anteroposterior das pás promove passagem de maior energia pelo AE. Entretanto, em uma metanálise recente, não houve diferença na reversão para ritmo sinusal quando comparados os posicionamentos anteroposterior e anterolateral.³⁰⁷ O pré-tratamento com DAA ajuda a otimizar a cardioversão, principalmente prevenindo as recorrências imediatas. Um ensaio randomizado recente demonstrou que a aplicação de choques com energia máxima é mais eficaz do que o aumento escalonado da carga, podendo ser alternativa em casos refratários às doses habituais (200 J). A compressão ativa durante a cardioversão elétrica também é uma medida efetiva no aumento de obtenção de RS.³⁰⁸

7.5.2. Cardioversão Química

A utilização de DAA para reversão ao RS é bastante frequente dada sua praticidade. Contudo, os antiarrítmicos podem acarretar efeitos adversos graves, como a *torsades de pointes*, especialmente em pacientes idosos, com múltiplas comorbidades e alterações eletrolíticas (hipocalcemia). Além disso, a eficácia das DAA na reversão da FA é relativamente pequena em comparação ao placebo, em parte porque a reversão espontânea dessa arritmia é alta, especialmente nas formas paroxísticas. Em recente ensaio clínico randomizado, a conduta expectante (apenas controle da FC e cardioversão, se necessário, em 48 horas) foi equivalente à cardioversão imediata em pacientes com FA paroxística.³⁰⁹ Essa estratégia pode ser considerada em pacientes com FA de início recente, embora seja de difícil aplicação em nosso meio. As drogas disponíveis no Brasil para a cardioversão farmacológica se restringem à amiodarona e à propafenona, sendo que apenas

a amiodarona pode ser usada em pacientes com cardiopatia estrutural. As doses recomendadas para a cardioversão farmacológica, assim como seus principais efeitos colaterais, estão demonstradas na Tabela 21.

A cardioversão eletiva (elétrica ou química) deve ser precedida de avaliação do risco embólico, abordada na Seção 6.5.1

7.5.2.1. Uso do Esquema “Pill-in-the-pocket”

A FA paroxística é por definição autolimitada, entretanto, os esquemas *pill-in-the-pocket* têm sido utilizados para abreviar a duração da FA e reduzir as visitas ao pronto-socorro, especialmente nos pacientes com crises sintomáticas e infrequentes. Da mesma forma, esses esquemas podem ser utilizados em FA persistente de início recente (< 7 dias), pois é sabido que quanto mais precoce for seu uso, melhores são os resultados de reversão ao RS. O sucesso da reversão para RS varia de 56 a 94%.^{263,310} Os esquemas “*pill-in-the-pocket*” devem ser utilizados somente em pacientes com coração estruturalmente normal ou com mínimas alterações, devendo ser evitados em pacientes com hipertrofia ventricular (> 13 mm), disfunção ventricular ou miocardiopatia isquêmica.

Uma vez definida a escolha por esse esquema, deve ser administrada uma dose de betabloqueador ou antagonista do cálcio anteriormente à DAA, visando evitar a ocorrência de FLA 1:1, o que pode acontecer em 3 a 7% dos casos.³¹¹ Sendo assim, deve ser sempre utilizada pela primeira vez em ambiente hospitalar para avaliação da segurança dessa estratégia. A propafenona é a medicação utilizada na dose de 600 mg (dois comprimidos) em dose única, podendo ser reduzida para 450 mg em pessoas com menos de 70 kg.²⁶³

A associação de doses adicionais de propafenona visando o tratamento “*pill-in-the-pocket*” em pacientes que fazem uso

Quadro 14 – Recomendações para procedimentos de ablação do nó atrioventricular (AV)

Recomendações	Classe de recomendação -+.	Nível de evidência
A ablação do nó AV está recomendada para pacientes com cardiodesfibrilador implantável com terapias inapropriadas por fibrilação atrial (FA) ou flutter atrial com alta resposta ventricular e que não são elegíveis para a ablação por cateter.	I	B
Em pacientes com FA e resposta ventricular elevada submetidos a ablação do nó AV, a frequência cardíaca (FC) inicial de estimulação do marca-passo deve ser mantida entre 80 e 90 bpm para reduzir o risco de morte súbita.	I	C
A ablação do nó AV está recomendada para pacientes com terapia de ressincronização por estimulação biventricular, His ou ramo esquerdo que apresentem FA ou flutter atrial com baixa taxa de estimulação e que não são elegíveis para a ablação por cateter	I	B
A ablação do nó AV deve ser considerada para o controle da FC em pacientes portadores de marca-passo definitivo que não responderam ou são intolerantes às estratégias de controle e ritmo ou da FC	IIa	B
A ablação do nó AV deve ser considerada para o controle da FC em pacientes que não responderam ou são intolerantes a estratégia de controle do ritmo ou da FC e não são elegíveis a ablação por cateter de FA, aceitando-se que esses pacientes serão dependentes de marca-passo	IIb	B

Diretrizes

crônico de tal droga foi estudada em pequenas séries de casos, sempre buscando-se respeitar a dose máxima total de 900 mg/dia. Se o paciente já faz uso de 600 mg/dia, adicionar somente 300 mg no esquema obteve sucesso na reversão de 77%.³¹²

7.6. Tratamento Farmacológico para Manutenção do Ritmo Sinusal

Apesar das limitações, o tratamento farmacológico continua sendo um alicerce no tratamento da FA. As DAA comumente

utilizadas na manutenção do RS disponíveis em nosso meio são propafenona, sotalol e amiodarona.

A escolha da DAA para a manutenção do RS deve respeitar as características individuais dos pacientes, como fatores de risco e comorbidades. É importante lembrar que essas drogas têm potenciais efeitos colaterais e contraindicações (Tabela 21).

As Figuras 17 e 18 demonstram as estratégias de controle do ritmo em pacientes com FA sintomática sem doença

Tabela 21 – Dosagens dos fármacos utilizados na reversão da fibrilação atrial e manutenção do ritmo sinusal

Fármaco	Reversão	Manutenção do ritmo	Eventos adversos
Amiodarona	EV 150-300 mg diluída em SG 5% (infundir em 15-30 min) seguida de 900 mg nas 24 horas	Ataque: 600 a 800 mg/dia em doses divididas até o total de 10 g. Manutenção 200-400 mg 1 vez ao dia	Bradicardia, TdP, fotossensibilidade, Hipo/hipertiroidismo Toxicidade pulmonar, hepática, polineuropatia
Propafenona	450-600 mg dose única oral ou EV 1,5 a 2,0 mg/kg em 10 a 20 min	150-300 mg 3 vezes ao dia	Bradicardia, pró-arritmia, distúrbios gastrointestinais, cefaleia
Sotalol	Não indicado	80-160 mg 2 vezes ao dia	Bradicardia, TdP, broncoespasmo

EV: endovenoso; SG: soro glicosado; TdP: torsades de pointes.



Figura 17 – Estratégias de controle do ritmo em pacientes com fibrilação atrial (FA) sintomática sem doença cardíaca estrutural. DAA: droga antiarrítmica.

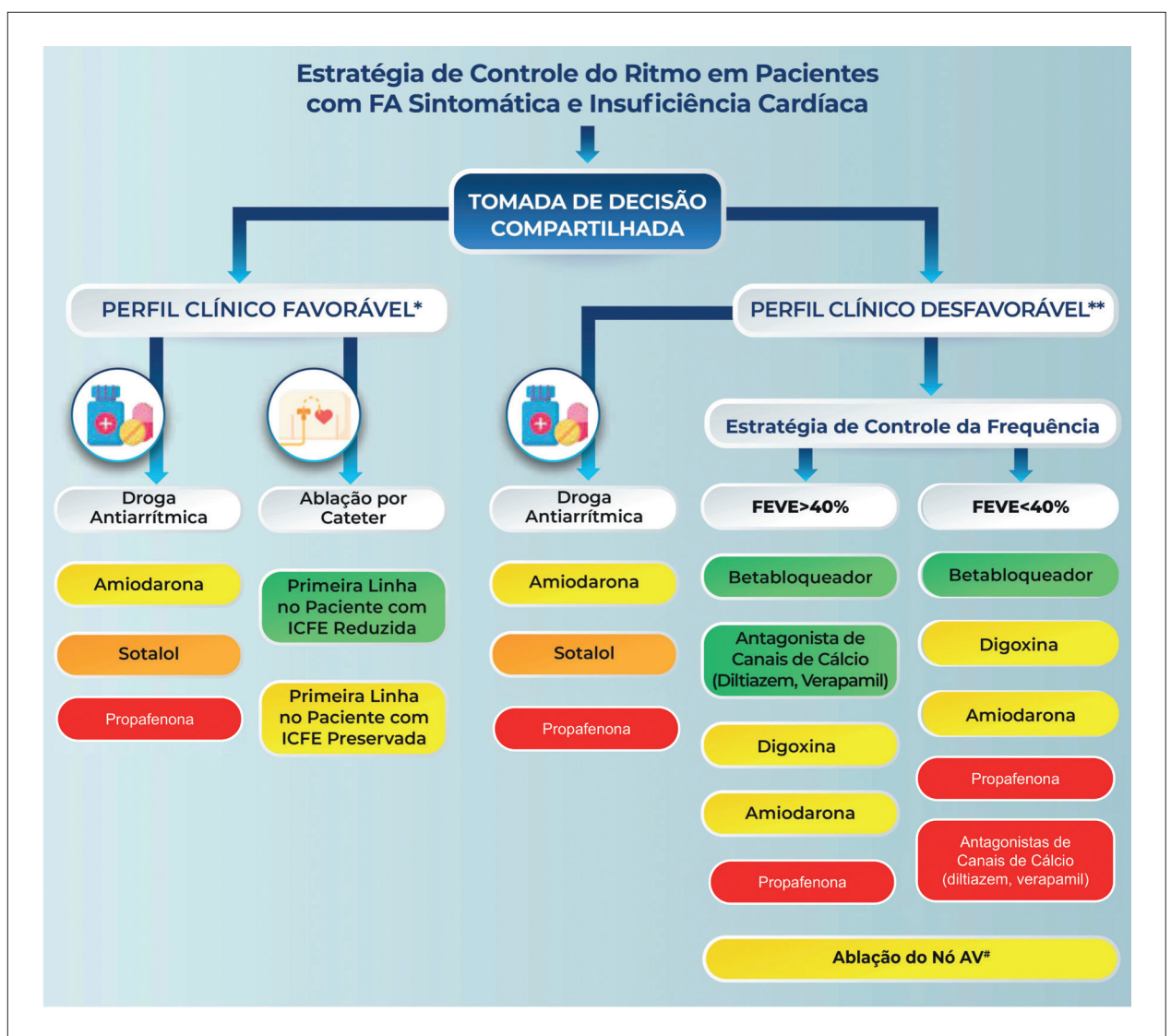


Figura 18 – Estratégias de controle do ritmo em pacientes com fibrilação atrial (FA) sintomática e insuficiência cardíaca. ICFE: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AV: atrioventricular. *Taquicardiomiopatia, jovens com poucas comorbidades, átrio pouco dilatado, formas paroxísticas ou persistente recente, insuficiência cardíaca inicial, ventrículo com pouca fibrose. **Insuficiência cardíaca avançada, fibrose ventricular, cardiomiopatia fibrótica atrial avançada, recorrência após ablação, muito idoso com várias comorbidades, FA de longa duração. #Ablação do nó AV em casos de falha no controle da frequência e ritmo.

cardíaca estrutural e em pacientes com insuficiência cardíaca, respectivamente

A propafenona tem sido utilizado como fármaco de primeira linha em indivíduos com coração estruturalmente normal, e seu uso é contraindicado nos pacientes com doença cardíaca estrutural (DAC e IC) devido ao risco de indução de arritmias ventriculares e aumento de mortalidade.^{17,22} O controle do ritmo da FA a longo prazo com a propafenona é considerado satisfatório. Em um estudo com pacientes tratados com propafenona de liberação sustentada 325 mg duas vezes ao dia, a taxa de recorrência em 1 ano foi de 41% em comparação com 68% naqueles tratados com placebo.³¹³

O sotalol possui taxa de eficiência equivalente à da propafenona na manutenção do RS.²⁶⁷ Contudo, seu uso é mais restrito, e esse fato é atribuído principalmente ao risco de proarritmias (*torsades de pointes*). Esse fármaco possui capacidade de prolongar a refratariedade atrial e ventricular e, consequentemente, o aumento do intervalo QT. Os fatores de risco incluem bradicardia, sexo feminino, comprometimento renal e hipertrofia ventricular esquerda.³¹⁴ Sendo assim, nos pacientes com FA tratados com sotalol, é recomendado o monitoramento do intervalo QT, níveis séricos de potássio, ClCr e outros riscos de proarritmia. O uso do sotalol é contraindicado em pacientes com IC de fração de ejeção reduzida (ICFEr).¹⁷

A amiodarona tem demonstrado ser a DAA mais eficaz na manutenção do RS;^{267,315} contudo, é associada ao risco de complicações cardíacas e não cardíacas. A amiodarona pode ser utilizada para a manutenção do RS em todos os pacientes com FA, entretanto, pelo risco de eventos adversos, tem sido recomendada preferencialmente aos pacientes com doença cardíaca estrutural (DAC, doença valvar e ICFer).^{267,316}

8. Ablação de Fibrilação Atrial

8.1. Tecnologias de Mapeamento e Ablação

8.1.1. Sistemas de Mapeamento Tridimensional

Após a descoberta de Haïssaguerre et al.³¹⁷ sobre o papel de focos arritmogênicos no interior das veias pulmonares no início e manutenção da FA, o isolamento elétrico das veias pulmonares se consolidou como o pilar do tratamento da arritmia.^{318,319} Com o objetivo de identificar corretamente o substrato anatômico e facilitar a navegação no interior do AE, foram incorporadas técnicas auxiliares de imagem como mapeamento eletroanatômico 3D e ecocardiograma intracardiaco. Hoje, o uso dessas tecnologias para guiar a ablação é considerado o tratamento padrão, reduzindo tempo de procedimento e exposição à fluoroscopia.^{320,321}

Os sistemas de mapeamento auxiliam na visão direta do cateter, ao navegar em uma anatomia tridimensional, orientação que apresenta visualização limitada pela radioscopia utilizada tradicionalmente nos laboratórios de eletrofisiologia. Os três sistemas mais utilizados no Brasil são CARTO (Biosense Webster), EnSite (Abbott Medical) e Rhythmia (Boston Scientific). A tecnologia é baseada na reconstrução tridimensional da cavidade atrial e veias pulmonares através da criação de um campo eletromagnético (CARTO e Rhythmia) ou de alterações na voltagem e impedância tecidual (NavX), definindo com precisão a anatomia, o substrato funcional e a ativação elétrica, além de marcar as lesões de radiofrequência no mapa criado, reduzindo a complexidade da técnica e necessidade de fluoroscopia.³²²

8.1.2. Eco Intracardiaco na Ablação de Fibrilação Atrial

O papel do ecocardiograma intracardiaco (EIC) como uma modalidade de imagem para auxílio à ablação de FA teve sua utilização, no início,³²³ focada na punção transeptal guiada pelo eco, através da identificação precisa da fossa oval e determinação do melhor sítio de punção, permitindo um acesso seguro para o AE sem necessidade de contraste iodado.^{324,325} Uma utilidade mais recente do EIC durante todas as etapas do procedimento de ablação, principalmente quando associado aos sistemas de mapeamento eletroanatômico, é a de reduzir e até mesmo eliminar a necessidade do uso da fluoroscopia.³²⁶

Durante a criação do mapa eletroanatômico intracavitário, o EIC é de extrema utilidade para delinear a anatomia em tempo real, conferindo ao mapa informações extremamente relevantes como a localização real dos óstios e antros das veias pulmonares, bem como de regiões de difícil delimitação como a prega cumarínica (limites entre o apêndice atrial esquerdo e a região anterior das veias pulmonares esquerdas) (Figura 19B)

ou identificação de veias pulmonares supranumerárias ou de drenagem anômala. O esôfago também pode ser visualizado pelo ecocardiograma intracardiaco,³²⁷ permitindo a identificação de lesões com potencial de lesão esofágica.³²⁸

Durante o isolamento das veias pulmonares, uma adequada aplicação de RF depende diretamente do tempo de contato do cateter de ablação com o tecido atrial, e um posicionamento instável do cateter pode propiciar uma reconexão futura, devido a uma lesão não transmural. O EIC permite a monitorização do contato do cateter com o tecido em tempo real.

Por outro lado, uma aplicação de RF pode levar à formação de excessiva reação tecidual que é facilmente identificada pelo EIC³²⁹ como uma área hiperrefringente no tecido atrial (Figura 19C). Esse fenômeno usualmente é um precursor da formação de uma explosão tecidual (“pop”), com significativo potencial de complicações graves como a perfuração cardíaca. Portanto, a monitorização em tempo real da formação da lesão tecidual pelo ecocardiograma intracardiaco é útil para prevenir complicações nessa fase do procedimento. De fato, em um grande estudo recente envolvendo mais de 100.000 pacientes submetidos a ablação de FA, o não uso do EIC foi relacionado a um risco 4,8 vezes maior de perfuração cardíaca.³³⁰

Devido à capacidade de monitorização ultrassonográfica em tempo real, o EIC permite a detecção precoce de complicações graves como o derrame pericárdico (Figura 19D), permitindo o seu diagnóstico antes mesmo de ocorrer hipotensão secundária ao tamponamento cardíaco. A visualização do espaço pericárdico no início do procedimento e periodicamente durante toda a ablação é desejável, permitindo a comparação das imagens em diferentes momentos e a detecção de derrame pericárdico em suas fases iniciais, antes do aparecimento de suas complicações hemodinâmicas. Com isso, medidas terapêuticas (reversão da anticoagulação, drenagem percutânea) podem ser tomadas precocemente para evitar o colapso hemodinâmico.

A formação de trombos intracardiacos durante a ablação por cateter também é uma condição associada a alto risco embólico, e EIC é a ferramenta ideal para sua rápida detecção e adequado tratamento.³³¹⁻³³³ Também no cenário pré-procedimento, o EIC realizado em sítios específicos do coração (seio coronário e artéria pulmonar) permite a visualização e a detecção dos trombos no AAE de forma equivalente ao ecocardiograma transesofágico.³³⁴⁻³³⁶ Quando utilizado para avaliação de pacientes com trombo no AAE detectado ao ecocardiograma transesofágico, o EIC realizado na artéria pulmonar foi capaz de detectar casos de “falsos-positivos”.³³⁷

Todas essas características em conjunto conferem segurança ao procedimento de ablação e foram responsáveis pela rápida disseminação de seu uso. Em um estudo que avaliou apenas o acesso transeptal, o ecocardiograma intracardiaco foi um fator independente para a prevenção de complicações no acesso ao AE.³³⁸ Houve também redução significativa nas taxas de complicação e na emissão de fluoroscopia em procedimentos de ablação de FA em que foi usado o ecocardiograma intracardiaco.³³⁹⁻³⁴¹ Embora exista um custo adicional associado ao seu uso,³⁴² essa modalidade de imagem mostrou uma redução no tempo médio de permanência hospitalar em relação aos pacientes que não utilizaram esta tecnologia, o que impactou positivamente no custo hospitalar.³⁴³ A Figura 19 demonstra a importância do ecocardiograma intracardiaco na ablação da FA.

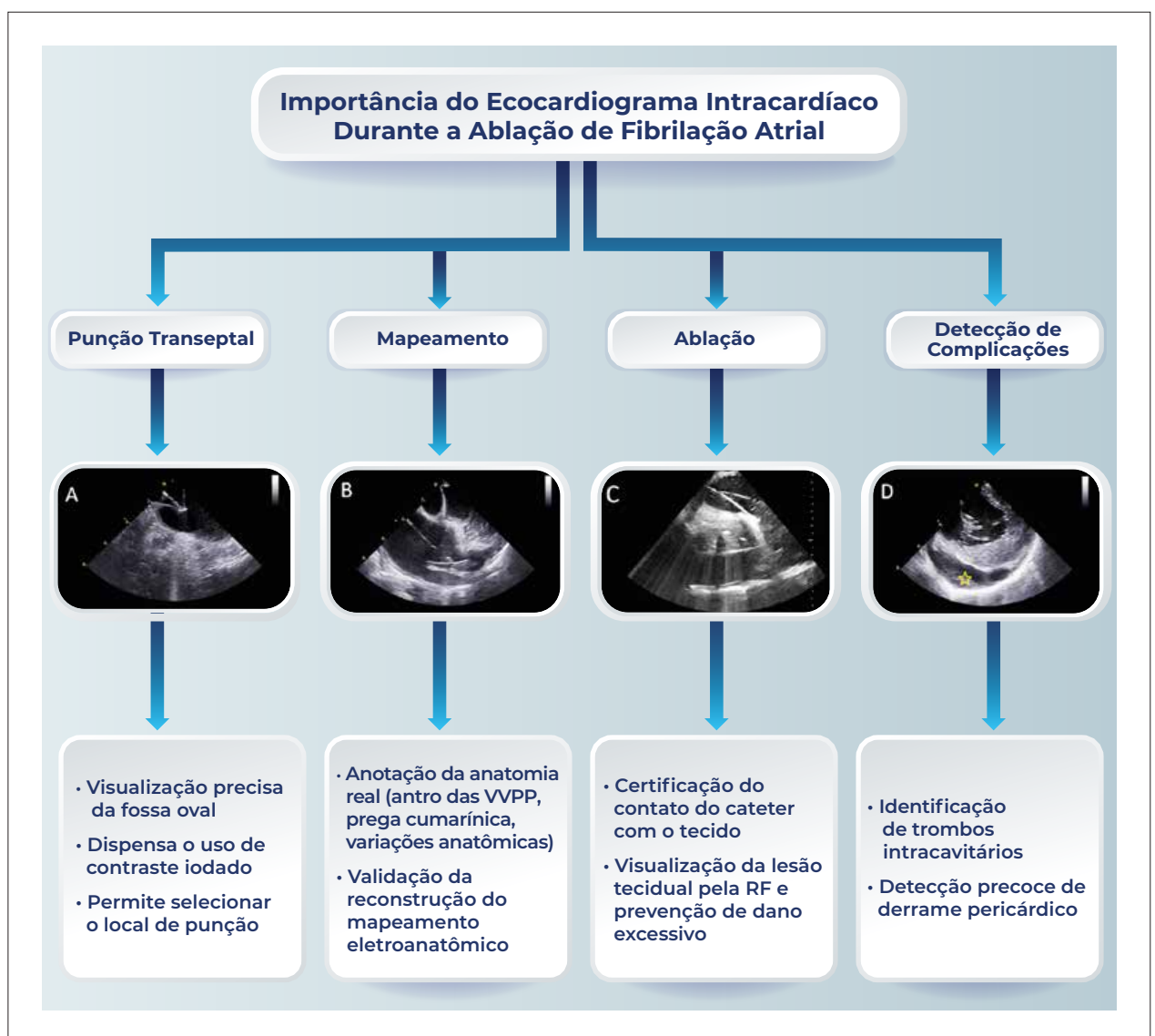


Figura 19 – Uso do ecocardiograma intracardiaco em um procedimento de fibrilação atrial. A: Visualização da agulha na fossa oval durante a punção transeptal. B: Com a sonda posicionada no ventrículo direito, uma imagem do átrio esquerdo permite a delineação da prega cumarínica e do apêndice atrial esquerdo. C: Aplicação de radiofrequência (RF) próximo à veia pulmonar inferior esquerda. Uma área hiperrefringente no tecido adjacente ao cateter corresponde a uma aplicação efetiva, motivando a movimentação do cateter para outra região, evitando lesão excessiva. D: Derrame pericárdico identificado através do posicionamento da sonda de ecocardiograma intracardiaco no ventrículo direito no início do procedimento. Foi possível a condução segura do procedimento através da comparação de imagens no início e no fim da ablação. VVPP: veias pulmonares.

8.1.3. Tecnologias de Ablação

Em mais de 20 anos de evolução, ocorreram inúmeros avanços na tecnologia dos sistemas de mapeamento, cateteres e formas de energia para lesão tecidual. A ablação ponto a ponto convencional por RF é a mais utilizada, sendo recomendado o uso de cateteres de ablação irrigados e com sensor de força de contato, aumentando eficácia no isolamento permanente e segurança das lesões térmicas no AE.³⁴⁴⁻³⁴⁷

Em relação à efetividade a longo prazo da ablação por RF, o maior entendimento fisiopatológico da formação da lesão

levou ao aprimoramento dos cateteres e tecnologias com a criação de índices de qualidade de lesão que incorporam força de contato, potência e tempo de aplicação. O conhecimento da interação entre estes fatores otimizando a aplicação de RF é essencial na durabilidade das lesões, reduzindo reconexão das veias pulmonares e recorrência da arritmia.³⁴⁸

Outra tecnologia validada é o congelamento (crioablação), o qual utiliza um cateter-balão posicionado no antro das veias pulmonares sendo capaz de realizar toda a lesão simultaneamente na circunferência em contato com o

tecido, o que diminui o tempo total do procedimento, porém com exposição maior à fluoroscopia. Estudos randomizados comparando as duas estratégias demonstraram resultados semelhantes, sendo a energia escolhida conforme a disponibilidade da tecnologia e experiência do eletrofisiologista.^{348,349}

Atualmente, a utilização de sistemas eletroanatômicos utilizando força de contato se faz mandatória quando utilizadas tecnologias ponto a ponto, associadas se possível ao uso de ecocardiografia intracardíaca, visando a uma ablação mais efetiva, melhorando resultados e reduzindo complicações.^{321,322,340-342} A crioablação não necessita de associação aos sistemas eletroanatômicos, entretanto sua associação com EIC aumenta a segurança e reduz a exposição ao raio X.

Mais recentemente, tem sido estudada uma nova modalidade de energia baseada em impulsos elétricos de alta energia e curta duração aplicados no tecido-alvo ("eletroporação") ou ablação por campo pulsado ("pulsed field ablation"), levando a apoptose celular. Como os tecidos têm diferentes limiares para destruição induzida por campos elétricos, essa tecnologia visa atingir seletivamente a célula cardíaca, evitando, assim, lesões no esôfago ou nervo frênico.³⁵⁰ Os ensaios clínicos iniciais e registros apresentam resultados promissores em relação ao sucesso no isolamento elétrico completo das veias, durabilidade das lesões e recorrência clínica em 1 ano de acompanhamento.³⁵¹⁻³⁵⁷ Reddy et al. demonstraram no ADVENT trial (*The FARAPULSE ADVENT PIVOTAL Trial PFA System vs SOC Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation*), um estudo de não inferioridade, que a ablação de campo pulsado foi equivalente à ablação térmica para um desfecho combinado de eficácia que inclui falha no isolamento das veias pulmonares, arritmia atrial com duração maior que 30 segundos, uso de DAA das classes I e III e desfecho de segurança.³⁵⁶ Entretanto, ainda faltam dados mais robustos em relação ao protocolo ideal de energia, número de pulsos, frequência, orientação e configuração do cateter, para garantir eficácia sem complicações como excessiva contração muscular, aquecimento tecidual ou formação de bolhas levando a fenômenos embólicos.

Como conclusão, as ferramentas disponíveis são cada vez maiores na prática clínica e cada tecnologia apresenta seus prós e contras. A escolha por qual recurso utilizar deve ser norteada pelo custo, disponibilidade e experiência do centro e equipe médica.

8.2. Indicações para a Realização de Ablação de Fibrilação Atrial

A experiência clínica adquirida e o avanço tecnológico têm proporcionado maiores efetividade e segurança no tratamento da FA. O tratamento da FA através da ablação apresenta maior taxa de sucesso se comparado ao tratamento com fármacos antiarrítmicos.^{358,359} Ainda não existem evidências claras de que a intervenção seja superior às DAA na redução de mortalidade.³⁶⁰ Uma metanálise de cinco ensaios clínicos com 994 pacientes demonstrou menor recorrência de taquicardias atriais e de FA sintomática e menor taxa de internação hospitalar nos pacientes tratados com ablação

por cateter em comparação a aqueles tratados com DAA.³⁶¹ A decisão de indicar a ablação para um paciente deve levar em consideração a taxa de recorrência do procedimento e as taxas de complicações. Vários fatores foram identificados como preditores de recorrência de FA após ablação por cateter. Estudo com 702 pacientes submetidos ao primeiro procedimento de ablação por RF ou por crioablação identificaram que a síndrome metabólica e a perda de função renal são preditores independentes de menor eficácia da ablação.³⁶² Essa análise deu origem ao escore ALARMEc (tipo de FA, tamanho do AE, insuficiência renal, síndrome metabólica e cardiomiopatia), testado posteriormente como preditor de recorrência em 213 pacientes, porém, na análise isolada, somente o tipo de FA (não paroxística) e o AE aumentado foram preditores independentes.³⁶³ Um estudo brasileiro com 95 pacientes identificou maior diâmetro anteroposterior do AE como preditor de recorrência (HR 2,58 para cada milímetro ajustado, IC95% 1,36-4,89).³⁶⁴ Já no estudo que gerou o escore CAAP-AF, de fácil aplicação, foram identificados seis preditores de recorrência: presença de DAC, diâmetro aumentado do AE, idade avançada, FA persistente ou persistente longa, falha terapêutica a fármacos antiarrítmicos e sexo feminino. Com pontuação entre 0 e 13 pontos, os autores observaram sobrevida livre de recorrência de FA em 2 anos de seguimento na coorte de desenvolvimento de 100% se escore = 0 até 29,1% se escore > 10 pontos. Os resultados foram replicados na coorte de validação, com sobrevida livre de FA em 2 anos de 100% se escore = 0 até 51,3% se escore > 10 pontos.³⁶⁵ Recentemente, foi publicado um escore baseado em um registro europeu de ablação de FA que utilizou mecanismos de inteligência artificial para identificação de preditores de recorrência pós-procedimento, com 3.128 pacientes divididos em coortes de derivação (80% da amostra) e validação (20% da amostra). Esse escore apresentou boa acurácia para avaliação de recorrência em 1 ano (área sob a curva [AUC] 0,72), sendo incluídas no modelo final variáveis clínicas como idade, gênero, comorbidades e classificação da FA (paroxística ou persistente) e dados ecocardiográficos de volume diastólico do VE, FEVE, diâmetro anteroposterior do AE e escore CHAD₂DS₂-VA.³⁶⁶

Ainda não há escore ideal para a predição de recorrência, sendo que a melhor indicação da ablação deve considerar uma avaliação mais intensa dos fatores de risco e ajustar esses fatores à situação individual do paciente. O que se observa é que a presença de FA persistente, o diâmetro ou volume aumentados do AE e a presença de comorbidades estão relacionados a maiores taxas de recorrência.

As indicações de ablação de FA estão apresentadas no Quadro 15 e nas Figuras 17 e 18.

8.2.1. Estudos Clínicos em Ablação de Fibrilação Atrial

Inúmeros estudos clínicos randomizados foram realizados nas diversas populações de pacientes com FA com desfechos variando de QV, recorrência de FA e redução de mortalidade principalmente nos pacientes com IC. Além disso, também foram testadas tecnologias diferentes.

Nos pacientes com FA paroxística, o isolamento antral das veias pulmonares proporciona um índice livre de

Quadro 15 – Indicações de ablação de fibrilação atrial (FA)

Recomendações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Considerações Gerais		
Antes de considerar a ablação por cateter de FA, é recomendado que o paciente seja orientado em relação aos riscos e desfechos do procedimento.	I	C
A repetição da ablação deve ser considerada em pacientes que recorreram arritmia, com melhora inicial dos sintomas após a ablação e dados do procedimento prévio sugerem chance de manutenção do ritmo sinusal.	Ila	B
Ablação por Cateter após Falha de Medicação		
A ablação por cateter de FA é recomendada em pacientes portadores de FA paroxística ou persistente, sintomáticos e refratários ou intolerantes a pelo menos um antiarrítmico da classe I ou III.	I	A
A ablação por cateter de FA é recomendada em pacientes portadores de FA paroxística ou persistente, sintomáticos e refratários ou intolerantes a betabloqueador.	Ila	B
A ablação por cateter de FA deve ser considerada em pacientes portadores de FA paroxística com pausas prolongadas no momento do término da FA, com vistas a evitar implante de marca-passo definitivo	Ila	C
Ablação por Cateter como Tratamento de Primeira Linha		
A ablação por cateter de FA deve ser considerada como terapia de primeira linha em pacientes portadores de FA paroxística sintomática em caso de escolha do paciente	I	B
A ablação por cateter de FA pode ser considerada como terapia de primeira linha em pacientes portadores de FA persistente sintomática em caso de escolha do paciente	Ila	B
A ablação por cateter de FA é recomendada como terapia de primeira linha em pacientes portadores de FA suspeita de induzir taquicardiomiopatia (portadores de ICFeR), independentemente de sintomas.	I	B
A ablação por cateter de FA deve ser considerada como terapia de primeira linha em pacientes portadores de ICFeR visando melhora de mortalidade e redução de hospitalização por insuficiência cardíaca	Ila	A

ICFeR: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

recorrências que varia entre 60 e 79%,^{349,367,368} podendo atingir patamares de 77% em seguimentos de longo prazo.³⁶⁹ Por outro lado, a ablação da FA persistente tem tido resultados menos favoráveis, e modificações adicionais do substrato arritmogênico, além do isolamento das veias pulmonares, têm sido recomendadas, mas ainda sem grandes impactos nos benefícios clínicos dessa terapia.^{370,371} De fato, os resultados de longo prazo na ablação de FA persistente têm sido inferiores aos da FA paroxística, e novos estudos são necessários para o melhor entendimento dos mecanismos arritmogênicos envolvidos. Também é importante destacar que muitos pacientes requerem sessões adicionais de ablação, e recorrências tardias não são infrequentes, particularmente da FA persistente.^{372,373}

A abordagem clínica mais precoce tem sido estudada com objetivo de evitar a progressão da cardiomiopatia atrial e ter, como consequência, um cenário clínico mais favorável na manutenção do RS. De fato, os resultados dos ensaios clínicos EARLY-AF (*Early Aggressive Invasive Intervention for Atrial Fibrillation*)³⁷⁴ e EAST-AFNET 4 (*Early Treatment of Atrial*

Fibrillation for Stroke Prevention Trial)²⁷⁹ indicam que uma intervenção mais precoce pode levar a resultados clínicos mais favoráveis, possivelmente por conta da contenção e desaceleração do progressivo remodelamento patológico e deletério do AE. O estudo ATTEST (*The Randomized Controlled Atrial Fibrillation Progression Trial*) demonstrou que a ablação por RF foi superior às DAA no retardo da progressão da FA paroxística para a sua forma persistente, em um seguimento médio de 3 anos.³⁷⁵ Do mesmo modo, o estudo EARLY-AF demonstrou a mesma vantagem da crioablação como estratégia inicial em comparação com a terapia farmacológica em pacientes com FA paroxística, com seus resultados reconfirmados em recente publicação de seguimento clínico médio de 3 anos.³⁷⁵ Além disso, em revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais, pode-se também afirmar que um período mais curto entre o diagnóstico da FA e a ablação aumenta as chances no sucesso dessa terapêutica.³⁷⁶ Finalmente, uma metanálise de Han et al.²⁸⁰ demonstrou que a estratégia de um controle do ritmo de forma precoce pode ser mais benéfica do que o controle da

frequência nos pacientes com FA. Os autores incluíram nesta metanálise sete estudos: dois ensaios clínicos randomizados, uma análise retrospectiva de ensaio clínico randomizado e quatro estudos observacionais. O tempo médio de seguimento variou de 1 a 5 anos. A análise agrupada demonstrou que a estratégia precoce no controle do ritmo obteve menor índice de mortalidade por todas as causas (RR 0,76; IC95% 0,69-0,83; $p < 0,00001$); menor mortalidade cardiovascular (RR 0,68; IC95% 0,63-0,74; $p < 0,00001$) e menor risco de AVCi (RR 0,77; IC95% 0,67-0,87; $p < 0,0010$; I² = 64%).²⁸⁰ Portanto, as evidências atuais demonstram fortemente que o controle precoce do ritmo é superior à estratégia do controle da frequência e que, portanto, pacientes com FA, mesmo aqueles assintomáticos em sua apresentação clínica inicial, deveriam receber uma abordagem inicial com o objetivo de manter o RS, e não apenas controlar a FC.

A ablação por cateter como terapia de primeira escolha na FA paroxística também tem sido amplamente estudada, com resultados favoráveis confirmados em recente estudo metanalítico que incluiu 994 pacientes de cinco ensaios clínicos que testaram a ablação por RF (três estudos) e a crioablação (dois estudos) comparadas com as DAA. O tempo médio de seguimento foi de 5 anos, e os autores concluíram que a ablação por cateter é superior às drogas na recorrência da FA sintomática (OR 0,32; IC95% 0,18-0,57; $p < 0,001$), recorrência de TA (OR 0,36; IC95% 0,25-0,52; $p < 0,001$) e índice de hospitalização (OR 0,25; IC95% 0,15-0,42; $p < 0,001$).³⁶¹ Do mesmo modo, outra metanálise, com seis ensaios clínicos, também testando a ablação por RF e a crioablação, obteve resultados semelhantes. O estudo reuniu 1.212 pacientes, sendo 609 pacientes no braço da ablação e 603 no braço das DAAs. O seguimento clínico variou de 1 a 2 anos. A análise agrupada dos resultados demonstrou que a ablação por cateter (RF ou crioenergia) obteve menor recorrência de taquiarritmias atriais (RR 0,63; IC95% 0,55-0,73; $p < 0,00001$) e de taquiarritmias atriais sintomáticas (RR 0,53; IC95% 0,32-0,87; $p = 0,01$), sem apresentar diferença estatística para quaisquer eventos adversos (RR 0,93; IC95% 0,68-1,27; $p = 0,64$) ou eventos adversos cardiovasculares (RR 0,90; IC95% 0,56-1,44; $p = 0,65$).³⁷⁷

A melhora da QV com a ablação já foi comprovada tanto na FA paroxística quanto persistente.³⁷⁸ O estudo CABANA tentou demonstrar superioridade da ablação de FA em desfechos duros em relação aos fármacos antiarrítmicos em 2.204 indivíduos. Apesar de também evidenciar melhora sintomática nos pacientes submetidos à ablação, não houve diferença entre as estratégias no desfecho composto morte, acidente vascular encefálico incapacitante, sangramento grave ou parada cardiorrespiratória (HR 0,86; IC95% 0,65-1,15). Este estudo, porém, foi prejudicado pelo alta taxa de “crossover”, em que 27,5% dos pacientes alocados para o grupo antiarrítmicos acabaram sendo submetidos à ablação.^{360,379} Após o resultado do CABANA, ainda não surgiram evidências robustas de redução de mortalidade ou AVC com a ablação na população geral, sendo a indicação de ablação de FA ainda colocada como manejo sintomático.

Já na população portadora de ICFer, testada no CASTLE-AF (*Catheter Ablation vs. Standard Conventional Treatment*)

in Patients With LV Dysfunction and AF) com 363 indivíduos com FEVE < 35%, a ablação se mostrou benéfica tanto no desfecho primário composto por morte por todas as causas ou hospitalização por piora da IC (HR 0,62; IC95% 0,43-0,87) como no desfecho secundário isolado de morte por todas as causas (HR 0,53; IC95% 0,32-0,86).³⁸⁰ O CASTLE-AF foi um importante divisor de águas na indicação da ablação como primeira opção nos pacientes portadores de ICFer, principalmente quando há maior probabilidade de que a taquicardia seja um importante componente da perda de função ventricular (taquicardiomiopatia). Com o controle da FA, haveria a restauração da função ventricular.

Outra população na qual a ablação de FA pode ser benéfica é a de pacientes portadores de FA paroxística relacionada à síndrome taquicardia-bradicardia. Uma análise retrospectiva de 57 pacientes que apresentavam indicação de implante de marca-passo por pausas prolongadas no momento do término dos episódios de FA submetidos à ablação comparados a 43 pacientes submetidos a implante de marca-passo e terapia antiarrítmica demonstrou que, após seguimento médio de 20 meses, 95% do grupo ablação não necessitou mais de implante de dispositivo de estimulação.³⁸¹ Além do controle sintomático, esse grupo de pacientes também poderia se beneficiar da não necessidade de terapia de estimulação.

Dessa forma, as indicações para a ablação podem ser separadas em ablação de FA paroxística e FA persistente, sendo consideradas no grupo persistente tanto as persistentes como as persistentes de longa duração, pois não há dados referentes ao período arbitrário de FA com duração maior de 12 meses.

Em pacientes com FA paroxística e persistente, diversos estudos demonstraram eficácia semelhante de técnicas ponto a ponto utilizando RF e a crioablação na manutenção de RS.^{349,382,383} Em pacientes com TA e *flutter* atípicos associados a FA, a utilização de técnicas ponto a ponto com RF se faz mandatória.

Existe sólida evidência de diferentes taxas de sucesso e complicações quando comparados operadores de baixo (< 50), médio (50-100) e alto volume (> 100 procedimentos ano) de ablação de FA. Operadores de alto volume têm menores taxas de complicação e maiores taxas de sucesso para manutenção de RS. Pacientes que realizam procedimentos em hospitais de alto volume de ablação têm uma menor taxa de mortalidade.³⁸⁴

8.3. Complicações

Os procedimentos de ablação percutânea para o tratamento de FA foram hoje incorporados à prática rotineira da quase totalidade dos laboratórios de eletrofisiologia, e o domínio das técnicas para realização deste tipo de intervenção é exigência dos programas de formação dos novos especialistas. Isso faz com que as taxas de complicações clinicamente relevantes relativas a esse tipo de ablação sejam hoje realmente baixas. Em uma publicação recente de um grande registro multicêntrico norte-americano envolvendo cerca de 76 mil pacientes tratados por ablação entre os anos de 2016 e 2020, a prevalência de qualquer tipo de complicação foi de 2,5%, sendo que complicações maiores foram observadas em

apenas 0,9% dos casos, com mortalidade intra-hospitalar de 0,05%.³⁸⁵ Entre os anos de 2000 e 2010, período em que os procedimentos de ablação para tratamento de FA ganhavam credibilidade nos diversos centros, a prevalência global de complicações atingia taxa superior a 5%, com mortalidade intra-hospitalar em torno de 0,5%.³⁸⁶⁻³⁸⁸ Dados de 37 mil ablações para tratamento de FA realizadas na Austrália e Nova Zelândia entre 2008 e 2017 indicaram um incremento de cinco vezes no número de procedimentos realizados e um aumento na complexidade dos pacientes submetidos ao tratamento, porém com uma redução de 30% na taxa de complicações entre os dois extremos de tempo.³⁸⁹

Um ponto essencial relacionado às complicações da ablação de FA está na experiência do centro. Um registro europeu incluiu 3.368 pacientes submetidos a ablação em 91 centros, sendo divididos os centros de alto volume quando for maior que 180 procedimentos por ano, volume médio entre 74 e 179 e baixo volume abaixo de 73. Foi observado um aumento na taxa de complicações cardiovasculares e AVC em centros de baixo volume em comparação aos de alto (RR: 1,6; $p = 0,039$) e médio (RR: 1,2; $p = 0,008$) e menor taxa de sucesso ($p < 0,001$).³⁹⁰ Uma metanálise que incluiu 14 estudos e 315.120 pacientes indentificou que dois terços dos procedimentos foram realizados em centros de baixo volume. Os centros com volume maior que 50 e 100 procedimentos por ano apresentaram menor taxa de complicações (OR: 0,58; $p < 0,001$) (OR: 0,62; $p < 0,001$), respectivamente em comparação aos centros de baixo volume (< 50 procedimentos por ano). A mortalidade também foi menor nos hospitais de maior volume (OR: 0,33; $p < 0,001$), e uma relação semelhante na incidência de complicações também foi observada com operadores que faziam mais de 50 procedimentos por ano (OR: 0,25; $p < 0,001$).³⁹¹

As tentativas de tornar a ablação mais eficaz naturalmente aumentam a agressividade das intervenções, com aumento da extensão das ablações dos AE e AD com as proposições de novas técnicas. Isso gerou mudanças de cenários em termos de prevalência e tipos de complicações nos procedimentos de ablação. O isolamento de AAE, por exemplo, proposto por alguns grupos como técnica adicional ao isolamento das veias pulmonares, agregou ao procedimento uma importante variável de alteração mecânica na contração do AAE com aumento da probabilidade pós-operatória de eventos cardioembólicos, tornando necessárias medidas agressivas de proteção antitrombótica indo desde o uso sistemático e permanente de terapia anticoagulante até a própria oclusão do AAE por dispositivo oclisor.³⁸⁴ O direcionamento de lesões para a parede posterior do AE nos procedimentos em “box” agregou a maior probabilidade da ocorrência de lesões térmicas esofágicas, exigindo adoção de medidas intraoperatórias e pós-operatórias para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.³⁹²

A crioablação por cateter-balão dos antros das veias pulmonares introduzida na prática clínica em 2007^{393,394} trouxe o benefício da simplificação das intervenções, proporcionando um isolamento venoso com uma única aplicação, sendo na prática clínica atual uma modalidade de ablação utilizada como primeira alternativa terapêutica

por muitos laboratórios de eletrofisiologia, especialmente na FA paroxística. A efetividade é similar à observada com a ablação por RF, com procedimentos mais rápidos, porém sem agregar vantagens em termos de redução de complicações. Em uma grande metanálise de 15 estudos controlados comparando as duas tecnologias, envolvendo cerca de 2.700 pacientes, não se conseguiu demonstrar diferenças significativas entre ambas no que diz respeito à ocorrência de complicações.³⁹⁵

Neste documento, são abordadas as principais complicações observadas nos procedimentos de ablação percutânea para tratamento de FA, com exploração dos critérios de diagnóstico e medidas preventivas e terapêuticas. As informações são resumidas na Tabela 22.

8.4. Principais Complicações

8.4.1. Lesão Térmica Esofágica

A lesão térmica esofágica é uma frequente complicação dos procedimentos de ablação percutânea por corrente de RF ou crioablação, sendo observada em até 60% dos pacientes. A quase totalidade dessas lesões é transitória, com cicatrização completa nos primeiros dias em seguida ao procedimento. Na maioria das vezes, se restringe a eritema e úlceras superficiais, podendo também ocorrer sob a forma de úlceras profundas de cicatrização mais lenta.³⁹⁶ As úlceras parecem ser menos comuns pela crioablação do que pela RF.³⁹⁷ A grande preocupação na sua ocorrência advém do fato de que elas presumivelmente são as lesões precursoras da fístula atrioesofágica.³⁹⁸ Normalmente são assintomáticas, descobertas em endoscopia digestiva realizada no pós-operatório, adotada por alguns grupos como prática rotineira de segurança. Diversas medidas preventivas têm sido empregadas, não havendo consenso sobre sua eficácia,³⁹⁹ como redução da potência e da força de contato nas lesões da parede posterior, monitoramento da temperatura esofágica por termômetro pré-moldado multipolar com interrupção das lesões frente a eventuais elevações, desvio mecânico esofágico por sonda de ecocardiografia ou por dispositivos específicos,⁴⁰⁰⁻⁴⁰⁴ modificações na dinâmica de produção das lesões visando evitar aquecimento aditivo⁴⁰⁵ e desvio de linha de ablação baseado na definição pré-operatória da posição do esôfago por método de imagem.⁴⁰⁶ A realização de endoscopia digestiva alta rotineira nas primeiras 24 a 48 horas em seguida à ablação é utilizada como rotina por alguns grupos.⁴⁰⁷ O intuito nesses casos é o diagnóstico precoce, a vigilância e o tratamento, com vistas a prevenir evolução das lesões para uma eventual fístula atrioesofágica. Tal prática não é consensual, visto que a quase totalidade dessas lesões, quando presentes, apresenta resolução espontânea precoce. A utilização de inibidor de bomba de prótons é uma prática rotineira no pós-operatório, com o objetivo de reduzir a secreção cloridro-péptica do estômago, evitando agressão esofágica na eventualidade da presença de refluxo gastroesofágico.³¹⁹ Existem fortes indícios de que a lesão térmica esofágica promova dano ao plexo vagal anterior do esôfago, contribuindo para exacerbação de refluxo preexistente ou para o surgimento de refluxo inexistente antes da ablação. Entretanto, não há evidências consistentes de que o uso rotineiro desses fármacos promova redução na

Diretrizes

Tabela 22 – Principais complicações em procedimento de ablação percutânea para tratamento de fibrilação atrial pelas técnicas disponíveis em uso clínico

Complicação	Incidência	Diagnóstico	Tratamento	Prevenção	Prognóstico
Lesão térmica esofágica	Até 60%	Fortuito (subclínico)	Dieta fria líquido-pastosa	Redução de potência em parede posterior	Bom
		Manifestações clínicas	Inibidor da bomba de prótons	Limitação de força de contato em parede posterior	
		Endoscopia digestiva alta	Sucralfato	Desvio esofágico Desvio de linhas de ablação	
Fístula atRIOesofágica	0,01 a 0,03%	Manifestações clínicas	Stent esofágico	Mesmas da lesão térmica	Ruim
		Tomografia computadorizada	Cirurgia		Mortalidade > 50%
		Ressonância magnética			
Alterações da motilidade gastroesofágica	Até 74%	Manifestações clínicas	Dieta fria líquido-pastosa em baixo volume	Mesmas da lesão térmica	Bom
		Endoscopia digestiva alta	Metoclopramida		
		Tomografia computadorizada	Suporte nutricional nas formas graves		
			Cirurgia		
Tamponamento cardíaco	< 1%	Manifestações clínico-hemodinâmicas	Drenagem por punção sub-xifoide	Apoio de ecocardiografia intracardiaca	Bom
		Fluoroscopia	Cirurgia		
		Ecocardiografia intracardiaca			
		Ecocardiografia transtorácica			
Acidente vascular cerebral isquêmico	< 1% (forma clínica)	Manifestações clínicas	Terapia trombolítica	Pesquisa de trombos por método de imagem	Dependente da extensão
		Tomografia computadorizada	Angioplastia	Anticoagulação ininterrupta	
		Ressonância magnética		Anticoagulação operatória precoce com heparina	
		Angiografia cerebral		Aspiração e lavagem cuidadosa de bainhas	
Embolia aérea	< 1%	Suspeita por imagem transoperatória	Medidas de suporte respiratório e hemodinâmico	Manipulação cuidadosa de bainhas e cateteres com luz	Dependente da extensão
		Manifestações clínicas	Posição inclinada para baixo de cabeça		
		Tomografia computadorizada cerebral	Oxigenação hiperbárica		
		Ressonância magnética cerebral			

Estenose de veias pulmonares	< 1% (forma clínica)	Manifestações clínicas Tomografia computadorizada Ressonância magnética	Angioplastia Stent	Evitar lesões no interior das veias pulmonares	Bom
Paralisia frênica permanente	< 1%	Observação radiológica operatória Manifestações clínicas	Medidas de suporte	Estimulação frênica operatória Monitoramento de atividade elétrica do nervo frênico	Dependente da magnitude de acometimento ventilatório
Complicação vascular	0,2 a 1,5%	Manifestações clínicas Ultrassonografia vascular	Conservador Embolização Cirurgia	Técnica adequada de acesso vascular Punção guiada por ultrassom	Bom

chance de ocorrência de fístula atrioesofágica. O tratamento da lesão térmica esofágica é intuitivo.⁴⁰⁸ Habitualmente, é instituída dieta líquido-pastosa fria, com o intuito de evitar agressão mecânica ou térmica adicional sobre uma lesão já estabelecida. A utilização de inibidor de bomba de prótons é rotineira, como comentado anteriormente. Na presença de úlcera diagnosticada, muitos grupos utilizam sucralfato sob a forma de flaconetes ou comprimidos mastigáveis visando à formação de película protetora sobre a erosão, composta por complexo formado pelo fármaco, em combinação com o exsudato da própria erosão.

8.4.2. Fístula Atrioesofágica ou Esôfago-pericárdica

A fístula é a complicação mais temida nos procedimentos de ablação baseada em lesões térmicas.⁴⁰⁹ É rara, ocorrendo em proporção de 1 para cada 1.000 a 4.000 pacientes.⁴¹⁰ É uma complicação dramática, que frequentemente cursa com embolia aérea, mediastinite, pericardite e septicemia. A mortalidade é elevada, com taxas superiores a 50% em pacientes tratados por cirurgia ou endoscopia e em torno de 90% em pacientes não tratados.⁴¹¹ Normalmente tem manifestação tardia, geralmente 2 a 3 semanas após a ablação, e os sintomas mais comuns são febre, queda do estado geral, dor torácica e manifestações sistêmicas embólicas, em particular o AVC por embolia séptica. O diagnóstico é realizado por tomografia computadorizada ou ressonância magnética. A endoscopia digestiva alta deve ser evitada diante da suspeita clínica pela possibilidade de precipitação de embolia gasosa. O tratamento deve ser imediato. Existem evidências de que a conduta conservadora está associada com piores desfechos. Não é consensual se a cirurgia é superior ao implante de *stent* esofágico; contudo, o tratamento cirúrgico parece ter melhores resultados.⁴¹² Deve ser envolvida equipe multidisciplinar nas tomadas de decisão. O tratamento cirúrgico deve ser compartilhado por equipes de cirurgia torácica e cardíaca. Algumas técnicas endoscópicas para fechamento da fístula têm sido usadas recentemente, principalmente quando a fístula ainda não está estabelecida.⁴¹³

8.4.3. Alterações da Motilidade Gastroesofágica

Como já comentado anteriormente, a ação térmica das ablações na parede posterior do AE pode causar lesão ao plexo vagal anterior do esôfago, implicando em alterações de motilidade esofágica e gástrica, traduzidas clinicamente por refluxo gastroesfágico e gastroparesia. Tais alterações são normalmente transitórias, relativamente comuns e frequentemente passam despercebidas.^{414,415} Uma anamnese dirigida no pós-operatório frequentemente identifica sintomas como sensação de plenitude gástrica, náuseas e eructações, que se confundem com os sintomas naturais de recuperação pós-operatória. A gastroparesia severa não é comum, porém pode ser limitante e de tratamento difícil.⁴¹⁶ Nas formas mais leves sintomáticas, a utilização de dieta líquido-pastosa de fácil digestão administrada em volumes pequenos e intervalos curtos e a utilização de metoclopramida e bromoprida são suficientes. Nas formas severas, o envolvimento de equipe multiprofissional faz-se necessário, com linhas de conduta mais agressivas que podem envolver às vezes a necessidade de suporte nutricional por linhas alternativas, restabelecimento do peristaltismo normal e até marca-passo gástrico ou tratamento cirúrgico.

8.4.4. Tamponamento Cardíaco

As perfurações miocárdicas com consequente hemopericárdio e tamponamento cardíaco permanecem sendo uma das principais complicações dos procedimentos de eletrofisiologia e da ablação para tratamento de FA. Contudo, diante dos domínios de técnica de punção transeptal e de instrumentação do AE, da utilização da ecocardiografia intracárdica e da utilização dos cateteres terapêuticos com monitoramento de força de contato, a prevalência dessa complicação declinou substancialmente, hoje para valores em torno de 0,4%.³⁸⁵ A redução da movimentação da silhueta cardíaca na fluoroscopia, a própria demonstração direta de derrame pericárdico por ecocardiografia intracárdica ou a presença de instabilidade hemodinâmica permitem o seu diagnóstico. O acesso facilitado à ecocardiografia transtorácica na ausência de ecocardiografia intracárdica é uma exigência de segurança em um laboratório de eletrofisiologia. O

tratamento consiste em obtenção de drenagem percutânea por punção sub-xifoide com aspiração até formação de pressão negativa no saco pericárdico, o que permite controle da situação na quase totalidade dos casos.⁴¹⁷ A reversão do efeito da heparina deve ser realizada com sulfato de protamina após o esvaziamento do derrame pericárdico. Em pacientes sob uso de anticoagulantes de ação direta, existe a possibilidade de inativação do seu efeito com idarucizumabe naqueles pacientes sob uso de dabigatran ou adexanet-alfa nos que estão sob uso de inibidores de fator XA.^{418,419} Raramente frente à persistência de sangramento torna-se necessária intervenção cirúrgica para rafia da perfuração. Raramente casos de tamponamento tardios podem ser identificados após ablação de FA, podendo os pacientes se apresentarem com sintomas inespecíficos incluindo dispneia e IC direita.⁴²⁰

8.4.5. Acidente Tromboembólico Sistêmico

Os acidentes embólicos sistêmicos manifestos sob a forma de AVC ou embolias sistêmicas têm uma prevalência baixa, com incidência inferior a 0,2% de acordo com dados recentes.³⁸⁵ Contudo, as chamadas embolias cerebrais assintomáticas são frequentes e têm sido demonstradas em até 87% dos pacientes submetidos a ablação para tratamento de FA.⁴²¹⁻⁴²³ Esses microinfartos regredem em sua maioria algumas semanas após sua detecção, não tendo sido associados a alterações neurocognitivas. Os acidentes embólicos estão relacionados potencialmente à formação de trombos sobre guias de punção transeptal, dentro ou fora das bainhas transeptais, na superfície de cateteres, ao fenômeno de formação de crosta na ponta do cateter de ablação durante aplicação de RF, à fragmentação de trombo preexistente dentro do AAE, ao “atordoamento” mecânico atrial em seguida à cardioversão elétrica realizada no procedimento, à presença de trombofilias ou a combinação de fatores. As interrupções da terapia anticoagulante com utilização de ponte com heparina de baixo peso molecular parecem estar relacionadas a uma maior chance de ocorrência de eventos embólicos, de tal modo que hoje a terapia ininterrupta com anticoagulantes de ação direta é recomendada, não havendo impacto em termos do aumento da prevalência de complicações hemorrágicas.⁴²⁴ A investigação pré-operatória por método de imagem de trombos em átrio ou AAE, envolvendo a ecocardiografia transesofágica e a tomografia computadorizada cardíaca,⁴²⁵ é sugerida logo antes do procedimento em pacientes em uso de anticoagulante por, pelo menos, 3 semanas, especialmente em pacientes com CHA₂DS₂-VA ≥ 2 , e recomendada nas 48 horas que antecedem o procedimento naqueles pacientes sem uso de anticoagulante ou em quem a anticoagulação tenha sido instituída há menos de 3 semanas.³¹⁹ Pode ser utilizada também a EIC no momento do procedimento em pacientes em ritmo sinusal e/ou com efetiva anticoagulação por 3 semanas para exclusão de trombos.³³⁴

A anticoagulação sistêmica transoperatória com heparina deve ser iniciada imediatamente antes ou em seguida à punção transeptal e mantida de forma ininterrupta durante a intervenção para manter um teste de coagulação ativado entre 300 e 350 segundos. As bainhas transeptais devem ser lavadas com solução fisiológica heparinizada após sua introdução no AE; entretanto, a irrigação contínua com solução heparinizada

contínua é adotada por muitos grupos, mas não tem uma indicação consensual. Nas ablações por RF, o emprego de cateteres terapêuticos com irrigação aberta é sempre recomendado, pela minimização da formação de crostas em ponta. O tratamento dos acidentes TE sistêmicos naturalmente deve envolver equipes de radiologia intervencionista, inclusive na área neurológica. Isso significa que procedimentos desse porte devem sempre ser realizados em instituições que ofereçam retaguarda multidisciplinar adequada. O AVC significativo deve prontamente ser abordado por intervenção neurovascular, com terapia trombolítica, aspiração e angioplastia. As embolias cerebrais assintomáticas são de diagnóstico fortuito e normalmente não são abordadas.

8.4.6. Embolia Aérea

A embolia aérea em procedimentos de ablação para tratamento de FA é uma consequência da entrada de ar nos elementos de comunicação entre o meio exterior e o AE, em especial as bainhas transeptais. A importância clínica do problema está inteiramente ligada ao montante de ar introduzido no sistema. Uma manifestação comum da embolia aérea é a isquemia e a lesão da parede inferior do VE. A posição mais superior do óstio da coronária direita faz dele uma porta de entrada preferencial para bolhas. Essas alterações costumam ser transitórias e podem cursar com bloqueio AV total necessitando estimulação cardíaca artificial temporária. Embolias maciças cursam com colapso hemodinâmico, hipoxemia e lesões cerebrais irreversíveis.⁴²⁶ O tratamento envolve maximização da oxigenação, hidratação, tratamento do choque e, quando possível, aspiração do ar infundido.⁴²⁷ A inclinação inferior da cabeça é uma manobra benéfica. O tratamento com oxigenação hiperbárica pode reverter a condição. A prevenção da complicação envolve um cuidado minucioso com a remoção de bolhas em bainhas, equipos e cateteres com luz e maior atenção quando se utiliza múltiplas vias de irrigação. Um cuidado especial deve ser dado na introdução de balão para crioablação.

8.4.7. Estenose de Veias Pulmonares

A estenose de veias pulmonares é uma complicação tanto das ablações por RF⁴²⁸ como das crioablações.^{429,430} Estenoses severas, com redução de diâmetro superior a 70%, clinicamente relevantes, são atualmente raras em procedimentos de isolamento das veias pulmonares, com incidência inferior a 1%.⁴³¹ Nas primeiras ablações por RF, quando se realizavam isolamentos mais profundos, direcionados para os óstios das veias pulmonares, a ocorrência dessa complicação era frequente; entretanto, hoje em dia, com o uso de estratégias mais antrais, essa complicação se tornou rara.^{318,431,432} Estenoses graves podem cursar com dispneia, hemoptise, tosse, pneumonia e dor torácica, com ocorrência tardia, geralmente semanas após o procedimento.

A suspeita clínica sempre deve ocorrer frente à ocorrência desse tipo de sintomatologia. A investigação deve ser realizada mediante angiotomografia ou ressonância magnética.⁴³³ O tipo de tratamento depende da importância clínica e da magnitude da estenose observada. A angioplastia é o tratamento de eleição para as formas graves, e o implante

de *stent* sempre deve ser considerado, implicando em menor chance de reestenose.⁴³⁴

8.4.8. Paralisia Frênica

A paralisia frênica permanente hoje é de ocorrência quase exclusiva dos procedimentos de crioablação.^{435,436} O mecanismo está associado à proximidade anatômica do nervo frênico direito com o antro das veias pulmonares direitas. A sua ocorrência em forma permanente é rara, com incidência em torno de 0,3%.^{394,436} A manobra usual para evitar essa complicação é realizar a aplicação sob estimulação frênica, utilizando cateter posicionada na veia cava superior. Utiliza-se estimulação local com energia superior a 10 mA e observa-se a efetividade da estimulação pela observação visual ou palpatória do movimento involuntário diafragmático a cada pulso de marca-passo. Os pacientes devem estar sem efeito do bloqueador neuromuscular nas aplicações nas veias direitas. A redução ou perda de movimento significa esfriamento do frênico e deve implicar em interrupção imediata da aplicação de crioenergia. Existem técnicas de monitoramento direto da atividade elétrica do nervo frênico que podem ser empregadas, porém de uso pouco comum na prática diária considerando a dificuldade técnica para obtenção e ausência de vantagens significativas sobre o método de avaliação indireta. A paralisia frênica usualmente é uma complicação transitória, com resolução completa nos primeiros 3 meses em seguida à ablação. Não existe tratamento específico para a paralisia frênica permanente.

8.4.9. Complicação Vascular

As complicações vasculares são inerentes às punções para acesso venoso. A maioria dos laboratórios de eletrofisiologia utiliza acesso exclusivo venofemoral para realização dos procedimentos. As principais complicações são hematoma inguinal, fístula AV e pseudoaneurisma de artéria femoral.^{318,387,437} Tais complicações usualmente são consequentes a punções arteriais inadvertidas e hemostasia inadequada ao final do procedimento. As manifestações clínicas envolvem tumoração sobre a área de punção e dor local de graus variáveis. A suspeita clínica de complicação maior sempre deve existir na presença de dor importante no pós-operatório, devendo-se realizar ultrassom vascular quando existe suspeita de complicação vascular. Uma situação extrema e consequentemente mais grave corresponde ao hematoma retroperitoneal, consequente a punções mais altas, e o pseudoaneurisma associado a punção arterial acidental. A conduta terapêutica exige o envolvimento da radiologia intervencionista e vai desde uma conduta conservadora à embolização ou ao tratamento cirúrgico. O uso de punção guiada por ultrassom deve ser estimulado por ser capaz de reduzir a incidência desse tipo de complicação.⁴³⁸

8.4.10. Outras Complicações

Algumas complicações mais raras têm sido descritas em situação de pós-operatório de ablação para tratamento de FA. A síndrome do AE não complacente originalmente descrita após cirurgia da valva mitral tem sido observada em pós-

ablação por RF de FA.^{438,440} Caracteriza-se clinicamente por um quadro de IC por aumento das pressões de enchimento do AE, cursando com dispneia e hipertensão arterial pulmonar, na ausência de disfunção ventricular esquerda, respondendo bem a terapia diurética e uso de anti-inflamatórios. Casos de dispneia leve e tosse pós-ablação não são raros, sendo em muitos centros utilizado de rotina diurético nos primeiros dias após a ablação. A síndrome de Takotsubo também tem sido raramente descrita em pacientes submetidos a ablação percutânea para tratamento de FA, em uma incidência estimada em 0,04%.⁴⁴¹

8.5. Crioablação

Diversos estudos randomizados e observacionais relatam eficácia e segurança similares entre as ablações realizadas com RF e crioenergia.^{349,436,442-448} Alguns estudos demonstraram redução de hospitalização e menor taxa de complicações com a crioablação.⁴⁴⁹

O principal mecanismo destrutivo da crioablação é a lise celular causada pela formação de gelo no meio intra e extracelular, acarretando morte celular por necrose e por apoptose e ocasionando uma menor resposta inflamatória e, consequentemente, menor edema, um dos fatores apontados como responsáveis pela reconexão das veias. Além disso, a crioterapia não promove desnaturação de proteínas, preservando o colágeno e a elastina do tecido conjuntivo e, consequentemente, preservando a matriz extracelular e minimizando o risco de formação de trombos, de estenose das veias e de lesão no esôfago.⁴⁵⁰

Os parâmetros importantes de injúria tecidual relacionada à crioterapia são a velocidade de resfriamento, a duração do resfriamento, o tempo de reaquecimento e a repetição do ciclo resfriamento-aquecimento-resfriamento.⁴⁵¹ Alguns parâmetros aferidos durante o procedimento, como o contato adequado do balão no antro das veias pulmonares antes do início do resfriamento, o registro dos potenciais das veias pulmonares para determinação do tempo do início do resfriamento até o isolamento elétrico da veia (TTI) e o tempo de reaquecimento tecidual, são importantes indicadores para avaliação de lesão transmural eficaz.^{394,452}

8.5.1. Técnica de Crioablação de Fibrilação Atrial

O contato do criobalão com o tecido cardíaco é um importante critério para formação de lesão e isolamento da veia pulmonar (IVP). A oclusão da veia pulmonar é fundamental para o uso bem-sucedido do criobalão. A confirmação de uma oclusão adequada pode ser feita através da observação na fluoroscopia da retenção de contraste entregue através do ponta do balão na veia pulmonar ou através da observação de vazamento pelo ecocardiograma intracardiaco ou transesofágico.^{453,454}

O IVP pode ser monitorado em tempo real usando o cateter de mapeamento. O TTI é o tempo decorrido desde o início da crioablação até a observação do isolamento da veia. Diversos protocolos atuais incorporam a avaliação do TTI durante o procedimento de crioablação.⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷ Estudos que avaliaram TTI e recorrência de FA identificaram uma tendência maior de recorrência com tempos mais longos para atingir o isolamento

da veia.³⁵⁻³⁹ O isolamento, quando atingido nos primeiros 60 segundos da aplicação da crioterapia, está associado a uma menor incidência de reconexão das veias pulmonares e manutenção de longo prazo,^{451,458,459} com uma tendência à ausência de reconexão com isolamento alcançado em até 40 segundos. O TTI e a dosagem são parâmetros importantes associados à eficácia da crioablação; entretanto, congelamento de bônus é apropriado quando o TTI não é visualizado ou é maior ou igual a 60 segundos. Recomenda-se que seja confirmado o IVP testando o seu bloqueio de entrada e saída.

A temperatura do balão é um parâmetro importante que deve ser monitorado durante o procedimento, devendo-se ficar atento a temperaturas abaixo de -55 °C durante tempo prolongado e evitando-se temperaturas abaixo de -60 °C.⁴⁵¹

Recomenda-se a aferição do tempo entre o final da crioterapia até a temperatura do balão alcançar 0 °C, com a intenção de avaliar a qualidade da lesão e consequentemente a durabilidade do IVP.

Estudos iniciais de crioablação utilizaram aplicações de 240 a 300 segundos de duração, seguidos de uma aplicação adicional de bônus.⁴⁶⁰ Atualmente, o tempo de aplicação foi reduzido para 180 segundos e foi eliminada a obrigatoriedade de uma aplicação adicional de bônus, sem alterar a eficácia do procedimento a longo prazo.^{461,462}

8.6. Ablação por Cateter para Fibrilação Atrial em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

A FA e a IC são condições clínicas frequentemente coexistentes; pelo menos 50% dos pacientes com IC apresentam FA e 30% dos pacientes com FA desenvolvem IC. A FC elevada associada à perda da sístole atrial e à irregularidade temporal da sístole ventricular são alterações fisiopatológicas presentes nos pacientes com FA que podem induzir disfunção ventricular ou agravar a ICFeR preexistente. Paralelamente, as alterações hemodinâmicas e hormonais envolvidas na ICFeR criam condições favoráveis para a ocorrência e manutenção da FA.^{106,463}

Até recentemente, não havia evidência clínica de que a restauração e manutenção do RS fosse benéfica para esse perfil de pacientes,^{277,463} contudo, entre 2008 e 2014, quatro estudos randomizados envolvendo 224 pacientes demonstraram efeitos hemodinâmicos e clínicos benéficos possivelmente relacionados com a ablação.^{304,465-467} Em três desses estudos, a FA era persistente e envolvia pacientes com IC classe funcional entre II-III com fração de ejeção média de 26%. Os pacientes eram na sua maioria homens (89%), com idades variando entre 57 e 63 anos, predominando a cardiopatia isquêmica como etiologia da ICFeR. A ablação da FA melhorou significativamente a QV, o consumo de oxigênio e a distância de caminhada de 6 minutos em comparação com os pacientes em controle clínico. No subgrupo de FA persistente, houve aumento significativo da FEVE nos pacientes submetidos a ablação de FA, e os efeitos adversos não foram significativamente diferentes.⁴⁶⁵

O estudo CAMERA-MRI (*Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction*) foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico que envolveu pacientes com FA persistente e cardiomiopatia idiopática (FEVE

≤ 45%). Todos os pacientes foram submetidos ao controle da FC e à ressonância magnética cardíaca (RMC) para avaliar a FEVE e o realce tardio ventricular, a fim de avaliar extensão da fibrose, antes da randomização para ablação por cateter ou tratamento clínico com controle da FC. Entre 2013 e 2016, 66 pacientes foram randomizados, 33 para cada braço. A FEVE absoluta melhorou em 18±13% no grupo ablação em comparação com 4,4±13% no grupo clínico ($p < 0,0001$) com normalização da fração de ejeção (≥ 50%) em 58% versus 9%, respectivamente ($p = 0,0002$). Naqueles submetidos à ablação por cateter, a ausência de realce tardio previu melhor a recuperação da FEVE em 6 meses (73% vs. 29%; $p = 0,0093$).⁴⁶⁸

O AATAC (*Ablation vs Amiodarone for Treatment of Afib in Patients With CHF and an ICD*) foi o primeiro estudo multicêntrico e randomizado a apontar possível benefício da ablação na redução de mortalidade. Foram incluídos 203 pacientes com FA e ICFeR (NYHA II a III e FEVE < 40%), portadores de CDI de câmara dupla ou terapia de ressincronização cardíaca. Os pacientes foram randomizados para ablação por cateter ($n = 102$) ou tratamento médico com amiodarona ($n = 101$). Durante um seguimento mínimo de 24 meses, a taxa livre de recorrência de FA foi de 70% nos pacientes do grupo ablação, em comparação com 34% no grupo amiodarona ($p < 0,001$). A taxa de internação foi de 31% no grupo ablação e 57% no grupo amiodarona ($p < 0,001$). De forma importante, a mortalidade (objetivo secundário do estudo) foi significativamente menor no grupo de ablação por cateter (8% vs. 18%, $p = 0,03$).⁴⁶⁹

No estudo CASTLE-AF, Marrouche et al.³⁸⁰ confirmaram as observações do estudo AATAC, demonstrando que a ablação por cateter da FA reduz significativamente a mortalidade de pacientes com ICFeR, em comparação com o controle da FC. Nesse estudo, 263 pacientes com FA paroxística ou persistente sintomática foram randomizados, 179 pacientes para ablação por cateter da FA e 183 para tratamento clínico, com controle da frequência ou do ritmo. Todos os pacientes estavam em IC classe II, III ou IV da NYHA, FEVE de 35% ou menos e desfibrilador implantado. O desfecho primário, a combinação de morte por qualquer causa e hospitalização por piora da IC, foi obtido após um seguimento médio de 37,8 meses, favorecendo a ablação por cateter em comparação com a terapia médica. No grupo ablação, 63% dos pacientes estavam em ritmo sinusal aos 60 meses contra 22% no grupo de terapia medicamentosa. O desfecho primário composto ocorreu em 51 (28,5%) pacientes no grupo de ablação e em 82 (44,6%) pacientes no grupo de terapia médica (HR = 0,62; $p = 0,007$). Houve uma redução significativa da mortalidade por todas as causas no grupo de ablação (13,4% vs. 25,0%, HR = 0,53, $p = 0,01$) e por causas cardiovasculares (11,2% vs. 22,3%; FC = 0,49; $p = 0,009$). Além disso, os pacientes submetidos à ablação por cateter apresentaram redução da taxa de internação por piora da IC (20,7%) em relação ao tratamento médico (35,9%, HR = 0,56, $p = 0,004$). Adicionalmente, a ablação por cateter reduziu a carga de FA, aumentou a distância percorrida em 6 minutos e melhorou a FEVE (8%).³⁸⁰ A principal limitação desse estudo foi a alta seleção dos pacientes incluídos, que representaram 10% dos pacientes avaliados.

A tentativa de generalização dos resultados do CASTLE-AF em mundo real confirmou que menos de 10% da população geral apresentava características semelhantes àsquelas do

estudo clínico, e a redução de risco da ablação para morte e internação hospitalar foi inferior à observada previamente (RR de 18% comparado com 40% de RR no CASTLE-AF).⁴⁷⁰

No estudo CASTLE-HTx com IC terminal, em que os pacientes apresentavam fração de ejeção média de $29 \pm 6\%$ no grupo ablação e $25 \pm 6\%$ no grupo medicamentoso, em um seguimento mediano de 18 meses, o desfecho primário composto que incluía morte, implante de assistência circulatória ou transplante cardíaco de urgência foi reduzido no grupo de pacientes que foram submetidos ablação de FA (8% no grupo ablação e 30% no grupo tratamento clínico otimizado). Ocorreu um incremento na fração de ejeção de $7,8 \pm 7,6\%$ no grupo ablação e uma redução na carga de FA de $31,4 \pm 33,3\%$.⁴⁷¹

Adicionalmente, o estudo AMICA (*Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation*) incluiu 140 pacientes (65 ± 8 anos, 90% homens com FA persistente/ de longa duração e FEVE $\leq 35\%$) alocados aleatoriamente para ablação por cateter ou tratamento clínico. Apesar de os pacientes do grupo ablação permanecerem mais tempo em RS do que os pacientes do grupo clínico, o desfecho primário do estudo (aumento absoluto da FEVE) foi observado em 8,8% no grupo de ablação e em 7,3% no grupo clínico, sem diferença estatística ao longo de 1 ano. Os desfechos secundários incluíram teste de caminhada de 6 minutos, QV e peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) que também não foram significativos entre os grupos de tratamento.⁴⁷² Vale destacar que os pacientes do estudo AMICA aparentemente apresentavam IC mais avançada, pois apresentavam a média da função ventricular ao ecocardiograma mais deprimida em relação ao estudo CASTLE-AF (27% vs. 32%), maior número de pacientes em classe funcional III-IV (100% vs. 70%) e padrão de FA persistente ou prolongada mais frequente (60% vs. 31%), embora a dimensão do AE não fosse diferente entre as duas populações. Esses dados podem sugerir que o efeito hemodinâmico da restauração do RS pode ser menos evidente em pacientes com ICFer mais avançada; entretanto, o aumento da FEVE em 1 ano não foi diferente entre o AMICA (8,8%), o CASTLE-AF (7,0%) e o AATAC (9,6%). A ausência de diferença entre os resultados da ablação e tratamento clínico no AMICA na verdade se deveu a ótima recuperação da fração de ejeção no grupo clínico do AMICA (7,3%) em comparação ao CASTLE-AF e AATAC (2,0% e 4,2%), respectivamente, que poderia ser explicado pelo maior número de pacientes com ressinchronizadores no estudo AMICA. É interessante que as análises de subgrupo do desfecho primário em CASTLE-AF sugerem que os benefícios da ablação ocorreram nos pacientes com sintomas de IC classe funcional II da NYHA, bem como pacientes com FEVE $> 25\%$, mas não foram evidentes naqueles com classe funcional III e fração de ejeção $< 25\%$. Provavelmente, o fator mais importante para a resposta clínica favorável da restauração e manutenção do ritmo sinusal em pacientes com ICFer, seja ela feita pelo manejo clínico ou pela ablação, esteja relacionado ao grau de taquicardiomiopatia induzido pela FA.

Pacientes com IC têm potencial maior de complicações durante e após a ablação e preferencialmente devem ser tratados em hospitais de médio e alto volume de ablações e por profissionais com médio e alto volume de ablação. A utilização de um *Heart Team* incluindo médico especialista em

IC deve ser recomendada. As recomendações de ablação de FA em pacientes com IC estão apresentadas no Quadro 16.

9. Tratamento Cirúrgico da Fibrilação Atrial

A cirurgia de Cox-Maze, descrita em 1987 pelo Dr. James Cox, persistiu durante anos como a única forma de tratamento invasivo da FA.⁴⁷³ Com o objetivo de interromper os circuitos de macro reentrada atrial, uma sequência específica de “corte-sutura” era realizada criando cicatrizes transmuralis e formando barreiras à condução do estímulo nos átrios que, desta forma, interrompiam a manutenção da FA. A associação da ressecção do AAE resultava em redução também da ocorrência de eventos tromboembólicos (TE).⁴⁷³⁻⁴⁷⁵

Sua versão final, a Cox-Maze III, tornou-se o tratamento cirúrgico padrão da FA ao apresentar taxas de sucesso na manutenção do RS a longo prazo, variando entre 73 e 97%.⁴⁷⁶ Entretanto, a necessidade de toracotomia e a alta complexidade do procedimento com considerável índice de complicações e morbidades relacionadas limitaram e restringiram seu uso aos pacientes com FA refratária ao tratamento clínico e que apresentavam indicação para toracotomia pela necessidade de outras cirurgias cardíacas, em geral, para tratamento de valvopatia mitral.⁴⁷⁷

O desenvolvimento tecnológico e o acesso a novas ferramentas invasivas, utilizando fontes de energia como a crioterapia e a RF, permitiu a substituição do tradicional “corte-sutura” pelas ablações por cateter que ainda, que, adicionadas à utilização de pinças de RF bipolar, trouxeram um grande avanço na abordagem da FA,⁴⁷⁸ desta vez, através de acessos menos invasivos e com coração “batendo”, sem a necessidade de circulação extracorpórea (CEC) e com produção de lesões lineares transmuralis pelo epicárdio, tornou-se padrão-ouro no tratamento cirúrgico da FA.⁴⁷⁹

Em 2002, Gaynor et al. ampliaram significativamente as indicações do tratamento cirúrgico da FA ao redor do mundo ao descrever a cirurgia de Cox-Maze IV que consistia na combinação de ablação por RF bipolar e crioterapia replicando as incisões da cirurgia de Cox-Maze III.⁴⁸⁰ A técnica minimamente invasiva utilizando pinças de RF bipolar tornou o tratamento que era restrito aos casos combinados com outras cirurgias cardíacas factível para o tratamento cirúrgico isolado da FA. A evidente expansão do tratamento por essa técnica foi demonstrada pela publicação dos registros da Society of Thoracic Surgeons, mostrando um aumento de 3.987 procedimentos realizados em 2004 para 12.737 no ano seguinte.⁴⁸¹ As evoluções das técnicas cirúrgicas são apresentadas na Tabela 23.

Entretanto, algumas limitações técnicas na abordagem de regiões críticas no tratamento da FA e do FLA persistiam, tornando necessária em algumas situações a ablação híbrida, que associa a cirurgia minimamente invasiva e a ablação por cateter em um único momento ou sequencialmente, permitindo testar e comprovar o isolamento das áreas ablacionadas cirurgicamente, assim como completar a ablação de regiões inatingíveis pela técnica cirúrgica.⁴⁸²

O Cox-Maze (CM) IV é atualmente o tratamento cirúrgico padrão-ouro para FA,⁴⁸³⁻⁴⁸⁷ com sucesso de 93%, também

com a vantagem de ser necessário menor tempo de clipagem aórtica, sendo de 47 ± 26 min. para o CM IV e de 93 ± 34 min. para o CM III. Uma metanálise recente demonstrou que o CM IV isolado via minitoracotomia é tão eficaz quanto via esternotomia, com menor tempo de internação. Os autores ressaltam que a abordagem minimamente invasiva deve ser o procedimento de escolha, quando possível.⁴⁸⁸ O procedimento CM IV associado a outros procedimentos concomitantes também tem demonstrado excelentes resultados, como melhora da QV, aumento da sobrevida a longo prazo e menor risco de AVC a longo prazo.^{486,489}

Dados de estudos randomizados e metanálises reportaram a superioridade do tratamento por procedimento híbrido quando comparado à ablação por cateter na manutenção do ritmo sinusal em pacientes com FA persistente e persistente de longa duração, a despeito de maior índice de complicações.⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁸

A ressecção ou isolamento (sutura ou clipagem) do AAE, para prevenção de fenômenos tromboembólicos, geralmente

se associa a essas técnicas ou pode eventualmente ser realizada isoladamente. O procedimento CM IV associado a outros procedimentos concomitantes também têm demonstrado excelentes resultados, como melhora da qualidade de vida, aumento da sobrevida a longo prazo e menor risco de AVC a longo prazo.^{486,489}

9.1. Indicações para o Tratamento Cirúrgico da Fibrilação Atrial

9.1.1. Tratamento Cirúrgico da Fibrilação Atrial Concomitante a Outra Cirurgia Cardíaca

A maioria dos resultados reportados são em cirurgias combinadas para correção de valvopatia mitral (troca ou plastia) mas também pode ser associado a revascularizações do miocárdio.^{492,493} Uma metanálise publicada em 2022 incluindo três estudos randomizados com cirurgias concomitantes de

Quadro 16 – Recomendações de ablação de fibrilação atrial (FA) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC)

Recomendações	Classe de recomendação	Nível de evidência
A utilização de um Heart Team incluindo médico com experiência em IC deve ser recomendada nos pacientes com IC em avaliação para ablação de FA	I	B
Ablação de FA é recomendada para pacientes com ICFe com alta probabilidade de taquicardiomiopatia induzida pela FA	I	B
Ablação de FA é recomendada para pacientes com ICFe e FA para diminuição de internação hospitalar e redução da mortalidade	IIa	B
Ablação de FA é recomendada para pacientes com FA e FC controlada (FC em repouso < 80 bpm) e IC classe funcional IV ou FE < 20%	IIb	B

ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; FC: frequência cardíaca.

Tabela 23 – Modificações da técnica de Cox-Maze

Procedimento	Modificação da versão anterior	Limitações do procedimento
Cox-Maze I	NA	Incapacidade de produzir taquicardia sinusal apropriada Disfunção atrial esquerda pós-operatória
Cox-Maze II	Átrio esquerdo: atriotomia transversa através da cúpula do átrio esquerdo movida posteriormente Átrio direito: eliminação da VCS para lesão atrial direita	Condução intra-atrial prolongada Deve transecionar completamente a VCS para obter exposição atrial esquerda
Cox-Maze III	Átrio direito: colocação da incisão septal posterior ao orifício da VCS	Tempo prolongado de CEC e dificuldade técnica
Cox-Maze IV	Combinação de ablação por RF bipolar e crioablação Átrio esquerdo: lesão em caixa ao redor do átrio esquerdo posterior	Necessidade de CEC

VCS: veia cava superior; CEC: circulação extracorpórea; RF: radiofrequência.

valva mitral demonstrou que o tratamento cirúrgico com técnica de Cox-Maze (III ou IV) resultou em maior sobrevida livre de FA quando comparado a apenas ao isolamento das veias pulmonares.⁴⁹⁴ O benefício da associação da técnica de Cox-Maze para abordagem da FA concomitante ao tratamento valvar mitral se deu não somente nas taxas de mortalidade, mas também na melhora na QV.

Entretanto, questões relacionadas à segurança (morbidade e mortalidade) ainda precisam de maior esclarecimento e permanecem como as principais limitações. Dados recentes de revisão sistemática e metanálises reportaram que a ablação cirúrgica concomitante ao tratamento valvar mitral resultou em menor taxa de recorrência da FA em 12 meses, sem aumentar mortalidade em 30 dias ou eventos cardiovasculares maiores.^{495,496}

9.1.2. Tratamento Cirúrgico Isolado da Fibrilação Atrial

O tratamento cirúrgico isolado da FA é destinado aos portadores da arritmia sem doença cardíaca estrutural e pode ter como objetivo adicional o fechamento do AAE e a promoção de ablação por RF utilizando a toracoscopia como acesso.

Uma metanálise incluindo três estudos randomizados e controlados mostrou resultado favorável da ablação toracoscópica quando comparada à ablação por cateter, demonstrando maior eficácia no controle de taquiarritmia atrial e menor necessidade de repetição do procedimento ablativo tanto para FA paroxística quanto para a persistente.⁴⁹⁷

O estudo FAST (*Ablation or Surgery for Atrial Fibrillation Treatment*) randomizou pacientes com maior chance de insucesso na ablação de FA por cateter e demonstrou recorrência menor após ablação por toracoscopia em comparação com ablação por cateter (56% vs. 87%) no acompanhamento a longo prazo (média de 7 anos); a hospitalização foi mais longa e as taxas de complicações da ablação cirúrgica foram maiores em comparação com a ablação por cateter.⁴⁹⁸

A ablação por toracoscopia mostrou ser mais eficaz no controle do ritmo do que ablação por cateter, porém, é um procedimento mais invasivo, com maiores taxas de

complicações e hospitalização mais longa, fazendo com que seja indicada preferencialmente em pacientes com falha anterior na ablação por cateter ou com alto risco de falha na ablação por cateter.

As recomendações para ablação cirúrgica estão apresentadas no Quadro 17

9.2. Resultados a Longo Prazo e Complicações

Há décadas o tratamento cirúrgico da FA é uma opção de tratamento eficaz para a manutenção a longo prazo do RS. A cirurgia de Cox-Maze apresenta uma notável taxa de sucesso livre de FA e redução na prevalência de AVC tardio.^{473,474,499}

Pacientes submetidos ao Cox-Maze apresentam maior sobrevida quando comparados aos pacientes com FA não tratada.⁵⁰⁰ O Cox-Maze IV é superior aos procedimentos de ablação por cateter ou ablação por cirurgia, principalmente em pacientes com FA persistente ou de longa duração.⁴⁸⁶ Uma revisão sistemática comparou os resultados clínicos a médio prazo entre essas duas técnicas de ablação cirúrgica (Cox-Maze e IVP) concomitante à troca valvar mitral, mostrando menor recorrência de FA em 12 meses nos pacientes submetidos ao CM.⁴⁹⁴

Evidências a longo prazo também demonstram excelentes resultados. Segundo Weimar et al., a ausência de FA sintomática em 10 anos foi de 85%.⁵⁰¹ Apenas um AVC tardio foi descrito, e 80% dos pacientes não precisaram de terapia anticoagulante durante o período de seguimento.⁵⁰¹ Os resultados semelhantes foram descritos por Khiabani et al., com taxa de pacientes livres de FA em 1, 5 e 10 anos de 92%, 84% e 77%, respectivamente.⁴⁸³

O Cox-Maze IV isolado também demonstrou relevância em pacientes com FA persistente, com baixa morbidade e ausência de FA sintomática em 88% após 7 anos do procedimento.⁴⁸⁵

O procedimento de labirinto realizado através de uma minitoracotomia direita é tão eficaz quanto a esternotomia.^{502,503} Essa abordagem está associada a menos complicações, menor taxa de mortalidade e diminuição do tempo de internação na unidade de terapia intensiva e na permanência hospitalar.⁵⁰²

Quadro 17 – Recomendações para ablação cirúrgica e híbrida

Recomendações	Classe	Nível de evidência
Pacientes com FA sintomática, recorrente e refratária (ao menos uma droga antiarrítmica), que serão submetidos a cirurgia de válvula mitral, a ablação cirúrgica concomitante da FA deve ser considerada. Deve-se ponderar a experiência do grupo e os benefícios da manutenção do ritmo sinusal sobre os riscos cirúrgicos relacionados	I	B
Pacientes com FA sintomática, recorrente e refratária (ao menos uma droga antiarrítmica), que serão submetidos a cirurgia não envolvendo a válvula mitral, a ablação cirúrgica concomitante da FA pode ser considerada. Deve-se ponderar a experiência do grupo e os benefícios da manutenção do ritmo sinusal sobre os riscos cirúrgicos relacionados	IIa	B
A ablação híbrida deve ser considerada em pacientes com FA paroxística ou persistente, sintomática e refratária às drogas antiarrítmicas e a ablação endocárdica isolada, com a tomada de decisão conjunta entre eletrofisiologista e cirurgião cardíaco.	IIb	B

As principais complicações associadas ao CM IV são o aumento da incidência de implante de marca-passo e a maior taxa de lesão renal aguda. A taxa de implante de marca-passo varia de 21,5% a 6,3%.^{484,492} A maior incidência de lesão renal é observada nos pacientes submetidos ao CM IV concomitante (32% contra 16%), devido ao maior tempo de CEC.⁵⁰⁴

Até o momento, ainda não há um estudo robusto que verifique os eventos adversos associados ao CM. Fatores como a variabilidade técnica e tecnológica, associados ou não a outro procedimento cirúrgico, idade avançada e a presença de comorbidades, dificultam a análise de complicações diretamente relacionadas ao procedimento de labirinto.

9.3. Procedimentos Híbridos

Os procedimentos híbridos para a ablação da FA se iniciaram em 2009⁵⁰⁵ e consistem em uma abordagem cirúrgica epicárdica inicial (toracoscopia uni/bilateral ou laparoscopia pela região sub-xifoide), com capacidade de englobar a parede posterior do AE, plexos autonômicos, ligamento de Marshall e, finalmente, a exclusão do AAE. A transmuralidade pode ser checada e complementada com mapeamento eletroanatômico e ablação endocárdica, realizados de forma sequencial concomitante ou depois de alguns meses do procedimento inicial.

O estudo randomizado CONVERGE (*Convergence of Epicardial and Endocardial Ablation for the Treatment of Symptomatic Persistent AF*) foi o primeiro a incluir um grande número de pacientes com FA persistente de longa duração (duração média FA = 4,4 meses), envolvendo 153 pacientes randomizados na razão 2:1 (102 tratamentos híbridos e 51 endocárdicos), demonstrando maior efetividade no grupo submetido ao tratamento híbrido (67% contra 50%, $p = 0,03$) em 1 ano de evolução.⁴⁹⁰

Uma metanálise incluindo 16 estudos e 1.242 pacientes (apenas um randomizado) demonstrou que a técnica híbrida permite oferecer resultados com ausência de recorrência da FA em 78%, 75% e 73% após 1, 2 e 3 anos de seguimento ambulatorial, respectivamente.⁵⁰⁶

É importante salientar que a indicação de tais procedimentos deve ser realizada por equipes multidisciplinares ("Heart Team") envolvendo cirurgião cardíaco e eletrofisiologista que comandam a equipe médica e paramédica para os cuidados gerais dos pacientes submetidos a esse tipo de intervenção.⁵⁰⁷

As bases anatômicas que favorecem e fundamentam o procedimento híbrido justificam a necessidade de maior desenvolvimento tecnológico e mais estudos clínicos para verificar a custo-efetividade, a carga de FA, a QV e a melhora da função ventricular dos pacientes submetidos a esses procedimentos, parâmetros frequentemente comprometidos nos pacientes com FA persistente. São necessários também estudos que consigam identificar as variações técnicas, como a concomitância ou não das abordagens epicárdicas e endocárdicas, o isolamento do AAE e as estratégias e energias utilizadas no endocárdio que podem influenciar significativamente na efetividade e principalmente na segurança dos procedimentos.

10. Abordagem Multidisciplinar da Fibrilação Atrial

10.1. Implementação de Programa de Mudança de Qualidade de Vida

Hendriks et al. demonstraram que pacientes tratados em clínicas multidisciplinares dedicadas ao tratamento da FA, lideradas por enfermeiras e supervisionadas por cardiologistas, apresentaram redução de 35% no desfecho combinado de internação hospitalar e mortalidade cardiovascular em comparação com pacientes tratados de forma convencional pelo cardiologista.⁵⁰⁸ O tratamento integrado com uma equipe multiprofissional incluindo profissionais da área de saúde, pacientes e familiares pode melhorar desfechos clínicos e melhorar a adesão ao tratamento.^{509,510}

Younis et al. investigaram o papel dos programas de clínicas de reabilitação especializados em 292 pacientes com FA no período de 2009 a 2015 para o desfecho primário combinado de internação por causa cardiovascular e mortalidade global. Os autores observaram que pacientes com melhor desempenho cardiopulmonar apresentaram significativamente melhor evolução (RR 0,40; $p = 0,001$). Os pacientes que conseguiram melhorar o desempenho cardiopulmonar também apresentaram redução significativa de eventos (RR 0,83; $p = 0,04$) em comparação com aqueles que não melhoraram.⁵¹¹

Como o substrato da FA envolve múltiplas comorbidades e diferentes cenários clínicos, uma abordagem multidisciplinar que envolve médico generalista, cardiologista, arritmologista, endocrinologista, clínicas de sono, clínicas de reabilitação cardíaca e profissionais de enfermagem, educação física e fisioterapia é recomendada para a melhora de desfechos clínicos, redução de recorrência da FA e da progressão para formas persistentes da arritmia.

11. Fibrilação Atrial em Situações Especiais

11.1. Hemorragia Intracraniana

A ocorrência de hemorragia intracraniana (HIC) é uma das situações mais delicadas no manuseio de pacientes com FA. Por ser uma condição de alto potencial letal que normalmente ocorre em pacientes em uso dos anticoagulantes orais ou antiagregantes plaquetários, existe grande resistência em se reiniciar a anticoagulação nesta população, embora também sejam pacientes de alto risco para AVCi.⁵¹² A decisão de se reintroduzir a anticoagulação nesses pacientes deve ser feita por uma equipe multidisciplinar, envolvendo cardiologista, neurologista, neurocirurgião, hematologista, além do próprio paciente, familiares e responsáveis. Após a ocorrência de HIC, tomar a decisão de anticoagular não é simples, uma vez que esses pacientes foram excluídos de todos os estudos de prevenção de AVC em pacientes com FA. Uma análise cuidadosa do caso, avaliando riscos e benefícios, além da realização de exames de imagem cerebral auxiliarão na tomada de decisão da equipe.²²¹

Fatores de risco para recorrência do HIC devem ser avaliados e divididos em dois grupos: os modificáveis e os não modificáveis (Tabela 24). Quando prevalece a presença de fatores de risco passíveis de modificação, sem outros fatores que contraindiquem a anticoagulação, e a relação risco/benefício é considerada favorável, a reintrodução dela pode ser instituída (Figura 19). O momento ideal para o início do uso do anticoagulante não está bem estabelecido, mas deve ser introduzido após a fase aguda, aguardando-se em geral um mínimo de 4 semanas. Embora não haja estudos que tenham comparado ACOD contra varfarina em pacientes com HIC, os ACOD devem ser preferidos devido à redução de aproximadamente 50% na ocorrência de HIC, nos estudos clínicos randomizados.¹⁵³

Nos pacientes com causas irreversíveis de HIC ou com fatores de risco que contraindiquem a anticoagulação devido ao alto risco de recorrência, a utilização de oclusão de AAE torna-se uma opção,⁵¹² apesar de não existirem estudos específicos para essa população. A Figura 20 demonstra os fatores que devem ser considerados para o reinício da anticoagulação após sangramento intracraniano.

11.2. População Muito Idosa

O diagnóstico da fibrilação atrial (FA) em idosos pode ser desafiador. Nessa população a FA pode ser assintomática ou apresentar sintomas atípicos o que pode levar ao retardo no diagnóstico. Além disso, a coexistência de várias comorbidades e seus respectivos tratamentos farmacológicos podem mascarar os sintomas da FA ou tornar o diagnóstico mais complexo. A dificuldade em diferenciar a FA de outras arritmias cardíacas, como a TA, também representa um desafio na assistência à população geriátrica.

As alterações que ocorrem com a idade na estrutura, contratilidade ou mudanças eletrofisiológicas que afetam os átrios podem predispor a FA. A presença de ICFEp comum nessa faixa etária também pode favorecer a anormalidade do ritmo.

Nos pacientes idosos, sintomáticos ou oligossintomáticos, a presença de extrassístoles atriais frequentes e taquicardias atriais é indicadora de maior instabilidade elétrica atrial e marcador de cardiomiopatia atrial, com consequente maior risco de FA. O Copenhagen Holter Study avaliou por meio do Holter de 48 horas 678 indivíduos sem doença cardiovascular conhecida ou FA prévia e mostrou uma forte associação entre extrassístoles atriais ≥ 30 /hora e/ou taquicardias atriais de ≥ 20 batimentos, com AVCi.⁵¹³

A associação entre atividade ectópica supraventricular excessiva e uma carga maior de doença cerebrovascular subclínica também foi avaliada em um estudo transversal que incluiu 462 homens (idade média de 68,1 anos) sem AVC aparente nem FA submetidos a ECG, Holter de 24 horas e ressonância magnética cerebral. A presença de extrassístoles atriais foi independentemente associada a maiores cargas de hiperintensidade de sinal na substância branca, um marcador de doença de pequenos vasos cerebrais, e de estenose aterosclerótica intracraniana, ambos fortes preditores de AVCi.⁵¹⁴

Tabela 24 – Fatores de risco para recorrência de hemorragia intracraniana

Fatores modificáveis	Fatores não modificáveis
HAS descontrolada	Idade avançada
Baixos níveis de LDL e triglicérides	Sexo masculino
Consumo excessivo de álcool	Etnia asiática
Uso de ACOD	Insuficiência renal crônica
Drogas simpatomiméticas*	Angiopatia amiloide cerebral
	Doença cerebral de pequenos vasos

*Cocaína, Heroína, Anfetamina, Efedrina. HAS: hipertensão arterial sistêmica; LDL: lipoproteína de baixa densidade; ACOD: anticoagulantes orais de ação direta.

11.3. Grupos Étnicos Minoritários

Apesar do reconhecimento das diferenças étnicas na doença cardiovascular e AVC, a literatura mundial na epidemiologia clínica da FA em grupos não brancos é escassa. Sarraju et al., pesquisando os trabalhos incluídos nas Diretrizes de FA da Sociedade Americana de Cardiologia, encontraram que menos da metade apresentavam dados étnicos raciais.⁵¹⁵ Já Khan et al. revisaram 134 estudos clínicos randomizados, no qual apenas 12,7% apresentavam tal informação.⁵¹⁶

Na Ásia, a prevalência de FA é em torno de 1%, menor que nos países ocidentais. No entanto, devido ao tamanho dessa população, estima-se que a FA irá acometer cerca de 60-70 milhões de asiáticos até 2050. Na África, a real prevalência de FA não é conhecida. Estudos pequenos revelam prevalência de 0,7% a 5,5%, sendo que alguns consideram que, em torno de 2050, a prevalência de FA na África será a maior do mundo.⁵¹⁷⁻⁵¹⁹

Estudos epidemiológicos têm mostrado que a FA é mais prevalente em pacientes brancos do que em outros grupos raciais e etnias. Em estudo recente com 330 milhões de pacientes portadores de FA que tiveram alta hospitalar na Califórnia, foi observado FA mais em brancos quando comparados com negros (11,3% vs 4,6%, $p < 0,001$). Essa diferença ficou mais significativa em pacientes com idade maior que 75 anos (31,4% brancos contra 18,2% negros, $p < 0,001$).⁵²⁰ Dessa forma, parece que indivíduos negros apresentam prevalência mais baixa de FA quando comparados a brancos, entretanto, apresentam uma maior prevalência de fatores de risco tradicionais, o que foi chamado de o “paradoxo da FA”.^{35, 521-523} Tal paradoxo também é notado nos asiáticos do sul que possuem taxas ajustadas à idade maiores para diabetes, hipertensão e doença coronária.⁵²⁴

Estudos realizados nos últimos 15 anos têm mostrado que descendentes europeus apresentam nove loci genéticos associados a risco de FA.⁵²⁵ Pacientes negros e hispânicos com FA de início precoce têm apresentado maiores chances de apresentar um familiar de primeiro grau com FA do que



Figura 20 – Reintrodução da anticoagulação após sangramento intracraniano. Figura adaptada 2021 EHRA Practical Guide on the use of DOACs(2). DOAC: Anticoagulante de ação direta; a: Sem evidência de estudos clínicos randomizados; b: Estudo de Imagem é mandatório antes de reiniciar o DOAC.

os brancos, sugerindo uma predisposição genética que deve ser explorada.⁵²⁶

Os sintomas também apresentam diferenciação de acordo com a raça. Com base na Associação Europeia de Arritmia, pacientes negros reportam sintomas mais severos e debilitantes (20%) quando comparados a brancos (16,4%) e hispânicos (8,5%). Além disso, pacientes negros apresentam pior QV em 2 anos de seguimento.⁵²⁷

A evolução clínica também apresenta algumas diferenças. Um estudo com mais de 500.000 pacientes acima de 65 anos de idade com FA mostrou que negros e hispânicos apresentavam um maior risco de morte (46% e 11%, respectivamente) e de AVC (66% e 21%) quando comparado aos brancos.⁵²⁸ As incidências de AVCi e hemorrágico são mais altas em pacientes negros não hispânicos e asiáticos numa subanálise do estudo ROCKET AF, que utilizou rivaroxabana.⁵²⁹ No estudo ARISTOTLE, que utilizou apixabana como anticoagulante, alguns pacientes asiáticos apresentaram maior risco para ambas as formas de AVC, isquêmico e hemorrágico.⁵¹⁷

Portanto, as disparidades raciais afetam a evolução dos cuidados de saúde, mesmo após o ajuste dos fatores

socioeconômicos. O desafio é a criação de novos planos de cobertura de saúde e fluxos de trabalho clínico customizados para aumentar o acesso e a qualidade do cuidado para as minorias étnicas e raciais.⁵³⁰

11.4. Insuficiência Renal

A insuficiência renal crônica está presente em mais de 40% dos pacientes com FA e é um dos fatores de aumento de mortalidade.^{531,532} Por outro lado, a FA pode acelerar a progressão da doença renal.⁵³² Em relação ao acompanhamento dos pacientes com a associação de insuficiência renal e FA, o melhor preditor independente de complicações embólicas ou hemorrágicas é o ClCr.⁵³²

A insuficiência renal, por si, é uma condição protrombótica e pró-hemorrágica, e, por essa razão, os principais estudos randomizados de prevenção de embolia cerebral com o uso dos ACOD corrigiam a dose das drogas quando o ClCr estava abaixo de 50%.¹⁴⁹⁻¹⁵² Os estudos dos ACODs, quando compararam pacientes com insuficiência renal leve a moderada com pacientes sem insuficiência renal, apresentaram eficácia e segurança semelhantes.⁵³³⁻⁵³⁶ Desse

modo, a utilização dos ACODs nos pacientes com disfunção renal deve levar em consideração os fatores de risco demonstrados na Tabela 24 desta Diretriz. Em relação aos pacientes com ClCr menor que 15 mL/min ou em terapia dialítica, os estudos observacionais questionam o benefício do uso de anticoagulantes orais.¹⁷ Uma redução de sangramento foi observada com uso dos ACODs quando comparado aos cumarínicos,⁵³⁷ mas uma metanálise demonstrou que não havia benefício na redução de AVCi ou embolia sistêmica com uso dos anticoagulantes orais.⁵³⁸

Um estudo multicêntrico e randomizado (RENAL-AF) que incluiu 154 pacientes com insuficiência renal crônica e tratamento dialítico, foi interrompido prematuramente devido a dificuldades na inclusão de pacientes, e não apresentou poder estatístico para concluir que a apixabana ou varfarina foram diferentes em relação a sangramentos.⁵³⁹ No entanto, o número de sangramentos relevantes foi dez vezes maior do que o de eventos isquêmicos, seja AVCi ou embolia sistêmica. O estudo AXADIA-AFNET 8 randomizou 97 pacientes com FA, insuficiência renal crônica e tratamento a longo prazo com hemodiálise. O objetivo foi demonstrar a não inferioridade da apixabana em relação aos inibidores de vitamina K quanto à sua eficácia e segurança. A conclusão foi que não houve diferença na segurança ou eficácia; no entanto, os pacientes permaneceram em alto risco dos eventos cardiovasculares, com alta mortalidade e sangramento.⁵⁴⁰ Portanto, até o presente momento, não está claro o benefício do uso do anticoagulante oral no grupo de pacientes com FA associada a insuficiência renal crônica em terapia renal substitutiva.

11.5. Fibrilação Atrial na Gestação

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade materna, sendo as arritmias a principal complicação cardíaca observada na gestação.⁵⁴¹ Em gestantes, a incidência de FA é relativamente baixa e está mais relacionada à presença de cardiopatias preexistentes, como as cardiopatias congênitas, as miocardiopatias e principalmente a valvopatia mitral, com alta prevalência no nosso meio, especialmente de etiologia reumática. Em mulheres grávidas sem cardiopatia estrutural, a obesidade e a idade avançada são os principais fatores de risco para a arritmia. A incidência de FA é cerca de cinco vezes maior em mulheres que engravidam após os 35 anos de idade quando comparadas com as de menos de 25 anos.⁵⁴²

A repercussão clínica da FA em mulheres grávidas é influenciada pelas mudanças fisiológicas cardiovasculares no organismo materno, com aumento significativo do volume plasmático e do débito cardíaco a partir do segundo trimestre da gestação e da FC, principalmente no terceiro trimestre, efeito bastante relacionado ao aumento do tônus adrenérgico. O aumento da volemia, associado ao estado hiperadrenérgico, proporciona um maior estresse de parede atrial, causando o aumento de atividade automática e de atividade deflagrada nos miócitos atriais. Devido à alta demanda hemodinâmica, a presença de FA na gestante tende a ser menos tolerada e pode ser fator de descompensação de cardiopatia preexistente. Por mecanismos não claramente compreendidos, a FA está relacionada ao maior risco de complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, eclâmpsia e prematuridade.⁵⁴³

Em gestantes muito sintomáticas, o controle do ritmo pode ser uma estratégia que apresenta melhor resposta clínica. A cardioversão elétrica pode ser feita com segurança de modo semelhante à realizada fora da gestação, com risco mínimo de repercussão elétrica no coração fetal, que deve ser monitorizado adequadamente. O tratamento farmacológico antiarrítmico em pacientes assintomáticas e estáveis clinicamente deve ser evitado no primeiro trimestre da gestação, principalmente no período de organogênese fetal entre a quinta e décima semanas. A partir do segundo trimestre, a propafenona e o sotalol apresentam perfil aceitável de segurança (classe C da FDA – efeitos adversos no feto em estudos animais, sem estudos em humanos, porém os potenciais benefícios do tratamento justificam o seu uso) com objetivo de manter o ritmo sinusal. A amiodarona não deve ser usada pelo maior risco de reações adversas significativas relacionadas ao feto.⁵⁴⁴ A ablação por cateter pode ser realizada em situações de maior gravidade, havendo o cuidado para mínima exposição radiológica no feto, ou utilização de técnicas sem auxílio da fluoroscopia.⁵⁴⁵

Caso a manutenção do ritmo sinusal não seja viável, o controle da FC deve ser instituído preferencialmente com betabloqueadores cardiosseletivos (bisoprolol ou metoprolol) ou bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil ou diltiazem). A digoxina é considerada droga de segunda linha neste contexto e pode ser utilizada no caso de controle insatisfatório dos sintomas, isoladamente ou em associação com os agentes preferenciais descritos, observando-se as interações medicamentosas. Embora os efeitos adversos com os betabloqueadores, como o menor crescimento intrauterino e a hipoglicemia fetal, sejam característicos desta classe de medicamentos, o atenolol está relacionado com maior risco de reações adversas, não sendo recomendado para uso durante a gestação.^{546,547} As recomendações para controle do ritmo e da FC nas pacientes estão apresentadas no Quadro 18.

Apesar de a gravidez proporcionar um estado de hipercoagulabilidade, o papel da anticoagulação na prevenção de TE não está bem estabelecido. O escore de CHA₂DS₂-VA não foi validado em gestantes, embora esse parâmetro seja aceito na identificação de pacientes de maior risco. Na presença de valvopatia mitral significativa, principalmente de etiologia reumática, a anticoagulação deve ser avaliada já no primeiro trimestre, sendo a alternativa mais segura neste período a utilização de heparina de baixo peso molecular. A varfarina pode ser administrada com relativa segurança a partir do segundo trimestre, devendo ser trocada por heparina de baixo peso molecular no período periparto. Não há informações consistentes acerca dos efeitos dos ACODs durante a gestação, podendo inclusive essa classe de drogas estar associada a risco de abortos espontâneos e anormalidades na gravidez.⁵⁴⁸

11.6. Fibrilação Atrial, Sistema Nervoso Parassimpático e Cardioneuroablação

A inervação vagal contribui para a indução e manutenção FA ao influenciar a atividade elétrica dos átrios. A redução do período refratário das paredes atriais, aumenta a dispersão da refratariedade e do transiente de cálcio sustentando a FA. Além

Quadro 18 – Recomendações para controle de ritmo na gestante

Recomendação	Classe	NE
A anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou AVK (exceto no primeiro trimestre e após a 36ª semana de gestação) é recomendada para gestantes com risco tromboembólico alto.	I	C
Os betabloqueadores (exceto atenolol) é recomendado para o controle da FC durante a gestação para reduzir os sintomas e melhorar os desfechos materno e fetal.	I	C
Cardioversão elétrica para restauração do ritmo sinusal na presença de instabilidade hemodinâmica ou sintomas limitantes, observando a obrigatoriedade da monitorização fetal.	I	C
A digoxina é recomendada para o controle da FC durante a gestação para reduzir os sintomas e melhorar os desfechos materno e fetal, nos casos de intolerância ou falta de resposta aos betabloqueadores	IIa	C
Propafenona ou sotalol utilizado para a manutenção do ritmo sinusal a partir do segundo trimestre da gestação, em casos de insucesso no controle da frequência.	IIb	C
Ablação por cateter utilizada em casos selecionados com refratariedade ao tratamento e sintomas limitantes, observando-se mínima ou nenhuma exposição fluoroscópica fetal.	IIb	C
ACOD utilizado para anticoagulação em gestantes	III	B
Amiodarona oral para o controle do ritmo ou controle de FC em qualquer fase da gestação.	III	B

disso, pode influenciar nos disparos das veias pulmonares podendo deflagrar a FA.⁵⁴⁹ A atividade vagal pode influenciar o remodelamento atrial, resultando em alterações estruturais e elétricas que contribuem para FA.⁵⁵⁰ Estes mecanismos demonstram a influência vagal na FA, observada em jovem sem cardiopatia significativa. No entanto, é importante considerar que a FA é uma condição complexa com múltiplos fatores contribuintes e a inervação vagal é apenas um dos vários mecanismos envolvidos.

Sharifov et al.⁵⁵¹ demonstraram que a infusão direta de acetilcolina na artéria do nódulo sinusal induz FA em 100% dos cães. A FA mediada por acetilcolina é facilitada por isoproterenol, que diminuiu a concentração limiar de acetilcolina necessária para a indução de FA além de prolongar os episódios de FA. A infusão isolada de isoproterenol na artéria do nó sinusal também provoca FA. Entretanto, se o efeito vagal é previamente bloqueado com atropina o isoproterenol não induz a FA, mostrando que as catecolaminas, isoladamente, sem o efeito vagal são pouco indutoras de FA.

Na década de 90, utilizando análise espectral, foi verificado que áreas do miocárdio atrial com grande inervação apresentam alterações características no eletrograma que podem ser detectadas por análise espectrais utilizando a transformada rápida de Fourier.^{552,553} Nesses locais, a interpolação de fibras neurais reduz a conexão elétrica laterolateral das células miocárdicas, permitindo a micro-reentrada e a manutenção da FA. Parte da inervação vagal entra nos átrios pelas veias pulmonares em cujo antro encontra-se grande quantidade da inervação parassimpática. A ablação destes locais nas paredes atriais esquerda e direita provoca intensa denervação vagal e estabiliza eletricamente as paredes atriais, tornando os átrios mais resistentes à estimulação atrial progressiva sem reindução de FA.

A cardioneuroablação se baseia no mapeamento e na ablação desses plexos ganglionados. Trata-se de uma técnica

que permite a denervação vagal através de ablação endocárdica por RF nas paredes atriais. Desta forma, a cardioneuroablação pode ser sobreposta à ablação de FA com isolamento das veias pulmonares, podendo ter aplicação nessa população.

Uma metanálise de ablação de FA associada a cardioneuroablação anatômica empírica demonstrou melhor resultado no grupo paroxístico com coração estruturalmente normal tratado com denervação parassimpática concomitante ao isolamento das veias pulmonares, entretanto, não foi evidenciado benefício no grupo com FA persistente.⁵⁵⁴

Recentemente, algumas técnicas de ablação poupam a inervação vagal, como a ablação com campo pulsado (PFA), dessa forma, parte do efeito benéfico dessa técnica poderá ser perdido.⁵⁵⁵ Osório et al, demonstraram que a crioablação reduz, porém preserva considerável efeito vagal.⁵⁵⁶

11.7. Fibrilação Atrial no Atleta

A atividade física diminui o risco de doenças cardiovasculares, promove envelhecimento saudável e participa ativamente do bem-estar físico e emocional. Inclusive reduz a ocorrência de FA e deve ser recomendada nesses pacientes.⁷² Entretanto, foi demonstrado que homens praticantes de esportes de alto desempenho apresentavam aumento no risco dessa anormalidade do ritmo,⁵⁵⁷ sugerindo que a relação entre FA e esporte é uma curva em “U”.⁵⁵⁸ Esportes como corrida e ciclismo estão associados ao maior risco.⁷⁵

Os mecanismos envolvidos no aumento no risco de FA em atletas profissionais são complexos e incluem: dilatação atrial, estimulação adrenérgica, alteração no tônus vagal, inflamação, fibrose e alterações nas propriedades eletrofisiológicas.^{559,560} Vários outros mecanismos ainda estão em investigação.

Os pacientes mais propensos são do sexo masculino, de meia-idade, estatura mais alta e tempo de prática mais prolongado. Não há estudos randomizados que respaldem

a conduta em pacientes atletas; entretanto, esportes com contato corporal direto precisam ser evitados nos pacientes elegíveis a anticoagulação. Devido à bradicardia sinusal frequente nessa população, o tratamento medicamentoso é dificultado, e a ablação por cateter normalmente é preferível.

11.8. Síndromes Arritmicas

11.8.1. Síndrome Arritmica em Jovens sem Aparente Cardiopatia Estrutural

A FA em jovens sem aparente cardiopatia estrutural pode ser considerada uma doença mais rara, com prevalência menor que 1%, uma condição anteriormente chamada de "FA isolada".⁵⁶¹ Atualmente, esse termo tem sido menos utilizado, devido à compreensão em constante evolução da complexidade da doença e de seus mecanismos moleculares subjacentes.

Atualmente, foram observados dois padrões familiares relacionados à FA como uma doença monogênica, com herança mendeliana: (1) FA sem cardiopatia estrutural, relacionada a canalopatias atriais; e (2) FA familiar no contexto de outra cardiomiopatia hereditária, com sinais ainda incipientes da cardiopatia ventricular.⁵⁶² Até o momento, mais de 30 genes foram associados à FA; a maioria deles codifica canais iônicos, proteínas envolvidas no metabolismo do cálcio, bem como genes associados à fibrose, a doença de condução e a inflamação, atualmente mais conhecida como cardiomiopatia atrial. Apesar do aumento da conscientização sobre os aspectos genéticos da FA, o teste genético tem recomendação restrita, e até o momento há poucos genes definitivamente associados.⁵⁶³

Pacientes com canalopatias, como a síndrome de Brugada, têm uma maior prevalência de FA, e, em algumas coortes, a presença de FA foi considerada um fator adicional de risco para morte súbita. Na síndrome do QT curto (SQTC), a FA é um critério diagnóstico e está presente em metade dos pacientes.⁵⁶⁴ Embora seja mais rara, também podemos observar FA em pacientes com síndrome do QT longo (SQTL) e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC).⁵⁶⁵

Recentemente, a FA tem sido observada como uma manifestação inicial de algumas cardiomiopatias hereditárias, mesmo antes da ocorrência de sobrecarga hemodinâmica. Isso sugere que a FA pode ser causada por uma cardiomiopatia específica que afeta primariamente o átrio e que pode ter um caráter progressivo.⁵⁶⁶

Um ponto importante na prática clínica para o reconhecimento da FA de origem genética está na terapêutica antiarritmica. Na síndrome de Brugada, os medicamentos da classe I são contraindicados (www.brugadadrugs.org), o que proíbe o uso de propafenona como tratamento agudo (esquema "pill in the pocket"). Na síndrome do QT longo, muitos medicamentos são contraindicados devido ao aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* (<http://www.crediblemeds.org>). Além disso, a ablação em jovens com canalopatias ou cardiomiopatias atriais pode não ser tão eficaz quanto o esperado nessa faixa etária.

Assim, a FA em jovens, anteriormente considerada uma arritmia de fácil controle e com poucas implicações prognósticas relevantes, passou por uma mudança de paradigma com o aumento da disponibilidade dos testes genéticos e o reconhecimento de padrões familiares. Os diagnósticos genéticos têm impacto em diversos aspectos do manejo clínico, incluindo o rastreamento e aconselhamento familiar, a prescrição de exercícios, a terapia farmacológica e a indicação de cardiodesfibriladores. Dessa forma, é razoável utilizar a avaliação genética da FA na prática clínica em casos selecionados, especialmente em pacientes mais jovens (<60 anos), onde exista a suspeita de FA familiar estabelecida com base na análise do histórico clínico do paciente, história familiar e características do ECG. As análises devem incluir os genes SCN5A, LMNA, KCNQ1, MYL4 e TTN.

11.9. Arritmias atriais em pacientes adultos com Cardiopatia Congênita

As taquicardias atriais reentrantes, incluindo o FLA típico e atípico e a FA, são as taquiarritmias sustentadas mais comuns na população adulta portadora de cardiopatia congênita. Em uma coorte retrospectiva com 482 com cardiopatia congênita, as taquicardias atriais foram encontradas em 61,6%, enquanto a FA esteve presente em 28,8%. A prevalência da FA aumenta com a idade, sendo mais comuns acima dos 50 anos (51,2% vs. 44,2%).⁵⁶⁷

O substrato arritmogênico da arritmia atrial envolve a presença de cicatriz atrial e material protético, sendo que a complexidade da cardiopatia congênita, a incisão atrial e o número de cirurgias cardíacas prévias são fatores de risco para a sua ocorrência. A prevalência das TA também aumenta após a cirurgia de Fontan⁵⁶⁸ e em portadores de tetralogia de Fallot corrigida, com insuficiência tricúspide grave.⁵⁶⁹ Por outro lado, o substrato arritmogênico da FA inclui também mecanismos de remodelamento elétrico e estrutural, além de fatores de risco como idade e hipertensão arterial que estão associados à ocorrência de FA em adultos com cardiopatia congênita.^{567,570} A presença de um defeito do septo interatrial não corrigido ou corrigido tardiamente tem sido associada a uma maior incidência de FA,⁵⁷¹ e o fechamento cirúrgico ou percutâneo está relacionado à redução na prevalência de FA.⁵⁷²

Não obstante ao aumento de sobrevida da população adulta portadora de cardiopatia congênita, as evidências disponíveis para guiar o tratamento das arritmias atriais nessa população são predominantemente derivadas de estudos observacionais ou extrapoladas de grandes ensaios clínicos.

A indicação de anticoagulação deve ser considerada levando em conta a complexidade da cardiopatia congênita. É recomendada a anticoagulação para todos os portadores de TA ou FA e cardiopatia congênita de complexidade moderada a severa, incluindo aqueles com correção cirúrgica intracardíaca, cardiopatia cianogênica, ventrículo direito sistêmico ou pós-cirurgia de Fontan. Nos portadores de TA/FA e cardiopatia congênita de baixa complexidade, a anticoagulação é indicada se houver um ou mais fatores de risco tromboembólico (escore CHADS-VA ≥ 1).^{17,570,573} Entretanto, a validade dos escores CHADS-VA e HAS-BLED nessa população é incerta; portanto, a aplicação e a interpretação desses escores apresenta algumas

limitações. O uso de ACODs na população adulta com cardiopatia congênita parece ser seguro e eficaz na ausência de prótese valvar mecânica ou estenose mitral moderada a grave.⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶

A manutenção do ritmo sinusal é desejável nos pacientes com cardiopatia congênita. Assim, o controle de ritmo é geralmente considerado como a primeira abordagem terapêutica para TA ou FA em portadores de cardiopatia congênita de complexidade moderada a severa.^{574,577} O controle da FC permanece como estratégia potencialmente útil naqueles com cardiopatia congênita simples ou naquelas mais complexas quando há falha das estratégias de controle de ritmo.⁵⁷⁷ Nos casos em que há a presença FA e defeito do septo interatrial, é importante considerar a cirurgia para FA, como a técnica de CM ou a ablação por cateter durante o procedimento de fechamento do defeito do septo interatrial.

É importante destacar que os portadores de cardiopatia congênita com TA ou FA frequentemente apresentam disfunção do nó sinusal, aumentando o risco de pausa sinusal ou bradicardia sinusal após a reversão aguda da arritmia. Portanto, é fundamental ter disponível um marca-passo temporário durante a tentativa de cardioversão.⁵⁷⁰

As drogas antiarrítmicas da classe IC, como a propafenona, devem ser utilizadas com cautela devido ao risco de alentecimento da taquicardia atrial (TA) resultando em condução AV 1:1.⁵⁷⁸ Além disso, é importante ressaltar que a presença de fibrose miocárdica, disfunção ventricular ou hipertrofia é comum em adultos com cardiopatia congênita. Portanto, é recomendado evitar o uso de antiarrítmicos da classe IC em pacientes com disfunção ou hipertrofia do ventrículo sistêmico.

A amiodarona pode ser uma opção para evitar a recorrência de TA ou FA em pacientes cardiopatia congênita que apresentam disfunção ou hipertrofia do ventrículo sistêmico, especialmente quando a ablação por cateter não foi eficaz.^{579,580} Devido ao perfil de efeitos colaterais da amiodarona, é necessário ter cautela com o seu uso em pacientes com cardiopatia congênita cianogênica, baixo peso, doenças hepáticas, pulmonares ou da tireoide, bem como na presença de intervalo QT prolongado. Essas condições podem aumentar o risco de complicações relacionadas à medicação.^{581,582}

A longo prazo, a ablação por cateter é geralmente considerada a primeira opção em pacientes TA e cardiopatia congênita, principalmente quando é tecnicamente viável e o substrato arritmogênico for bem definido. Entretanto, embora o sucesso agudo seja alto, as taxas de recorrência, principalmente nos casos de FLA, são altas nessa população, podendo chegar a 50%.⁵⁸³⁻⁵⁸⁵ Quando se programa uma ablação em um paciente com cardiopatia congênita complexa, especialmente nos casos de pacientes com Fontan ou anomalias complexas, é fundamental o conhecimento da anatomia através dos exames de imagem como tomografia computadorizada e também com os sistemas de mapeamento eletroanatômicos.⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁸ Além disso, em alguns casos, é necessária a punção do tubo para acesso ao átrio venoso, devendo o eletrofisiologista estar habituado com esse acesso.^{589,590} Nos casos de pacientes submetidos

a diferentes cirurgias, o conhecimento da técnica utilizada também é essencial quando se programa ablação nessa população (Quadro 19).

11.10. Peculiaridades da Fibrilação Atrial em Mulheres

Estima-se que 29,4 milhões de mulheres tenham FA ao redor do mundo. Embora a incidência seja maior entre os homens, mulheres mais velhas têm mais FA, visto que a expectativa de vida nas mulheres é maior.^{17,22} Quando comparadas aos homens com FA, as mulheres são mais velhas, têm maior prevalência de hipertensão, doença valvar, ICFeP e baixa prevalência de doença cardíaca isquêmica.⁵⁹¹ As mulheres apresentam preditores de risco peculiares para a FA. Um estudo com 34.221 mulheres (1,8% FA) e seguimento de 12,4 anos observou que a hipertensão, particularmente a sistólica, foi um preditor de risco de FA entre as mulheres de meia-idade que eram inicialmente saudáveis.^{592,593} O estudo LEGACY já havia demonstrado que a perda e a manutenção do peso estavam associadas a significativa redução na carga de FA e manutenção do RS em ambos os sexos.⁶⁶ O IMC esteve linearmente associado ao risco de incidência de FA em um grande grupo de mulheres estudadas, demonstrando que obesidade é outro marcador de risco importante entre as mulheres e que mudanças dinâmicas no peso também são deletérias.⁵⁹⁴ As mulheres que praticam atividade física vigorosa têm 28% de redução de incidência de FA; no entanto, foram poucas as que praticaram atividade física nesse nível em uma grande coorte. Dados prospectivos sugerem que quantidades modestas de atividade física regular estão associadas a um risco reduzido de FA em mulheres de meia-idade que eram inicialmente saudáveis, principalmente se ajustado pelo índice de massa corpórea.⁵⁹⁵ Entre mulheres saudáveis de meia-idade, foi demonstrada uma incidência aumentada de FA naquelas que consumiam duas ou mais doses por dia, sendo o consumo excessivo de álcool um preditor de FA entre as mulheres. Em um estudo prospectivo com 30.034 mulheres, a menopausa não foi significativamente relacionada à incidência de FA, enquanto o uso de monoterapia com estrogênio foi associado a aumento do seu risco, sugerindo uma ligação fisiopatológica entre a exposição ao estrogênio e a arritmia em mulheres. Em comparação as nulíparas, um número aumentado de gestações foi associado a um aumento linear no risco de FA em uma grande coorte de mulheres inicialmente saudáveis. A exposição repetitiva a mudanças hormonais, metabólicas e fisiológicas durante a gravidez pode predispor à FA mais tarde na vida.⁵⁹⁶ Um estudo com seguimento médio de 20,6 anos demonstrou que as mulheres que tiveram FA e desenvolveram IC tiveram um aumento da mortalidade por todas as causas, da mortalidade cardiovascular e do infarto do miocárdio. Em análise multivariada desta população, as mudanças nos fatores de risco hipertensão sistólica (PAS < 120 mmHg), obesidade (IMC < 30 kg/m²), tabagismo e diabetes melito foram associadas a redução progressiva no risco de IC nessas mulheres quanto maior o número de fatores controlados.⁵⁹⁷

Estudos histológicos mostram que as mulheres com FA de longa data têm uma fibrose aumentada quando comparada a mulheres sem FA, o que nem sempre é visto nos homens. Essa diferença entre os sexos se deve a diferentes expressões nos genes

Quadro 19 – Recomendações para o manejo de taquicardia atrial (TA) reentrante e fibrilação atrial (FA) em adultos com cardiopatia congênita

Recomendações	Classe de recomendação	Nível de evidência
A ablação por cateter deve ser realizada em pacientes com TA reentrante sintomática e recorrente nos pacientes com cardiopatia congênita de baixa complexidade, sendo preferível ao uso de drogas antiarrítmicas para controle de ritmo no longo prazo	I	C
A ablação por cateter pode ser considerada em pacientes com TA reentrante sintomática e recorrente nos pacientes com cardiopatia congênita de moderada a alta complexidade, desde que realizada em centros especializados	Ila	C
A ablação por cateter de FA ou cirurgia para FA (procedimento de Cox-Maze) devem ser consideradas em pacientes com doença do septo interatrial submetidos à correção percutânea ou cirúrgica, respectivamente	Ila	C
A anticoagulação oral deve ser considerada para todos os adultos com FA ou TA e cardiopatia congênita, na presença de cirurgia corretiva intracardiaca prévia, cianose, procedimento de Fontan prévio ou ventrículo direito sistêmico, independentemente do escore CHADS-VA. Em adultos com FA ou TA e outras cardiopatias congênitas, anticoagulação oral deve ser considerada se CHADS-VA ≥ 2 .	I	C

e proteínas que causam o remodelamento fibrótico.⁵⁹⁸ Um estudo de ressonância magnética com quantificação de fibrose pelo realce tardio confirmou que mulheres idosas têm mais fibrose que os homens na mesma faixa etária. Essas diferenças entre os sexos são ainda mais pronunciadas na presença de AVC, sugerindo o papel do sexo feminino em uma remodelação fibrótica atrial mais acentuada e subsequente AVC.⁵⁹⁹

Muitos estudos examinaram a associação entre a diferença de sexos e o risco de AVC na FA demonstrando que as mulheres têm 20 a 30% de excesso de risco contra os homens, mesmo depois de ajustado para fatores de risco para AVC, anticoagulação e idade. Entretanto, recentemente foi proposta, pela Sociedade Europeia, a retirada do sexo feminino no escore de CHADS-VA, pois os critérios de recomendação de anticoagulação não eram diferentes, sendo essa modificação também implementada nesta Diretriz.

Os estudos com ACODs contaram com 35 a 40% de mulheres. Uma metanálise que avaliou as diferenças de sexo no risco residual de AVC e sangramento maior em pacientes com FA não valvular tratados com ACODs demonstrou que mulheres têm mais risco de AVC e embolia sistêmica quando tratadas com varfarina e menor risco de sangramento maior com os ACODs quando comparadas com os homens. Não houve diferença significativa no risco de AVC e embolia sistêmica quando tratadas com ACODs e no risco de sangramento maior com uso da varfarina quando comparadas com os homens. Tais resultados sugerem um aumento no benefício clínico do ACOD comparado com a varfarina no tratamento de mulheres com FA.⁶⁰⁰ Além disso, as mulheres demonstraram redução de mortalidade por todas as causas e redução significativa no risco de hemorragia intracraniana com uso dos ACODs quando comparado com varfarina.⁶⁰¹

As mulheres com FA têm mais sintomas e pior QV quando comparadas com os homens.¹²⁰ Dados da subanálise de QV do estudo ORBIT com 4.293 pacientes (42% mulheres) demonstraram que as mulheres com FA eram mais velhas

e tinham uma mediana maior no escore de CHA₂DS₂-VA e apenas 32,1% eram assintomáticas comparadas com 42,5% dos homens. Elas apresentaram piores escores de QV, incluindo maiores limitações nas suas atividades diárias e maior preocupação com o tratamento, muito embora a maioria delas estivesse em RS no momento da avaliação.⁶⁰²

A despeito de serem mais sintomáticas, as mulheres recebem menos controle de ritmo que os homens. As mulheres são menos submetidas a ablação e a cardioversão elétrica, enquanto são mais submetidas a ablação da junção AV e implante de marca-passo quando comparadas aos homens.⁶⁰³ Adicionalmente, são menos selecionadas para uso de DAA classe III, e, devido a características eletrofisiológicas próprias do sexo feminino que possui maior intervalo QTc de base, as mulheres toleram menos essas drogas que prolongam o intervalo QTc.⁶⁰⁴

A ablação por cateter da FA melhora sintomas relacionados à FA, tem efeitos positivos na redução da mortalidade por IC, reduz hospitalização e AVC, além de melhorar a função cognitiva em pacientes com FA. Em geral, mulheres têm menos indicação para ablação da FA e, quando esta acontece, é mais tardia,⁶⁰⁵ as mesmas apresentam achados clínicos pré-ablação mais complexos, há uma maior recorrência,⁶⁰⁶ maior prevalência de focos extraveias pulmonares⁶⁰⁷ e maiores taxas de complicações relacionadas ao procedimento.^{608,609} Em relação à mortalidade, o estudo de Framingham já havia demonstrado que a mortalidade com FA é maior em ambos, homens e mulheres, e não há diferença entre eles na presença da FA.⁶¹⁰

Sendo assim, esta Diretriz recomenda que, independentemente do sexo, incluindo a diversidade de gênero, o tratamento deve ser direcionado para a redução no risco de fenômenos tromboembólicos, controle do ritmo e melhoria da QV. Estudos que melhor avaliem as diferenças sexuais na apresentação e tratamento da FA são necessários na literatura.

11.11. Fibrilação Atrial no Portador de Dispositivo Cardíaco Eletrônico Implantável

11.11.1. Detecção

Os DCEI disponibilizam o armazenamento de dados através dos eletrogramas registrados pelos eletrodos e possuem algoritmos capazes de interpretação automática que permitem o diagnóstico de taquiarritmias. A detecção de FA no registro do DCEI pode estar ou não relacionada a sintomas, ao registro em ECG de 12 derivações ou a eventos embólicos prévios. No entanto, a detecção dessas taquiarritmias requer a avaliação criteriosa por parte do médico especializado para que se discriminem eventos falsos que podem ser registrados por *oversensing* no canal atrial. Uma vez confirmados os episódios registrados, pode-se quantificar a carga de FA e a duração dos episódios verdadeiros, que guardam relação com o risco global do paciente.¹³⁰ Os estudos que avaliaram a relação entre a densidade de arritmias atriais detectadas no DCEI e eventos tromboembólicos apontam para maior risco em pacientes que apresentem eventos com duração superior a 5 minutos. A carga total registrada de maneira contínua guarda relação proporcional ao risco de eventos embólicos: quanto maior a duração registrada dos episódios de FA, maior o risco relativo.⁶¹¹

11.11.2. Ajustes de Programação

A estimulação cardíaca artificial pode ser necessária em vários cenários no contexto dos pacientes com FA. Portadores de bradiarritmias com indicação de marca-passo podem evoluir com FA ao longo do seguimento, assim como as bradiarritmias podem estar presentes no paciente com FA, seja por disfunção do nó sinusal, do nó AV (FA de baixa resposta ventricular) ou por efeito cronotrópico negativo de eventuais tratamentos farmacológicos antiarrítmicos. Entretanto, a estimulação atrial não parece ter efeito, nem no aumento⁶¹² ou na redução da incidência de FA.⁶¹³

Nos pacientes portadores de marca-passo dupla câmara, os modos deflagrados (DDD ou VDD) são inadequados durante episódios de FA por possibilitarem frequências elevadas para os ventrículos. Diante de episódios sustentados de FA, em pacientes com necessidade de suporte de frequência por bloqueio AV, deve se manter o suporte em modo inibitório, o que limita à frequência mínima de estimulação, sem acompanhar a frequência atrial elevada (VVI, DDI). O suporte otimizado em pacientes com episódios paroxísticos inclui a programação de mudança automática de modo (*Mode Switching*) que modifica para o modo DDI(R) assim que o algoritmo detecta frequência atrial persistentemente elevada. O algoritmo permite o retorno ao modo DDD após reversão da arritmia detectada pela monitorização da frequência atrial.²⁹⁴

A detecção inadequada de FA pode ser ocasionada por eventuais problemas de sensibilidade, de condução retrógrada ventrículo-atrial e de ajuste de período refratário atrial após a detecção do QRS. Além disso, a estimulação inadequada em período refratário atrial pode propiciar a deflagração de arritmias atriais por estimulação inadequada em período refratário atrial.⁶¹⁴

Deve ser dada atenção aos portadores de distúrbio de condução interatrial, especialmente naqueles com IC e terapia de ressincronização. Geralmente, o intervalo AV sugerido para esses pacientes são curtos para promoção da estimulação biventricular sem possibilidade de fusão e, com isso, os portadores de atraso de condução pelo feixe interatrial de Bachmann atrasam a ativação do AE e com isso dissincronia AV à esquerda, aumentando, assim, a sobrecarga pressórica atrial e as chances de desenvolver FA. Nos portadores de terapia de ressincronização cardíaca com distúrbios de condução interatrial, a programação do intervalo AV otimizada pelo ecocardiograma poderá ser necessária.

11.11.3. Cardioversão e Ablação

O portador de DCEI pode ser candidato a procedimento de cardioversão elétrica. A segurança do procedimento e a necessidade de ajuste e avaliação após a cardioversão são questões importantes nesse cenário. A disponibilidade de desfibriladores bifásicos impacta a eficácia da desfibrilação com menores energias e possivelmente com mais segurança para o portador de DCEI. Existem diversas séries de casos demonstrando a segurança do procedimento de desfibrilação no portador de DCEI. As preocupações incluem desgaste da bateria, indução de choque inapropriado no caso dos desfibriladores, inibição anormal, dano ou deslocamento dos eletrodos.⁶¹⁵ Em uma análise retrospectiva baseada em extenso banco de dados nacional dinamarquês, Elgaard et al. avaliaram 2.582 portadores de DCEI submetidos a cardioversão elétrica e compararam com uma amostra pareada de mais de 12 mil pacientes. Nessa análise, foi encontrado um número maior de intervenções ao final de 1 ano para troca de gerador (HR 1,73) e revisão de eletrodo (HR 2,85). Apesar de ser uma análise retrospectiva e o tempo de latência para os eventos após a cardioversão ser longo, os autores alertam para a necessidade de atenção ao portador de marca-passo ou desfibrilador submetido a cardioversão elétrica.⁶¹⁶

Nos portadores de DCEI que serão submetidos a ablação por cateter, é sugerido que seja realizada uma avaliação eletrônica antes e após o procedimento. Primeiro, na telemetria inicial, pode-se desligar os registros para não gravar desnecessariamente ruídos provenientes do procedimento e registrar os limiares de detecção e de captura para que o procedimento não possa ser imputado como causa de aumentos de limiares que possam estar presentes previamente. A avaliação do ritmo intrínseco de escape e risco de assistolias em casos de pacientes dependentes de estimulação cardíaca, a utilização de modo de estimulação assíncronos para o ventrículo permitem segurança para a aplicação de RF evitando inibições desnecessárias durante o procedimento. No entanto, a estimulação assíncrona no átrio deverá ser evitada pois pode ser prejudicial na construção dos mapas de ativação, além de poder inibir possíveis extrassístoles atriais. Nos casos dos portadores de CDI, as terapias para arritmia ventricular deverão ser desabilitadas, pois a fonte de energia poderá levar a detecção imprópria e o choque inapropriado. Ao término do procedimento, a nova telemetria trará à tona possíveis modificações estruturais e novos limiares de sensibilidade e captura das câmaras abordadas com a possibilidade de

apagar possíveis eletrogramas gravados a partir do início do procedimento. A possibilidade de monitorização do ritmo cardíaco será fundamental para acompanhamento do resultado pós-procedimento, acompanhamento que poderá ser realizado através de monitoramento remoto que a maioria dos dispositivos realizam.

11.12. Fibrilação Atrial no Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca e Não Cardíaca

A FA no pós-operatório é uma ocorrência específica, caracterizada por ocorrer no período pós-cirúrgico em pacientes sem o diagnóstico prévio da arritmia.⁶¹⁷⁻⁶¹⁹ Embora os mecanismos da FA no pós-operatório não sejam completamente conhecidos, acredita-se que a presença de gatilhos, por exemplo, das veias pulmonares, e substratos anatômicos e/ou eletrofisiológicos sejam responsáveis pelo início e manutenção da FA. Além disso, durante o período pós-operatório, existe um ambiente favorável para o desenvolvimento da arritmia, resultante do tônus simpático aumentado, presença de fatores inflamatórios, estresse oxidativo e distúrbios hidroeletrólitos, em especial, hipomagnesemia.⁶²⁰

A despeito dos avanços tecnológicos atuais, a incidência de FA no pós-operatório permanece estável, tem impacto no prognóstico e no tempo de internação e gera custos adicionais. Os pacientes apresentam maior risco de AVC, infarto do miocárdio, internação por IC congestiva e mortalidade, tanto no período pós-operatório quanto no seguimento de 12 meses após a cirurgia.⁶²¹⁻⁶²³ Aproximadamente 90% dos casos ocorrem em até 6 dias após a cirurgia, podendo ocorrer entre 5-10% em cirurgias não cardíacas e chegar a 55% em cirurgias cardíacas, dependendo do tipo de cirurgia e da definição de FA, pois alguns autores consideram como FA qualquer ocorrência com duração maior que 30 segundos, enquanto outros consideram apenas episódios sintomáticos e maiores que 10 minutos (Quadro 20).

11.12.1. Fatores Preditores

Os preditores de FA no pós-operatório podem ser avaliados de acordo com dados clínicos (cardíacos e não cardíacos) e cirúrgicos (tipos de cirurgia).

11.12.2. Comorbidades e Dados Epidemiológicos

A história clínica prévia é fundamental na avaliação de risco de FA no pós-operatório. A IC é um dos preditores mais importantes de FA no pós-operatório. Yamashita et al. relataram que a IC pode aumentar em até 56% a ocorrência de FA no pós-operatório de cirurgia cardíaca.⁶²⁴ Outros fatores importantes que resultam em aumento do risco de FA em ordem decrescente incluem DPOC (36%), hipertensão arterial (29%), história de infarto do miocárdio (18%) e diabetes (6%). Idade avançada, sexo masculino, obesidade e aumento de AE também são fatores correlacionados à FA no pós-operatório.

11.12.2.1. Preditores Cirúrgicos

Entre os fatores cirúrgicos importantes na FA no pós-operatório, destacam-se: tipo de cirurgia (cardíaca, não cardíaca torácica e não cardíaca não torácica), tempo de cirurgia, necessidade de reposição volêmica e agressividade cirúrgica.

A incidência na cirurgia cardíaca também depende do tipo de cirurgia, podendo chegar a 20% após revascularização sem extracorpórea ou acima de 50% após troca valvar ou combinação de ambas.^{625,626} Os procedimentos cardiológicos por cateter, como a TAVI e o tratamento percutâneo da insuficiência mitral, como o MitraClip, que têm se tornado progressivamente rotineiros na prática clínica, também estão associados à ocorrência de FA no pós-operatório. Sua ocorrência é maior nos procedimentos valvares mitral e tricúspide quando comparado à valva aórtica.

Vários escores para identificar pacientes com maior risco de FA no pós-operatório de cirurgia cardíaca foram testados isoladamente ou em combinação.⁶²⁷⁻⁶²⁹

As cirurgias não cardíacas possuem menor risco de FA, ocorrendo entre 0,5% em cirurgias mais simples, como uma cesárea, até 30% em cirurgias mais complexas e invasivas, como cirurgia de colo retal.⁶³⁰ As cirurgias torácicas se encontram em um risco intermediário entre as não cardíacas e cardíacas, incidência de 10-20%, podendo ser maior em cirurgias mais extensas, como pneumectomia, transplante de pulmão e esofagectomia.

Quadro 20 – Recomendações para pacientes com dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI)

Recomendações	Classe	Nível de evidência
Programação em AAI(R) é recomendada em pacientes com FA paroxística e doença do nó sinusal com condução AV preservada que cursam com resposta ventricular adequada durante os episódios de FA paroxística	I	C
Programação de mudança automática de MODO (Mode switching) é recomendada em pacientes com FA paroxística quando programado em modo DDD/VDD	I	C
O uso de algoritmos que promova a busca intrínseca da condução AV é recomendado em pacientes com FA paroxística com estimulação em modo DDD e condução AV preservada	IIa	B
Programação em modo VVI(R) deve ser evitada em pacientes com bradicardia sinusal ou FA paroxística com resposta ventricular adequada	III	C

11.12.3. Prevenção Pré-operatória

A prevenção da FA em pacientes que serão submetidos a cirurgia é parte fundamental do tratamento. Várias drogas, cardiológicas e não cardiológicas, foram testadas.

Os betabloqueadores são recomendados para redução da incidência de FA, porém, os dados disponíveis atuais mostram que em até 25% dos pacientes eles são suspensos, principalmente por efeitos colaterais, notadamente bradicardia e hipotensão, e devem ser utilizados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com cautela.⁶³¹ É importante notar que a redução na incidência de FA no pós-operatório com betabloqueadores profiláticos não se traduziu em redução de AVC, morte e tempo de internação em uma metanálise com 33 estudos randomizados.⁶³² É importante mencionar que nesse estudo o melhor betabloqueador foi o carvedilol.

Por outro lado, em cirurgias não cardíacas, os betabloqueadores causam mais riscos do que benefícios e não devem ser utilizados profilaticamente. Em um estudo multicêntrico com mais 8 mil pacientes, pacientes randomizados para metoprolol, eles tiveram maior mortalidade (33%) e duas vezes mais AVC que o grupo placebo.⁶³³ Em uma metanálise de estudos randomizados com 14 mil pacientes, o uso de betabloqueadores reduziu a incidência de infarto e FA no pós-operatório, mas sem redução da mortalidade e AVC.⁶³⁴ Dessa forma, o seu uso não é recomendado como tratamento profilático para cirurgias não cardíacas (Quadro 21).

Existem evidências de benefício do uso de amiodarona profilática na redução de FA no pós-operatório e tempo de internação em cirurgias cardíacas, entretanto, tais benefícios não se traduzem em redução de mortalidade e AVC.⁶³⁵⁻⁶³⁷ Seu uso é recomendado para cirurgias cardíacas e parece ter maior benefício na dose acumulada maior que 3.000 mg.⁶³⁵

A colchicina foi comparada em estudos randomizados e apresentou resultados controversos. O estudo END-AF (*Effect of Low Dose Colchicine on the Incidence of POAF*), que foi terminado prematuramente e com baixo poder de detecção, avaliando baixas doses de colchicina em cirurgia cardíaca, mostrou resultado negativo na redução da incidência de FA no pós-operatório de cirurgia cardíaca.⁶³⁸ Por outro lado, no estudo COPPS (*Colchicine for the Prevention of the Post-Pericardiotomy Syndrome*), 1 mês de colchicina reduziu a incidência de FA (12% contra 22%, $p = 0,021$) e tempo de internação em cirurgia cardíaca.⁶³⁹ Atualmente, a colchicina está sendo investigada no estudo multicêntrico COP-AF trial, e os pacientes submetidos à cirurgia torácica não cardíaca estão sendo randomizados. Seus resultados poderão fornecer informações mais precisas quanto ao seu benefício.⁶⁴⁰

11.12.4. Tratamento da Fibrilação Atrial no Pós-operatório

Assim como em pacientes com FA não relacionada ao pós-operatório, pode se optar pelo controle da FC e anticoagulação ou pela reversão da arritmia, por cardioversão elétrica ou química. Em casos de instabilidade hemodinâmica, está recomendada a cardioversão elétrica imediata.⁶⁴⁰

Embora existam evidências de pior prognóstico a curto e longo prazo em pacientes que apresentam FA no pós-

operatório, além de uma maior taxa de ocorrência de FA durante o seguimento clínico, os estudos que compararam controle do ritmo e o controle de frequência mostraram resultados semelhantes para ambos os tratamentos. Entretanto, mais de 95% dos pacientes recebem alta hospitalar em ritmo sinusal, o que mostra uma natureza transitória da FA, quando sua primeira ocorrência é detectada no pós-operatório. As opções para o controle de FC ou para a reversão da FA no pós-operatório seguem as mesmas recomendações indicadas para FA não relacionada ao período pós-operatório e são discutidos em outra seção desta Diretriz (Quadro 21).

12. Fibrilação Atrial e Alterações Cognitivas

Diversos estudos observacionais apontam a FA como um fator de risco isolado para o desenvolvimento de declínio cognitivo e demência.⁶⁴¹⁻⁶⁴⁵ Esse acometimento neurocognitivo ocorre mesmo na ausência de um AVC clínico ou infartos cerebrais silenciosos detectados por neuroimagem.⁶⁴⁶

Outros mecanismos conhecidos são os microinfartos (causados por microembolia) e os microsangramentos, os quais não são vistos por técnica de imagem convencional. Além disso, a hipoperfusão cerebral por perda da contração atrial e por variabilidade da contração ventricular está relacionada ao desenvolvimento de demência, assim como o estado pró-inflamatório dos pacientes com FA e o uso de betabloqueadores.⁶⁴⁶

Além da demência vascular, a FA está relacionada com um maior risco do desenvolvimento de outros tipos de demência como a demência de Alzheimer⁶⁴⁷ e a demência senil.^{644,647} Uma metanálise demonstrou que a FA também está associada ao surgimento de demência de início precoce, antes dos 70 anos de idade.⁶⁴⁷ O início mais precoce da FA foi associado a um maior risco de demência, demência de Alzheimer e vascular.⁶⁴⁸

Alguns estudos sugerem que a anticoagulação é capaz de reduzir a incidência de demência na população com FA.⁶⁴⁹ Os ACODs parecem ser superiores à varfarina na prevenção da ocorrência de déficit cognitivo,^{113,650} fato possivelmente

Quadro 21 – Prevenção e tratamento de fibrilação atrial (FA) no perioperatório de cirurgia cardíaca e não cardíaca

Recomendação	Classe	NE
O uso de amiodarona no perioperatório é recomendado quando é necessária a prevenção de FA pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.	I	A
Os betabloqueadores não devem ser utilizados de forma rotineira para a prevenção de FA em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca.	III	C

explicado pelas questões posológicas e segurança. O efeito protetor da varfarina está intimamente relacionado ao tempo na faixa terapêutica (TTR), enquanto TTRs abaixo de 75% ou RNI supratrapêutica estão associados a um maior risco de demência.⁶⁵¹

Com relação às estratégias de controle de ritmo, os dados são conflitantes. A ablação por cateter parece promissora em relação à redução importante do declínio cognitivo e desenvolvimento de demência.⁶⁵²⁻⁶⁵⁴ A cardioversão elétrica se mostrou capaz de promover uma melhora do fluxo cerebral,⁶⁵⁵ no entanto, mais estudos randomizados são necessários para entender o real papel do controle de ritmo na prevenção de demência e declínio cognitivo. A Figura 21 demonstra a associação entre a FA e alterações cognitivas.

13. Importância de Ações Educacionais no Manejo do Paciente com Fibrilação Atrial

A visão holística e multidisciplinar no tratamento do paciente com FA é fundamental para que melhores desfechos clínicos possam ser atingidos. Nesse sentido, a educação dos pacientes, seus familiares, médicos e profissionais de saúde torna-se determinante para o sucesso do tratamento.

O estudo randomizado e internacional IMPACT-AF¹⁶⁰ com 2.281 pacientes demonstrou que intervenções educacionais multifacetadas e multiníveis levam a um aumento de mais de três vezes o uso adequado de ACOD em pacientes com FA e risco de aumento para AVC e embolia sistêmica. Além disso, esse estudo de maneira única demonstrou que tais intervenções se associaram em uma redução de 52% nas taxas de fenômenos tromboembólicos, independentemente do anticoagulante utilizado. Além de diminuir os eventos isquêmicos, a intervenção educacional não elevou as taxas de sangramento a despeito do aumento significativo na proporção de pacientes anticoagulados. Desse modo, fica claro que intervenções passivas e ativas para educação continuada de todos os envolvidos são necessárias para que as barreiras à anticoagulação possam ser superadas e a inércia terapêutica combatida, culminando com o tratamento de excelência nesses pacientes.

14. Análise de Custo-benefício e Uso Adequado de Recursos em Fibrilação Atrial

O financiamento da saúde é um tópico desafiador em todas as áreas da medicina. No cenário da FA, arritmia cardíaca mais comum e que tem efeitos devastadores em milhões de pessoas em todo o mundo, há necessidade de análise cuidadosa de custo-benefício e de uso eficiente dos recursos disponíveis. As análises devem abranger as diversas etapas do manejo da FA: 1) a triagem e o diagnóstico preciso, campo que conta com ampla e contínua evolução tecnológica (principalmente com os DCEI, métodos diagnósticos vestíveis etc.); 2) a prevenção de eventos tromboembólicos, que inclui a discussão da incorporação dos ACODs e das próteses de oclusão de apêndice; 3) as estratégias de controle de ritmo ou controle de FC com todas as suas possibilidades terapêuticas

(DAA, ablação em suas diversas formas e implante de DCEI); 4) as estratégias de controle de fatores de risco, tarefa que envolve ações de educação em saúde. Infelizmente, diversas etapas não possuem estudos de custo efetividade disponíveis no cenário mundial e nacional.

No que diz respeito à triagem da FA, o estudo STROKESTOP (*Systematic ECG Screening for Atrial Fibrillation Among 75 Year Old Subjects in the Region of Stockholm and Halland, Sweden*) randomizou 27.975 pacientes com seguimento médio de 6,9 anos. O objetivo do estudo foi estimar o custo e a efetividade de investigação de FA populacional usando desfechos clínicos. O estudo demonstrou uma efetividade alta e economia com probabilidade de 92,7%, denotando que uma estratégia populacional ampla de investigação de FA em idosos é custo efetiva e esforços devem ser implemenados para maior abrangência diagnóstica.⁶⁵⁶ Ressalta-se que esse estudo utilizou dispositivo com dois registros diários de ECG por 14 dias. Hoje já existem diversas tecnologias vestíveis ou implantáveis que necessitam de avaliação específica de custos tanto em relação ao benefício da triagem quanto em sua efetividade.^{13,20}

A capacidade de prever eventos tromboembólicos foi testada recentemente através da medicina de precisão, que combina variáveis clínicas (idade, AVC prévio e sangramento) com biomarcadores (troponina ultrasensível, NT-proBNP, DGF-15 e hemoglobina) versus o tratamento habitual numa perspectiva de 20 anos de utilização do sistema de saúde canadense. Houve decréscimo de custo geral de 7% e aumento nos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) de 12%. Os autores concluíram que a medicina de precisão é uma estratégia promissora e projetada para a redução de custos.⁶⁵⁷

A anticoagulação baseada no escore de risco CHA₂DS₂-VA é a conduta preventiva eficaz para evitar eventos tromboembólicos da FA. Diversos estudos em diferentes países compararam os antagonistas de vitamina K com os ACODs, sendo os ACODs na sua grande maioria custo-efetivos. No entanto, não há análise para o nosso país, e o cenário atual de quebra de patente com consequente redução de custo da medicação tem tornado mais acessível a aquisição da medicação pela população. Estudos de custo-efetividade são importantes para garantir no futuro o acesso universal pelo Sistema Único de Saúde brasileiro.

No arsenal do tratamento da FA relacionado ao controle de ritmo ou da frequência, há diversas possibilidades, o que dificulta a realização de estudos de custo-efetividade específicos. A ablação é mais eficaz no controle do ritmo do que as medicações antiarrítmicas, sendo uma estratégia que pode ser utilizada como primeira linha de tratamento. Um estudo coreano, baseado em avaliação econômica de mundo real, concluiu que a estratégia de controle de ritmo com ablação para pacientes com FA abaixo de 75 anos de idade foi considerada uma terapêutica custo-efetiva, com um incremento de custo-efetividade de \$7,913/QALY.⁶⁵⁸ O estudo CABANA demonstrou que a ablação de FA é mais efetiva em melhorar sintomas, e sua análise de custo-efetividade demonstrou um incremento de aproximadamente 58.000\$ por QALY ganho no grupo da ablação comparado ao grupo de DAA, o que seria economicamente atrativo nos Estados

Unidos.⁶⁵⁹ Uma subanálise de custo-efetividade do estudo alemão EAST-AFNET 4 demonstrou que o controle precoce de ritmo é benéfico para a saúde a um custo adicional razoável.⁶⁶⁰ No entanto, somente 25% dos pacientes foram submetidos a ablação, e os autores ressaltam que são necessários estudos com uma perspectiva de custo mais ampla, avaliando os diferentes subgrupos clínicos, os tipos de tratamento e as diferentes regiões, para elucidar a questão. Portanto, no cenário brasileiro, em que a ablação da FA é utilizada

preferencialmente na saúde suplementar, análises de custo-efetividade são importantes e devem ser encorajadas.

Um estudo brasileiro de custo-efetividade da ablação de FA no sistema de saúde privado com 83 pacientes demonstrou que, em um seguimento de $10,7 \pm 5,4$ meses, a taxa livre de recorrência foi de 83,6%, refletindo em uma redução do custo mensal mediano de 63,5% ($p < 0,001$), caindo de R\$ 286,00 para R\$ 104,00 (Q1: R\$ 57,00; Q3: 232,00). Essa redução foi por diminuição de atendimentos de emergência e ambulatoriais.⁶⁶¹

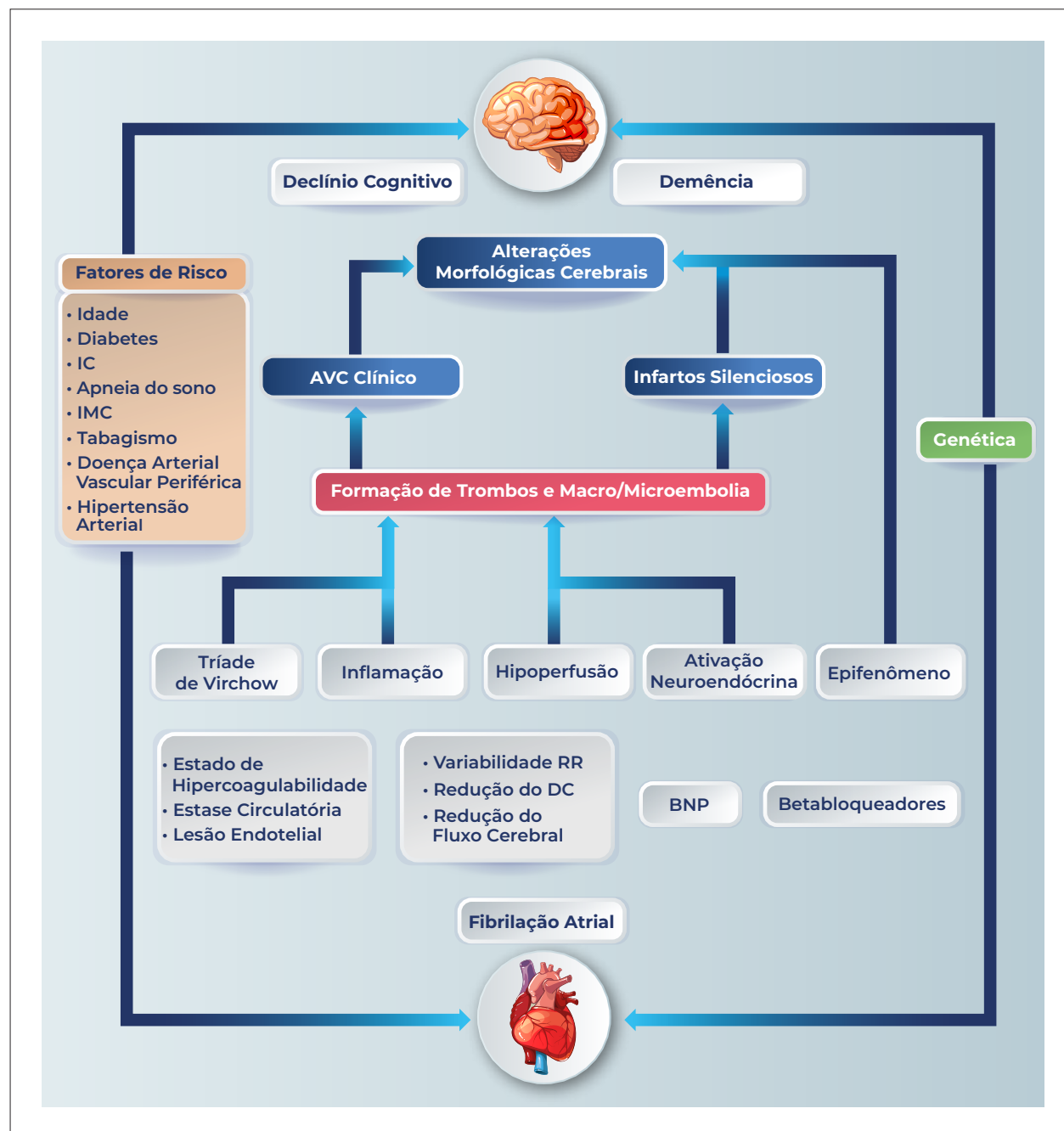


Figura 21 – Associação entre fibrilação atrial e alterações cognitivas. Adaptado de Diener et al.⁶⁴⁶ IC: insuficiência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; AVC: acidente vascular cerebral.

Referências

1. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the Number of Individuals with Atrial Fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehd280.
2. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial Fibrillation and the Risk for Myocardial Infarction, All-cause Mortality and Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(14):1555-66. doi: 10.1177/2047487317715769.
3. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2006;119(5):448.e1-19. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.057.
4. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause Mortality in 272,186 Patients Hospitalized with Incident Atrial Fibrillation 1995-2008: A Swedish Nationwide Long-term Case-control Study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs469.
5. 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*. 2015;386(9989):154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
6. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):93-621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
7. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.
8. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, et al. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of Atrial Fibrillation in the Italian Elderly Population and Projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019;21(10):1468-75. doi: 10.1093/europace/euz141.
9. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373. doi: 10.36660/abc.20211012.
10. Santos IS, Lotufo PA, Brant L, Pinto MM Filho, Pereira ADC, Barreto SM, et al. Atrial Fibrillation Diagnosis Using ECG Records and Self-report in the Community: Cross-sectional Analysis from ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):426-34. doi: 10.36660/abc.20190873.
11. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, Bittencourt LA, Poyares D, Castro LD, et al. Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Populational Study. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(5):368-74. doi: 10.5935/abc.20140142.
12. Kawabata-Yoshihara LA, Benseñor IM, Kawabata VS, Menezes PR, Scazuca M, Lotufo PA. Prevalence of Electrocardiographic Findings in Elderly Individuals: The Sao Paulo Aging & Health Study. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):602-7. doi: 10.1590/s0066-782x2009001200015.
13. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1909-17. doi: 10.1056/NEJMoa1901183.
14. Wasserlauf J, Vogel K, Whisler C, Benjamin E, Helm R, Steinhaus DA, et al. Accuracy of the Apple Watch for Detection of AF: A Multicenter Experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(5):1103-7. doi: 10.1111/jce.15892.
15. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2381-8. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.003.
16. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship with Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(7):e006274. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006274.
17. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
18. Bonini N, Vitolo M, Imberti JF, Proietti M, Romiti GF, Boriani G, et al. Mobile Health Technology in Atrial Fibrillation. *Expert Rev Med Devices*. 2022;19(4):327-40. doi: 10.1080/17434440.2022.2070005.
19. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable Loop Recorder Detection of Atrial Fibrillation to Prevent Stroke (The LOOP Study): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1507-16. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01698-6.
20. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, et al. How to Use Digital Devices to Detect and Manage Arrhythmias: An EHRA Practical Guide. *Europace*. 2022;24(6):979-1005. doi: 10.1093/europace/euac038.
21. Bertaglia E, Blank B, Blomström-Lundqvist C, Brandes A, Cabanelas N, Dan GA, et al. Atrial High-rate Episodes: Prevalence, Stroke Risk, Implications for Management, and Clinical Gaps in Evidence. *Europace*. 2019;21(10):1459-67. doi: 10.1093/europace/euz172.
22. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
23. Wyse DG, van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone Atrial Fibrillation: Does it Exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-23. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.023.
24. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):1-156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
25. Cintra FD, Figueiredo MJO. Atrial Fibrillation (Part 1): Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Basis. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):129-39. doi: 10.36660/abc.20200485.
26. Bentley R, Logantha SJRJ, Sharma P, Rainbow RR, Lip GYH. Pathophysiological Insights into Atrial Fibrillation: Revisiting the Electrophysiological Substrate, Anatomical Substrate, and Possible Insights from Proteomics. *Cardiovasc Res*. 2021;117(3):41-5. doi: 10.1093/cvr/cvaa276.
27. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
28. Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, Colombo F, Belletti S, Fiorentini C. Autonomic Nervous System and Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Study Based on the Analysis of RR Interval Changes Before, During and after Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1242-8. doi: 10.1016/j.ehj.2004.05.016.
29. Scheinman MM. Mechanisms of Atrial Fibrillation: Is a Cure at Hand? *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1687-92. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00589-1.
30. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus on Atrial Cardiomyopathies: Definition, Characterization, and Clinical Implication. *Europace*. 2016;18(10):1455-90. doi: 10.1093/europace/euw161.

31. Kariki O, Vlachos K, Dragasis S, Tsetika EG, Perlepe K, Saplaouras A, et al. Atrial Cardiomyopathy: Diagnosis, Clinical Implications and Unresolved Issues in Anticoagulation Therapy. *J Electrocardiol.* 2023;76:1-10. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.012.
32. Kreimer F, Gotzmann M. Left Atrial Cardiomyopathy - A Challenging Diagnosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:942385. doi: 10.3389/fcvm.2022.942385.
33. Ning Y, Tse G, Luo G, Li G. Atrial Cardiomyopathy: An Emerging Cause of the Embolic Stroke of Undetermined Source. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:674612. doi: 10.3389/fcvm.2021.674612.
34. Kirchhof P, Lip GY, van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive Risk Reduction in Patients with Atrial Fibrillation: Emerging Diagnostic and Therapeutic Options—a Report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association Consensus Conference. *Europace.* 2012;14(1):8-27. doi: 10.1093/eurpace/eur241.
35. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loefer LR, Soliman EZ, et al. Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2011;123(14):1501-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009035.
36. Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, et al. Progression from Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation Clinical Correlates and Prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):725-31. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.040.
37. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circ Res.* 2014;114(9):1453-68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
38. Guo YH, Yang YQ. Atrial Fibrillation: Focus on Myocardial Connexins and Gap Junctions. *Biology.* 2022;11(4):489. doi: 10.3390/biology11040489.
39. Andersen JH, Andreasen L, Olesen MS. Atrial Fibrillation—a Complex Polygenetic Disease. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(7):1051-60. doi: 10.1038/s41431-020-00784-8.
40. Mohammadi-Shemirani P, Chong M, Narula S, Perrot N, Conen D, Roberts JD, et al. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Atrial Fibrillation: An Observational and Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(16):1579-90. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.018.
41. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-based Estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82(8):2-9. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00583-9.
42. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse Pressure and Risk of New-onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2007;297(7):709-15. doi: 10.1001/jama.297.7.709.
43. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II Receptor Blockade Reduces New-onset Atrial Fibrillation and Subsequent Stroke Compared to Atenolol: The Losartan Intervention for end Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):712-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.068.
44. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, et al. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Decreased Incidence of New-onset Atrial Fibrillation in Patients with Hypertension. *JAMA.* 2006;296(10):1242-8. doi: 10.1001/jama.296.10.1242.
45. Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, Sytkowski PA, Kannel WB, Grobbee DE, et al. Trends in the Prevalence of Hypertension, Antihypertensive Therapy, and Left Ventricular Hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1221-7. doi: 10.1056/NEJM199904223401601.
46. Soliman EZ, Rahman AF, Zhang ZM, Rodriguez CJ, Chang TI, Bates JT, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on the Risk of Atrial Fibrillation. *Hypertension.* 2020;75(6):1491-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14766.
47. Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, Kato K, Itai K, Onoda T, et al. Rapid Increase in Estimated Number of Persons with Atrial Fibrillation in Japan: An Analysis from National Surveys on Cardiovascular Diseases in 1980, 1990 and 2000. *J Epidemiol.* 2005;15(5):194-6. doi: 10.2188/jea.15.194.
48. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial Fibrillation in Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, and Rationale for Therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91(6A):2-8. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03373-8.
49. Savelieva I, Camm AJ. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Natural History and Pharmacological Treatment. *Europace.* 2004;5(Suppl 1):5-19. doi: 10.1016/j.eupc.2004.07.003.
50. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction as a Predictor of the First Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation in 840 Elderly Men and Women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1636-44. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02373-2.
51. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ. Echocardiographic Diastolic Parameters and Risk of Atrial Fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J.* 2012;33(7):904-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehr378.
52. Pallisgaard JL, Schjerving AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, et al. Risk of Atrial Fibrillation in Diabetes Mellitus: A Nationwide Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):621-7. doi: 10.1177/2047487315599892.
53. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of Cohort and Case-control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):56-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004.
54. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes Mellitus, Glycemic Control, and Risk of Atrial Fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010;25(8):853-8. doi: 10.1007/s11606-010-1340-y.
55. Huang CC, Chan WL, Luo JC, Chen YC, Chen TJ, Chung CM, et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-based Study. *PLoS One.* 2012;7(10):e47575. doi: 10.1371/journal.pone.0047575.
56. Linz D, Hohl M, Vollmar J, Ukena C, Mahfoud F, Böhm M. Atrial Fibrillation and Gastroesophageal Reflux Disease: The Cardiogastric Interaction. *Europace.* 2017;19(1):16-20. doi: 10.1093/eurpace/euw092.
57. Mohamed A, Crespo DO, Kaur G, Ashraf I, Peck MM, Maram R, et al. Gastroesophageal Reflux and its Association with Atrial Fibrillation: A Traditional Review. *Cureus.* 2020;12(9):e10387. doi: 10.7759/cureus.10387.
58. Gundlund A, Olesen JB, Butt JH, Christensen MA, Gislason GH, Torp-Pedersen C, et al. One-year Outcomes in Atrial Fibrillation Presenting During Infections: A Nationwide Registry-based Study. *Eur Heart J.* 2020;41(10):1112-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehz873.
59. Honorato MO, Sousa JT Filho, Honorato LFB Jr, Watanabe N, Goulart GM, Prado RRD. Atrial Fibrillation and Sepsis in Elderly Patients and Their Association with In-Hospital Mortality. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(3):e20220295. doi: 10.36660/abc.20220295.
60. Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schröder R. Incidence of Atrial Fibrillation Following Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects in Adults. *Am J Cardiol.* 2008;102(7):902-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.045.
61. Estivaleto JM, Guzman-Habinger J, Lobos J, Azeredo CM, Claro R, Ferrari G, et al. Time Trends and Projected Obesity Epidemic in Brazilian Adults between 2006 and 2030. *Sci Rep.* 2022;12(1):12699. doi: 10.1038/s41598-022-16934-5.
62. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-operative, and Post-ablation Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1(3):139-52. doi: 10.1016/j.jacep.2015.04.004.
63. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bar M, Bernstein RA, et al. Antithrombotic Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source: RE-SPECT ESUS Elderly and Renally Impaired Subgroups. *Stroke.* 2020;51(6):1758-65. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028643.

64. Chatterjee NA, Giulianini F, Geelhoed B, Lunetta KL, Misialek JR, Niemeijer MN, et al. Genetic Obesity and the Risk of Atrial Fibrillation: Causal Estimates from Mendelian Randomization. *Circulation*. 2017;135(8):741-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024921.
65. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation: The ARREST-AF Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2222-31. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.028.
66. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term Effect of Goal-directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-term Follow-up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2159-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.002.
67. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, et al. Targeted Therapy of Underlying Conditions Improves Sinus Rhythm Maintenance in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: Results of the RACE 3 Trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2987-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.
68. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al. PREVENTion and regReSSive Effect of Weight-loss and Risk Factor Modification on Atrial Fibrillation: The REVERSE-AF Study. *Europace*. 2018;20(12):1929-35. doi: 10.1093/europace/euy117.
69. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MC, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of Weight Reduction and Cardiometabolic Risk Factor Management on Symptom Burden and Severity in Patients with Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(19):2050-60. doi: 10.1001/jama.2013.280521.
70. Frost L, Benjamin EJ, Fenger-Grøn M, Pedersen A, Tjønneland A, Overvad K. Body Fat, Body Fat Distribution, Lean Body Mass and Atrial Fibrillation and Flutter. A Danish Cohort Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(6):1546-52. doi: 10.1002/oby.20706.
71. Alonso A, Bahnson JL, Gaussoin SA, Bertoni AG, Johnson KC, Lewis CE, et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Atrial Fibrillation Risk in Individuals with Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Randomized Trial. *Am Heart J*. 2015;170(4):770-7. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.026.
72. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals with Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):985-96. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.488.
73. Kato M, Kubo A, Nihei F, Ogano M, Takagi H. Effects of Exercise Training on Exercise Capacity, Cardiac Function, BMI, and Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized-controlled Trials. *Int J Rehabil Res*. 2017;40(3):193-201. doi: 10.1097/MRR.0000000000000232.
74. Kim S, Lee S, Han D, Jeong I, Lee HH, Koh Y, et al. One-year Aerobic Interval Training Improves Endothelial Dysfunction in Patients with Atrial Fibrillation: A Randomized Trial. *Intern Med*. 2023;62(17):2465-74. doi: 10.2169/internalmedicine.0947-22.
75. Abdulla J, Nielsen JR. Is the Risk of Atrial Fibrillation Higher in Athletes than in the General Population? A Systematic Review and Meta-analysis. *Europace*. 2009;11(9):1156-9. doi: 10.1093/europace/eup197.
76. Newman W, Parry-Williams G, Wiles J, Edwards J, Hulbert S, Kipourou K, et al. Risk of Atrial Fibrillation in Athletes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2021;55(21):1233-8. doi: 10.1136/bjsports-2021-103994.
77. Centurión OA, Candia JC, Scavenius KE, García LB, Torales JM, Miño LM. The Association between Atrial Fibrillation and Endurance Physical Activity: How Much is too Much? *J Atr Fibrillation*. 2019;12(3):2167. doi: 10.4022/jafib.2167.
78. Apelland T, Janssens G, Loennechen JP, Claessen G, Sørensen E, Mitchell A, et al. Effects of Training Adaption in Endurance Athletes with Atrial Fibrillation: Protocol for a Multicentre Randomised Controlled Trial. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2023;9(2):e001541. doi: 10.1136/bmjsem-2023-001541.
79. Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S, et al. Sleep-disordered Breathing and Chronic Atrial Fibrillation. *Sleep Med*. 2009;10(2):212-6. doi: 10.1016/j.sleep.2007.12.007.
80. Kohno T, Kimura T, Fukunaga K, Yamasawa W, Fujisawa T, Fukuoka R, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Obstructive- and Central-dominant Sleep Apnea in Candidates of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Japan. *Int J Cardiol*. 2018;260:99-102. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.103.
81. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94. doi: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
82. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al. Treatment of Obstructive Sleep Apnea Reduces the Risk of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):300-5. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.052.
83. Zhou Y, Yan M, Yuan J, Wang Y, Qiao S. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Decreases the Risk of Atrial Fibrillation Recurrence in Patients with Obstructive Sleep Apnea after Radiofrequency Ablation. *Int Heart J*. 2022;63(4):716-21. doi: 10.1536/ihj.22-129.
84. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of Obstructive sleep Apnea as Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):47-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
85. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(1-2):41-51. doi: 10.1016/j.jacep.2015.02.014.
86. Hunt TE, Traaen GM, Aakerøy L, Bendz C, Øverland B, Akre H, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Recurrence of Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Heart Rhythm*. 2022;19(9):1433-41. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.06.016.
87. Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LRA, Poyares D, et al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):290-340. doi: 10.5935/abc.20180154.
88. Mandyam MC, Vedantham V, Scheinman MM, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, et al. Alcohol and Vagal Tone as Triggers for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):364-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.033.
89. Grindal AW, Sparrow RT, McIntyre WF, Conen D, Healey JS, Wong JA. Alcohol Consumption and Atrial Arrhythmia Recurrence after Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2023;39(3):266-73. doi: 10.1016/j.cjca.2022.12.010.
90. Voskoboinik A, Kalman JM, Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382(1):20-8. doi: 10.1056/NEJMoa1817591.
91. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and Incidence of Atrial Fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1160-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038.
92. Watanabe I. Smoking and Risk of Atrial Fibrillation. *J Cardiol*. 2018;71(2):111-2. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.08.001.
93. Zhu W, Guo L, Hong K. Relationship between Smoking and Adverse Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-analysis and Systematic Review. *Int J Cardiol*. 2016;222:289-94. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.220.
94. Cheng WH, Lo LW, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Hung Y, et al. Cigarette Smoking Causes a Worse Long-term Outcome in Persistent Atrial Fibrillation Following Catheter Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(5):699-706. doi: 10.1111/jce.13451.
95. Choi S, Chang J, Kim K, Kim SM, Koo HY, Cho MH, et al. Association of Smoking Cessation after Atrial Fibrillation Diagnosis on the Risk of

- Cardiovascular Disease: a Cohort Study of South Korean Men. *BMC Public Health*. 2020;20(1):168. doi: 10.1186/s12889-020-8275-y.
96. Bazal P, Gea A, Navarro AM, Salas-Salvadó J, Corella D, Alonso-Gómez A, et al. Caffeinated Coffee Consumption and Risk of Atrial Fibrillation in Two Spanish Cohorts. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(6):648-57. doi: 10.1177/2047487320909065.
97. Bodar V, Chen J, Gaziano JM, Albert C, Djoussé L. Coffee Consumption and Risk of Atrial Fibrillation in the Physicians' Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e011346. doi: 10.1161/JAHA.118.011346.
98. Krittanawong C, Tunhasirwet A, Wang Z, Farrell AM, Chirapongsathorn S, Zhang H, et al. Is Caffeine or Coffee Consumption a Risk for New-onset Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(12):13-5. doi: 10.1177/2047487320908385.
99. Boriani G, Pettolelli D. Atrial Fibrillation Burden and Atrial Fibrillation Type: Clinical Significance and Impact on the Risk of Stroke and Decision Making for Long-term Anticoagulation. *Vasc Pharmacol*. 2016;83:26-35. doi: 10.1016/j.vph.2016.03.006.
100. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, et al. Prospective Assessment of Sex-related Differences in Symptom Status and Health Perception Among Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e005401. doi: 10.1161/JAHA.116.005401.
101. Gleason KT, Nazarian S, Himmelfarb CRD. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33(2):137-43. doi: 10.1097/JCN.0000000000000421.
102. Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Alings AM, van den Berg MP, Hillege HL, et al. Symptom Severity is Associated with Cardiovascular Outcome in Patients with Permanent Atrial Fibrillation in the RACE II Study. *Europace*. 2014;16(10):1417-25. doi: 10.1093/europace/euu151.
103. Abu HO, Wang W, Otalib EM, Saczynski JS, Mehawej J, Mishra A, et al. Perception of Atrial Fibrillation Symptoms: Impact on Quality of Life and Treatment in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(10):2805-17. doi: 10.1111/jgs.17954.
104. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, et al. Typical, Atypical, and Asymptomatic Presentations of New-onset Atrial Fibrillation in the Community: Characteristics and Prognostic Implications. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1418-24. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.003.
105. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, et al. Distribution and Risk Profile of Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation in Routine Clinical Practice: Insight from the Real-life Global Survey Evaluating Patients with Atrial Fibrillation International Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):632-9. doi: 10.1161/CIRCEP.112.970749.
106. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
107. Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, Mihos CC, Markou V, Alexanian IP, et al. Determinants of Plasma NT-pro-BNP Levels in Patients with Atrial Fibrillation and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(2):101-6. doi: 10.1007/s00392-008-0728-8.
108. Michniewicz E, Młodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease - Double Trouble. *Adv Med Sci*. 2018;63(1):30-5. doi: 10.1016/j.advm.2017.06.005.
109. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of Atrial Fibrillation after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
110. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S, et al. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Circulation*. 2015;132(9):796-803. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013243.
111. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, Jørgensen L, Nyrnes A, Thelle DS, et al. Physical Activity, Resting Heart Rate, and Atrial Fibrillation: The Tromsø Study. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2307-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehw059.
112. Berg J, Lindgren P, Nieuwlaet R, Bouin O, Crijns H. Factors Determining Utility Measured with the EQ-5D in Patients with Atrial Fibrillation. *Qual Life Res*. 2010;19(3):381-90. doi: 10.1007/s11136-010-9591-y.
113. Zhang C, Gu ZC, Shen L, Pan MM, Yan YD, Pu J, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation: Insights from the Meta-analysis of Over 90,000 Patients of Randomized Controlled Trials and Real-world Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:258. doi: 10.3389/fnagi.2018.00258.
114. Dagres N, Chao TF, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus on Arrhythmias and Cognitive Function: What is the Best Practice? *Europace*. 2018;20(9):1399-421. doi: 10.1093/europace/euy046.
115. Wong CX, Brooks AG, Leong DP, Roberts-Thomson KC, Sanders P. The Increasing Burden of Atrial Fibrillation Compared with Heart Failure and Myocardial Infarction: A 15-year Study of all Hospitalizations in Australia. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):739-41. doi: 10.1001/archinternmed.2012.878.
116. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393-402. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303.
117. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The Impairment of Health-related Quality of Life in Patients with Intermittent Atrial Fibrillation: Implications for the Assessment of Investigational Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1303-9. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00886-x.
118. Sadlonova M, Senges J, Nagel J, Celano C, Klasen-Max C, Borggrefe M, et al. Symptom Severity and Health-related Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from the Observational ARENA Study. *J Clin Med*. 2022;11(4):1140. doi: 10.3390/jcm11041140.
119. Sadlonova M, Salzmann S, Senges J, Celano CM, Huffman JC, Borggrefe M, et al. Generalized Anxiety is a Predictor of Impaired Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from the Prospective Observational ARENA Study. *J Psychosom Res*. 2024;176:111542. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111542.
120. Bragança EO, Luna B Filho, Maria VH, Levy D, Paola AA. Validating a New Quality of Life Questionnaire for Atrial Fibrillation Patients. *Int J Cardiol*. 2010;143(3):391-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.087.
121. Moreira RS, Bassolli L, Coutinho E, Ferrer P, Bragança ÉO, Carvalho AC, et al. Reproducibility and Reliability of the Quality of Life Questionnaire in Patients with Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(3):171-81. doi: 10.5935/abc.20160026.
122. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, et al. Effectiveness of Screening for Atrial Fibrillation and its Determinants. A meta-Analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213198. doi: 10.1371/journal.pone.0213198.
123. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.
124. Orchard J, Lowres N, Neubeck L, Freedman B. Atrial Fibrillation: Is there Enough Evidence to Recommend Opportunistic or Systematic Screening? *Int J Epidemiol*. 2018;47(4):1361. doi: 10.1093/ije/dyy156.
125. Harris K, Edwards D, Mant J. How can we Best Detect Atrial Fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42 Suppl 18:5-22. doi: 10.4997/JRCPE.2012.S02.

126. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise Screening of Atrial Fibrillation in a 75-year-old Population: Implications for Stroke Prevention. *Circulation*. 2013;127(8):930-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126656.
127. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to Identify Unknown Atrial Fibrillation. A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):213-22. doi: 10.1160/TH13-02-0165.
128. Hermans ANL, Gawalko M, Dohmen L, van der Velden RMJ, Betz K, Duncker D, et al. Mobile Health Solutions for Atrial Fibrillation Detection and Management: A Systematic Review. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(5):479-91. doi: 10.1007/s00392-021-01941-9.
129. Lubitz SA, Faranesh AZ, Selvaggi C, Atlas SJ, McManus DD, Singer DE, et al. Detection of Atrial Fibrillation in a Large Population Using Wearable Devices: The Fitbit Heart Study. *Circulation*. 2022;146(19):1415-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060291.
130. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.
131. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467-77. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
132. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478-86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
133. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
134. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
135. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk Stratification for Stroke in Atrial Fibrillation: a Critique. *Eur Heart J*. 2019;40(16):1294-302. doi: 10.1093/eurheartj/ehy731.
136. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946.
137. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.
138. Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, Zwimpfer L, Reichlin T, Beer JH, et al. Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e012554. doi: 10.1161/JAHA.119.012554.
139. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P, et al. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):623-44. doi: 10.1161/CIR.0000000000000568.
140. Benz AP, Hijazi Z, Lindbäck J, Connolly SJ, Eikelboom JW, Oldgren J, et al. Biomarker-based Risk Prediction with the ABC-AF Scores in Patients with Atrial Fibrillation Not Receiving Oral Anticoagulation. *Circulation*. 2021;143(19):1863-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053100.
141. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):e000250. doi: 10.1161/JAHA.113.000250.
142. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved Risk Stratification of Patients with Atrial Fibrillation: An Integrated GARFIELD-AF Tool for the Prediction of Mortality, Stroke and Bleed in Patients with and Without Anticoagulation. *BMJ Open*. 2017;7(12):e017157. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017157.
143. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018;118(12):2171-87. doi: 10.1055/s-0038-1675400.
144. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
145. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv476.
146. Wang C, Yu Y, Zhu W, Yu J, Lip GYH, Hong K. Comparing the ORBIT and HAS-BLED Bleeding Risk Scores in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(65):109703-11. doi: 10.18632/oncotarget.19858.
147. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med*. 2020;133(10):1195-1202.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.019.
148. 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(12):857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
149. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
150. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
151. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
152. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
153. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomised Trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
154. Carnicelli AP, Hong H, Giugliano RP, Connolly SJ, Eikelboom J, Patel MR, et al. Individual Patient Data from the Pivotal Randomized Controlled Trials of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (COMBINE AF): Design and Rationale: From the COMBINE AF (A Collaboration between Multiple Institutions to Better Investigate Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation) Investigators. *Am Heart J*. 2021;233:48-58. doi: 10.1016/j.ahj.2020.12.002.
155. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, et al. International Trends in Clinical Characteristics and Oral Anticoagulation Treatment for Patients with Atrial Fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II Registries. *Am Heart J*. 2017;194:132-40. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.011.
156. Camm AJ, Cools F, Virdone S, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Arthur Fox KA, et al. Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(12):1425-36. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.045.
157. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020;141(17):1384-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.

158. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes Associated with Apixaban Use in Patients with End-stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138(15):1519-29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
159. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, Köhler BTG, Nierman MC, Koek HL, et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2024;149(4):279-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485.
160. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, et al. A Multifaceted Intervention to Improve Treatment with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation (IMPACT-AF): An International, Cluster-randomised Trial. *Lancet*. 2017;390(10104):1737-46. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32165-7.
161. Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciandò I, Mancuso A, Andò G, et al. Pharmacokinetics of New Oral Anticoagulants: Implications for Use in Routine Care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(10):1057-69. doi: 10.1080/17425255.2018.1530213.
162. Ruigómez A, Vora P, Balabanova Y, Brobert G, Roberts L, Fatoba S, et al. Discontinuation of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation: A Population-based Cohort Study Using Primary Care Data from The Health Improvement Network in the UK. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031342. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031342.
163. Chai-Adisaksoha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The Impact of Bleeding Complications in Patients Receiving Target-specific Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Blood*. 2014;124(15):2450-8. doi: 10.1182/blood-2014-07-590323.
164. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JL. Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Direct Thrombin and Factor xa Inhibitors in Development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):1-22. doi: 10.2165/0003088-200948010-00001.
165. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
166. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-24. doi: 10.1056/NEJMoa1510991.
167. Ansell J, Bakhr S, Laulicht BE, Tracey G, Villano S, Freedman D. Ciraparantag Reverses the Anticoagulant Activity of Apixaban and Rivaroxaban in Healthy Elderly Subjects. *Eur Heart J*. 2022;43(10):985-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehab637.
168. Nagalla S, Thomson L, Oppong Y, Bachman B, Chervoneva I, Kraft WK. Reversibility of Apixaban Anticoagulation with a Four-factor Prothrombin Complex Concentrate in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci*. 2016;9(3):176-80. doi: 10.1111/cts.12398.
169. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitz D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, et al. Comparison of Three-factor and Four-factor Prothrombin Complex Concentrates Regarding Reversal of the Anticoagulant Effects of Rivaroxaban in Healthy Volunteers. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1428-36. doi: 10.1111/jth.12599.
170. Gómez-Outes A, Alcobilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, et al. Meta-analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(24):2987-3001. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.061.
171. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326-35. doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
172. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Lorga AM Filho, et al. Executive Summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(6):501-8. doi: 10.5935/abc.20160190.
173. Plitt A, Ezekowitz MD, Caterina R, Nordio F, Peterson N, Giugliano RP, et al. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol*. 2016;39(6):345-6. doi: 10.1002/clc.22537.
174. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients after Cardioversion for Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1082-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.
175. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al. Outcomes after Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
176. Rowe MK, Lollback N, Slater L, Hill J, Gould PA, Kaye GC. Elective Cardioversion in the Era of Novel Oral Anticoagulants - Does a Nurse Administered Verbal Questionnaire for Compliance Negate the Need for Routine Transoesophageal Echocardiography? *Heart Lung Circ*. 2018;27(8):989-94. doi: 10.1016/j.hlc.2017.08.013.
177. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, et al. Embolic Complications of Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias: Association with Low Intensity of Anticoagulation at the Time of Cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):926-33. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02052-1.
178. Asher CR, Klein AL; ACUTE trial. Transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation: ACUTE Trial Update. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(4):387-91. doi: 10.1023/B:CEPR.0000023146.37030.8c.
179. Kotecha D, Pollack CV Jr, Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct Oral Anticoagulants Halve Thromboembolic Events after Cardioversion of AF Compared with Warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1984-6. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.083.
180. Lucà F, Giubilato S, Di Fusco SA, Piccioni L, Rao CM, Iorio A, et al. Anticoagulation in Atrial Fibrillation Cardioversion: What is Crucial to Take into Account. *J Clin Med*. 2021;10(15):3212. doi: 10.3390/jcm10153212.
181. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
182. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanás F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in Comparison with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015;132(8):624-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807.
183. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134(8):589-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950.
184. Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1372-82. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.031.
185. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical Characteristics and Outcomes with Rivaroxaban vs. Warfarin in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation but Underlying Native Mitral and Aortic Valve Disease Participating in the ROCKET AF Trial. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3377-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehu305.
186. Fanaroff AC, Vora AN, Lopes RD. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Valvular Heart Disease. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Suppl A):A19-A31. doi: 10.1093/eurheartj/suab151.
187. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, Caterina R. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1363-71. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.038.

188. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2022;387(11):978-88. doi: 10.1056/NEJMoa2209051.
189. Zhou M, Chan EW, Hai JJ, Wong CK, Lau YM, Huang D, et al. Protocol, Rationale and Design of DAbigatran for Stroke PreVention In Atrial Fibrillation in MoDerate or Severe Mitral Stenosis (DAVID-MS): A Randomised, Open-label Study. *BMJ Open.* 2020;10(9):e038194. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038194.
190. Guimarães HP, Lopes RD, Silva PGMB, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2117-26. doi: 10.1056/NEJMoa2029603.
191. Didier R, Lhermusier T, Auffret V, Eltchaninoff H, Le Breton H, Cayla G, et al. TAVR Patients Requiring Anticoagulation: Direct Oral Anticoagulant or Vitamin K Antagonist? *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(15):1704-13. doi: 10.1016/j.jcin.2021.05.025.
192. Cave BE, Hough AR, Parra D, Rosenstein RS. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation after Transfemoral Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):964-5. doi: 10.1016/j.jcin.2017.02.010.
193. Montalescot G, Redheuil A, Vincent F, Desch S, Benedictis M, Eltchaninoff H, et al. Apixaban and Valve Thrombosis after Transcatheter Aortic Valve Replacement: The ATLANTIS-4D-CT Randomized Clinical Trial Substudy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(18):1794-804. doi: 10.1016/j.jcin.2022.07.014.
194. van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, Möllmann H, Mehran R, López-Otero D, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2150-60. doi: 10.1056/NEJMoa2111016.
195. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1696-707. doi: 10.1056/NEJMoa1915152.
196. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615.
197. Eikelboom JW, Weitz JI. Warfarin Faring Better: Vitamin K Antagonists Beat Rivaroxaban and Apixaban in the INVICTUS and PROACT Xa Trials. *J Thromb Haemost.* 2023;21(11):3067-71. doi: 10.1016/j.jth.2023.06.036.
198. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple Therapy with Aspirin, Prasugrel, and Vitamin K Antagonists in Patients with Drug-eluting Stent Implantation and an Indication for Oral Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):2060-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.036.
199. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus Femoral Access in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management: A Randomised Multicentre Trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2465-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6.
200. Kowalewski M, Suwalski P, Raffa GM, Słomka A, Kowalkowska ME, Szwed KA, et al. Meta-analysis of Uninterrupted as Compared to Interrupted Oral Anticoagulation with or without Bridging in Patients Undergoing Coronary Angiography with or without Percutaneous Coronary Intervention. *Int J Cardiol.* 2016;223:186-94. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.089.
201. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1469-78. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2431.
202. Krale V, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggreve M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-time Coronary Angiography. *PLoS One.* 2011;6(9):e24964. doi: 10.1371/journal.pone.0024964.
203. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, 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(9872):1107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
204. 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(25):2423-34. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
205. Cannon CP, Lip GYH, Oldgren J. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2018;378(5):485-6. doi: 10.1056/NEJMc1715183.
206. 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. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509-24. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
207. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based Versus Vitamin K Antagonist-based antithrombotic Regimen After Successful Coronary Stenting in Patients with Atrial Fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a Randomised, Open-label, Phase 3b Trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1335-43. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
208. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation.* 2020;141(20):1618-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534.
209. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, Vora AN, Thomas L, Storey RF, et al. Stent Thrombosis in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation.* 2020;141(9):781-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584.
210. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dages N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the Effects of Omitting Aspirin in Combined Antithrombotic Therapies for Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes or Percutaneous Coronary Interventions: Meta-analysis of Pooled Data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS Trials. *Europace.* 2020;22(1):33-46. doi: 10.1093/europace/euz259.
211. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and Efficacy Outcomes of Double vs. Triple Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Following Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-based Randomized Clinical Trials. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3757-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehz732.
212. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated with Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA.* 2009;301(9):937-44. doi: 10.1001/jama.2009.261.
213. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1909-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007964.
214. Kirchhof P, Haas S, Amarenco P, Hess S, Lambelet M, van Eickels M, et al. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated with Rivaroxaban. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e009530. doi: 10.1161/JAHA.118.009530.
215. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Europace.* 2018;20(1):157-208. doi: 10.1093/europace/eux275.
216. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, et al. An Updated Meta-analysis of Novel Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for Uninterrupted Anticoagulation in Atrial Fibrillation Catheter Ablation. *Heart Rhythm.* 2018;15(1):107-15. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.011.
217. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in

- Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1627-36. doi: 10.1056/NEJMoa1701005.
218. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted Rivaroxaban vs. Uninterrupted Vitamin K Antagonists for Catheter Ablation in Non-valvular Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(28):1805-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehv177.
219. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, Bono J, Callans D, Elvan A, et al. Apixaban in Patients at Risk of Stroke Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2942-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehy176.
220. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbüchel H, Mont L, et al. Uninterrupted Edoxaban vs. Vitamin K Antagonists for Ablation of Atrial Fibrillation: The ELIMINATE-AF Trial. *Eur Heart J.* 2019;40(36):3013-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehz190.
221. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/ezab065.
222. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on Perioperative Medication in Adult Cardiac Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):5-33. doi: 10.1093/ejcts/ezx314.
223. Hess PL, Healey JS, Granger CB, Connolly SJ, Ziegler PD, Alexander JH, et al. The Role of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in the Detection and Treatment of Subclinical Atrial Fibrillation: A Review. *JAMA Cardiol.* 2017;2(3):324-31. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5167.
224. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC, et al. Probing Oral Anticoagulation in Patients with Atrial High Rate Episodes: Rationale and Design of the Non-vitamin K antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial High Rate Episodes (NOAH-AFNET 6) Trial. *Am Heart J.* 2017;190:12-8. doi: 10.1016/j.ahj.2017.04.015.
225. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden from Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk: The TRENDS Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(5):474-80. doi: 10.1161/CIRCEP.109.849638.
226. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, Alings M, Rivard L, McIntyre WF, et al. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2024;390(2):107-17. doi: 10.1056/NEJMoa2310234.
227. McIntyre WF, Benz AP, Becher N, Healey JS, Granger CB, Rivard L, et al. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESIA Trials. *Circulation.* 2024;149(13):981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067512.
228. Martin AC, Benamouzig R, Gouin-Thibault I, Schmidt J. Management of Gastrointestinal Bleeding and Resumption of Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: A Multidisciplinary Discussion. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(4):407-18. doi: 10.1007/s40256-023-00582-9.
229. Thambidorai SK, Murray RD, Parakh K, Shah TK, Black IW, Jasper SE, et al. Utility of Transesophageal Echocardiography in Identification of Thrombogenic Milieu in Patients with Atrial Fibrillation (An ACUTE Ancillary Study). *Am J Cardiol.* 2005;96(7):935-41. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.05.051.
230. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;312(19):1988-98. doi: 10.1001/jama.2014.15192.
231. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation Versus Long-term Warfarin Therapy: The PREVAIL Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
232. Pisani CF, Scanavacca M. Percutaneous Occlusion of Left Atrial Appendage: Growing Clinical Experience and Lack of Multicenter Randomized Clinical Trials. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):722-4. doi: 10.5935/abc.20190210.
233. Saw J, Fahmy P, Azzalini L, Marquis JF, Hibbert B, Morillo C, et al. Early Canadian Multicenter Experience With WATCHMAN for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(4):396-401. doi: 10.1111/jce.13168.
234. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left Atrial Appendage Closure with the Watchman Device in Patients with a Contraindication for Oral Anticoagulation: The ASAP Study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(25):2551-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.035.
235. Bing S, Chen RR. Clinical Efficacy and Safety Comparison of Watchman Device Versus ACP/Amulet Device for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Study-level Meta-analysis of Clinical Trials. *Clin Cardiol.* 2023;46(2):117-25. doi: 10.1002/clc.23956.
236. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2964-75. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
237. Al-Abcha A, Saleh Y, Elsayed M, Elshafie A, Herzallah K, Baloch ZQ, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;36:18-24. doi: 10.1016/j.carrev.2021.04.019.
238. Hadaya J, Hernandez R, Sanaiha Y, Danielsen B, Carey J, Shemin RJ, et al. Left Atrial Appendage Closure During Cardiac Surgery: Safe But Underutilized in California. *JTCVS Open.* 2022;13:150-62. doi: 10.1016/j.jxjon.2022.11.016.
239. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, Zheng J, Malaisrie SC, Holmes DR, et al. Association between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *JAMA.* 2018;319(4):365-74. doi: 10.1001/jama.2017.20125.
240. Kalil RAK, Zimmerman LI, Avezum Á. Left Atrial Appendage Resection for Prevention of Systemic Embolism - New Scientific Evidence. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36(4):1-3. doi: 10.21470/1678-9741-2021-0958.
241. Prasad RM, Saleh Y, Al-Abcha A, Abdelkarim O, Abdelfattah OM, Abdelnabi M, et al. Left Atrial Appendage Closure During Cardiac Surgery for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;40:26-36. doi: 10.1016/j.carrev.2021.11.002.
242. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2081-91. doi: 10.1056/NEJMoa2101897.
243. Greenberg JW, Lee R, Hui DS. Patient Selection and Methods of Surgical Left Atrial Appendage Exclusion. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(2):209-14. doi: 10.1007/s11239-019-01881-2.
244. Badhwar V, Rankin JS, Lee R, McCarthy PM, Wei LM. Contemporary Left Atrial Appendage Management During Adult Cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;165(4):1398-404. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.02.02.
245. Lee R, Jivan A, Kruse J, McGee EC Jr, Malaisrie SC, Bernstein R, et al. Late Neurologic Events After Surgery for Atrial Fibrillation: Rare But Relevant. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(1):126-31. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.048.
246. Lee R, Vassallo P, Kruse J, Malaisrie SC, Rigolin V, Andrei AC, McCarthy P. A Randomized, Prospective Pilot Comparison of 3 Atrial Appendage Elimination Techniques: Internal Ligation, Stapled Excision, and Surgical Excision. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(4):1075-80. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.06.009.
247. Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, et al. Association between Incomplete Surgical Ligation of Left Atrial Appendage and Stroke and Systemic Embolization. *Heart Rhythm.* 2015;12(7):1431-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.028.

248. Ailawadi G, Gerdisch MW, Harvey RL, Hooker RL, Damiano RJ Jr, Salamon T, et al. Exclusion of the Left Atrial Appendage with a Novel Device: Early Results of a Multicenter Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(5):1002-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.052.
249. Smith NE, Joseph J, Morgan J, Masroor S. Initial Experience With Minimally Invasive Surgical Exclusion of the Left Atrial Appendage with an Epicardial Clip. *Innovations.* 2017;12(1):28-32. doi: 10.1097/IMI.0000000000000339.
250. Antaki T, Michaelman J, McGroarty J. Robotics-assisted Epicardial Left Atrial Appendage Clip Exclusion. *JTCVS Tech.* 2021;9:59-68. doi: 10.1016/j.jtc.2021.07.009.
251. Franciulli M, Martino G, Librera M, Desoky A, Mariniello A, Iavazzo A, et al. Stand-Alone Thoracoscopic Left Atrial Appendage Closure in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients at High Bleeding Risk. *Innovations (Phila).* 2020;15(6):541-6. doi: 10.1177/1556984520960116.
252. Branzoli S, Marini M, Guarracini F, Pederzoli C, Pomarolli C, D'Onghia G, et al. Epicardial Standalone Left Atrial Appendage Clipping for Prevention of Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation Contraindicated for Oral Anticoagulation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(8):2187-91. doi: 10.1111/jce.14599.
253. Ghinescu M, Franke UFW, Ortega M, Hüther F, Rufa MI, Göbel N. Concomitant Intra-atrial Excision of the Left Atrial Appendage During Robotic-assisted Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1074777. doi: 10.3389/fcvm.2023.1074777.
254. Kar S, Hou D, Jones R, Werner D, Swanson L, Tischler B, et al. Impact of Watchman and Amplatzer Devices on Left Atrial Appendage Adjacent Structures and Healing Response in a Canine Model. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(7):801-9. doi: 10.1016/j.jcin.2014.03.003.
255. Alkhouli M, Busu T, Shah K, Osman M, Alqahtani F, Raybuck B. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(12):1629-37. doi: 10.1016/j.jacep.2018.09.007.
256. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, Piayda K, Pracoń R, Jackson GG, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(4):297-313. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.098.
257. Alkhouli M, Du C, Killu A, Simard T, Noseworthy PA, Friedman PA, et al. Clinical Impact of Residual Leaks Following Left Atrial Appendage Occlusion: Insights From the NCDR LAO Registry. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(6):766-78. doi: 10.1016/j.jacep.2022.03.001.
258. De Marco F, Valli G, Ancona C, Ruggieri MP. Management of Bleeding in Patients on Direct Oral Anticoagulants in Emergency Department: Where we are and Where we are Going. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Suppl C):15-9. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad004.
259. Caldeira D, Silva PA, Pinto FJ. Clinical Outcomes of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation after Falls or Head Injury: Insights from RE-LY. *Stroke.* 2023;54(6):1656-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041628.
260. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or Rate Control in Atrial Fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A Randomised Trial. *Lancet.* 2000;356(9244):1789-94. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03230-x.
261. Williams EMV. A Classification of Antiarrhythmic Actions Reassessed after a Decade of New Drugs. *J Clin Pharmacol.* 1984;24(4):129-47. doi: 10.1002/j.1552-4604.1984.tb01822.x.
262. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324(12):781-8. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
263. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient Treatment of Recent-onset Atrial Fibrillation with the "Pill-in-the-pocket" Approach. *N Engl J Med.* 2004;351(23):2384-91. doi: 10.1056/NEJMoa041233.
264. Murdock CJ, Kyles AE, Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, Vorderbrugge S, Kerr CR. Atrial Flutter in Patients Treated for Atrial Fibrillation with Propafenone. *Am J Cardiol.* 1990;66(7):755-7. doi: 10.1016/0002-9149(90)91144-u.
265. Caron J, Libersa C. Adverse Effects of Class I Antiarrhythmic Drugs. *Drug Saf.* 1997;17(1):8-36. doi: 10.2165/00002018-199717010-00002.
266. Podrid PJ. Amiodarone: Reevaluation of an Old Drug. *Ann Intern Med.* 1995;122(9):689-700. doi: 10.7326/0003-4819-122-9-199505010-00008.
267. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to Prevent Recurrence of Atrial Fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(13):913-20. doi: 10.1056/NEJM200003303421302.
268. Chokesuwattanaskul R, Shah N, Chokesuwattanaskul S, Liu Z, Thakur R. Low-dose Amiodarone Is Safe: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(4):4054-61. doi: 10.19102/icrm.2020.110403.
269. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone Pulmonary Toxicity. *Can Respir J.* 2009;16(2):43-8. doi: 10.1155/2009/282540.
270. Biancatelli RMC, Congedo V, Calvosa L, Ciacciarelli M, Polidoro A, Iuliano L. Adverse Reactions of Amiodarone. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(7):552-66. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.07.004.
271. Waldo AL, Camm AJ, Ruyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, et al. Effect of d-sotalol on Mortality in Patients with Left Ventricular Dysfunction After Recent and Remote Myocardial Infarction. The SWORD Investigators. *Survival with Oral d-Sotalol. Lancet.* 1996;348(9019):7-12. doi: 10.1016/s0140-6736(96)02149-6.
272. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, Dorian P, Kowey P, Le Heuzey JY, et al. Real-life Observations of Clinical Outcomes with Rhythm- and Rate-control Therapies for Atrial Fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(5):493-501. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.034.
273. van Veldhuisen DJ, Aass H, El Alaf D, Dunselman PH, Gullestad L, Halinen M, et al. Presence and Development of Atrial Fibrillation in Chronic Heart Failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(5):539-46. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.01.015.
274. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, van Gelder IC, McMurray JJ, van Veldhuisen DJ. Beta-blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):21-8. doi: 10.1016/j.jchf.2012.09.002.
275. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, et al. Calcium Channel Blockers Improve Exercise Capacity and Reduce N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Levels Compared with Beta-blockers in Patients with Permanent Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35(8):517-24. doi: 10.1093/eurheartj/eh429.
276. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Systematic Review and Meta-analysis of Mortality and Digoxin Use in Atrial Fibrillation. *Cardiol J.* 2016;23(3):333-43. doi: 10.5603/CJ.a2016.0016.
277. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, K, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
278. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The Effects of Rhythm Control Strategies Versus Rate Control Strategies for Atrial Fibrillation and Atrial Flutter: A Systematic Review with Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186856. doi: 10.1371/journal.pone.0186856.
279. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
280. Han S, Jia R, Cen Z, Guo R, Zhao S, Bai Y, et al. Early Rhythm Control vs. Rate Control in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:978637. doi: 10.3389/fcvm.2023.978637.

281. van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient Versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337.
282. Lan Q, Wu F, Han B, Ma L, Han J, Yao Y. Intravenous Diltiazem Versus Metoprolol for Atrial Fibrillation with Rapid Ventricular Rate: A Meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022;51:248-56. doi: 10.1016/j.ajem.2021.08.082.
283. Di Carlo LA Jr, Morady F, Buitelir M, Krol RB, Schurig L, Annesley TM. Effects of Magnesium Sulfate on Cardiac Conduction and Refractoriness in Humans. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(6):1356-62. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80157-7.
284. Bouida W, Beltaief K, Msolli MA, Azaiez N, Ben Soltane H, Sekma A, et al. Low-dose Magnesium Sulfate Versus High Dose in the Early Management of Rapid Atrial Fibrillation: Randomized Controlled Double-blind Study (LOMAGHI Study). *Acad Emerg Med*. 2019;26(2):183-91. doi: 10.1111/acem.13522.
285. Ramesh T, Lee PYK, Mitta M, Allencherril J. Intravenous Magnesium in the Management of Rapid Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiol*. 2021;78(5):375-81. doi: 10.1016/j.jcc.2021.06.001.
286. Davey MJ, Teubner D. A Randomized Controlled Trial of Magnesium Sulfate, in Addition to Usual Care, for Rate Control in Atrial Fibrillation. *Ann Emerg Med*. 2005;45(4):347-53. doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.09.013.
287. Fontenla A, Tamargo J, Salgado R, López-Gil M, Mejía E, Matía R, et al. Ivabradine for Controlling Heart Rate in Permanent Atrial Fibrillation: A Translational Clinical Trial. *Heart Rhythm*. 2023;20(6):822-30. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.02.012.
288. Chan YH, Hai JJ, Wong CK, Lau CP, Cheung BM, Tse HF. Ventricular Rate Control with Ivabradine in Patients with Permanent Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;65(3):597-9. doi: 10.1007/s10840-022-01344-4.
289. van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate Control in Atrial Fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):818-28. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31258-2.
290. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-508. doi: 10.1001/jama.2020.23138.
291. Lopes RD, Rordorf R, Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-74. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
292. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular Nodal Ablation in Atrial Fibrillation: A Meta-analysis and Systematic Review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):68-76. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967810.
293. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical Outcomes After Ablation and Pacing Therapy for Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Circulation*. 2000;101(10):1138-44. doi: 10.1161/01.cir.101.10.1138.
294. Teixeira RA, Fagundes AA, Baggio JM Jr, Oliveira JC, Medeiros PTJ, Valdigem BP, et al. Brazilian Guidelines for Cardiac Implantable Electronic Devices - 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(1):e20220892. doi: 10.36660/abc.20220892.
295. Rizzo S, Corrado A, Gaspari M, Zoppo F, Turrini P, Corrado D, et al. Transcatheter Ablation of the Atrioventricular Junction in Refractory Atrial Fibrillation: A Clinicopathological Study. *Int J Cardiol*. 2021;329:99-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.075.
296. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular Fibrillation and Sudden Death After Radiofrequency Catheter Ablation of the Atrioventricular Junction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(2):343-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb06179.x.
297. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Hayes DL, Munger TM, Rea RF, et al. Sudden Death After Radiofrequency Ablation of the Atrioventricular Node in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):105-10. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01927-7.
298. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, et al. A Randomized Controlled Trial of Atrioventricular Junction Ablation and Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Permanent Atrial Fibrillation and Narrow QRS. *Eur Heart J*. 2018;39(45):3999-4008. doi: 10.1093/eurheartj/ehy555.
299. Elliott MK, Mehta VS, Martic D, Sidhu BS, Niederer S, Rinaldi CA. Atrial Fibrillation in Cardiac Resynchronization Therapy. *Heart Rhythm O2*. 2021;2(6):784-95. doi: 10.1016/j.hroo.2021.09.003.
300. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):500-7. doi: 10.1016/j.jchf.2013.06.003.
301. Moriña-Vázquez P, Moraleda-Salas MT, Arce-León Á, Venegas-Gamero J, Fernández-Gómez JM, Díaz-Fernández JF. Effectiveness and Safety of AV Node Ablation After His Bundle Pacing in Patients with Uncontrolled Atrial Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(6):1004-9. doi: 10.1111/pace.14252.
302. Wang S, Wu S, Xu L, Xiao F, Whinnett ZI, Vijayaraman P, et al. Feasibility and Efficacy of His Bundle Pacing or Left Bundle Pacing Combined With Atrioventricular Node Ablation in Patients with Persistent Atrial Fibrillation and Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e014253. doi: 10.1161/JAHA.119.014253.
303. Cai M, Wu S, Wang S, Zheng R, Jiang L, Lian L, et al. Left Bundle Branch Pacing Postatrioventricular Junction Ablation for Atrial Fibrillation: Propensity Score Matching With His Bundle Pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(10):e010926. doi: 10.1161/CIRCEP.122.010926.
304. 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(17):1778-85. doi: 10.1056/NEJMoa0708234.
305. Wasmer K, Hochadel M, Wieneke H, Spitzer SG, Brachmann J, Straube F, et al. Long-term Symptom Improvement and Patient Satisfaction After AV-node Ablation vs. Pulmonary Vein Isolation for Symptomatic Atrial Fibrillation: Results from the German Ablation Registry. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(4):395-401. doi: 10.1007/s00392-018-1368-2.
306. Bernoche C, Timmerman S, Polastri TF, Giannetti NS, Siqueira AWDS, Piscopo A, et al. Atualização da Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(3):449-663. doi: 10.5935/abc.20190203.
307. Eid M, Jazar DA, Medhekar A, Khalife W, Javaid A, Ahsan C, et al. Anterior-Posterior versus Anterior-lateral Electrodes Position for Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;43:101129. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101129.
308. Squara F, Elbaum C, Garret G, Liprandi L, Scarlatti D, Bun SS, et al. Active Compression Versus Standard Anterior-posterior Defibrillation for External Cardioversion of Atrial Fibrillation: A Prospective Randomized Study. *Heart Rhythm*. 2021;18(3):360-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.11.005.
309. Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, Meeder JC, Lenderink T, Widdershoven J, et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1499-508. doi: 10.1056/NEJMoa1900353.
310. Khan IA. Single Oral Loading Dose of Propafenone for Pharmacological Cardioversion of Recent-onset Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):542-7. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01116-5.
311. Markman TM, Jarrah AA, Tian Y, Mustin E, Guandalini GS, Lin D, et al. Safety of Pill-in-the-Pocket Class 1C Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(12):1515-20. doi: 10.1016/j.jacep.2022.07.010.
312. Reiffel JA, Capucci A. "Pill in the Pocket" Antiarrhythmic Drugs for Orally Administered Pharmacologic Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2021;140:55-61. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.10.063.

313. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G, et al. Efficacy and Safety of Sustained-release Propafenone (Propafenone SR) for Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;92(8):941-6. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00974-3.
314. Wolbrette DL. Risk of Proarrhythmia with Class III Antiarrhythmic Agents: Sex-based Differences and Other Issues. *Am J Cardiol.* 2003;91(6A):39-44. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03378-7.
315. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed Treatment Comparison of Dronedronone, Amiodarone, Sotalol, Flecainide, and Propafenone, for the Management of Atrial Fibrillation. *Europace.* 2011;13(3):329-45. doi: 10.1093/europace/euq450.
316. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous Conversion and Maintenance of Sinus Rhythm by Amiodarone in Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation: Observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998;98(23):2574-9. doi: 10.1161/01.cir.98.23.2574.
317. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66. doi: 10.1056/NEJM199809033391003.
318. Fenelon G, Scanavacca M, Atié J, Zimerman L, Magalhães LP, Lorga A Filho, et al. Atrial Fibrillation Ablation in Brazil: Results of the Registry of the Brazilian Society of Cardiac Arrhythmias. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(5):258-62. doi: 10.1590/s0066-782x2007001700002.
319. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Europace.* 2018;20(1):1-160. doi: 10.1093/europace/eux274.
320. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, et al. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using a 3D Mapping System. *Circulation.* 1999;100(11):1203-8. doi: 10.1161/01.cir.100.11.1203.
321. Rotter M, Takahashi Y, Sanders P, Haïssaguerre M, Jaïs P, Hsu LF, et al. Reduction of Fluoroscopy Exposure and Procedure Duration During Ablation of Atrial Fibrillation Using A Novel Anatomical Navigation System. *Eur Heart J.* 2005;26(14):1415-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehi172.
322. Khaykin Y, Oosthuizen R, Zarnett L, Wulffhart ZA, Whaley B, Hill C, et al. CARTO-guided vs. NavX-guided Pulmonary Vein Antrum Isolation and Pulmonary Vein Antrum Isolation Performed Without 3-D mapping: Effect of the 3-D Mapping System on Procedure Duration and Fluoroscopy Time. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011;30(3):233-40. doi: 10.1007/s10840-010-9538-9.
323. Packer DL, Stevens CL, Curley MG, Bruce CJ, Miller FA, Khandheria BK, et al. Intracardiac Phased-array Imaging: Methods and Initial Clinical Experience with High Resolution, Under Blood Visualization: Initial Experience with Intracardiac Phased-array Ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(3):509-16. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01764-8.
324. Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary Vein Antrum Isolation: Intracardiac Echocardiography-guided Technique. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(11):1335-40. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.04428.x.
325. Saad EB, Costa IP, Camanho LE. Use of Intracardiac Echocardiography in the Electrophysiology Laboratory. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(1):11-7.
326. Saad EB, Slater C, Inácio LAO Jr, Santos GVD, Dias LC, Camanho LEM. Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation and Supraventricular Arrhythmias Without Fluoroscopy Use: Acute Efficacy and Safety. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(6):1015-26. doi: 10.36660/abc.20200096.
327. Kenigsberg DN, Lee BP, Grizzard JD, Ellenbogen KA, Wood MA. Accuracy of Intracardiac Echocardiography for Assessing the Esophageal Course Along the Posterior Left Atrium: A Comparison to Magnetic Resonance Imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(2):169-73. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00699.x.
328. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farré J, Mendonça MC, Ho SY. Anatomic Relations Between the Esophagus and Left Atrium and Relevance for Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2005;112(10):1400-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.551291.
329. Kalman JM, Jue J, Sudhir K, Fitzgerald P, Yock P, Lesh MD. In Vitro Quantification of Radiofrequency Ablation Lesion Size Using Intracardiac Echocardiography in Dogs. *Am J Cardiol.* 1996;77(2):217-9. doi: 10.1016/s0002-9149(96)90606-2.
330. Friedman DJ, Pokorney SD, Ghanem A, Marcello S, Kalsekar I, Yadalam S, et al. Predictors of Cardiac Perforation With Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(6):636-45. doi: 10.1016/j.jacep.2020.01.011.
331. Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, Saad EB, Martin DO, Bhargava M, et al. Embolic Events and Char Formation During Pulmonary Vein Isolation in Patients with Atrial Fibrillation: Impact of Different Anticoagulation Regimens and Importance of Intracardiac Echo Imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(6):576-81. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.40480.x.
332. Sriram CS, Banchs JE, Moukabay T, Moradkhan R, Gonzalez MD. Detection of Left Atrial Thrombus by Intracardiac Echocardiography in Patients Undergoing Ablation of Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;43(3):227-36. doi: 10.1007/s10840-015-0008-2.
333. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left Atrial Thrombus Associated with Ablation for Atrial Fibrillation: Identification with Intracardiac Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1861-7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.031.
334. Wang Y, Zhao Y, Zhou K, Zei PC, Wang Y, Cheng H, et al. Intracardiac Echocardiography is a Safe and Effective Alternative to Transesophageal Echocardiography for Left Atrial Appendage Thrombus Evaluation at the Time of Atrial Fibrillation Ablation: The ICE-TEE Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2023;46(1):3-10. doi: 10.1111/pace.14601.
335. Nishiyama T, Katsumata Y, Inagawa K, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, et al. Visualization of the Left Atrial Appendage by Phased-array Intracardiac Echocardiography from the Pulmonary Artery in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2015;17(4):546-51. doi: 10.1093/europace/euu383.
336. Baran J, Stec S, Pilichowska-Paszkiel E, Zaborska B, Sikora-Frąc M, Kryński T, et al. Intracardiac Echocardiography for Detection of Thrombus in the Left Atrial Appendage: Comparison with Transesophageal Echocardiography in Patients Undergoing Ablation for Atrial Fibrillation: The Action-Ice I Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(6):1074-81. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000504.
337. Baran J, Zaborska B, Piotrowski R, Sikora-Frąc M, Pilichowska-Paszkiel E, Kulakowski P. Intracardiac Echocardiography for Verification for Left Atrial Appendage Thrombus Presence Detected by Transesophageal Echocardiography: The ActionICE II Study. *Clin Cardiol.* 2017;40(7):450-4. doi: 10.1002/clc.22675.
338. Bottoni N, Donato P, Rossi L, Malagù M, Tomasi L, Quartieri F, et al. Impact of Systematic Use of Intracardiac Ultrasound during Transseptal Catheterization in the Electrophysiology Laboratory. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(2):62. doi: 10.3390/jcdd10020062.
339. Pimentel RC, Rahai N, Maccioni S, Khanna R. Differences in Outcomes Among Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation with Versus Without Intracardiac Echocardiography. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022;33(9):2015-47. doi: 10.1111/jce.15599.
340. Sant Anna RT, Lima GG, Saffi MAL, Kruse ML, Leiria TLL. Atrial Fibrillation Ablation: Impact of Intracardiac Echocardiography in Reducing Procedure Time and Hospitalization. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(5):e20220306. doi: 10.36660/abc.20220306.
341. Xu J, Gao Y, Liu C, Wang Y. Radiofrequency Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation with the Use of Intracardiac Echocardiography Versus Without Intracardiac Echocardiography: A Meta-analysis of Observational and Randomized Studies. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022;33(5):897-907. doi: 10.1111/jce.15423.

342. Pisani CF, Scanavacca M. Intracardiac Echocardiography Must Be Used in All Patients Who Underwent AF Ablation? *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(5):e20230290. doi: 10.36660/abc.202302904.
343. Isath A, Padmanabhan D, Haider SW, Siroky G, Perimbeti S, Correa A, et al. Does the Use of Intracardiac Echocardiography During Atrial Fibrillation Catheter Ablation Improve Outcomes and Cost? A Nationwide 14-year Analysis from 2001 to 2014. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;61(3):461-8. doi: 10.1007/s10840-020-00844-5.
344. Thomas SP, Aggarwal G, Boyd AC, Jin Y, Ross DL. A Comparison of Open Irrigated and Non-irrigated Tip Catheter Ablation for Pulmonary Vein Isolation. *Europace.* 2004;6(4):330-5. doi: 10.1016/j.eupc.2004.03.001.
345. Stabile G, Bertaglia E, Pappone A, Themistoclakis S, Tondo C, Calzolari V, et al. Low Incidence of Permanent Complications During Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Using Open-irrigated Catheters: A Multicentre Registry. *Europace.* 2014;16(8):1154-9. doi: 10.1093/europace/euu002.
346. Yamamoto T, Yamada T, Yoshida Y, Inden Y, Tsuboi N, Suzuki H, et al. Comparison of the Change in the Dimension of the Pulmonary Vein Ostia Immediately After Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation-open Irrigated-tip Catheters Versus Non-irrigated Conventional 4 mm-tip Catheters. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;41(1):83-90. doi: 10.1007/s10840-014-9919-6.
347. Lin H, Chen YH, Hou JW, Lu ZY, Xiang Y, Li YG. Role of Contact Force-guided Radiofrequency Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(9):994-1005. doi: 10.1111/jce.13264.
348. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Improving Procedural and One-year Outcome After Contact Force-guided Pulmonary Vein Isolation: The Role of Interlesion Distance, Ablation Index, and Contact Force Variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace.* 2018;20(F1_3):419-27. doi: 10.1093/europace/eux376.
349. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, Deyell MW, Verma A, Macle L, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019;140(22):1779-88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042622.
350. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, Brose R, Viswanathan R, Buck ED, et al. Pulsed Field Ablation Versus Radiofrequency Ablation: Esophageal Injury in a Novel Porcine Model. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(3):e008303. doi: 10.1161/CIRCEP.119.008303.
351. Ekanem E, Neuzil P, Reichlin T, Kautzner J, van der Voort P, Jais P, et al. Safety of Pulsed Field Ablation in More than 17,000 Patients with Atrial Fibrillation in the MANIFEST-17K Study. *Nat Med.* 2024;30(7):2020-9. doi: 10.1038/s41591-024-03114-3.
352. Scanavacca M, Pisani C. Impact of Pulsed Field Ablation on Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(10):e20240565. doi: 10.36660/abc.20240565.
353. Reddy VY, Dukkupati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(5):614-27. doi: 10.1016/j.jacep.2021.02.014.
354. Verma A, Boersma L, Haines DE, Natale A, Marchlinski FE, Sanders P, et al. First-in-Human Experience and Acute Procedural Outcomes Using a Novel Pulsed Field Ablation System: The PULSED AF Pilot Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(1):e010168. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010168.
355. Turagam MK, Neuzil P, Schmidt B, Reichlin T, Neven K, Metzner A, et al. Safety and Effectiveness of Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: One-Year Outcomes From the MANIFEST-PF Registry. *Circulation.* 2023;148(1):35-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064959.
356. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, Whang W, Cuoco FA, Patel C, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1660-71. doi: 10.1056/NEJMoa2307291.
357. Duytschaever M, Potter T, Grimaldi M, Anic A, Vijgen J, Neuzil P, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation Using a Novel Variable-Loop Biphasic Pulsed Field Ablation Catheter Integrated With a 3-Dimensional Mapping System: 1-Year Outcomes of the Multicenter insPIRE Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2023;16(3):e011780. doi: 10.1161/CIRCEP.122.011780.
358. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of Atrial Fibrillation with Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation: Two Systematic Literature Reviews and Meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(4):349-61. doi: 10.1161/CIRCEP.108.824789.
359. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2010;303(4):333-40. doi: 10.1001/jama.2009.2029.
360. 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. doi: 10.1001/jama.2019.069.
361. Cardoso R, Justino GB, Graffunder FP, Benevides L, Knijnik L, Sanchez LMF, et al. Catheter Ablation is Superior to Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment for Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(1):87-94. doi: 10.36660/abc.20210477.
362. Berkowitsch A, Kuniss M, Greiss H, Wójcik M, Zaltsberg S, Lehinant S, et al. Impact of Impaired Renal Function and Metabolic Syndrome on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: A Long Term Follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(5):532-43. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03350.x.
363. Wójcik M, Berkowitsch A, Greiss H, Zaltsberg S, Pajitnev D, Deubner N, et al. Repeated Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: How to Predict Outcome? *Circ J.* 2013;77(9):2271-9. doi: 10.1253/circj.cj-13-0308.
364. Kalil C, Bartholomay E, Borges A, Gazzoni G, Lima E, Etchepare R, et al. Atrial Fibrillation Ablation by Use of Electroanatomical Mapping: Efficacy and Recurrence Factors. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(1):30-8. doi: 10.5935/abc.20130211.
365. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, et al. Predicting Atrial Fibrillation Ablation Outcome: The CAAP-AF Score. *Heart Rhythm.* 2016;13(11):2119-25. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.07.018.
366. Saglietto A, Gaita F, Blomstrom-Lundqvist C, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, et al. AFA-Recur: an ESC EORP AFA-LT Registry Machine-learning Web Calculator Predicting Atrial Fibrillation Recurrence After Ablation. *Europace.* 2023;25(1):92-100. doi: 10.1093/europace/euac145.
367. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, et al. First-line Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Outcome of Radiofrequency vs. Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation. *Europace.* 2016;18(3):368-75. doi: 10.1093/europace/euv271.
368. Takigawa M, Kuwahara T, Takahashi A, Okubo K, Takahashi Y, Nakashima E, et al. Simultaneous Isolation of Superior and Inferior Pulmonary Veins on Both the Left and Right Sides Could Yield Better Outcomes in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Europace.* 2015;17(5):732-40. doi: 10.1093/europace/euu372.
369. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Horstkotte D, Nölker G. Long-term Outcomes After Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation: Results from a Prospective Study in 605 Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1707-12. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.033.
370. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, Lin D, Dixit S, Callans DJ, et al. Long-term Outcome After Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(3):237-42. doi: 10.1161/CIRCEP.109.923771.
371. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M, et al. Impact of Type of Atrial Fibrillation and Repeat Catheter Ablation on Long-term Freedom from Atrial Fibrillation: Results from a Multicenter Study. *Heart Rhythm.* 2009;6(10):1403-12. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.06.014.

372. Bertaglia E, Senatore G, Michieli L, Simone A, Amellone C, Ferretto S, et al. Twelve-year Follow-up of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter, Randomized Study. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):486-92. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.12.023.
373. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-year Outcome of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Using Termination of Atrial Fibrillation as a Procedural Endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):18-24. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001943.
374. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, Wells GA, Bennett M, Essebag V, et al. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med*. 2023;388(2):105-16. doi: 10.1056/NEJMoa2212540.
375. Kuck KH, Lebedev DS, Mikhaylov EN, Romanov A, Gellér L, Kalêjs O, et al. Catheter Ablation or Medical Therapy to Delay Progression of Atrial Fibrillation: The Randomized Controlled Atrial Fibrillation Progression Trial (ATTEST). *Europace*. 2021;23(3):362-9. doi: 10.1093/europace/euaa298.
376. Chew DS, Black-Maier E, Loring Z, Noseworthy PA, Packer DL, Exner DV, et al. Diagnosis-to-Ablation Time and Recurrence of Atrial Fibrillation Following Catheter Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(4):e008128. doi: 10.1161/CIRCEP.119.008128.
377. Razzack AA, Lak HM, Pothuru S, Rahman S, Hassan SA, Hussain N, et al. Efficacy and Safety of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as Initial Therapy for Management of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(3):112. doi: 10.31083/j.rcm2303112.
378. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(11):1059-68. doi: 10.1001/jama.2019.0335.
379. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1275-85. doi: 10.1001/jama.2019.0692.
380. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
381. Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, et al. Pacing or Ablation: Which is Better for Paroxysmal Atrial Fibrillation-related Tachycardia-bradycardia Syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(4):403-11. doi: 10.1111/pace.12340.
382. Kim JA, Chelu MG. Comparison of Cryoballoon and Radiofrequency Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;66(3):585-95. doi: 10.1007/s10840-022-01369-9.
383. Millis P, Kariki O, Saplaouras A, Bazoukis G, Dragasis S, Patsiotis IG, et al. Radiofrequency Versus Cryoballoon Catheter Ablation in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: A Randomized Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(7):1523-8. doi: 10.1111/jce.15965.
384. Kim YG, Shim J, Oh SK, Lee KN, Choi JI, Kim YH. Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage Increases the Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Regardless of Postisolation Flow Velocity. *Heart Rhythm*. 2018;15(12):1746-53. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.09.012.
385. Hsu JC, Darden D, Du C, Marine JE, Nichols S, Marcus GM, et al. Initial Findings From the National Cardiovascular Data Registry of Atrial Fibrillation Ablation Procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(9):867-78. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.060.
386. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, et al. In-hospital Complications Associated with Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in the United States between 2000 and 2010: Analysis of 93 801 Procedures. *Circulation*. 2013;128(19):2104-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003862.
387. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2005;111(9):1100-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000157153.30978.67.
388. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Prevalence and Causes of Fatal Outcome in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(19):1798-803. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.022.
389. Ngo L, Ali A, Ganesan A, Woodman R, Adams R, Ranasinghe I. Ten-year Trends in Mortality and Complications Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(4):398-408. doi: 10.1093/ehjqcco/qcab102.
390. Vassilikos VP, Pagourelas ED, Laroche C, Blomström-Lundqvist C, Kautzner J, Maggioni AP, et al. Impact of Centre Volume on Atrial Fibrillation Ablation Outcomes in Europe: A Report from the ESC EHRA EORP Atrial Fibrillation Ablation Long-term (AFA LT) Registry. *Europace*. 2021;23(1):49-58. doi: 10.1093/europace/euaa236.
391. Tonchev IR, Nam MCY, Gorelik A, Kumar S, Haqqani H, Sanders P, et al. Relationship between Procedural Volume and Complication Rates for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Europace*. 2021;23(7):1024-32. doi: 10.1093/europace/euaa415.
392. Thiyagarajah A, Kadhim K, Lau DH, Emami M, Linz D, Khokhar K, et al. Feasibility, Safety, and Efficacy of Posterior Wall Isolation During Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(8):e007005. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007005.
393. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehm227.
394. Boghossian SHC, Barbosa EC, Boghossian E, Rangel L, Benchimol-Barbosa PR, Alcantara ML, et al. Experience in a Brazilian Center with Cryoablation for Electric Isolation of the Pulmonary Veins in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation - Preliminary Results in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(3):528-35. doi: 10.36660/abc.20200320.
395. Huang C, Wang J, He C, Yang K, Zhao H, Chen J, et al. The Efficacy and Safety of Cryoballoon Versus Radiofrequency Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 15 International Randomized Trials. *Cardiol Rev*. 2023. doi: 10.1097/CRD.0000000000000531.
396. Halbfass P, Berkovitz A, Pavlov B, Sonne K, Nentwich K, Ene E, et al. Incidence of Acute Thermal Esophageal Injury After Atrial Fibrillation Ablation Guided by Prespecified Ablation Index. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2256-61. doi: 10.1111/jce.14193.
397. Oikawa J, Fukaya H, Wada T, Kishihara J, Sato T, Matsuura G, et al. Esophagogastric Complications in Radiofrequency and Cryoballoon Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33(6):1160-6. doi: 10.1111/jce.15518.
398. Kapur S, Barbhuiya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal Injury and Atrioesophageal Fistula Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(13):1247-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.025827.
399. Blockhaus C, Müller P, Vom Dahl S, Leonhardt S, Häussinger D, Gerguri S, et al. Low Incidence of Esophageal Lesions After Pulmonary Vein Isolation Using Contact-Force Sensing Catheter Without Esophageal Temperature Probe. *Int Heart J*. 2017;58(6):880-4. doi: 10.1536/ihj.16-382.
400. Pereira R, Pisani C, Aiello V, Cestari I, Oyama H, Santos O, et al. Safety of an Esophageal Deviator for Atrial Fibrillation Catheter Ablation. *Heart Rhythm O2*. 2023;4(9):565-73. doi: 10.1016/j.hroo.2023.07.010.
401. Mateos EIP, Mateos JCPM, Amarante RC, Pachón CTC, Lobo TJ, Peña TGS, et al. Prevention of Esophageal Damage During Ablation of Atrial Fibrillation by the Esophagus Mechanical Deviation. *J Cardiac Arrhythmias*. 2020;32(4):278-90.
402. Bhardwaj R, Naniwadekar A, Whang W, Mittnacht AJ, Palaniswamy C, Koruth JS, et al. Esophageal Deviation During Atrial Fibrillation Ablation:

- Clinical Experience with a Dedicated Esophageal Balloon Retractor. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(8):1020-30. doi: 10.1016/j.jacep.2018.04.001.
403. Koruth JS, Reddy VY, Miller MA, Patel KK, Coffey JO, Fischer A, et al. Mechanical Esophageal Displacement During Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(2):147-54. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02162.x.
404. Parikh V, Swarup V, Hantla J, Vuddanda V, Dar T, Yarlagadda B, et al. Feasibility, Safety, and Efficacy of a Novel Preshaped Nitinol Esophageal Deviator to Successfully Deflect the Esophagus and Ablate Left Atrium without Esophageal Temperature Rise During Atrial Fibrillation Ablation: The DEFLECT GUT Study. *Heart Rhythm.* 2018;15(9):1321-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.04.017.
405. Barbhuiya CR, Kogan EV, Jankelson L, Knotts RJ, Spinelli M, Bernstein S, et al. Esophageal Temperature Dynamics During High-power Short-duration Posterior Wall Ablation. *Heart Rhythm.* 2020;17(5 Pt A):721-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.01.014.
406. Teres C, Soto-Iglesias D, Penela D, Falasconi G, Viveros D, Meca-Santamaria J, et al. Relationship between the Posterior Atrial Wall and the Esophagus: Esophageal Position and Temperature Measurement During Atrial Fibrillation Ablation (AWESOME-AF). A Randomized Controlled Trial. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022;65(3):651-61. doi: 10.1007/s10840-022-01302-0.
407. Ferraz AP, Pisani CF, Rivarola EWR, Wu TC, Darrieux FCDC, Scanavacca RA, et al. Surveillance of Esophageal Injury after Atrial Fibrillation Catheter Ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2024. doi: 10.1007/s10840-024-01922-8.
408. Wu TC, Pisani C, Scanavacca MI. Approaches to the Diagnosis and Management of Atrial-Esophageal Fistula After Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias. *Current Cardiovascular Risk Reports.* 2019;13(4):1-10. doi:10.1007/s12170-019-0602-4.
409. Scanavacca MI, D'ávila A, Parga J, Sosa E. Left Atrial-esophageal Fistula Following Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(8):960-2. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.04083.x.
410. Vasconcelos JTM, Galvão SDCS Filho, Atié J, Maciel W, Souza OF, Saad EB, et al. Atrial-Oesophageal Fistula Following Percutaneous Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: The Risk Still Persists. *Europace.* 2017;19(2):250-8. doi: 10.1093/europace/euw284.
411. Tilz RR, Schmidt V, Pürerfellner H, Maury P, Chun KRJU, Martinek M, et al. A Worldwide Survey on Incidence, Management, and Prognosis of Oesophageal Fistula Formation Following Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The POTTER-AF Study. *Eur Heart J.* 2023;44(27):2458-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehad250.
412. Amirhosravi F, Azimuddin A, Nguyen DT, Chihara R, Chan EY, Graviss EA, et al. Surgical Treatment of Atrioesophageal Fistula: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg.* 2023;116(2):421-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.04.016.
413. Rivarola EWR, Moura E, Chou M, Seabra LF, Hardy C, Scanavacca M. A Novel Treatment for Esophageal Lesions Following Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(3):713-6. doi: 10.1111/jce.14895.
414. Miyazaki S, Taniguchi H, Kusa S, Komatsu Y, Ichihara N, Takagi T, et al. Factors Associated with Periesophageal Vagal Nerve Injury after Pulmonary Vein Antrum Isolation. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001209. doi: 10.1161/JAHA.114.001209.
415. Lakkireddy D, Reddy YM, Atkins D, Rajasingh J, Kanmanthareddy A, Olyae M, et al. Effect of Atrial Fibrillation Ablation on Gastric Motility: The Atrial Fibrillation Gut Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(3):531-6. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002508.
416. Pisani CF, Hachul D, Sosa E, Scanavacca M. Gastric Hypomotility Following Epicardial Vagal Denervation Ablation to Treat Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(2):211-3. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00937.x.
417. Chokr MO, Santos IBDSS, Gouvea FC, Kulchetski R, Andere TE, Hardy C, et al. Management of Massive Hemopericardium in the Electrophysiology Laboratory: The Double Long Sheath Technique. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45(5):583-8. doi: 10.1111/pace.14477.
418. Zghaib T, Allison JD, Barrett C, Arkles J, D'Souza B, Luebbert J, et al. Multicenter Experience with Andexanet Alfa for Refractory Pericardial Bleeding During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34(3):593-7. doi: 10.1111/jce.15801.
419. Huang L, Yu Z, Liu M, Shang X. Effectiveness and Safety of Idarucizumab for Periprocedural Cardiac Tamponade after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Dabigatran Recipients: A Retrospective Controlled Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22(5):557-65. doi: 10.1007/s40256-022-00536-7.
420. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Delayed Cardiac Tamponade after Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Worldwide Report. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):2696-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.028.
421. Yu Y, Wang X, Li X, Zhou X, Liao S, Yang W, et al. Higher Incidence of Asymptomatic Cerebral Emboli after Atrial Fibrillation Ablation Found with High-Resolution Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(1):e007548. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007548.
422. Kato N, Muraga K, Hirata Y, Shindo A, Matsuura K, Li Y, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging and Cognitive Alterations after Ablation in Patients with Atrial Fibrillation. *Sci Rep.* 2021;11(1):18995. doi: 10.1038/s41598-021-98484-w.
423. Harada M, Motoike Y, Nomura Y, Nishimura A, Koshikawa M, Murayama K, et al. Factors Associated with Silent Cerebral Events During Atrial Fibrillation Ablation in Patients on Uninterrupted Oral Anticoagulation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(11):2889-97. doi: 10.1111/jce.14716.
424. Mao YJ, Wang H, Huang PF. Meta-analysis of the Safety and Efficacy of Using Minimally Interrupted Novel Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;60(3):407-17. doi: 10.1007/s10840-020-00754-6.
425. Zaraket F, Bas D, Jimenez J, Casteigt B, Benito B, Martí-Almor J, et al. Cardiac Tomography and Cardiac Magnetic Resonance to Predict the Absence of Intracardiac Thrombus in Anticoagulated Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *J Clin Med.* 2022;11(8):2101. doi: 10.3390/jcm11082101.
426. Kuwahara T, Takahashi A, Takahashi Y, Kobori A, Miyazaki S, Takei A, et al. Clinical Characteristics of Massive Air Embolism Complicating Left Atrial Ablation of Atrial Fibrillation: Lessons from Five Cases. *Europace.* 2012;14(2):204-8. doi: 10.1093/europace/eur314.
427. Do DH, Khakpour H, Krokhaleva Y, Mori S, Bradfield J, Boyle NG, et al. Massive Air Embolism During Atrial Fibrillation Ablation: Averting Disaster in a Time of Crisis. *JACC Case Rep.* 2021;3(1):47-52. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.11.040.
428. Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, Sosa EA. Pulmonary Vein Stenosis Complicating Catheter Ablation of Focal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11(6):677-81. doi: 10.1111/j.1540-8167.2000.tb00030.x.
429. Matsuda J, Miyazaki S, Nakamura H, Taniguchi H, Kajiyama T, Hachiya H, et al. Pulmonary Vein Stenosis after Second-generation Cryoballoon Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(3):298-303. doi: 10.1111/jce.13155.
430. Miyazaki S, Kajiyama T, Hada M, Nakamura H, Hachiya H, Tada H, et al. Does Second-generation Cryoballoon Ablation Using the Current Single Short Freeze Strategy Produce Pulmonary Vein Stenosis? *Int J Cardiol.* 2018;272:175-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.004.
431. Teunissen C, Velthuis BK, Hassink RJ, van der Heijden JF, Voncken EPA, Clappers N, et al. Incidence of Pulmonary Vein Stenosis after Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(6):589-98. doi: 10.1016/j.jacep.2017.02.003.
432. Kuck KH, Fink T, Metzner A. Pulmonary Vein Stenosis and Occlusion Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Still Worth Worrying About? *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(16):1640-1. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.010.

433. Edriss H, Denega T, Test V, Nugent K. Pulmonary Vein Stenosis Complicating Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Literature Review. *Respir Med.* 2016;117:215-22. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.014.
434. Kim J, Kim D, Yu HT, Kim TH, Joung B, Lee MH, et al. Revisiting Symptomatic Pulmonary Vein Stenosis after High-power Short-duration Radiofrequency Ablation in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2023;25(10):eua296. doi: 10.1093/europace/eua296.
435. Andrade JC, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;384(4):305-15. doi: 10.1056/NEJMoa2029980.
436. Kuck KH, Brugada J, Fünkrantz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2235-45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014.
437. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(1):32-8. doi: 10.1161/CIRCEP.109.859116.
438. Tanaka-Esposito CC, Chung MK, Abraham JM, Cantillon DJ, Abi-Saleh B, Tchou PJ. Real-time Ultrasound Guidance Reduces Total and Major Vascular Complications in Patients Undergoing Pulmonary Vein Antral Isolation on Therapeutic Warfarin. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;37(2):163-8. doi: 10.1007/s10840-013-9796-4.
439. Shoemaker MB, Hemnes AR, Robbins IM, Langberg JJ, Ellis CR, Aznaurov SG, et al. Left Atrial Hypertension after Repeated Catheter Ablations for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(19):1918-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.021.
440. Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, Patel JD, Bai R, Sanchez J, et al. Stiff Left Atrial Syndrome after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Clinical Characterization, Prevalence, and Predictors. *Heart Rhythm.* 2011;8(9):1364-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.026.
441. Sinha N, Tian Z, Zhou S, Thomas NJ, Krawiec C. Multicenter Retrospective Database Evaluation of Takotsubo Syndrome in Subjects Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Arrhythm.* 2023;39(3):359-65. doi: 10.1002/joa3.12856.
442. Jiang J, Li J, Zhong C, Jiang J. Efficacy and Safety of the Second-generation Cryoballoons versus Radiofrequency Ablation for the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;48(1):69-79. doi: 10.1007/s10840-016-0191-9.
443. Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, Schneider S, Luik A, Kaess B, et al. Cryoballoon vs. Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: An Updated Meta-analysis of Randomized and Observational Studies. *Europace.* 2017;19(3):378-84. doi: 10.1093/europace/euw262.
444. Mörtzell D, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Laroche C, Trines SA, et al. Cryoballoon vs. Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: A Study of Outcome and Safety Based on the ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-term Registry and the Swedish Catheter Ablation Registry. *Europace.* 2019;21(4):581-9. doi: 10.1093/europace/euy239.
445. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giovanni G, et al. Comparison between Radiofrequency with Contact Force-sensing and Second-generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Multicentre European Evaluation. *Europace.* 2015;17(5):718-24. doi: 10.1093/europace/euv060.
446. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck K, Kuniss M, et al. German Ablation Registry: Cryoballoon vs. Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation--One-year Outcome Data. *Heart Rhythm.* 2016;13(4):836-44. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.12.007.
447. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S, et al. Cryoballoon versus Radiofrequency for Pulmonary Vein Re-isolation after a Failed Initial Ablation Procedure in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(3):274-9. doi: 10.1111/jce.12038.
448. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, et al. Cryoballoon versus RF Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(1):1-7. doi: 10.1111/jce.12267.
449. Kuck KH, Fünkrantz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation: Reintervention, Rehospitalization, and Quality-of-life Outcomes in the FIRE AND ICE Trial. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2858-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehw285.
450. Gage AA, Baust J. Mechanisms of Tissue Injury in Cryosurgery. *Cryobiology.* 1998;37(3):171-86. doi: 10.1006/cryo.1998.2115.
451. Aryana A, Mugnai G, Singh SM, Pujara DK, Asmundis C, Singh SK, et al. Procedural and Biophysical Indicators of Durable Pulmonary Vein Isolation During Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):424-32. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.10.033.
452. Su W, Kowal R, Kowalski M, Metzner A, Svinarich JT, Wheelan K, et al. Best Practice Guide for Cryoballoon Ablation in Atrial Fibrillation: The Compilation Experience of More than 3000 Procedures. *Heart Rhythm.* 2015;12(7):1658-66. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.021.
453. Ottaviano L, Chierchia GB, Bregasi A, Bruno N, Antonelli A, Alsheraei AT, et al. Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation Guided by Real-time Three-Dimensional Transoesophageal Echocardiography: A Feasibility Study. *Europace.* 2013;15(7):944-50. doi: 10.1093/europace/eus431.
454. Siklody CH, Minners J, Allgeier M, Allgeier HJ, Jander N, Keyl C, et al. Pressure-guided Cryoballoon Isolation of the Pulmonary Veins for the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(2):120-5. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01600.x.
455. Ciconte G, Asmundis C, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Mugnai G, et al. Single 3-minute Freeze for Second-generation Cryoballoon Ablation: One-year Follow-up after Pulmonary Vein Isolation. *Heart Rhythm.* 2015;12(4):673-80. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.026.
456. Paparella G, Iacopino S, Osório TG, Torres JPA, Ströker E, Sieira J, et al. Temperature-guided Ablation with the Second-generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation: 3-year Follow-up in a Multicenter Experience. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;61(1):95-104. doi: 10.1007/s10840-020-00770-6.
457. Chun KR, Stich M, Fünkrantz A, Bordignon S, Perrotta L, Dugo D, et al. Individualized Cryoballoon Energy Pulmonary Vein Isolation Guided by Real-time Pulmonary Vein Recordings, the Randomized ICE-T Trial. *Heart Rhythm.* 2017;14(4):495-500. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.12.014.
458. Wei Y, Chen L, Cao J, Liu S, Ling T, Huang X, et al. Long-term Outcomes of a Time to Isolation - Based Strategy for Cryoballoon Ablation Compared to Radiofrequency Ablation in Patients with Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45(9):1015-23. doi: 10.1111/pace.14556.
459. Ghosh J, Martin A, Keech AC, Chan KH, Gomes S, Singarayar S, et al. Balloon Warming Time is the Strongest Predictor of Late Pulmonary Vein Electrical Reconnection Following Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(9):1311-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.06.014.
460. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation: First Results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1713-23. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.064.
461. Wissner E, Heeger CH, Grahn H, Reissmann B, Wohlmuth P, Lemes C, et al. One-year Clinical Success of a 'no-bonus' Freeze Protocol Using the Second-generation 28 mm Cryoballoon for Pulmonary Vein Isolation. *Europace.* 2015;17(8):1236-40. doi: 10.1093/europace/euv024.
462. Tebbenjohanns J, Höfer C, Bergmann L, Dedroogh M, Gaudin D, von Werder A, et al. Shortening of Freezing Cycles Provides Equal Outcome to Standard Ablation Procedure Using Second-Generation 28 mm Cryoballoon after 15-Month Follow-up. *Europace.* 2016;18(2):206-10. doi: 10.1093/europace/euv189.

463. 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. doi: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.
464. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, Køber L, Sandøe E, Egstrup K, et al. Dofetilide in Patients with Congestive Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(12):857-65. doi: 10.1056/NEJM199909163411201.
465. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):200-9. doi: 10.1016/j.jacep.2015.02.018.
466. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A Randomized Controlled Trial of Catheter Ablation versus Medical Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure (the CAMTAF Trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):31-8. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000806.
467. Jones DG, Halder 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(18):1894-903. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.069.
468. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. Catheter Ablation versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1949-61. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.041.
469. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results from the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.
470. Noseworthy PA, van Houten HK, Gersh BJ, Packer DL, Friedman PA, Shah ND, et al. Generalizability of the CASTLE-AF Trial: Catheter Ablation for Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure in Routine Practice. *Heart Rhythm*. 2020;17(7):1057-65. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.02.030.
471. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, Crijns HJGM, Costard-Jaeckle A, Bergau L, et al. Catheter Ablation in End-stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;389(15):1380-9. doi: 10.1056/NEJMoa2306037.
472. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schlüter M, et al. Catheter Ablation versus Best Medical Therapy in Patients with Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: The Randomized AMICA Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(12):e007731. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007731.
473. Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the Maze Procedure on the Stroke Rate in Patients with Atrial Fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(5):833-40. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70052-8.
474. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(2):258-65. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.11.003.
475. Harky A, Bithas C, Chan JSK, Snosi M, Pousios D, Muir AD. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation: Cutting Through the Edges. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(3):375-86. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0057.
476. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM 3rd, et al. The Cox Maze III Procedure for Atrial Fibrillation: Long-Term Efficacy in Patients Undergoing Lone versus Concomitant Procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(6):1822-8. doi: 10.1016/s0022-5223(03)01287-x.
477. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL, et al. Surgery for Permanent Atrial Fibrillation: Impact of Patient Factors and Lesion Set. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(2):502-13. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.030.
478. Abreu CA Filho, Lisboa LA, Dallan LA, Spina GS, Grinberg M, Scanavacca M, et al. Effectiveness of the Maze Procedure Using Cooled-tip Radiofrequency Ablation in Patients with Permanent Atrial Fibrillation and Rheumatic Mitral Valve Disease. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I20-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526301.
479. Lall SC, Damiano RJ Jr. Surgical Ablation Devices for Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007;20(3):73-82. doi: 10.1007/s10840-007-9186-x.
480. Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, Ishii Y, Schuessler RB, Bailey MS, et al. A Prospective, Single-center Clinical Trial of a Modified Cox Maze Procedure with Bipolar Radiofrequency Ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(4):535-42. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.044.
481. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, Welke KF, Ferguson TB Jr, O'Brien SM, et al. Atrial Fibrillation Correction Surgery: Lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(3):909-14. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.10.097.
482. Velagic V, Asmundis C, Mugnai G, Irfan G, Hunuk B, Stroker E, et al. Repeat Procedures after Hybrid Thoracoscopic Ablation in the Setting of Longstanding Persistent Atrial Fibrillation: Electrophysiological Findings and 2-Year Clinical Outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(1):41-50. doi: 10.1111/jce.12837.
483. Khiabani AJ, MacGregor RM, Bakir NH, Manghelli JL, Sinn LA, Maniar HS, et al. The Long-Term Outcomes and Durability of the Cox-Maze IV Procedure for Atrial Fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(2):629-41.e7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.100.
484. Gerdisch M, Lehr E, Dunnington G, Johnkoski J, Barksdale A, Parikshak M, et al. Mid-Term Outcomes of Concomitant Cox-Maze IV: Results from a Multicenter Prospective Registry. *J Card Surg*. 2022;37(10):3006-13. doi: 10.1111/jocs.16777.
485. McGilvray MMO, Bakir NH, Kelly MO, Perez SC, Sinn LA, Schuessler RB, et al. Efficacy of the Stand-Alone Cox-Maze IV Procedure in Patients with Longstanding Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(10):2884-94. doi: 10.1111/jce.15113.
486. Henn MC, Lancaster TS, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Moon MR, et al. Late Outcomes after the Cox Maze IV Procedure for Atrial Fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(5):1168-76, 1178.e1-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.07.102.
487. Robertson JO, Saint LL, Leidenfrost JE, Damiano RJ Jr. Illustrated Techniques for Performing the Cox-Maze IV Procedure Through a Right Minithoracotomy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3(1):105-16. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.11.
488. Schill MR, Sinn LA, Greenberg JW, Henn MC, Lancaster TS, Schuessler RB, et al. A Minimally Invasive Stand-Alone Cox-Maze Procedure is as Effective as Median Sternotomy Approach. *Innovations*. 2017;12(3):186-91. doi: 10.1097/IMI.0000000000000374.
489. Saint LL, Bailey MS, Prasad S, Guthrie TJ, Bell J, Moon MR, et al. Cox-Maze IV Results for Patients with Lone Atrial Fibrillation versus Concomitant Mitral Disease. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):789-94. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.12.028.
490. DeLurgio DB, Crossen KJ, Gill J, Blauth C, Oza SR, Magnano AR, et al. Hybrid Convergent Procedure for the Treatment of Persistent and Longstanding Persistent Atrial Fibrillation: Results of CONVERGE Clinical Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(12):e009288. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009288.
491. van der Heijden CAJ, Vroomen M, Luermans JG, Vos R, Crijns HJGM, Gelsomino S, et al. Hybrid versus Catheter Ablation in Patients with Persistent and Longstanding Persistent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(3):433-43. doi: 10.1093/ejcts/ezy475.
492. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ Jr, Moskowitz AJ, Voisine P, et al. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation During Mitral-valve Surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1399-409. doi: 10.1056/NEJMoa1500528.
493. Barnett SD, Ad N. Surgical Ablation as Treatment for the Elimination of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(5):1029-35. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.10.020.

494. Sef D, Trkulja V, Raja SG, Hooper J, Turina MI. Comparing Mid-term Outcomes of Cox-Maze Procedure and Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation after Concomitant Mitral Valve Surgery: A Systematic Review. *J Card Surg.* 2022;37(11):3801-10. doi: 10.1111/jocs.16888.
495. Dominici C, Chello M. Concomitant Surgical Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(3):101. doi: 10.31083/j.rcm2303101.
496. Guo Q, Yan F, Ouyang P, Xie Z, Wang H, Yang W, et al. Bi-atrial or Left Atrial Ablation of Atrial Fibrillation During Concomitant Cardiac Surgery: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(8):2316-28. doi: 10.1111/jce.15127.
497. Kim HJ, Kim JS, Kim TS. Epicardial Thoracoscopic Ablation versus Endocardial Catheter Ablation for Management of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(6):729-37. doi: 10.1093/icvts/ivw027.
498. Castellá M, Kotecha D, van Laar C, Wintgens L, Castillo Y, Kelder J, et al. Thoracoscopic vs. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Long-term Follow-up of the FAST Randomized Trial. *Europace.* 2019;21(5):746-53. doi: 10.1093/europace/euy325.
499. Albåge A, Sartipy U, Kenneback G, Johansson B, Scherstén H, Jidéus L, et al. Long-Term Risk of Ischemic Stroke after the Cox-Maze III Procedure for Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(2):523-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.065.
500. Ad N, Holmes SD, Massimiano PS, Pritchard G, Stone LE, Henry L. The Effect of the Cox-maze Procedure for Atrial Fibrillation Concomitant to Mitral and Tricuspid Valve Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(6):1426-34; discussion 1434-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.013.
501. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, et al. The Cox-maze Procedure for Lone Atrial Fibrillation: A Single-center Experience Over 2 Decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):8-14. doi: 10.1161/CIRCEP.111.963819.
502. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, et al. A Minimally Invasive Cox Maze IV Procedure is as Effective as Sternotomy While Decreasing Major Morbidity and Hospital Stay. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(3):955-61; discussion 962-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.064.
503. Ad N, Holmes SD, Friehling T. Minimally Invasive Stand-alone Cox Maze Procedure for Persistent and Long-standing Persistent Atrial Fibrillation: Perioperative Safety and 5-Year Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(11):e005352. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005352.
504. Chia AXF, Pang PYK. Does the Maze Procedure Predispose to Acute Kidney Injury? *J Thorac Dis.* 2023;15(2):223-5. doi: 10.21037/jtd-22-1709.
505. Kiser AC, Landers M, Horton R, Hume A, Natale A, Gersak B. The Convergent Procedure: A Multidisciplinary Atrial Fibrillation Treatment. *Heart Surg Forum.* 2010;13(5):E317-21. doi: 10.1532/HSF98.20091112.
506. Eranki A, Wilson-Smith A, Flynn C, Williams M, Manganas C. Mid Term Freedom from Atrial Fibrillation Following Hybrid Ablation, a Systematic Review and Meta Analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18(1):155. doi: 10.1186/s13019-023-02189-2.
507. Makati KJ, Sood N, Lee LS, Yang F, Shults CC, DeLurgio DB, et al. Combined Epicardial and Endocardial Ablation for Atrial Fibrillation: Best Practices and Guide to Hybrid Convergent Procedures. *Heart Rhythm.* 2021;18(2):303-12. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.10.004.
508. Hendriks JM, Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, et al. Nurse-led Care vs. Usual Care for Patients with Atrial Fibrillation: Results of a Randomized Trial of Integrated Chronic Care vs. Routine Clinical Care in Ambulatory Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2692-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs071.
509. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C, et al. Standard versus Atrial Fibrillation-specific Management Strategy (SAFETY) to Reduce Recurrent Admission and Prolong Survival: Pragmatic, Multicentre, Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2015;385(9970):775-84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61992-9.
510. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, et al. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002950. doi: 10.1161/JAHA.115.002950.
511. Younis A, Shaviv E, Nof E, Israel A, Berkovitch A, Goldenberg I, et al. The Role and Outcome of Cardiac Rehabilitation Program in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41(9):1170-6. doi: 10.1002/clc.23001.
512. Ding WY, Rivera-Caravaca JM, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Gupta D, Marín F, et al. Outcomes of Left Atrial Appendage Occlusion vs. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(9):1040-7. doi: 10.1007/s00392-021-01983-z.
513. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(3):232-41. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.018.
514. Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Kunimura A, Ito T, Miyazawa I, et al. Association between Excessive Supraventricular Ectopy and Subclinical Cerebrovascular Disease: A Population-based Study. *Eur J Neurol.* 2019;26(9):1219-25. doi: 10.1111/ene.13970.
515. Sarraju A, Maron DJ, Rodriguez F. Under-reporting and Under-representation of Racial/Ethnic Minorities in Major Atrial Fibrillation Clinical Trials. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(6):739-41. doi: 10.1016/j.jacep.2020.03.001.
516. Khan MZ, Munir MB, Khan SU, Subramanian CR, Khan MU, Asad ZUA, et al. Representation of Women, Older Patients, Ethnic, and Racial Minorities in Trials of Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44(3):423-31. doi: 10.1111/pace.14178.
517. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, Chao TF, Siu CW, Wei Lim T, et al. 2017 Consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Arrhythm.* 2017;33(4):345-67. doi: 10.1016/j.joa.2017.05.004.
518. Stambler BS, Ngunga LM. Atrial Fibrillation in Sub-Saharan Africa: Epidemiology, Unmet Needs, and Treatment Options. *Int J Gen Med.* 2015;8:231-42. doi: 10.2147/IJGM.S84537.
519. Wong KC, Klimis H, Lowres N, von Huben A, Marschner S, Chow CK. Diagnostic Accuracy of Handheld Electrocardiogram Devices in Detecting Atrial Fibrillation in Adults in Community versus Hospital Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Heart.* 2020;106(16):1211-7. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316611.
520. Kowligi GN, Gunda S, Padala SK, Koneru JN, Deshmukh AJ, Ellenbogen KA. Comparison of Frequency of Atrial Fibrillation in Blacks versus Whites and the Utilization of Race in a Novel Risk Score. *Am J Cardiol.* 2020;135:68-76. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.029.
521. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
522. Lipworth L, Okafor H, Mumma MT, Edwards TL, Roden DM, Blot WJ, et al. Race-specific Impact of Atrial Fibrillation Risk Factors in Blacks and Whites in the Southern Community Cohort Study. *Am J Cardiol.* 2012;110(11):1637-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.032.
523. Jensen PN, Thacker EL, Dublin S, Psaty BM, Heckbert SR. Racial Differences in the Incidence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(2):276-80. doi: 10.1111/jgs.12085.
524. O'Neill J, Tayebjee MH. Why are South Asians Seemingly Protected Against the Development of Atrial Fibrillation? A Review of Current Evidence. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(4):249-57. doi: 10.1016/j.tcm.2016.11.004.
525. Tucker NR, Ellinor PT. Emerging Directions in the Genetics of Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 2014;114(9):1469-82. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302225.

526. Alzahrani Z, Ornelas-Loredo A, Darbar SD, Farooqui A, Mol D, Chalazan B, et al. Association between Family History and Early-onset Atrial Fibrillation Across Racial and Ethnic Groups. *JAMA Netw Open*. 2018;1(5):e182497. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2497.
527. Golwala H, Jackson LR 2nd, Simon DN, Piccini JP, Gersh B, Go AS, et al. Racial/ethnic Differences in Atrial Fibrillation Symptoms, Treatment Patterns, and Outcomes: Insights from Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation Registry. *Am Heart J*. 2016;174:29-36. doi: 10.1016/j.ahj.2015.10.028.
528. Kabra R, Cram P, Girotra S, Sarrazin MV. Effect of Race on Outcomes (Stroke and Death) in Patients >65 Years with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116(2):230-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.04.012.
529. Shen AY, Contreras R, Sobnosky S, Shah AI, Ichiuji AM, Jorgensen MB, et al. Racial/ethnic Differences in the Prevalence of Atrial Fibrillation Among Older Adults—a Cross-sectional Study. *J Natl Med Assoc*. 2010;102(10):906-13. doi: 10.1016/s0027-9684(15)30709-4.
530. Thomas J, Thomas DJ, Pearson T, Klag M, Mead L. Cardiovascular Disease in African American and White Physicians: The Meharry Cohort and Meharry-hopkins Cohort Studies. *J Health Care Poor Underserved*. 1997;8(3):270-83; discussion 284. doi: 10.1353/hpu.2010.0526.
531. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic Review and Meta-analysis of Incidence, Prevalence and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients on Dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3816-22. doi: 10.1093/ndt/gfs416.
532. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM, et al. A Prospective Study of Estimated Glomerular Filtration Rate and Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2014;14(6):1370-82. doi: 10.1378/chest.13-2103.
533. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
534. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361.
535. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of Stroke and Systemic Embolism with Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Moderate Renal Impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342.
536. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of Apixaban When Compared with Warfarin in Relation to Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
537. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med*. 2019;132(9):1078-83. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
538. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):181-9. doi: 10.7326/M19-0087.
539. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, et al. Apixaban for Patients with Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022;146(23):1735-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990.
540. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerß J, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation*. 2023;147(4):296-309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779.
541. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Prospective Multicenter Study of Pregnancy Outcomes in Women with Heart Disease. *Circulation*. 2001;104(5):515-21. doi: 10.1161/hc3001.093437.
542. Lee MS, Chen W, Zhang Z, Duan L, Ng A, Spencer HT, et al. Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Pregnant Women-A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):e003182. doi: 10.1161/JAHA.115.003182.
543. Al Bahhawi T, Aqeeli A, Harrison SL, Lane DA, Skjøth F, Buchan I, et al. Pregnancy-Related Complications and Incidence of Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(4):1316. doi: 10.3390/jcm12041316.
544. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):457-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.075.
545. Yuan SM. Catheter Ablation for Tachyarrhythmias During Pregnancy. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2022;18(3):206-16. doi: 10.5114/aic.2022.122032.
546. Joglar JA, Kapa S, Saarel EV, Dubin AM, Gorenek B, Hameed AB, et al. 2023 HRS Expert Consensus Statement on the Management of Arrhythmias During Pregnancy. *Heart Rhythm*. 2023;20(10):175-264. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.05.017.
547. Tamirisa KP, Elkayam U, Briller JE, Mason PK, Pillarisetti J, Merchant FM, et al. Arrhythmias in Pregnancy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(1):120-35. doi: 10.1016/j.jacep.2021.10.004.
548. Lameijer H, Aalberts JJJ, van Veldhuisen DJ, Meijer K, Pieper PG. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants During Pregnancy; A Systematic Literature Review. *Thromb Res*. 2018;169:123-7. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.022.
549. Coumel P, Attuel P, Lavallée J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. Syndrome D'arythmie Auriculaire D'origine Vagale. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1978;71(6):645-56.
550. Liu L, Nattel S. Differing Sympathetic and Vagal Effects on Atrial Fibrillation in Dogs: Role of Refractoriness Heterogeneity. *Am J Physiol*. 1997;273(2):805-16. doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.2.H805.
551. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtaukh LV. Roles of Adrenergic and Cholinergic Stimulation in Spontaneous Atrial Fibrillation in Dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):483-90. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.030.
552. Rivarola EW, Scanavacca M, Ushizima M, Cestari I, Hardy C, Lara S, et al. Spectral Characteristics of Atrial Electrograms in Sinus Rhythm Correlates with Sites of Ganglionated Plexuses in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Europace*. 2011;13(8):1141-7. doi: 10.1093/europace/eur074.
553. Pachon JCM, Pachon EIM, Pachon JCM, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, et al. A New Treatment for Atrial Fibrillation Based on Spectral Analysis to Guide the Catheter RF-ablation. *Europace*. 2004;6(6):590-601. doi: 10.1016/j.eupc.2004.08.005.
554. Kampaktsis PN, Oikonomou EK, Y Choi D, Cheung JW. Efficacy of Ganglionated Plexi Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Versus Persistent Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;50(3):253-60. doi: 10.1007/s10840-017-0285-z.
555. Stojadinović P, Wichterle D, Peichl P, Nakagawa H, Čihák R, Hašková J, et al. Autonomic Changes Are More Durable After Radiofrequency Than Pulsed Electric Field Pulmonary Vein Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(7):895-904. doi: 10.1016/j.jacep.2022.04.017.
556. Osório TG, Coutinho HE, Iacopino S, Seira J, Ströcker E, Martín-Sierra C, et al. Quantification of Acute Parasympathetic Denervation During Cryoballoon Ablation by Using Extracardiac Vagal Stimulation. *J Cardiovasc Med*. 2019;20(3):107-13. doi: 10.2459/JCM.0000000000000760.
557. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berrueto A, Brugada J, Bruguera J, et al. Long-term Endurance Sport Practice Increases the Incidence of Lone Atrial

- Fibrillation in Men: A Follow-up Study. *Europace*. 2008;10(5):618-23. doi: 10.1093/europace/eun071.
558. La Gerche A, Schmied CM. Atrial Fibrillation in Athletes and the Interplay Between Exercise and Health. *Eur Heart J*. 2013;34(47):3599-602. doi: 10.1093/eurheartj/ehd265.
559. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic Sinus and Atrioventricular Node Electrophysiologic Adaptations in Endurance Athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1033-8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01722-9.
560. Guasch E, Mont L. Diagnosis, Pathophysiology, and Management of Exercise-induced Arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(2):88-101. doi: 10.1038/nrcardio.2016.173.
561. Alonso A, Alam AB, Kamel H, Subbian V, Qian J, Boerwinkle E, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the All of Us Research Program. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265498. doi: 10.1371/journal.pone.0265498.
562. Giudicessi JR, Ackerman MJ, Fatkin D, Kovacic JC. Precision Medicine Approaches to Cardiac Arrhythmias: JACC Focus Seminar 4/5. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(20):2573-91. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.325.
563. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *J Arrhythm*. 2022;38(4):491-553. doi: 10.1002/joa3.12717.
564. El-Battrawy I, Besler J, Liebe V, Schimpf R, Tülümen E, Rudic B, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Short QT Syndrome: Clinical Profile and Outcome. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(23):e010073. doi: 10.1161/JAHA.118.010073.
565. Butters A, Isbister JC, Medi C, Raju H, Turner C, Sy RW, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Atrial Fibrillation in Patients with Inherited Heart Diseases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(2):465-73. doi: 10.1111/jce.14346.
566. Laws JL, Lancaster MC, Ben Shoemaker M, Stevenson WG, Hung RR, Wells Q, et al. Arrhythmias as Presentation of Genetic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2022;130(11):1698-722. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319835.
567. Labombarda F, Hamilton R, Shohoudi A, Aboulhossn J, Broberg CS, Chaix MA, et al. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Permanent Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(7):857-65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.034.
568. Stephenson EA, Lu M, Berul CI, Etheridge SP, Idriss SF, Margossian R, et al. Arrhythmias in a Contemporary Fontan Cohort: Prevalence and Clinical Associations in a Multicenter Cross-sectional Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):890-6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.079.
569. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk Factors for Arrhythmia and Sudden Cardiac Death Late After Repair of Tetralogy of Fallot: A Multicentre Study. *Lancet*. 2000;356(9234):975-81. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02714-8.
570. Baumgartner H, Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Adult Congenital Heart Disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554.
571. Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Lange PE, et al. Incidence of Atrial Flutter/Fibrillation in Adults with Atrial Septal Defect Before and after Surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(1):75-8. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00478-6.
572. Vecht JA, Saso S, Rao C, Dimopoulos K, Grapsa J, Terracciano CM, et al. Atrial Septal Defect Closure is Associated with a Reduced Prevalence of Atrial Tachyarrhythmia in the Short to Medium Term: A Systematic Review and Meta-analysis. *Heart*. 2010;96(22):1789-97. doi: 10.1136/hrt.2010.204933.
573. Jensen AS, Idorn L, Nørager B, Vejlsstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in Adults with Congenital Heart Disease: The Who, the When and the How? *Heart*. 2015;101(6):424-9. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305576.
574. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, Aziz PF, Blom NA, Chen J, et al. Arrhythmias in Congenital Heart Disease: A Position Paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace*. 2018;20(11):1719-53. doi: 10.1093/europace/eux380.
575. Pujol C, Niesert AC, Engelhardt A, Schoen P, Kusmenkov E, Pittrow D, et al. Usefulness of Direct Oral Anticoagulants in Adult Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2016;117(3):450-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.062.
576. Yang H, Bouma BJ, Dimopoulos K, Khairy P, Ladouceur M, Niwa K, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) for Thromboembolic Prevention, are They Safe in Congenital Heart Disease? Results of a Worldwide Study. *Int J Cardiol*. 2020;299:123-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.014.
577. Khairy P, van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm*. 2014;11(10):102-65. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.009.
578. Przybylski R, Eberly LM, Alexander ME, Bezzerides VJ, DeWitt ES, Dionne A, Mah DY, Friedman JK, Walsh EP, O'Leary ET. Medical Cardioversion of Atrial Fibrillation and Flutter with Class IC Antiarrhythmic Drugs in Young Patients with and Without Congenital Heart Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(12):2545-51. doi: 10.1111/jce.16095.
579. Koyak Z, Kroon B, Groot JR, Wagenaar LJ, van Dijk AP, Mulder BA, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Adults with Congenital Heart Disease and Supraventricular Tachycardias. *Am J Cardiol*. 2013;112(9):1461-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.029.
580. Kawada S, Chakraborty P, Roche L, Oechslin EN, Silversides C, Wald RM, et al. Role of Amiodarone in the Management of Atrial Arrhythmias in Adult Fontan Patients. *Heart*. 2021;107(13):1062-8. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317378.
581. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, Somerville J. Amiodarone-associated Thyroid Dysfunction: Risk Factors in Adults with Congenital Heart Disease. *Circulation*. 1999;100(2):149-54. doi: 10.1161/01.cir.100.2.149.
582. Stan MN, Hess EP, Bahn RS, Warnes CA, Ammash NM, Brennan MD, et al. A Risk Prediction Index for Amiodarone-induced Thyrotoxicosis in Adults with Congenital Heart Disease. *J Thyroid Res*. 2012;2012:210529. doi: 10.1155/2012/210529.
583. Kannankeril PJ, Anderson ME, Rottman JN, Wathen MS, Fish FA. Frequency of Late Recurrence of Intra-atrial Reentry Tachycardia After Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2003;92(7):879-81. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00908-1.
584. Melo SL, Scanavacca MI, Pisani C, Darrieux F, Hachul D, Hardy C, et al. Radiofrequency Ablation of Childhood Arrhythmia: Observational Registry in 125 Children. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):514-8. doi: 10.1590/s0066-782x2012005000042.
585. Klehs S, Schneider HE, Backhoff D, Paul T, Krause U. Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Tachycardias in Congenital Heart Disease: Results With Special Reference to Complexity of Underlying Anatomy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(12):e005451. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005451.
586. Scaglione M, Caponi D, Ebrille E, Di Donna P, Di Clemente F, Battaglia A, et al. Very Long-term Results of Electroanatomic-guided Radiofrequency Ablation of Atrial Arrhythmias in Patients with Surgically Corrected Atrial Septal Defect. *Europace*. 2014;16(12):1800-7. doi: 10.1093/europace/euu076.
587. Collins KK, Love BA, Walsh EP, Saul JP, Epstein MR, Friedman JK. Location of Acutely Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Intraatrial Reentrant

- Tachycardia in Patients with Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):969-74. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01132-2.
588. Triedman JK, Alexander ME, Love BA, Collins KK, Berul CI, Bevilacqua LM, et al. Influence of Patient Factors and Ablative Technologies on Outcomes of Radiofrequency Ablation of Intra-atrial Re-entrant Tachycardia in Patients with Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1827-35. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01858-2.
589. Correa R, Walsh EP, Alexander ME, Mah DY, Cecchin F, Abrams DJ, et al. Transbaffle Mapping and Ablation for Atrial Tachycardias After Mustard, Senning, or Fontan Operations. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(5):e000325. doi: 10.1161/JAHA.113.000325.
590. Singh SM, Neuzil P, Skoka J, Kriz R, Popelova J, Love BA, et al. Percutaneous Transhepatic Venous Access for Catheter Ablation Procedures in Patients with Interruption of the Inferior Vena Cava. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(2):235-41. doi: 10.1161/CIRCEP.110.960856.
591. Tamirisa KP, Dye C, Ekeruo I, Volgman AS. Atrial Fibrillation in Women: from Epidemiology to Treatment. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2022;16(12):207-17. doi: 10.1007/s12170-022-00707-w.
592. Weng LC, Lunetta KL, Müller-Nurasyid M, Smith AV, Thériault S, Weeke PE, et al. Genetic Interactions with Age, Sex, Body Mass Index, and Hypertension in Relation to Atrial Fibrillation: The AFGen Consortium. *Sci Rep.* 2017;7(1):11303. doi: 10.1038/s41598-017-09396-7.
593. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial Fibrillation in Women: Epidemiology, Pathophysiology, Presentation, and Prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):321-32. doi: 10.1038/nrcardio.2016.45.
594. Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB, Fitzgerald KC, Pradhan AD, Ridker PM, et al. Predisposing Factors Associated with Development of Persistent Compared with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e000916. doi: 10.1161/JAHA.114.000916.
595. Conen D, Glynn RJ, Sandhu RK, Tedrow UB, Albert CM. Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation with and Without Left Atrial Enlargement in Women. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1894-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.060.
596. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, Conen D, Albert CM. Number of Pregnancies and Atrial Fibrillation Risk: The Women's Health Study. *Circulation.* 2017;135(6):622-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026629.
597. Chatterjee NA, Chae CU, Kim E, Moorthy MV, Conen D, Sandhu RK, et al. Modifiable Risk Factors for Incident Heart Failure in Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2017;5(8):552-60. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.004.
598. Li Z, Wang Z, Yin Z, Zhang Y, Xue X, Han J, et al. Gender Differences in Fibrosis Remodeling in Patients with Long-standing Persistent Atrial Fibrillation. *Oncotarget.* 2017;8(32):53714-29. doi: 10.18632/oncotarget.16342.
599. Akoum N, Mahnkopf C, Kholmovski EG, Brachmann J, Marrouche NF. Age and Sex Differences in Atrial Fibrosis Among Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2018;20(7):1086-92. doi: 10.1093/europace/eux260.
600. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of Gender Differences in Residual Stroke Risk and Major Bleeding in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants. *Am J Cardiol.* 2014;113(3):485-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.035.
601. Law SWY, Lau WCY, Wong ICK, Lip GYH, Mok MT, Siu CW, et al. Sex-Based Differences in Outcomes of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):271-82. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.066.
602. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, et al. Differences in Clinical and Functional Outcomes of Atrial Fibrillation in Women and Men: Two-year Results From the ORBIT-AF Registry. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):282-91. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0529.
603. Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, et al. Sex-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients with Atrial Fibrillation in Europe: A Report from the Euro Observational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation. *Europace.* 2015;17(1):24-31. doi: 10.1093/europace/euu155.
604. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(2):136-44. doi: 10.2174/1573403X15666181205110624.
605. Takigawa M, Kuwahara T, Takahashi A, Watari Y, Okubo K, Takahashi Y, et al. Differences in Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Between Males and Females. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1984-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.101.
606. Russo AM, Zeidler EP, Giczewska A, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Cha YM, et al. Association between Sex and Treatment Outcomes of Atrial Fibrillation Ablation versus Drug Therapy: Results from the CABANA Trial. *Circulation.* 2021;143(7):661-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051558.
607. Yunus FN, Perino AC, Holmes DN, Matsouka RA, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Sex Differences in Ablation Strategy, Lesion Sets, and Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: An Analysis From the GWTC-AFIB Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(11):e009790. doi: 10.1161/CIRCEP.121.009790.
608. Campbell ML, Larson J, Farid T, Westerman S, Lloyd MS, Shah AD, et al. Sex-based Differences in Procedural Complications Associated with Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(12):3176-86. doi: 10.1111/jce.14758.
609. Elayi CS, Darrat Y, Suffredini JM, Misumida N, Shah J, Morales G, et al. Sex Differences in Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Results on 85,977 Patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;53(3):333-9. doi: 10.1007/s10840-018-0416-1.
610. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Sanchez JE, Shaheen MH, Burkhardt JD, et al. Outcomes and Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Females. *Heart Rhythm.* 2010;7(2):167-72. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.10.025.
611. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, Melis M, Sepsis M, et al. Device-detected Atrial Fibrillation and Risk for Stroke: An Analysis of >10,000 Patients from the SOS AF Project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation Information from Implanted Devices). *Eur Heart J.* 2014;35(8):508-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehd491.
612. Kronborg MB, Frausing MHJP, Malczynski J, Riahi S, Haarbo J, Holm KF, et al. Atrial Pacing Minimization in Sinus Node Dysfunction and Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Randomized Trial. *Eur Heart J.* 2023;44(40):4246-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehad564.
613. Chutani SK, Shah AN, Kantharia BK. Pacing to Prevent Atrial Fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(1):22-6. doi: 10.1097/HCO.0000000000000355.
614. Gjermeni E, Doering M, Richter S, Hindricks G, Bode K. Novel Pacemaker-Mediated Arrhythmia Without Ventriculoatrial Conduction Can Induce Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(1):1-5. doi: 10.1016/j.jacep.2020.10.006.
615. Manegold JC, Israel CW, Ehrlich JR, Duray G, Pajitnev D, Wegener FT, et al. External Cardioversion of Atrial Fibrillation in Patients with Implanted Pacemaker or Cardioverter-defibrillator Systems: A Randomized Comparison of Monophasic and Biphasic Shock Energy Application. *Eur Heart J.* 2007;28(14):1731-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehm211.
616. Elgaard AF, Dinesen PT, Riahi S, Hansen J, Lundbye-Christensen S, Johansen JB, et al. Long-term Risk of Cardiovascular Implantable Electronic Device Reinterventions Following External Cardioversion of Atrial Fibrillation and Flutter: A Nationwide Cohort Study. *Heart Rhythm.* 2023;20(9):1227-35. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.03.024.
617. Carter-Storch R, Dahl JS, Christensen NL, Pecini R, Søndergård EV, Øvrehus KA, et al. Postoperative Atrial Fibrillation after Aortic Valve Replacement is a Risk Factor for Long-term Atrial Fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;29(3):378-85. doi: 10.1093/icvts/ivz094.
618. Gaudino M, Sanna T, Ballman KV, Robinson NB, Hameed I, Audisio K, et al. Posterior Left Pericardiectomy for the Prevention of Atrial Fibrillation After

- Cardiac Surgery: An Adaptive, Single-centre, Single-blind, Randomised, Controlled Trial. *Lancet*. 2021;398(10316):2075-83. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02490-9.
619. Frenzl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS Guidelines for the Prevention and Management of Perioperative Atrial Fibrillation and Flutter for Thoracic Surgical Procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(3):153-93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.036.
620. Chaudhary R, Garg J, Turagam M, Chaudhary R, Gupta R, Nazir T, et al. Role of Prophylactic Magnesium Supplementation in Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *J Atr Fibrillation*. 2019;12(1):2154. doi: 10.4022/jafib.2154.
621. Al Turki A, Marafi M, Proietti R, Cardinale D, Blackwell R, Dorian P, et al. Major Adverse Cardiovascular Events Associated With Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(1):e007437. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007437.
622. Goyal P, Kim M, Krishnan U, McCullough SA, Cheung JW, Kim LK, et al. Post-Operative Atrial Fibrillation and Risk of Heart Failure Hospitalization. *Eur Heart J*. 2022;43(31):2971-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehac285.
623. Caldonato T, Kirov H, Rahouma M, Robinson NB, Demetres M, Gaudino M, et al. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165(1):94-103. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.03.077.
624. Yamashita K, Hu N, Ranjan R, Selzman CH, Dosdall DJ. Clinical Risk Factors for Postoperative Atrial Fibrillation Among Patients After Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(2):107-16. doi: 10.1055/s-0038-1667065.
625. Akintoye E, Sellke F, Marchioli R, Tavazzi L, Mozaffarian D. Factors Associated with Postoperative Atrial Fibrillation and Other Adverse Events after Cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):242-51. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.063.
626. Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: A Persistent Complication. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(4):665-72. doi: 10.1093/ejcts/ezx039.
627. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, et al. Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The POAF Score. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000752. doi: 10.1161/JAHA.113.000752.
628. Thorén E, Hellgren L, Jidéus L, Ståhle E. Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation in a Large Coronary Artery Bypass Grafting Cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(5):588-93. doi: 10.1093/icvts/ivr162.
629. Burgos LM, Ramírez AG, Seoane L, Furmento JF, Costabel JP, Diez M, et al. New Combined Risk Score to Predict Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: COM-AF. *Ann Card Anaesth*. 2021;24(4):458-63. doi: 10.4103/aca.ACA_34_20.
630. Prince-Wright LH, Akinyemi O, Nnorom SO, Bauer ES, Cornwell EE, Fullum TM. Postoperative Atrial Fibrillation Following Non-cardiac Surgery: Predictors and Risk of Mortality. *Am J Surg*. 2022;224(4):1062-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2022.07.010.
631. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *JAMA*. 2004;291(14):1720-9. doi: 10.1001/jama.291.14.1720.
632. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of Post-coronary Artery Bypass Grafting (CABG) Atrial Fibrillation: Efficacy of Prophylactic Beta-blockers in the Modern Era: A Meta-analysis of Latest Randomized Controlled Trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(1):58-68. doi: 10.1111/anec.12004.
633. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of Extended-release Metoprolol Succinate in Patients Undergoing Non-cardiac Surgery (POISE trial): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-47. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
634. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, et al. Perioperative Beta-blockers for Preventing Surgery-related Mortality and Morbidity in Adults Undergoing Non-cardiac Surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD013438. doi: 10.1002/14651858.CD013438.
635. Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone Prophylaxis for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Meta-analysis of Dose Response and Timing of Initiation. *Pharmacotherapy*. 2007;27(3):360-8. doi: 10.1592/phco.27.3.360.
636. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early after Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(24):3093-100. doi: 10.1001/jama.294.24.3093.
637. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for Preventing Post-operative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Heart Surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD003611. doi: 10.1002/14651858.CD003611.pub3.
638. Tabbalat RA, Alhaddad I, Hammoudeh A, Khader YS, Khalaf HA, Obaidat M, et al. Effect of Low-dose Colchicine on the Incidence of Atrial Fibrillation in Open Heart Surgery Patients: END-AF Low Dose Trial. *J Int Med Res*. 2020;48(7):300060520939832. doi: 10.1177/0300060520939832.
639. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine Reduces Postoperative Atrial Fibrillation: Results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) Atrial Fibrillation Substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153.
640. Conen D, Popova E, Wang MK, Chan MTV, Landoni G, Reimer C, et al. Rationale and Design of the Colchicine for the Prevention of Perioperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Major Noncardiac Thoracic Surgery (COP-AF) Trial. *Am Heart J*. 2023;259:87-96. doi: 10.1016/j.ahj.2023.01.018.
641. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Tuan TC, et al. Risk and Prediction of Dementia in Patients with Atrial Fibrillation--A Nationwide Population-based Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2015;199:25-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.170.
642. Buijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BH, Hofman A, et al. Association between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1288-94. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2161.
643. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased Risk of Cognitive and Functional Decline in Patients with Atrial Fibrillation: Results of the ONTARGET and TRANSCEND Studies. *CMAJ*. 2012;184(6):329-36. doi: 10.1503/cmaj.111713.
644. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial Fibrillation is Independently Associated with Senile, Vascular, and Alzheimer's Dementia. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):433-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004.
645. Wuest AS, Zuber P, Coslovsky M, Rommers N, Rodondi N, Gencer B, et al. Mid-term Changes in Cognitive Functions in Patients with Atrial Fibrillation: A Longitudinal Analysis of the Swiss-AF Cohort. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1212587. doi: 10.3389/fcvm.2023.1212587.
646. Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):612-9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.077.
647. Zuin M, Roncon L, Passaro A, Bosi C, Cervellati C, Zuliani G. Risk of Dementia in Patients with Atrial Fibrillation: Short Versus Long Follow-up. A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(10):1488-500. doi: 10.1002/gps.5582.
648. Zhang W, Liang J, Li C, Gao D, Ma Q, Pan Y, et al. Age at Diagnosis of Atrial Fibrillation and Incident Dementia. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2342744. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.42744.

649. Friberg L, Rosenqvist M. Less Dementia with Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(6):453-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx579.
650. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared with Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;118(2):210-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.039.
651. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL, et al. Time outside of Therapeutic Range in Atrial Fibrillation Patients is Associated with Long-term Risk of Dementia. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2206-13. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013.
652. Bodagh N, Yap R, Kotadia I, Sim I, Bhalla A, Somerville P, et al. Impact of Catheter Ablation Versus Medical Therapy on Cognitive Function in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;65(1):271-86. doi: 10.1007/s10840-022-01196-y.
653. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Patients Treated with Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Have Long-term Rates of Death, Stroke, and Dementia Similar to Patients Without Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(8):839-45. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x.
654. Hashimoto N, Arimoto T, Koyama K, Kutsuzawa D, Watanabe K, Aita S, et al. Improved Cerebral Blood Flow and Hippocampal Blood Flow in Stroke-free Patients after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(10):2055-64. doi: 10.1111/jce.16054.
655. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Gardarsdottir VA, Forsberg L, Gudnason V, et al. Improved Brain Perfusion After Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Europace*. 2020;22(4):530-7. doi: 10.1093/europace/euz336.
656. Lyth J, Svennberg E, Bernfort L, Aronsson M, Frykman V, Al-Khalili F, et al. Cost-effectiveness of Population Screening for Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Eur Heart J*. 2023;44(3):196-204. doi: 10.1093/eurheartj/ehac547.
657. Nakhle G, Tardif JC, Roy D, Rivard L, Samuel M, Dubois A, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Biomarkers for Risk Prediction in Atrial Fibrillation. *Mol Diagn Ther*. 2023;27(3):383-94. doi: 10.1007/s40291-023-00639-0.
658. Kim W, Kim M, Kim YT, Park W, Kim JB, Kim C, et al. Cost-effectiveness of Rhythm Control Strategy: Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Treating Atrial Fibrillation in Korea Based on Real-world Data. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1062578. doi: 10.3389/fcvm.2023.1062578.
659. Chew DS, Li Y, Cowper PA, Anstrom KJ, Piccini JP, Poole JE, et al. Cost-Effectiveness of Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022;146(7):535-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.058575.
660. Gottschalk S, Kany S, König HH, Crijns HJ, Vardas P, Camm AJ, et al. Cost-effectiveness of Early Rhythm Control vs. Usual Care in Atrial Fibrillation Care: An Analysis Based on Data from the EAST-AFNET 4 Trial. *Europace*. 2023;25(5):eud051. doi: 10.1093/europace/eud051.
661. Saad EB, Tayar DO, Ribeiro RA, Junqueira SM Jr, Andrade P, d'Ávila A. Healthcare Utilization and Costs Reduction after Radiofrequency Ablation For Atrial Fibrillation in the Brazilian Private Healthcare System. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(2):252-7. doi: 10.5935/abc.20190139.

