



COMENTÁRIO EDITORIAL

Qual o futuro do encerramento do apêndice auricular esquerdo? What is the future for left atrial appendage closure?

Eduardo Infante de Oliveira

Serviço de Cardiologia I, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Disponível na Internet a 2 de junho de 2013

O apêndice auricular esquerdo (AAE) é o espaço responsável pela formação da vasta maioria dos trombos associados à fibrilhação auricular não valvular¹. Este fenómeno trombogénico não depende exclusivamente da ausência da contractilidade auricular, sendo modulado por múltiplos outros fatores locais e sistémicos, mas raramente ocorre no contexto de ritmo sinusal. Podemos discordar ou considerar limitadas as actuais estratégias de encerramento, mas é fácil aceitar do ponto de vista teórico que o encerramento deste espaço tem o potencial de reduzir de forma significativa o risco embólico associado à fibrilhação auricular. Por esta razão, o encerramento do AAE será seguramente uma estratégia para o futuro. Iremos assistir a uma evolução dos métodos/vias de abordagem para otimizar a segurança e a eficácia, mas esta estratégia irá perdurar.

A técnica percutânea atual tem o mérito de ter sido escrutinada precocemente por ensaios clínicos aleatorizados. O PROTECT AF^{2,3} foi o primeiro ensaio a demonstrar não-inferioridade comparativamente à hipocoagulação com varfarina em doentes com fibrilhação auricular não valvular. A redução de eventos embólicos foi comparável a outros estudos de não-inferioridade com novos hipocoagulantes orais (RE-LY⁴, ARISTOTLE⁵ e ROCKET AF⁶). Contudo, as complicações associadas ao momento de execução do procedimento invasivo levantaram dúvidas de segurança, num gesto que se pretende profilático, e levaram a que a *Food and Drug Administration* solicitasse um ensaio clínico adicional (PREVAIL⁷) e que a Sociedade Europeia de Cardiologia elaborasse uma recomendação de aplicação da técnica para

doentes com contraindicação para hipocoagulação/elevado risco hemorrágico⁸. Os resultados preliminares do estudo PREVAIL⁷ foram recentemente divulgados. A taxa de sucesso da implantação do dispositivo Watchman foi de 95%, superior à taxa de 91% verificada no PROTECT AF², apesar de terem sido incluídos centros sem experiência prévia neste procedimento. O objetivo composto de segurança aguda – ocorrência nos primeiros 7d de morte, acidente vascular cerebral isquémico, embolização sistémica ou complicação relacionada com o procedimento/dispositivo com necessidade de intervenção cirúrgica ou endovascular – ocorreu em 6 de 269 doentes (2,2%). O limite superior do intervalo de confiança de 95% foi de 2,618%, inferior ao critério pré-especificado de 2,67%. Um segundo objetivo de segurança mais abrangente – incluindo perfuração cardíaca, derrame pericárdico com tamponamento, acidente vascular isquémico, embolização do dispositivo e outras complicações vasculares – ocorreu em 4,4% dos doentes, com importante decréscimo relativamente à taxa de 8,7% do PROTECT AF^{2,3}. Derrame pericárdico com necessidade de pericardiocentese ocorreu em 1,5% dos doentes que receberam o dispositivo no estudo PREVAIL⁷ versus 2,4% no PROTECT AF^{2,3}. Não se verificaram mortes relacionadas com a intervenção em qualquer dos ensaios. A avaliação do objetivo composto primário de eficácia – acidente vascular cerebral, embolização sistémica, morte cardiovascular ou morte não explicada até aos 18 meses – foi limitada pelo seguimento ainda incompleto da maioria dos doentes incluídos. Num universo de 407 doentes, apenas 58 doentes do ramo da intervenção e 30 do grupo controlo completaram o seguimento de 18 meses. A taxa de ocorrência foi de 0,064 (6,4 eventos por cada 100 anos de seguimento) em ambos os ramos. Em análise conjunta pré-especificada, incluindo a população do estudo PROTECT AF², o limite máximo do intervalo de

Artigo relacionado com:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.10.011>

Correio eletrónico: e.infante.de.oliveira@gmail.com

confiança de 95% do risco relativo foi de 1,88, ultrapassando o limite máximo definido (< 1,75). Um segundo objetivo de eficácia mais restrito que incluiu acidente vascular isquémico ou embolização sistêmica contabilizados após 7 d da aleatorização – eliminando o efeito agudo da intervenção – cumpriu o critério de não-inferioridade apesar de, tal como no objetivo de eficácia previamente mencionado, o seguimento de 18 meses não estar completo na maioria dos doentes. Trata-se, portanto, de um ensaio clínico que corresponde às exigências de segurança pré-especificadas pela *Food and Drug Administration* e, quanto aos critérios de eficácia, será adequado aguardar pela conclusão do período de seguimento previamente definido. O seu resultado será determinante para a aprovação do dispositivo e poderá ajudar a definir a população candidata com melhor perfil de risco/benefício. Independentemente dos resultados deste ensaio e da história deste dispositivo, parece-me evidente que o encerramento do AAE continuará a beneficiar de melhorias técnicas e será uma alternativa válida nos algoritmos de redução de risco embólico na fibrilhação auricular.

Muitos são os argumentos contrários à ideia que defendo. É frequentemente argumentado que o acidente vascular cerebral é uma doença sistémica e que não se resume a um fenómeno mecânico no apêndice auricular, o que é inteiramente verdade. Contudo, no grupo de doentes com fibrilhação auricular não valvular esta estrutura é o local de eleição para a trombogénese. A sua exclusão não será uma solução completa ou definitiva, mas terá o seu papel numa estratégia de redução de risco. Por outro lado, é dito que atualmente estão disponíveis excelentes hipocoagulantes que dispensam alternativas terapêuticas. Contudo, todos os hipocoagulantes disponíveis apresentam alguma taxa de abandono por intolerância e não poderão ser utilizados em doentes com elevado risco hemorrágico⁴⁻⁶. Sumariamente, não são a solução para todos os doentes. Os estudos PROTECT AF² e PREVAIL⁷ incluíram apenas doentes que não apresentavam contra-indicação para anticoagulação. Este é mais um ponto de criticismo pelo facto de esta técnica estar a ser implementada em muitos países apenas para doentes com elevado risco hemorrágico. Não poderia ser de outro modo, tratando-se de ensaios aleatorizados em que o grupo controlo teria de cumprir hipocoagulação com varfarina. Seria a única forma de comparar a estratégia invasiva com a terapia padrão e comprovar o conceito. O encerramento do AAE em doentes com contra-indicação para a hipocoagulação foi analisado pelo estudo ASAP⁹, demonstrando um perfil de segurança sobreponível ao verificado nos ensaios prévios e um excelente perfil de eficácia com redução de 77% de ocorrência de acidente vascular cerebral isquémico relativamente ao esperado pelo score de risco CHADS₂. Outros aspectos interessantes têm sido destacados da análise das populações do estudo PROTECT AF^{2,10} e do registo CAP¹⁰. Foi possível documentar uma melhoria da qualidade de vida¹¹, do benefício económico¹² e do perfil de risco/benefício clínico¹³ – *net clinical benefit* – precocemente vantajoso após sujeição ao procedimento invasivo. As populações dos ensaios mencionados serão seguidos até um período de cinco anos, permitindo colecionar um importante número de eventos e perceber o impacto desta estratégia a longo prazo.

A casuística apresentada neste número da revista é um bom exemplo de introdução responsável de uma téc-

nica invasiva profiláctica¹⁴. Foram selecionados doentes com risco embólico significativo mas que não poderiam beneficiar de hipocoagulação oral por apresentarem elevado risco hemorrágico. O benefício ultrapassaria o potencial risco da técnica, mesmo tendo em consideração o efeito da curva de aprendizagem. Embora o universo de doentes seja significativamente menor relativamente aos estudos e registos de referência, é justo afirmar que o perfil de segurança verificado neste centro foi excelente face ao previamente conhecido. Em Portugal existem quatro centros com experiência consolidada no encerramento do AAE, tendo iniciado os seus programas antes da inclusão da técnica nas recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia. Todos anteciparam a tendência e dirigiram de forma conscienciosa os seus programas para doentes com elevado risco hemorrágico/contra-indicação para hipocoagulação oral. A atitude responsável, criteriosa e segura dos centros nacionais tem contribuído para um crescimento consistente da técnica, transmitindo confiança à restante comunidade médica e criando excelentes perspectivas para o futuro¹⁴.

Conflito de interesses

O autor recebeu honorários das companhias Atritech / Boston Scientific (prelector e proctor) e St. Jude Medical (prelector).

Bibliografia

1. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755-9.
2. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-42.
3. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127:720-9.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
7. Holmes DR, Doshi S, Kar S, et al. Results of Randomized Trial of LAA Closure vs Warfarin for Stroke/Thromboembolic Prevention in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation (PREVAIL). 10/03/2013 [consultado 20 Mar 2013]. Disponível em: <http://www.theheart.org/displayItem.do?primaryKey=1516117&type=pdf>
8. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.

9. Reddy V, Neuzil P, Miller MA, et al. First formal analysis of the ASA Plavix Registry (ASAP): Watchman left atrial appendage closure in atrial fibrillation patients with contraindication to oral anticoagulation. *Heart Rhythm*. 2012;9:1580-1.
10. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: Results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123:417-24.
11. Alli O, Doshi S, Kar S, et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation) Trial of patients at risk for stroke with non-valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1790-8.
12. Yan B. Cost effectiveness of left atrial appendage closure. TCT 2012. MIAMI BEACH, FL; October 2012.
13. Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: An assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J*. 2012;33:2700-8.
14. Faustino A, Paiva L, Providência R, et al. Encerramento percutâneo do apêndice auricular esquerdo para profilaxia de tromboembolismo na fibrilhação auricular em doentes com contra-indicação ou falência da hipocoagulação oral: experiência de um Serviço. *Rev Port Cardiol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.10.011>