



FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

FILIPA GOUVEIA SANCHES DA SILVA PORTELA

***Encerramento Percutâneo do Apêndice Auricular Esquerdo -
Revisão Sistemática***

REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Prof. Doutor LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES

DR. ROGÉRIO TEIXEIRA

JANEIRO/2017

Índice

1. Resumo.....	3
2. Abstract.....	4
3. Palavras-chave.....	5
4. Índice de Abreviaturas.....	6
5. Introdução.....	7
6. Material e Métodos.....	10
7. Resultados.....	12
A. Eficácia do EPAAE versus varfarina.....	14
B. Eficácia do EPAAE versus NACOs.....	19
C. Segurança hemorrágica.....	21
D. Mortalidade.....	24
E. Custos.....	25
F. Qualidade de Vida.....	27
G. Segurança e Complicações do Procedimento.....	28
H. Manejo após a implantação.....	36
I. Exames Complementares de Diagnóstico.....	39
8. Discussão dos Resultados.....	41
9. Conclusões.....	46
10. Bibliografia.....	62

1. Resumo

O encerramento percutâneo do apêndice auricular esquerdo (EPAAE) tem vindo a emergir como uma alternativa terapêutica à anticoagulação oral na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilhação auricular não valvular (FANV).

A presente tese de mestrado teve como objectivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia do EPAAE em comparação com os fármacos anticoagulantes orais, para prevenção de eventos tromboembólicos no contexto da FANV.

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, com as seguintes palavras chave: “left atrial appendage”, “percutaneous occlusion / closure”, “atrial fibrillation”, “stroke”, “closure devices”, “nonvalvular atrial fibrillation”, “systematic analysis”, “stroke prevention”, “effectiveness / efficiency” e “oral anticoagulation”. Foram incluídos quatro estudos aleatorizados e multicêntricos, dois estudos observacionais e multicêntricos, quatro subanálises de estudos aleatorizados e multicêntricos, duas revisões sistemáticas da literatura, duas meta-análises multicêntricas, dois estudos não aleatorizados utilizando o modelo probabilístico de Markov e dois comentários a estudos aleatorizados e multicêntricos.

Os estudos demonstraram que o EPAAE parece ser um método eficaz na prevenção de AVC em doentes com FANV e sem contra-indicação para anticoagulação. Os doentes alocados ao EPAAE apresentam um risco hemorrágico inferior ao grupo de doentes sob varfarina, sobretudo a longo prazo. Para além disto, trata-se de uma alternativa economicamente viável e com um impacto favorável na qualidade de vida.

No entanto, até à data presente, nenhum estudo aleatorizado sobre o EPAAE incluiu doentes com contra-indicação à anticoagulação oral.

Apesar desta limitação, o EPAAE representa uma opção terapêutica para a prevenção do tromboembolismo sistémico no contexto da FANV.

2. Abstract

Percutaneous left atrial appendage closure (PLAAC) has emerged as an alternative therapeutic to oral anticoagulation (OAC) in thromboembolism prevention for patients with non valvular atrial fibrillation (NVAF).

This master thesis is a systematic review about the efficacy of PLAAC in comparison to OAC in the prevention of thromboembolism in NVAF

A research using PubMed's database was made using the following key words: "left atrial appendage", "percutaneous occlusion / closure", "atrial fibrillation", "stroke", "closure devices", "nonvalvular atrial fibrillation", "systematic analysis", "stroke prevention", "effectiveness / efficiency" and "oral anticoagulation". Four randomized multi-centre trials, two observational multi-centre studies, four subanalyses of randomized multi-centre trials, two systematic literature reviews, two multi-centre meta-analyses, two non-randomized trials using the probabilistic Markov model and two comments on randomized multi-centre trials were included.

The data showed that PLAAC seems to be an efficient method preventing stroke in patients suffering from NVAF that have however no contraindication to OAC. Moreover, patients who underwent PLAAC have a lower hemorrhagic risk than those taking warfarin, mostly on a long-term perspective. PLAAC is also an economically viable alternative and has a favourable impact in the quality of life.

Nonetheless until today there has been no randomized controlled trial about PLAAC that included patients with contra-indication to OAC.

Despite this limitation PLAAC is certainly a therapeutic option when considering prevention of thromboembolism in NVAF.

3. Palavras-chave

Fibrilhação auricular não valvular

Encerramento percutâneo do apêndice auricular esquerdo

Eficácia

Segurança

Antagonistas da vitamina K

Varfarina

Novos anticoagulantes orais

4. Índice de Abreviaturas

ACO: Anticoagulantes orais

AVC: Acidente vascular cerebral

AVK: Antagonistas da vitamina K

AAS: Ácido acetilsalicílico

EPAAE: Encerramento percutâneo do apêndice auricular esquerdo

ESC: *European Society of Cardiology*

ETE: Ecocardiografia transesofágica

FA: Fibrilhação auricular

FANV: Fibrilhação auricular não valvular

IC: Intervalo de confiança

INR: *International normalized ratio*

NACOs: Novos anticoagulantes orais

5. Introdução

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mantida mais frequente e estima-se que afecte 6% da população com mais de 65 anos de idade ¹. Associado ao envelhecimento da sociedade, é previsto um aumento da prevalência mundial da FA ².

A FA está associada a um risco 5 vezes superior de AVC ou embolização sistémica; e cerca de um quarto dos AVCs na população idosa são uma consequência da FA ³. Para além disso, é reconhecido que o AVC no contexto da FA está associado a uma maior mortalidade e morbidade e a tempos de hospitalização mais prolongados ¹. Uma em cada quatro pessoas desenvolve FA ao longo da sua vida, tanto mulheres como homens a partir dos 40 anos ².

Assim, a prevenção do tromboembolismo sistémico é essencial no tratamento da FA ³. Apesar de a terapêutica anti-arrítmica e a ablação por catéter melhorarem a sintomatologia de doentes com FA, nenhum destes métodos é suficiente, de forma isolada para a prevenção de eventos tromboembólicos. Até há alguns anos atrás, a anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (AVK) era o tratamento *standard* para este fim, independentemente da estratégia utilizada para o controlo do ritmo ². Apesar de uma maior eficácia do que a aspirina ou a combinação aspirina-clopidogrel ², os AVK apresentam um intervalo terapêutico estreito, obrigando a um controlo crónico e regular dos tempos da coagulação e acarretam múltiplas interações alimentares e medicamentosas ⁴. Em cerca de metade das análises, os resultados do INR revelam estar fora do intervalo terapêutico ². Para além disto, os AVK aumentam o risco de hemorragias, incluindo hemorragia intra-craniana e AVC hemorrágico ⁵ e está por isso associada a uma adesão terapêutica baixa ⁶. Por estas razões, cerca de 40% dos doentes clinicamente indicados para varfarina acabam por não fazer esta terapêutica ⁵.

Ao longo dos últimos 5 anos surgiram os novos anticoagulantes orais (NACOs), como o dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano ³. Estes fármacos demonstraram um

eficácia semelhante ou mesmo superior à varfarina, na redução do tromboembolismo sistémico associado à FA ¹. Simultaneamente os novos anticoagulantes orais conferiram uma redução significativa do risco hemorrágico ⁵.

No entanto, em comparação com placebo, todos os medicamentos antitrombóticos estão associados a um aumento do risco hemorrágico ¹. Para além do referido, foi demonstrado que o dabigatrano e o rivaroxabano aumentam o risco de hemorragia gastrointestinal em relação aos AVK ⁷. Assim os NACOs não são uma solução para toda a população de doentes com FA dada a problemática da hemorragia e da necessidade de uma boa adesão terapêutica ².

Com base em estudos anatómico-patológicos e ecocardiográficos, sabe-se que o apêndice auricular esquerdo é a fonte do trombo auricular em mais de 90% dos AVC em doentes com FA ².

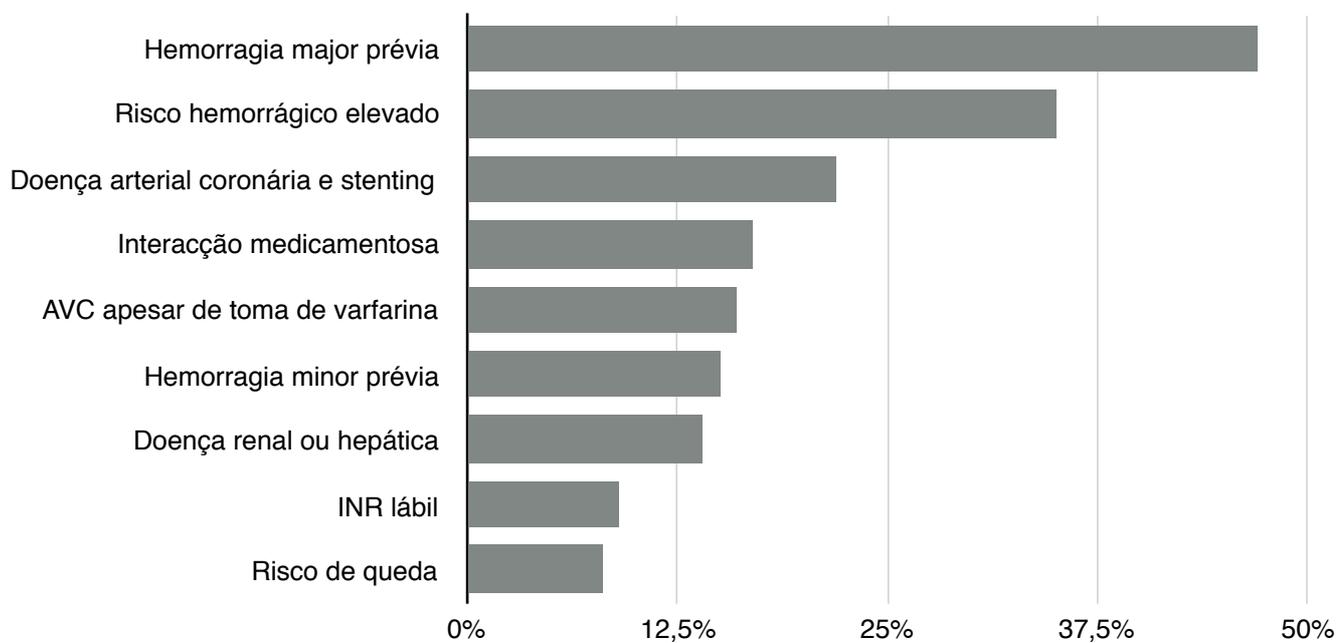
Assim, uma estratégia alternativa para a prevenção de AVC na FA parece ser o encerramento percutâneo do apêndice auricular esquerdo (EPAAE) ³. O tratamento é baseado na colocação de um dispositivo de nitinol e no orifício do apêndice auricular esquerdo por via percutânea.

Para doentes com FA com risco isquémico reconhecido, mas que apresentem antecedentes hemorrágicos ou mesmo hemorragia activa ou até uma má adesão terapêutica (Fig. 1), ou seja, para os quais os NACOs ou a varfarina não sejam opção terapêutica ⁵, este procedimento poderá ser uma estratégia para prevenção de AVC ³.

Assim, é objectivo desta tese de mestrado, elaborar uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia do EPAAE em comparação com os fármacos anticoagulantes orais para prevenção de eventos tromboembólicos no contexto da FA não valvular (FANV). Serão ainda abordados aspectos relacionados com a segurança hemorrágica, a mortalidade, os

custos, a qualidade de vida, as complicações do procedimento, o manejo após a implantação e os exames complementares diagnósticos utilizados.

Figura 1: Indicações para EPAAE (segundo Tzikas *et.al*)¹⁶



6. Material e Métodos

Foram realizadas duas pesquisas na base de dados PubMed, a primeira a 23 de Março de 2016 e a segunda a 5 de Julho de 2016, com as seguintes palavras-chave pesquisadas uma a uma ou em pares: “left atrial appendage closure / occlusion”, “atrial fibrillation”, “stroke”, “closure devices”, “nonvalvular atrial fibrillation”, “systematic analysis”, “percutaneous appendage closure” e “stroke prevention” para a primeira pesquisa e “left atrial appendage”, “percutaneous occlusion / closure”, “effectiveness / efficiency”, “oral anticoagulation”, “systematic review”.

A primeira pesquisa compreendeu todos os escritos desde 2006 e a segunda desde sempre, incluindo artigos científicos, revisões e ensaios clínicos.

Da primeira pesquisa, aplicando os filtros supracitados, resultaram 477 artigos e da segunda 5 novos artigos (16 no total, sendo que 11 eram artigos já apresentados na primeira pesquisa), dos quais 454 foram excluídos com base no título ou no resumo.

Relativamente aos 28 artigos resultantes da pesquisa, 10 documentos integrais não foram utilizados para a bibliografia do presente documento por serem cartas ao editor, casos clínicos ou editoriais, considerados pouco relevantes após leitura integral.

Para a bibliografia final foram utilizados 18 artigos (Fig. 2).

Os principais artigos desta revisão, encontram-se sumariados na tabela 1.

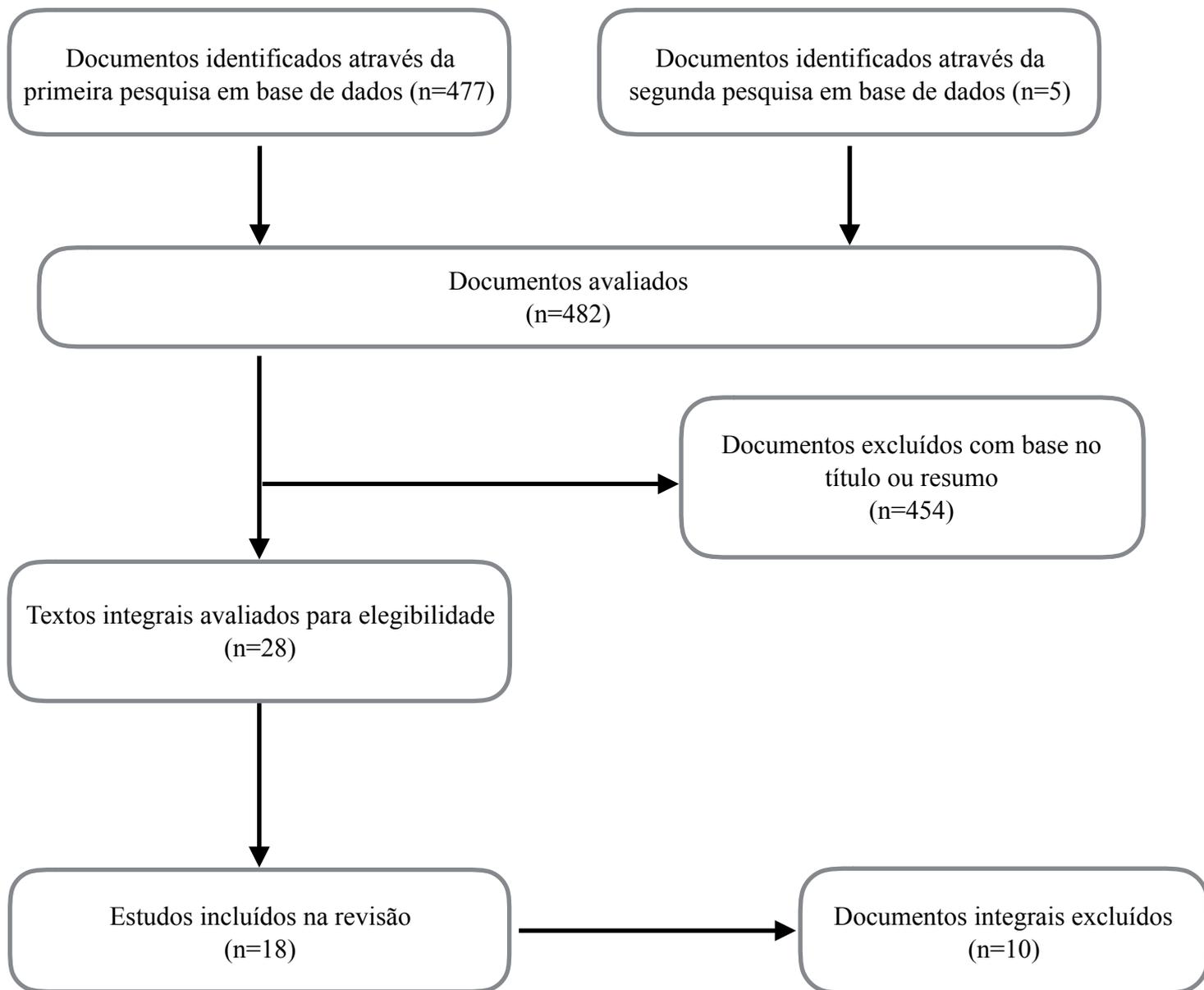


Figura 2 - Workflow

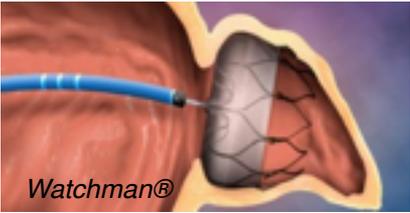
7. Resultados

Foram incluídos sete artigos originais que comparam a varfarina com o EPAAE (2, 4, 7, 8, 9, 12, 13), um que compara os NACOs com o EPAAE⁽³⁾, dois que comparam os NACOs e a varfarina com o EPAAE^(6, 11), um que compara NACOs e aspirina com EPAAE⁽⁵⁾, um que compara NACOs, aspirina e varfarina com EPAAE (1). Foram ainda utilizados mais seis artigos apenas sobre EPAAE (10, 14, 15, 16, 17, 18) e as *guidelines* de 2016 da ESC para a fibrilhação auricular (19).

Destes 18 artigos, quatro foram estudos aleatorizados e multicêntricos (2, 4, 7, 8), dois estudos observacionais e multicêntricos (15, 16), quatro subanálises de estudos aleatorizados e multicêntricos (incluídos na tese) (6, 12, 13, 14), duas revisões sistemáticas da literatura (3, 10), duas meta-análises multicêntricas (1, 9), dois estudos não aleatorizados utilizando o modelo probabilístico de Markov (5, 11) e dois comentários a estudos aleatorizados e multicêntricos (incluídos na tese) (17, 18). De referir que uma das revisões sistemáticas da literatura incluiu⁽³⁾, entre outros, seis estudos aleatorizados. Destes, dois foram incluídos na tese mas os outros quatro não, por serem estudos que comparam apenas NACOs entre si, não estudando o EPAAE.

Os dispositivos avaliados (Fig. 3) foram o *Watchman*® em 15 estudos; o *Amplatzer*® em um estudo (16); o *Watchman*® e o *Amplatzer*® em um estudo (3) e o *Watchman*®, o *Amplatzer*®, o *PLAATO*® e o *LARIAT*® em outro estudo (10).

Figura 3 - Diferentes dispositivos para EPAAE



A. Eficácia do EPAAE versus varfarina

O estudo aleatorizado PROTECT-AF (*Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation*) foi o primeiro ensaio que comparou o EPAAE (realizado com o dispositivo *Watchman*®) versus os AVK (varfarina) em doentes com FA não valvular (FANV). Incluiu 707 doentes de 59 hospitais nos Estados Unidos da América e na Europa. O período de inclusão teve início em Fevereiro de 2005 e terminou em Junho de 2008. A amostra foi dividida aleatoriamente em dois grupos: 463 doentes foram submetidos a EPAAE e 244 tomaram apenas varfarina. Foi feita uma análise aos 18 meses, outra aos 2,3 anos e outra aos 4 anos. De referir que os doentes submetidos a EPAAE fizeram terapêutica hipocoagulante após o procedimento.

A primeira análise, ao fim de 18 meses de seguimento, realizada por Holmes *et al.* ², concluiu que a eficácia do EPAAE foi não inferior à da varfarina, uma vez que o resultado primário, ou seja, taxa de acidente vascular cerebral e embolização sistémica, foi mais frequente no grupo de doentes a tomar varfarina (4,9 por 100 pacientes-ano, com um intervalo de confiança (IC) de 95% 1,9-4,5) do que nos que fizeram EPAAE (3,0 por 100 pacientes-ano, com um IC de 95% 2,8-7,1). No entanto, ao ter em conta apenas a taxa de AVC isquémico, esta foi mais frequente no grupo do EPAAE (2,2 por 100 pacientes-ano, IC de 95% 1,2-3,5 vs. 1,6 por 100 pacientes-ano, IC de 95% 0,6-3,0), sendo que a taxa de AVC hemorrágico foi mais frequente no grupo da varfarina (1,6 por 100 pacientes-ano, IC de 95% 0,6-3,1 vs. 0,1 por 100 pacientes-ano, IC de 95% 0,0-0,5). Quando a análise foi focada apenas nos doentes tratados percutaneamente com sucesso, verificou-se o mesmo, ou seja, o resultado primário ocorreu com menor frequência no grupo do EPAAE (1,9 por 100 pacientes-ano, IC de 95% 1,0-3,2) do que no da varfarina (4,6 por 100 pacientes-ano, IC de 95% 2,6-6,8).

A segunda análise, ao fim de 2,3 anos de seguimento, realizada por Reddy *et al.* ⁸, apresentou as seguintes conclusões relativamente ao resultado primário: 3%/ano (IC 95% de 2,15 - 4,3%/ano) no grupo de doentes submetidos a EPAAE vs 4,3%/ano (2,6 - 5,9%/ano) no grupo de doentes a tomar varfarina (*rate ratio*: 0,71 IC 95% 0,44-1,3).

O resultado primário foi ainda analisado em subgrupos de doentes. Ao excluir o dia do procedimento, foi observado em 2,5%/ano com o EPAAE vs. 4,3%/ano com a varfarina (probabilidade de superioridade de 0,953). Após os doentes submetidos a EPAAE concluírem a toma de varfarina, o resultado primário foi observado em 2,3%/ano EPAAE vs. 4,1%/ano varfarina (probabilidade de superioridade de 0,955). Após os doentes submetidos a EPAAE concluírem a toma de varfarina e clopidogrel e passarem a tomar apenas AAS, o resultado primário foi observado em 2,3%/ano EPAAE vs. 4,1%/ano varfarina (probabilidade de superioridade de 0,945). Relativamente à profilaxia secundária, ou seja, em doentes que já tinham tido AVC, verificaram-se 5,3%/ano de eventos do resultado primário no grupo de doentes submetidos a EPAAE vs 8,2%/ano no grupo de doentes a tomar varfarina (probabilidade de não inferioridade de 0,987; *rate ratio*: 0,64 IC 95% 0,24-1,74).

A terceira análise, ao fim de 4 anos de seguimento, realizada por Reddy *et al.* ⁴, reforçou estas conclusões. De facto, a taxa de eventos do resultado primário continuou a ser superior no grupo da varfarina (13,9%; 3,8 eventos por 100 pacientes-ano, IC de 95% de 2,5-4,9 vs. 8,4%; 2,3 eventos por 100 pacientes-ano, IC de 95% de 1,7-3,2). Relativamente à proporção de AVC isquémico em relação ao hemorrágico, verificou-se o mesmo que nas análises anteriores, ou seja, que o AVC isquémico foi mais frequente no grupo do EPAAE que no da varfarina (5,2% vs. 4,1%, respectivamente, ratio de 1,26; IC de 95% de 0,72-3,28) e que o AVC hemorrágico foi mais frequente no grupo da varfarina que no do EPAAE (4% vs. 0,6%, ratio de 0,15; IC de 95% de 0,03-0,49). A taxa de AVC total foi superior no grupo da varfarina (8,2%) relativamente ao do EPAAE (5,6%).

O estudo PREVAIL (*Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy*)⁷ foi um ensaio aleatorizado realizado na sequência do PROTECT-AF, em que foi utilizado o mesmo dispositivo para EPAAE (*Watchman*®). O objectivo foi confirmar os resultados do estudo PROTECT-AF e validar a segurança da implantação do dispositivo. Incluiu um mínimo de 20% de pacientes aleatorizados em instituições que até aí não tinham participado em nenhum estudo com o dispositivo *Watchman*® e um mínimo de 25% de doentes aleatorizados que foram submetidos a EPAAE por operadores sem experiência em qualquer instituição. Assim, um total de 407 doentes foram aleatorizados, sendo que 269 foram submetidos a EPAAE e 138 tomaram apenas varfarina. O tempo de acompanhamento foram 18 meses.

Contrariamente ao PROTECT-AF, relativamente à taxa de AVC, embolização sistémica e morte nos primeiros 18 meses após o EPAAE, a não inferioridade do EPAAE não foi atingida. A taxa de resultado primário foi de 0,064 no grupo de doentes tratados percutaneamente e de 0,063 no grupo controlo (*rate ratio* de 1,07, IC 95% 0,57 a 1,89). No entanto, relativamente à taxa de AVC após os primeiros 7 dias, a não inferioridade do EPAAE foi atingida (0,0253 versus 0,0200, sendo que a diferença foi de 0,0053, IC 95% -0,0190 a 0,0273).

Uma meta-análise de Holmes *et. al*⁹ englobou os estudos aleatorizados PROTECT-AF, PREVAIL e outros não aleatorizados como o CAP e CAP2. Foram incluídos um total de 2406 doentes dos quais 1877 foram submetidos a EPAAE e 382 alocados à toma de varfarina. A taxa total de AVC foi semelhante nos dois grupos (1,75 eventos no grupo do EPAAE e 1,87 no da varfarina por 100 pacientes-ano/; *ratio* de 1,02; *P*=0,94), sendo que o grupo de doentes submetidos a EPAAE teve uma menor taxa de AVC hemorrágico (0,15 eventos versus 0,96 para a varfarina; *ratio* de 0,22; *P*=0,004), mas uma taxa de AVC isquémico superior (1,6 para

0,9 eventos; ratio de 1,95; $P=0,05$) relativamente à varfarina. No entanto, ao excluir o período peri-procedimento, a taxa de AVC isquémico não foi significativamente diferente nos dois grupos (ratio de 1,4 no grupo do EPAAE e de 0,89 no da varfarina; ratio total de 1,56; $P=0,21$).

A meta-análise de Panniker *et al.*¹, que inclui um registo prospectivo de doentes com FANV que fizeram EPAAE entre Dezembro de 2009 e Dezembro de 2013 num único centro (*Royal Brompton & Harefield*) e os dados do estudo aleatorizado PROTECT-AF, teve como objectivo comparar os custos do EPAAE, num intervalo de tempo de 10 anos, relativamente às terapêuticas antitrombóticas já existentes (varfarina, dabigatrano, rivaroxabano, apixabano, aspirina e ausência de tratamento). Os resultados referentes à eficácia demonstraram que os doentes do registo submetidos a EPAAE tiveram uma menor taxa de AVC que os do PROTECT-AF (diferença absoluta de 0,89%; $P=0,02$). Houve uma redução de 85% ($P\leq 0,01$) na taxa de AVC dos doentes do registo, comparativamente ao esperado com base no score CHA₂DS₂VASc sem terapêutica antitrombótica. Aos 10 anos, prediz-se que o grupo de doentes submetidos a EPAAE do registo tenha uma menor taxa de AVC isquémico que os doentes a tomar qualquer agente antitrombótico, incluindo varfarina.

Foi ainda analisada a experiência reportada por Bajaj *et al.*¹⁰, numa revisão sistemática da literatura, baseada apenas em estudos observacionais sobre o EPAAE para a prevenção de AVC em doentes com FANV. Os dispositivos analisados foram os seguintes: *Watchman*®, *PLAATO*®, *Amplatzer*® e *LARIAT*®. Analisando todos estes dispositivos em conjunto, a média da taxa de eventos adversos combinados (morte e AVC) peri-procedimento total foi de 16% (IC de 95% de 13,6% a 18,7%). As percentagens de eventos adversos por dispositivo foram as seguintes: 23,5% (IC de 95%, 15,9% a 33,2%) para o *Amplatzer*®, 13,6% (IC de 95%, 9,7% a 18,8%) para o *Watchman*®, 5,4% (IC de 95%, 3,5% a 8,2%) para

o *PLAATO*® e 7,3% (IC de 95%, 2,7% a 18,3%) para o *LARIAT*®, sendo que os últimos dois não foram estatisticamente significativos.

B. Eficácia do EPAAE versus NACOs

Uma comparação directa da eficácia do EPAAE relativamente aos NACOs para a prevenção de AVC na FANV é essencial e era, até ao final de 2015, inexistente.

Em Dezembro de 2015 foram publicados os resultados de uma revisão sistemática da literatura, realizada por Li *et al.*³, cujo objectivo foi precisamente este. Foram incluídos 6 estudos aleatorizados e controlados (que compararam apenas NACOs entre si ou a varfarina versus EPAAE) e 27 estudos observacionais (em que cada um analisou apenas uma das seguintes opções terapêuticas: *Amplatzer*®, *Watchman*®, rivaroxabano ou dabigatrano) cujas conclusões foram avaliadas separadamente e depois em conjunto. Da análise dos estudos aleatorizados e controlados, não foi demonstrada superioridade do EPAAE relativamente aos NACOs na prevenção de AVC. Relativamente ao AVC isquémico, o dabigatrano 150mg foi superior ao EPAAE com *Watchman*®. Na prevenção de AVC hemorrágico, o EPAAE foi o superior e a varfarina a pior. Juntando todos os NACOs, estes reuniram os melhores resultados e o EPAAE foi semelhante à varfarina, na prevenção de AVC. De acordo com os estudos observacionais, o EPAAE foi mais eficaz que os NACOs, na prevenção de AVC (1,8 versus 2,4 eventos por 100 pacientes-ano). A taxa de AVC nos doentes submetidos a EPAAE diminuiu ao longo do tempo após implantação do dispositivo (2,1; 1,8; 1,0 eventos por 100 pacientes-ano aos 1, 1-2 e 2 anos, respectivamente). Na análise global verificou-se que a taxa de AVC foi 1,6; 2,0 e 3,2 eventos por 100 pacientes-ano para o EPAAE, NACOs e varfarina, respectivamente, ou seja, foi mais baixa para o EPAAE que para os NACOs. Verificou-se, ainda, no geral, uma tendência para a diminuição da taxa de AVC ao longo do follow-up pós EPAAE.

Mieli *et al.*¹¹, num estudo não aleatorizado, probabilístico custo-eficácia avaliou também os resultados da taxa de AVC dos diferentes grupos: 12,2% dos doentes a tomar

rivaroxabano; 12,8% dos doentes a tomar apixabano; 13,7% dos doentes a tomar varfarina; 15% dos doentes a tomar dabigatrano e 15,1% dos doentes que fizeram EPAAE. Concluiu-se que o apixabano é a melhor estratégia para FANV de novo sem contraindicação para ACO na prevenção de AVC.

C. Segurança hemorrágica

A primeira análise do estudo aleatorizado PROTECT-AF (aos 18 meses), por Holmes *et al.*², concluiu, em relação à taxa de eventos de segurança primária, entre os quais se incluiu a hemorragia excessiva, por exemplo intracraniana ou gastrointestinal, que esta foi superior no grupo do EPAAE (7,4 por 100 pacientes-ano, IC de 95% 5,5-9,7), sendo que as hemorragias ocorreram mais cedo que no grupo da varfarina (4,4 por 100 pacientes-ano, com um IC de 95% 2,5-6,7). No entanto, na análise dos doentes tratados com sucesso, estes eventos ocorreram com menor frequência no grupo do EPAAE (1,5 por 100 pacientes-ano, IC de 95% 0,7-2,8) do que no da varfarina (4,4 por 100 pacientes-ano, IC de 95% 2,5-6,7).

A terceira análise do mesmo estudo (aos 4 anos), por Reddy *et al.*⁴, concluiu que, relativamente à segurança primária, se verificou não inferioridade do EPAAE (3,6 eventos por 100 pacientes-ano no EPAAE e 3,1 na varfarina com $P=0,41$).

Price *et al.*¹² numa subanálise dos dois estudos aleatorizados PROTECT-AF e PREVAIL, em que avaliou a segurança hemorrágica do EPAAE relativamente à varfarina, concluiu que as taxas de hemorragia foram semelhantes nos dois grupos (3,5 eventos no grupo do EPAAE e 3,6 no da varfarina por 100 pacientes-ano, com um ratio de 0,96, $P=0,84$). No entanto, mais de metade das hemorragias no grupo do EPAAE aconteceram nos primeiros 7 dias (1,8 eventos dos 3,6; ratio de 0,49; $P=0,01$). Após este período inicial, a taxa de hemorragia neste grupo foi muito menor comparativamente ao grupo da varfarina. Esta diferença foi ainda mais acentuada após 6 meses, altura em que se fez a descontinuação da varfarina no grupo dos doentes submetidos a EPAAE (1,0 eventos no grupo do EPAAE e 3,5 no da varfarina; ratio de 0,28; $P<0,01$). A taxa de hemorragia foi, no geral, menor em mulheres, doentes com menos de 75 anos e com HAS-BLED <3 .

A meta análise de dois estudos aleatorizados: PROTECT-AF e PREVAIL e dois não aleatorizados: CAP, CAP2, de Holmes *et al.* ⁹, concluiu, relativamente à taxa de hemorragia, que esta foi sobreponível nos dois grupos (ratio de 1,00; $P=0,95$). No entanto, ao excluir a hemorragia peri-procedimento (até 7 dias após o procedimento), o grupo do EPAAE teve uma taxa hemorrágica menor que o da varfarina (ratio de 0,51; $P=0,02$).

Os doentes do registo de Panniker *et al.*¹ submetidos a EPAAE tiveram uma menor taxa de hemorragia (diferença absoluta de 5,48%; $P<0,01$) que os do PROTECT-AF. O EPAAE levou a uma redução de 60% ($P<0,01$) na taxa de hemorragia dos doentes do registo, comparativamente ao esperado com base no score HASBLED com varfarina. Para além disso, foi elaborada uma previsão a 10 anos, em que o grupo de doentes do registo submetidos a EPAAE teve uma menor taxa de hemorragia que os doentes a tomar qualquer agente antitrombótico.

Os resultados apresentados por Li *et al.* ³ relativos à segurança hemorrágica do EPAAE foram os seguintes. Da análise dos estudos aleatorizados e controlados, concluiu-se que, na prevenção de hemorragia, o edoxabano 30mg e o EPAAE apresentaram os melhores resultados e o rivaroxabano e a varfarina os piores. Considerando todos os NACOs em conjunto, o EPAAE reuniu os melhores resultados e a varfarina os piores, sendo que os NACOs apresentaram resultados intermédios. Foi demonstrada superioridade do EPAAE relativamente aos NACOs na prevenção de hemorragia major. De acordo com os estudos observacionais, o EPAAE foi mais eficaz que os NACOs, na prevenção de hemorragia (2,2 versus 2,5 eventos por 100 pacientes-ano). A taxa de hemorragia 2 anos após a implantação foi menor do que a mesma até aí (1,4; 2,3; 1,2 eventos por 100 pacientes-ano aos 1, 1-2 e >2 anos, respectivamente). Na análise global verificou-se que a taxa de hemorragia foi 2,1; 2,6 e 3,6 eventos por 100 pacientes-ano para o EPAAE, NACOs e varfarina, respectivamente. A taxa de hemorragia foi mais baixa para o EPAAE que para os NACOs, sendo que a varfarina

teve a taxa mais alta. Ou seja, com base nos estudos aleatorizados e controlados foi demonstrada superioridade do EPAAE relativamente aos NACOs na prevenção de hemorragia major. Os estudos observacionais demonstram uma menor taxa de eventos hemorrágicos do EPAAE relativamente aos NACOs. Verifica-se, ainda, no geral, uma tendência para a diminuição da taxa de hemorragia ao longo do follow-up pós EPAAE.

Micieli *et al.* ¹¹, num estudo não aleatorizado, probabilístico custo-eficácia, obteve as seguintes taxa de hemorragia major dos diferentes grupos: 4,4% dos doentes a tomar apixabano; 4,9% dos doentes que fizeram EPAAE; 5% dos doentes a tomar dabigatrano; 6,4% dos doentes a tomar rivaroxabano e 7,6% dos doentes a tomar varfarina. Assim, o apixabano foi associado a uma taxa de hemorragia inferior à do EPAAE e foi considerado a melhor estratégia terapêutica.

D. Mortalidade

No final da primeira análise do estudo PROTECT-AF, aos 18 meses de seguimento, por Holmes *et al.* ², 21 doentes submetidos a EPAAE e 18 doentes a tomar varfarina tinham morrido. A mortalidade no grupo intervencionado foi devida a AVC (2), causas cardiovasculares ou não conhecidas (4) e causas não cardiovasculares como cancro ou urosepsis (15). Não houve mortes consideradas relacionadas com o EPAAE. As mortes no grupo de doentes a tomar varfarina foram devidas a AVC (6), causas cardiovasculares ou não conhecidas (6) e causas não cardiovasculares como pneumonia (6). As taxas de mortalidade cumulativa no grupo de doentes submetidos a EPAAE e a varfarina foram 3% (IC de 95% 1,3–4,6) versus 3,1% (IC de 95% 0,8–5,4) ao fim de 1 ano e 5,9% (IC de 95% 2,8–8,9) versus 9,11% (IC 95% 4,2–14,1) aos 2 anos, respectivamente.

Na análise da mesma amostra ao fim de 4 anos, por Reddy *et al.* ⁴, a mortalidade cardiovascular, foi superior no grupo da varfarina (9%) do que no do EPAAE (3,7%), com um ratio de 0,4 e intervalo de confiança de 95% de 0,32-0,82, assim como a mortalidade de todas as causas (18% varfarina e 12,3% EPAAE; $P=0,04$).

A meta análise de Holmes *et al.* ⁹ concluiu, relativamente à mortalidade, que o EPAAE esteve associado a uma diminuição da mortalidade cardiovascular, comparativamente à varfarina (ratio de 0,48; $P=0,006$).

E. Custos

A subanálise de dois estudos aleatorizados: PROTECT-AF e RE-LY (este último não foi incluído neste documento, uma vez que teve como objectivo demonstrar a não inferioridade do dabigatrano relativamente à varfarina), realizada por Amorosi *et al.* ⁶, teve como objectivo comparar os custos do EPAAE com a varfarina e indirectamente com o dabigatrano para prevenção de AVC em doentes com FANV. No fim do primeiro ano, os custos totais do EPAAE foram de 10250€, da varfarina de 876€ e do dabigatrano de 1905€. Ao fim de dois anos, houve um aumento de 5% nos custos totais do EPAAE para 10787€, de quase o dobro no grupo do dabigatrano para 3674€, e de mais do dobro na varfarina para 1967€. Ao oitavo ano, os custos do EPAAE (15061€) eram inferiores aos do dabigatrano (16184€). Finalmente, ao fim de 10 anos, os custos totais do EPAAE (16736€) aproximaram-se aos da varfarina (15158€). Assim, esta análise conclui que os custos do EPAAE, apesar de inicialmente mais elevados que os da varfarina e do dabigatrano, aumentam muito menos a cada ano, em comparação com a terapêutica farmacológica. Por isso, o EPAAE é visto como uma alternativa rentável a longo prazo (8 anos para o dabigatrano e pouco mais de 10 anos para a varfarina). O estudo conclui, ainda, que os custos da varfarina são elevados devido às complicações que advêm do seu uso prolongado, para além dos custos do próprio medicamento. Contrariamente, os custos do EPAAE após o primeiro ano são devidos essencialmente ao AAS.

O estudo de Micieli *et al.* ¹¹, não aleatorizado e probabilístico, foi realizado para avaliar o custo-eficácia do EPAAE e NACOs relativamente à varfarina. As alternativas farmacológicas e não farmacológicas apresentaram preços mais elevados quando comparadas com a varfarina. Os custos calculados para cada terapêutica para toda a vida foram os seguintes (em dólares americanos): 15776\$ para a varfarina, 18280\$ para o rivaroxabano,

19156\$ para o apixabano, 20794\$ para o dabigatrano e 21789\$ para o EPAAE. Ou seja, em termos absolutos, a terapêutica mais cara foi o EPAAE e a mais barata foi a varfarina.

Panniker *et al.* ¹ numa meta-análise concluiu que, aos 10 anos, o EPAAE teve menos custos que todas as outras terapêuticas (à exceção da varfarina nos doentes do PROTECT-AF). Para os doentes do registo, a igualdade de custos foi atingida entre os 4,9 e os 8,4 anos e para os do PROTECT-AF entre os 5,9 e os 8,4 anos, sendo que se estima que a igualdade de custos neste grupo com a varfarina venha a ser atingida apenas aos 12-13 anos. Para os doentes com score $CHA_2DS_2VASc > 3$ o EPAAE foi superior em termos de custos comparando com todos os parâmetros (excepto varfarina), o que não aconteceu para os doentes com score $CHA_2DS_2VASc \leq 3$ a 10 anos.

O estudo não aleatorizado realizado por Reddy *et al.* ⁵ usando o modelo custo-eficácia de Markov, comparou custos do EPAAE em relação a AAS e apixabano. Foram utilizados dados de 3 estudos: ASAP (estudo não aleatorizado que avalia o EPAAE com o dispositivo *Watchman*®), ACTIVE A (estudo aleatorizado para comparar a eficácia da combinação de aspirina e clopidogrel relativamente à toma isolada de aspirina) e AVERROES (estudo aleatorizado duplamente cego para avaliar a superioridade do apixabano relativamente à aspirina). Concluiu-se que o EPAAE foi superior relativamente à relação custo-eficácia (o EPAAE foi rentável em relação à aspirina aos 5 anos e em relação ao apixabano aos 10 anos), redução de custos (o EPAAE foi mais rentável e mais eficaz aos 8 anos que a aspirina e o apixabano) e taxa de custo-eficácia incremental em comparação com a AAS e o apixabano. Aos 10 anos o EPAAE foi 25% menos dispendioso que a aspirina e 15% que o apixabano, sendo que ao menos tempo providenciou 0,6 anos de vida corrigidos pela incapacidade mais que a aspirina e 0,2 mais que o apixabano. Concluiu-se ainda que para CHA_2DS_2VASc maiores o custo-eficácia do EPAAE é também maior (e menor para CHA_2DS_2VASc mais baixos).

F. Qualidade de Vida

O estudo não aleatorizado de Micieli *et al.* ¹¹ apresentou os seguintes resultados relativamente a anos de vida corrigidos pela incapacidade (*QALY*): 5,13 varfarina; 5,21 rivaroxabano; 5,25 apixabano; 5,18 dabigatrano; 5,21 EPAAE. As alternativas farmacológicas e não farmacológicas tiveram uma melhor sobrevida ajustada à qualidade de vida quando comparadas com a varfarina.

Alli *et al.* ¹³ estudou, através de uma subanálise do estudo aleatorizado PROTECT-AF, a qualidade de vida de 361 doentes durante os 12 meses subsequentes a EPAAE comparativamente a 186 submetidos apenas varfarina. Esta foi avaliada através da capacidade física total (*total physical score*), da capacidade mental (*total mental score*) e da mortalidade. Conclui-se que a capacidade física melhorou após o EPAAE mas piorou no grupo da varfarina. Esta diferença foi mais significativa ao comparar o EPAAE com o subgrupo de doentes que nunca tomou varfarina. Relativamente à capacidade mental, não houve diferenças significativas nos dois grupos. Por fim, a mortalidade foi menor no grupo do EPAAE, comparativamente ao grupo de doentes a tomar varfarina. Assim, concluiu-se que aos 12 meses os doentes submetidos a EPAAE tiveram uma melhoria da qualidade de vida e os doentes a tomar varfarina um decréscimo da mesma.

Um estudo não aleatorizado de Reddy *et al.* ⁵ concluiu que o EPAAE foi superior relativamente a anos de vida corrigidos pela incapacidade (1,45 EPAAE e 1,44 aspirina aos 2 anos; 2,65 EPAAE e 2,64 apixabano ao fim de 4 anos). Aos 10 anos o EPAAE providenciou 0,6 anos de vida corrigidos pela incapacidade a mais que a aspirina e 0,2 a mais que o apixabano. Para além disto, a maioria dos AVC após *Watchman*® foram não-disabling (71%), ou seja, os doentes permaneceram independentes em termos funcionais.

G. Segurança e Complicações do Procedimento

De acordo com a primeira análise do estudo aleatorizado PROTECT-AF², dos eventos de segurança primária faziam parte as hemorragias major (intracraniana ou gastrointestinal, por exemplo) e as complicações relacionadas com o procedimento (derrame pericárdico grave, embolização do dispositivo ou AVC relacionado com o procedimento). A taxa dos mesmos eventos de segurança primária foi maior no grupo de doentes submetidos a EPAAE do que nos que tomaram varfarina (rate ratio 1,69, IC de 95%, 1,01-3,19). No entanto, no grupo do dispositivo, 55% dos eventos ocorreram no dia do procedimento, enquanto que no grupo de doentes a tomar varfarina 50% ocorreram entre 45 dias a 1 ano depois. Aos 2 anos, a taxa cumulativa destes eventos foi de 10,2% para o grupo da intervenção e 6,8% para o controlo. Na análise dos doentes tratados com sucesso, a taxa de complicações foi mais elevada no grupo de doentes a tomar varfarina (rate ratio de 0,35, IC de 95%, 0,15-0,80).

A complicação mais frequente no grupo de doentes submetidos a EPAAE foi o derrame pericárdico grave, com necessidade de drenagem cirúrgica ou percutânea, que ocorreu em 4,8% dos doentes. A maior parte dos casos foram tratados com pericardiocentese e alguns cirurgicamente. Nenhum destes doentes morreu, sendo que o seu tempo de hospitalização foi prolongado. A taxa de derrame diminuiu com o ganho de experiência por parte do operador. Neste estudo foram, ainda, analisados os primeiros 3 doentes de cada instituição submetidos a EPAAE, de forma a confirmar a hipótese de que o sucesso deste procedimento aumenta com a experiência do operador. Assim, numa análise de 542 doentes, verificou-se derrame pericárdico grave em 7,1% dos primeiros 3 doentes de cada instituição e em 4,4% dos doentes subsequentes ($P=0,19$). Houve ainda 8 derrames pericárdicos não graves no grupo de doentes submetidos a EPAAE. Não houve derrames pericárdicos no grupo de doentes a tomar varfarina.

A embolização do dispositivo ocorreu em 3 doentes, sendo que não foi associada a aumento da taxa de AVC ou da mortalidade.

Na segunda análise, de Reddy *et al.*⁸ verificaram-se 5,5% de eventos de segurança/ano (4,2 - 7,1%/ano) no grupo de doentes submetidos a EPAAE vs. 3,6%/ano (2,2 - 5,3%/ano) no grupo de doentes a tomar varfarina (*rate ratio*: 1,53 IC 95% 0,95-2,7). Foi feita, ainda, uma análise de subgrupos cujos resultados foram os seguintes:

- Excluindo o dia do procedimento: 2,8%/ano EPAAE vs. 3,6%/ano varfarina (*rate ratio* 0,77 com intervalo de confiança de 95% 0,45-1,45)
- Doentes que concluíram a toma de varfarina por EPAAE bem sucedido: 1,5%/ano EPAAE vs. 3,6%/ano varfarina (*rate ratio* 0,42; IC 0,22-0,87)
- Doentes que concluíram a terapêutica com varfarina e clopidogrel e tomam agora apenas aspirina: 1,3%/ano EPAAE vs. 3,6%/ano varfarina (*rate ratio* 0,35; IC 0,16-0,79)

Na terceira análise, de Reddy *et al.*⁴, a taxa de eventos de segurança primária foi semelhante nos dois grupos. De acordo com o modelo de Bayesian-Poisson houve 3,6 eventos por 100 pacientes-ano no grupo de doentes submetidos a EPAAE versus 3,1 no grupo da varfarina (ratio de 1,17; IC de 95%, 0,78-1,95), concluindo-se não inferioridade do EPAAE com uma probabilidade de 98%. Resultados semelhantes foram obtidos com o modelo de Cox com 3,6 eventos por 100 pacientes-ano no grupo de doentes submetidos a EPAAE versus 3,1 no grupo da varfarina (ratio de 1,21; IC de 95%, 0,78-1,94, $P=0,41$). A complicação mais frequente foi derrame pericárdico no grupo do EPAAE e hemorragia major no da varfarina.

Apesar de terem taxas semelhantes, de acordo com uma análise de Kaplan-Meyer, as complicações demonstraram ter uma distribuição temporal diferente consoante o grupo de doentes. Assim, no grupo da varfarina observou-se uma distribuição linear das mesmas, enquanto que no grupo do EPAAE esta foi bimodal, sendo que as complicações mais comuns

(derrame pericárdico, AVC relacionado com o procedimento e embolização do dispositivo) ocorreram com maior frequência no período peri-procedimento.

De acordo com a experiência reportada por Micieli *et al.*¹¹, 91% das implantações do dispositivo (*Watchman*®) para EPAAE foram bem sucedidas. Nas restantes houve complicações a registar: 4,8% dos doentes sofreram um derrame pericárdico que exigiu drenagem, 1,1% tiveram um AVC relacionado com o procedimento e em 0,6% ocorreu embolização do dispositivo. Quando o EPAAE não teve sucesso, isso implicou a toma de varfarina cronicamente. De referir que 11,1% e 6,2% dos doentes com uma implantação do dispositivo inicialmente bem sucedida tiveram *leaks* residuais às 6 semanas e aos 6 meses, respectivamente, sendo que os últimos necessitaram de varfarina cronicamente.

Reddy *et al.*¹⁴, numa subanálise dos estudos PROTECT-AF e CAP analisou os resultados referentes às complicações do EPAAE. No conjunto destes 2 estudos, foram feitas 542 e 460 tentativas de implantação do dispositivo, respectivamente. Destas 89,5%, 88,2% e 95% foram bem sucedidas na primeira e segunda metades de doentes do PROTECT-AF e no CAP, respectivamente ($P=0,01$). A ocorrência de eventos adversos nos primeiros 7 dias foi 10%, 5,5% e 3,7% na primeira e segunda metades de doentes do PROTECT-AF e no CAP, respectivamente ($P=0,006$). O tempo necessário para realização do procedimento foi: 67 ± 36 , 58 ± 33 e 50 ± 21 minutos na primeira e segunda metades de doentes do PROTECT-AF e no CAP, respectivamente ($P<0,01$).

Ao comparar os 3 primeiros doentes submetidos a EPAAE no estudo PROTECT-AF com os restantes obtém-se as seguintes taxas de sucesso: 86,4% e 90,7% ($P=0,136$), as seguintes taxas de eventos nos primeiros 7 dias: 12,3% e 5,9% ($P=0,012$) e as seguintes durações do procedimento: 82 ± 40 e 55 ± 29 minutos ($P<0,01$), respectivamente.

Foi observado que 91% dos eventos no grupo de doentes submetidos a EPAAE do PROTECT-AF e 100% do CAP ocorreram nos primeiros 7 dias após implantação do dispositivo.

A taxa de derrame pericárdico grave decresceu 58% ($P=0,014$) de 5,2% no PROTECT-AF para 2,2% no CAP.

No PROTECT-AF 0,9% dos doentes sofreram um AVC relacionado com o procedimento (5 doentes), enquanto que no CAP não se registaram AVC peri-procedimento ($P=0,039$).

No PROTECT-AF houve 3 embolizações do dispositivo (0,6%) e nenhuma no CAP ($P=0,11$). A trombose do dispositivo ocorreu em 4,2% dos doentes implantados com sucesso do PROTECT-AF.

Foi ainda feita uma análise do impacto funcional dos eventos adversos em cada grupo de doentes do PROTECT-AF (EPAAE vs. varfarina) que concluiu que apesar das complicações da implantação de um dispositivo para EPAAE, estes doentes têm uma melhoria estatisticamente superior da capacidade funcional, relativamente aos doentes a tomar varfarina.

O estudo não aleatorizado e multicêntrico ASAP de Sievert *et al.*¹⁵ teve como objectivo analisar o dispositivo *Watchman*® para EPAAE. O tempo médio de implantação do dispositivo foi $51,5 \pm 21,7$ minutos e o EPAAE foi bem sucedido em 94,7% dos casos (142 de 150 doentes). O insucesso (5,3%) foi devido a considerações anatómicas (7 doentes) ou tamponamento cardíaco (1 doente). Complicações mais graves ocorreram em 8,7% dos doentes. Houve 2 (1,3%) derrames pericárdicos com tamponamento cardíaco que exigiram drenagem (nenhum exigiu cirurgia). Em apenas um destes doentes se conseguiu um EPAAE bem sucedido. Houve outros 3 casos de derrame pericárdico de menores dimensões que não exigiu drenagem. Ocorreu a embolização do dispositivo em 2 doentes (1,3%), ambos durante

o procedimento. Ambos embolizaram para a aorta descendente, sendo retirados sem quaisquer outras complicações. Houve ainda 6 casos (4%) de trombos relacionados com o dispositivo em que apenas 1 se manifestou clinicamente através de um AVC cerca de 1 ano após o procedimento, sendo que os outros 5 foram descobertos em ETE de rotina e tratados adequadamente. Não se registaram AVC peri-procedimento.

De referir que, no estudo PREVAIL ⁷, 38,8% dos doentes eram provenientes de novos centros e que 39,1% dos procedimentos foram realizados por operadores sem experiência prévia. O dispositivo foi implantado com sucesso em 95,1% dos doentes, tendo-se verificado uma subida neste valor relativamente aos 90,9% no PROTECT-AF ($P=0,04$).

No estudo PREVAIL foram analisadas as mesmas complicações, nos primeiros 7 dias após EPAAE, que no PROTECT-AF (perfuração cardíaca, derrame pericárdico com tamponamento cardíaco, AVC isquémico, embolização do dispositivo e outras complicações vasculares nos primeiros 7 dias). Estas decresceram de 8,7% no PROTECT-AF para 4,2% no PREVAIL ($P=0,004$). Derrames pericárdicos a necessitar de reparação cirúrgica decresceram de 1,6% para 0,4% ($P=0,027$), derrames a requerer pericardiocentese foram numericamente inferiores no PREVAIL (1,5% vs. 2,6%, $P=0,36$), sendo que o número de eventos foi baixo em ambos os estudos. A taxa de AVC isquémico durante ou relacionado com o procedimento foi também inferior no PREVAIL (0,4% vs. 1,1%, $P=0,007$). Finalmente, a embolização do dispositivo foi pouco frequente e não estatisticamente significativa, ocorrendo apenas em 2 doentes do PROTECT-AF e 2 do PREVAIL (Tab. 2).

Concluiu-se, assim, a segurança primária do EPAAE nos primeiros 7 dias, uma vez que apenas 2,2% dos doentes sofreram um evento de segurança primária, que num IC de 95% corresponde a um limite superior de 2,652%, que não ultrapassou o limite pré definido de 2,67%.

Uma componente importante deste trabalho foi a comparação do sucesso da implantação do dispositivo, quando feita por operadores experientes (96,3%) e novos operadores (93,2%), $P=0,256$. Não houve diferenças significativas na taxa de complicações dos dois grupos de operadores.

De acordo com Bajaj *et al.*¹⁰, a taxa de insucesso da implantação dos 4 dispositivos foi de 8,4%. A taxa de complicações relacionadas com o tratamento percutâneo (migração do dispositivo, tamponamento, morte relacionada com o procedimento) foi de 7,1% para todos os dispositivos e de 13,6% para o dispositivo *Watchman*® isoladamente. A complicação mais frequente foi no local do acesso vascular (8,6% IC de 95%, 6,3% a 11,7%), seguida por derrame pericárdico (4,3% IC de 95%, 3,1% a 35,9%) e embolização do dispositivo (3,9% IC de 95%, 2,7% a 5,6%). Não houve diferenças nas complicações entre os diferentes dispositivos.

O estudo observacional e multicêntrico realizado por Tzikas *et al.*¹⁶ teve como objectivo analisar o dispositivo *Amplatzer*®, tendo incluído operadores com graus muito diferentes de experiência. Eventos adversos peri-procedimento incluíram os seguintes acontecimentos nos primeiros 7 dias após implantação do dispositivo ou antes da alta hospitalar (o mais tardio dos dois): morte, enfarte do miocárdio, AVC ou embolização sistémica ou aérea, acidente isquémico transitório, embolização do dispositivo, derrame pericárdico significativo ou tamponamento cardíaco e hemorragia major (que necessitou de cirurgia ou transfusão sanguínea).

O sucesso do procedimento foi atingido em 97,3% dos doentes (1019 de 1047). Em 90,7% dos casos foi realizada uma punção trans-septal e nos restantes doentes foi utilizado o *foramen* oval patente para cruzar o septo interauricular. Os dispositivos mais comuns utilizados foram de 22 e 24 mm. Em 93,3% a primeira tentativa de implantação foi bem sucedida.

Foi descrito um total de 4,97% eventos peri-procedimento (52). Destes, 8 foram mortes, 9 AVC, 13 tamponamentos cardíacos, 13 hemorragias major (dos quais 8 foram relacionados com o acesso pela artéria femoral e não com o apêndice auricular). De 10 embolizações do dispositivo, 2 levaram à morte (apesar de cirurgia), uma requereu cirurgia e as restantes 7 foram resolvidas sem sequelas, sendo que em 3 destas 7 uma nova implantação foi bem sucedida). Todas as embolizações aéreas foram transitivas, sem necessidade de tratamento e sem sequelas.

Relativamente aos doentes incluídos no registo de Panniker *et al.*¹, houve uma taxa de sucesso do EPAAE de 92% (103 de 112 procedimentos). Um doente (0,9%) sofreu um derrame pericárdico hemorrágico que levou a um tamponamento cardíaco no dia do procedimento, requerendo drenagem percutânea. Não houve mais complicações antes da alta hospitalar.

Segundo a revisão sistemática da literatura de Li *et al.*³, as conclusões relativas às complicações peri-procedimento foram tiradas tendo em conta tanto os estudos aleatorizados como os observacionais. O dispositivo (*Watchman*® ou *Amplatzer*®) foi implantado com sucesso em 95,7% dos doentes (3565 de 3725). Houve uma taxa de complicações de 6%, sendo que esta foi inferior para o dispositivo *Watchman*® (4,1%) comparativamente ao *Amplatzer*® (6,5%). A complicação mais comum foi derrame pericárdico/ tamponamento cardíaco (78 eventos, 2,04% dos doentes). Outras foram: embolização do dispositivo (30 eventos), AVC/ acidente isquémico transitório (28 eventos) e hemorragia major (26 eventos) num total de 3725 doentes. A maioria dos estudos concluiu que os *leaks* inferiores a 5 mm ou trombose junto ao dispositivo não são responsáveis por AVC.

Tabela 2 - Comparação dos resultados dos doentes submetidos a EPAAE nos estudos PROTECT AF, CAP e PREVAIL (por Holmes D. et. al)

	PROTECT-AF	CAP	PREVAIL	Valor de <i>P</i>
Sucesso da implantação	90,9	94,3	95,1	0,04
Complicações nos primeiros 7 dias	8,7	4,2	4,2	0,004
Efusão pericárdica a necessitar de correcção cirúrgica	1,6	0,2	0,4	0,03
Efusão pericárdica com pericardiocentese	2,4	1,2	1,5	0,318
AVC relacionados com o procedimento	1,1	0,0	0,7	0,02
Embolização do dispositivo	0,4	0,2	0,7	0,368

H. Manejo após a implantação

No estudo não aleatorizado de Micieli *et al.* ¹¹, foram avaliados apenas doentes sem contra-indicação para anticoagulação oral. Os doentes tomaram varfarina, clopidogrel e aspirina durante os primeiros 45 dias, sendo que, por esta altura, após uma ETE de controlo, se o EPAAE tivesse sido bem sucedido, deixavam de tomar varfarina, continuando com os outros dois fármacos até completar 5,5 meses, altura em que realizavam outra ETE de controlo, passando a tomar apenas aspirina cronicamente.

EPAAE sem sucesso resultou em toma de varfarina cronicamente. Doentes com um EPAAE inicialmente bem sucedido mas que desenvolveram *leaks* às 6 semanas (1,5%) exigiram uma toma mais prolongada de varfarina e aos 6 meses (6,2%) uma toma crónica da mesma.

De referir que 40 dos 110 doentes incluídos no estudo não aleatorizado de Panniker *et al.* ¹ apresentavam contra-indicação para a toma de anticoagulação oral.

Os doentes sem contra-indicação para a toma de varfarina, foram submetidos a anticoagulação oral com a mesma, com um INR de 2 a 3, durante 4 semanas antes do procedimento. Os doentes com contra-indicação para esta fizeram uma dupla antiagregação plaquetar oral (aspirina e clopidogrel) antes do procedimento. Aos 6 meses, 87% (96 de 110) dos doentes passaram a uma monoterapia com AAS. Aos 12 meses, 91% (100 de 110) dos doentes tinham descontinuado a terapêutica antitrombótica primária.

Foram incluídos no estudo aleatorizado PROTECT-AF ^(2,4,8) apenas doentes sem contra-indicação para anticoagulação oral. Após o EPAAE, os doentes foram submetidos à toma de varfarina por 45 dias, e aspirina (81mg) para facilitar a endotelização. Foi realizada ETE aos 45 dias, 6 meses e 12 meses para confirmar a estabilidade e posição do dispositivo e para avaliar a existência ou não de *leak* residual. Os doentes descontinuavam a varfarina aos

45 dias se a ETE mostrasse um EPAAE completo ou um *leak* residual inferior a 5 mm. Se não fosse o caso ou se fosse detectado um trombo, os doentes continuavam a tomar varfarina até que se verificasse um EPAAE completo ou até que o trombo se dissolvesse. Após pararem a toma de varfarina, passavam para antiagregação com clopidogrel (75mg) e aspirina (81-325mg) até aos 6 meses pós-procedimento, altura em que mantinham apenas a toma de aspirina. Assim, aos 45 dias, 86% (349 de 408) interromperam a varfarina, aos 6 meses 92% (355 de 385) e ao 1 ano 93,2% (345 de 370), principalmente por redução do *leak* residual. Para o grupo de controlo (apenas a tomar varfarina), o INR esteve dentro de valores terapêuticos (2 a 3) 66% do tempo.

De forma semelhante, foram incluídos no estudo aleatorizado PREVAIL, de Holmes *et al.* ⁷, apenas doentes sem contra-indicação para anticoagulação oral, tendo sido aplicado o mesmo regime terapêutico após implantação do dispositivo que no estudo PROTECT-AF. Após EPAAE, 92.2% (227 de 246), 98.3% (235 de 239) e 99.3% (141 de 142) dos doentes descontinuaram a toma de varfarina aos 45 dias, 6 meses e 12 meses, respectivamente.

Os estudos não aleatorizados CAP e CAP2 ⁹ usaram os mesmos esquemas terapêuticos após EPAAE que os estudos aleatorizados PROTECT-AF e PREVAIL, respectivamente.

Até à realização do estudo observacional ASAP por Sievert *et al.* ¹⁵, não havia dados sobre o uso potencial do dispositivo *Watchman*® em doentes com contra-indicação para varfarina. Este estudo não aleatorizado foi realizado para avaliar precisamente a segurança e eficácia do dispositivo *Watchman*® nestes doentes. Assim, os doentes receberam apenas agentes antiagregantes (clopidogrel ou ticlopidina e aspirina durante 6 meses e aspirina cronicamente) após o EPAAE. No caso de insucesso no EPAAE, os doentes passaram a tomar aspirina como terapêutica para prevenção de AVC.

De acordo com Tzikas *et al.* ¹⁶, a recomendação de terapêutica antitrombótica após EPAAE com o dispositivo *Amplatzer*® é a prescrição de aspirina 80-100mg e clopidogrel

75mg por dia durante 1 a 3 meses após EPAAE, seguindo-se de apenas AAS 80-100mg, pelo menos, mais 3 meses. No entanto, neste estudo, a escolha e a duração desta terapêutica foram individualizadas, dependendo da história clínica de cada doente e da preferência de cada médico.

Desde o período pós-procedimento até ao último *follow-up*, a monoterapia com AAS subiu de 31% para 64% e a monoterapia com varfarina decresceu de 16% para 1,6%. A duração média da dupla antiagregação plaquetar foi de 3,8 anos.

Os doentes que estavam a fazer monoterapia com AAS ou que após um EPAAE bem sucedido não estavam a tomar nenhum medicamento no último *follow-up* (grupo 1 com 627 doentes) foram comparados com os outros pacientes (grupo 2 com 347 doentes). Apesar de o risco de AVC ter sido semelhante nos dois grupos, houve mais AVC peri-procedimento no grupo 2 e por isso a redução do risco de AVC antes e depois do EPAAE foi maior no grupo 1 (74,6% vs. 23,6%, $P<0,05$). Em relação ao risco hemorrágico, os eventos peri-procedimento foram semelhantes nos dois grupos, mas o grupo 2 teve mais hemorragias no *follow-up*. Assim, a redução do risco hemorrágico antes e depois do EPAAE foi maior no grupo 1 (76,5% vs. 16,5%, $P<0,01$). O grupo 1 foi ainda dividido em doentes com mais de 1 ano de *follow-up* e doentes com menos de 1 ano de *follow-up*. Os dois grupos de doentes tiveram taxas semelhantes de AVC mas durante um período de tempo diferente, sendo que a taxa de AVC por ano foi inferior (1,03% AVC/ano vs. 3,77% AVC/ano, $P<0,05$) e consequentemente a redução relativa de AVC foi maior para os doentes com um tempo de *follow-up* superior a 1 ano (81,8% vs. 32,9%, $P<0,05$). Relativamente à taxa de hemorragia, esta foi menor nos doentes com um *follow-up* superior a 1 ano (0,57% vs. 7,55% eventos hemorrágicos, $P<0,01$), sendo que os doentes com um *follow-up* inferior a 1 ano não tiveram redução do risco hemorrágico (90,1% vs. -36,2% de redução, $P<0,01$), (uma vez que estavam, na sua maioria, ainda a fazer dupla antiagregação oral no fim do *follow-up*).

I. Exames Complementares de Diagnóstico

No estudo aleatorizado PROTECT-AF ^{2,4,8}, previamente ao EPAAE, determinados doentes foram submetidos a exame neurológico completo por um neurologista e os doentes com história de AVC prévio fizeram uma TC ou RMN. Antes do procedimento foi realizada uma ETE. O dispositivo *Watchman*® foi implantado por via trans-septal, através de um cateter, de modo a encerrar a abertura do apêndice auricular esquerdo. A implantação foi guiada por fluoroscopia (angiografia) e ETE para verificar o posicionamento correcto e a estabilidade do dispositivo. As consultas de *follow-up* foram realizadas aos 45 dias, 6, 9 e 12 meses e 2 vezes por ano depois. Avaliações neurológicas foram realizadas aos 12 e aos 24 meses e sempre que ocorreu um evento neurológico.

No estudo aleatorizado PREVAIL ⁷, contrariamente ao PROTECT-AF, todos os doentes foram submetidos a exame neurológico completo por um neurologista, antes do EPAAE. O dispositivo *Watchman*® e o *follow-up* foram realizados de maneira semelhante.

De acordo com Holmes *et al.* ⁹, o protocolo antes, durante e depois do procedimento e a terapêutica prescrita nos registos não aleatorizados foi igual aos respectivos estudos aleatorizados (CAP com o PROTECT-AF e CAP2 com o PREVAIL), à excepção da avaliação neurológica no primeiro ano, que, ao contrário dos estudos aleatorizados, não foi realizada nos registos.

No estudo ASAP de Sievert *et al.* ¹⁵, foi administrada heparina de modo a obter um tempo de coagulação activa entre 200 e 300 segundos. Para além disto, a principal diferença relativamente aos estudos aleatorizados PROTECT-AF e PREVAIL foi o maior número de avaliações neurológicas após o procedimento, tendo os doentes realizado uma adicional aos 3 meses. Foi, ainda, realizada uma ETE aos 3 e aos 12 meses para analisar o posicionamento

correcto do dispositivo, a existência de *leak* residual e o desenvolvimento de eventuais trombos juntos ao dispositivo.

Durante o *follow-up* no estudo observacional de Tzikas *et al.* ¹⁶, foram realizadas ETE de acordo com o protocolo de cada centro ou operador, sendo que aos 7 meses após o procedimento, 63% dos doentes com EPAAE bem sucedido e *follow-up* completo tinham sido submetidos a uma ETE.

Foi utilizado doppler de cor para avaliar *leaks* residuais (encontrados em 11,6% dos doentes). Estes foram classificados de acordo com a largura do jacto de cor da seguinte forma: insignificante (<1mm) verificado em 4,3% dos doentes, ligeiro (1-3mm) em 5,4% e significativo em 1,9% (>3mm). O EPAAE completo foi definido como a ausência de *leak* significativo na última ETE realizada e verificou-se em 98,1% dos doentes. Apenas em 1 dos doentes com *leak* significativo foi necessário reintroduzir a terapêutica anticoagulante oral. Foi observado um trombo relacionado com o dispositivo em 4,4% dos doentes, que foi tratado de acordo com as preferências de cada centro. De referir que os *leaks* residuais ou a trombose do dispositivo não se relacionaram com nenhum evento adverso no *follow-up*, ou seja, nenhum doentes com um *leak* ou trombose veio a desenvolver um AVC ou acidente isquémico transitório.

7. Discussão dos Resultados

Com base nos estudos incluídos nesta revisão, é possível afirmar que o EPAAE parece ser um método eficaz na prevenção de AVC em doentes com FANV e sem contra-indicação para anticoagulação.

De facto, as três análises do estudo aleatorizado PROTECT-AF ^{2,4,8} demonstraram uma menor taxa de resultado primário (acidente vascular cerebral e embolização sistémica) do dispositivo *Watchman*® relativamente à varfarina.

No entanto, no estudo PREVAIL ⁷ isto não se verificou para os primeiros 7 dias após o procedimento. É apontada como causa provável para este acontecimento, o facto de a taxa de eventos no grupo de doentes a tomar varfarina ter sido consideravelmente menor do que em outros estudos já realizados. No entanto, relativamente à isquémia tardia (taxa de AVC após os primeiros 7 dias) a não inferioridade do EPAAE foi atingida.

É relativamente unânime a conclusão de que os doentes a tomar varfarina têm mais tendência a AVC hemorrágico e os doentes submetidos a EPAAE a AVC isquémico. No entanto, a taxa de AVC isquémico torna-se semelhante ao excluir o período peri-procedimento⁹.

De referir que, hoje em dia, é possível a colocação de um dispositivo de protecção embolia no arco aórtico e nas artérias carótidas, de modo a evitar o tromboembolismo sistémico peri-procedimento.

Comparando o EPAAE com os NACOs, com base nos resultados de Li. *et al.* ³, verificou-se que a taxa de AVC foi mais baixa para o EPAAE que para os NACOs e, ainda, uma tendência para a diminuição da taxa de AVC ao longo do follow-up pós EPAAE.

Assim, tendo em conta apenas a taxa de AVC e de embolização sistémica, conclui-se que o EPAAE leva a melhores resultados que os hipocoagulantes orais. No entanto, é preciso

ter em conta outros factores, como a segurança hemorrágica, a mortalidade, os custos, a qualidade de vida e as complicações de ambos.

De facto, é o elevado risco hemorrágico associado à anticoagulação oral que alimenta a procura de uma alternativa terapêutica e, segundo a análise realizada, o EPAAE parece mesmo apresentar resultados superiores relativamente aos hipocoagulantes orais no que diz respeito a este parâmetro.

É possível concluir, segundo a meta análise de Holmes *et al* ⁹, que a taxa de hemorragia associada ao EPAAE é muito mais elevada nos primeiros sete dias, podendo, assim, ser consequência da instalação do dispositivo em si ou da anticoagulação associada.

Para além disto, esta diferença hemorrágica é, segundo Price *et al.* ¹², ainda mais notável após a descontinuação da varfarina no grupo dos doentes submetidos a EPAAE, o que leva a crer que a hemorragia associada a esta opção terapêutica é essencialmente devida à toma de varfarina, inferindo-se assim que o EPAAE seja superior à varfarina neste parâmetro.

Relativamente à mortalidade, segundo os resultados das análises do estudo aleatorizado PROTECT-AF de Holmes *et al.* ² e Reddy *et al.* ⁴, concluiu-se que a taxa de mortalidade foi maior no grupo de doentes a tomar varfarina do que nos doentes submetidos a EPAAE. De referir que, ao avaliar as taxas de mortalidade cumulativa, se verifica um aumento consideravelmente maior na mortalidade dos doentes a tomar varfarina do que na daqueles que fizeram EPAAE.

Paralelamente à mortalidade, é necessário considerar a qualidade de vida proporcionada pelas diferentes estratégias terapêuticas. De referir que, em todos os estudos incluídos, o EPAAE teve melhores resultados relativamente à qualidade de vida que a varfarina.

Ao considerar os custos das opções terapêuticas para a prevenção de AVC na FANV é importante ter noção de que a principal diferença entre elas é a maneira como se distribuem

no tempo. Assim, os custos do EPAAE são maioritariamente concentrados na altura da implantação do dispositivo, sendo que, depois disto, se devem principalmente à anticoagulação oral temporária e ao tratamento de complicações. No entanto, os custos associados à toma de anticoagulantes orais são relativamente homogêneos ao longo da vida do doente (à excepção do tratamento de complicações). Ora, com base nos estudos de Amorosi *et al.* ⁶ e Panniker *et al.* ¹, ao fim de pouco mais de 10 anos, pode dizer-se que os custos do EPAAE igualam os da varfarina, sendo que igualam os dos NACOs antes disto.

As complicações associadas ao EPAAE contrabalançam a eficácia do mesmo e fazem com que esta hipótese terapêutica ainda não seja considerada em primeira linha para a prevenção de AVC na FANV. As mais comuns são: derrame pericárdico, com ou sem necessidade de drenagem, AVC, embolização do dispositivo e complicações no local de acesso vascular, nomeadamente hemorragias major. De referir que, nos maiores estudos aleatorizados incluídos nesta revisão (PROTECT-AF e PREVAIL), a mortalidade não foi relatada como complicação.

Com base nos artigos analisados, os eventos adversos são maioritariamente associados ao procedimento em si e ocorrem, por isso, em muito maior escala nos primeiros 7 dias após EPAAE. Assim, analisando apenas os doentes tratados com sucesso, estes correm um risco menor de complicações, em comparação com doentes a tomar varfarina.

Para além disto, concluiu-se, também, que as complicações associadas à toma de varfarina são mais agressivas e estão associadas a uma mais difícil recuperação da capacidade funcional.

Um outro ponto a considerar é a influência da experiência do operador no sucesso da implantação do dispositivo. Com base nos resultados, concluiu-se que o EPAAE é mais bem sucedido e está associado a menor taxa de complicações quando a experiência do operador aumenta.

No entanto, pode-se inferir que as próprias características do dispositivo ajudem operadores menos experientes a ter mais sucesso. De facto, no estudo de Tzikas *et al.* ¹⁶, a taxa de sucesso foi bastante alta (97,3%), tendo em conta que incluiu operadores com os mais variados graus de experiência, comparativamente ao PROTECT-AF ^{2,4,8} (89,5%). Isto pode ser devido ao facto de o dispositivo *Amplatzer*® permitir um encerramento proximal do apêndice auricular esquerdo, evitando-se, assim, as variações anatómicas da parte distal do mesmo (lobos múltiplos, dobras, ...).

Assim, e sabendo que o uso deste dispositivo é crescente na Europa, parece imperativa a necessidade de um ensaio aleatorizado com o dispositivo *Amplatzer*® e a sua nova versão *Amplatzer Cardiac Plug 2*®, uma vez que, até hoje, apenas o dispositivo *Watchman*® foi estudado de forma aleatorizada e controlada.

Até hoje, o procedimento *standard* após o EPAAE implica anticoagulação oral temporária (normalmente cerca de 45 dias), de forma a proteger os doentes de AVC, enquanto se processa a endotelização do dispositivo e até confirmação do EPAAE por ETE ¹⁷.

Ora, isto faz com que o EPAAE seja uma alternativa terapêutica apenas ao dispor de doentes sem contra-indicação para a toma de anticoagulação oral. O problema é que são precisamente estes doentes que necessitam de novas alternativas terapêuticas para a prevenção de AVC associado à FA.

De facto, tanto o PROTECT-AF ^{2,4,8} como o PREVAIL ⁷, os dois únicos estudos aleatorizados que até à data avaliaram a eficácia do EPAAE incluíram apenas doentes que pudessem tomar varfarina, de modo a facilitar a aleatorização.

Assim, não é possível analisar a eficácia e segurança do EPAAE em doentes com contra-indicação absoluta para a toma de varfarina.

No entanto, há já estudos que permitem inferir que os eventos hemorrágicos após o procedimento se devem, em grande parte, à anticoagulação oral e não à implantação do

dispositivo em si. De acordo com um estudo de Tzikas *et. al* ¹⁶, os benefícios do EPAAE tornam-se mais aparentes com o tempo e as hemorragias após o procedimento são de esperar nos meses iniciais mas depois o risco hemorrágico decresce significativamente.

Ao comparar a taxa anual de AVC no estudo ASAP ¹⁵ (em que os doentes tomaram apenas antiagregantes plaquetares após o EPAAE) e no estudo PROTECT-AF (2,3% e 1,7%, respectivamente), pode-se ainda inferir que a toma inicial de varfarina após o EPAAE não traz um benefício significativo, mesmo nos doentes capazes de tolerar a anticoagulação oral. No entanto, esta hipótese é baseada num estudo não aleatorizado (ASAP ¹⁵) e necessita de ser confirmada recorrendo-se a estudos aleatorizados e com amostras maiores.

Como referem Henrikson e Cigarroa num comentário editorial sobre o EPAAE em doentes intolerantes à varfarina ¹⁷, é necessário um estudo aleatorizado e com uma amostra extensa que avalie a segurança do EPAAE sem a utilização de varfarina nos 45 dias após o procedimento. De facto, tendo em conta o estudo PREVAIL ⁷, é possível concluir que os eventos adversos, nomeadamente, eventos hemorrágicos, associados ao EPAAE, acontecem, na sua maioria, nos primeiros dias após o procedimento. Assim, considera-se que a anticoagulação oral com varfarina possa contribuir em grande parte para a aparente menor segurança do EPAAE quando comparado com a varfarina e que a sua eliminação do plano terapêutico após o procedimento pode diminuir substancialmente a taxa hemorrágica deste.

8. Conclusões

O EPAAE é uma alternativa, com grau semelhante de eficácia aos hipocoagulantes orais, para a prevenção de AVC nos doentes com FANV. No entanto, trata-se de um procedimento com risco hemorrágico e de outras complicações, que geralmente ocorrem precocemente. O EPAAE é um tratamento economicamente viável, e com impacto favorável sobre a qualidade de vida.

Assinala-se que a medicina baseada na evidência sobre o EPAAE, até ao presente, apresenta limitações, que importa corrigir no futuro, por forma a esclarecer a população alvo para o EPAAE, o melhor dispositivo a utilizar e o tratamento farmacológico associado mais adequado. A resposta a estas questões ditará o papel futuro do EPAAE na prevenção do tromboembolismo sistémico no contexto da FANV.

Tabela 1:

PROTECT-AF	
2. Holmes D, Reddy V, Turi Z, Doshi S, Sievert H, Buchbinder M 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. <i>The Lancet</i> . 2009;374(9689):534-542.	
Principais Resultados e Comentários	<p>Os eventos de eficácia primária foram mais frequentes no grupo de doentes a tomar varfarina (3,0 por 100 pacientes-ano, com um intervalo de confiança de 95% 1,9-4,5) do que nos que fizeram EPAAE (4,9; 2,8-7,1). Ou seja, a eficácia do EPAAE é não inferior à da varfarina.</p> <p>Mais especificamente, o AVC isquémico foi mais frequente no grupo do EPAAE (2,2; 1,2-3,5) que no da varfarina (1,6; 0,6-3,0) mas o AVC hemorrágico menos frequente no EPAAE (0,1; 0,0-0,5), relativamente à varfarina (1,6; 0,6-3,1).</p> <p>Na análise dos doentes tratados com sucesso, os eventos de eficácia primária ocorreram com menor frequência no grupo do EPAAE (1,9; 1,0-3,2) do que no da varfarina (4,6; 2,6-6,8).</p> <p>Verificou-se uma maior taxa de eventos de segurança primária no grupo do EPAAE (7,4; 5,5-9,7), sendo que estes ocorrem também mais cedo, que no grupo da varfarina (4,4; 2,5-6,7). No entanto, na análise dos doentes tratados com sucesso, estes eventos ocorreram com menor frequência no grupo do EPAAE (1,5; 0,7-2,8) do que no da varfarina (4,4; 2,5-6,7)</p>
Tipo de Estudo	<p>Estudo aleatorizado sem dupla ocultação, prospectivo e multicêntrico. Análise média de 18 meses.</p> <p>Objectivo: comparar a eficácia do EPAAE com Watchman versus varfarina na prevenção de AVC em doentes com FA.</p>
Amostra	59 Centros dos EUA e da Europa com um total de 707 doentes: ratio 2 (463) EPAAE: 1 (244) varfarina.
CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	CHA₂DS₂VASc ≥ 1
Razão para o EPAAE	Aleatório
Manejo após o EPAAE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Varfarina + aspirina durante 6 semanas 2. ETE às 6 semanas para confirmar sucesso do EPAAE 3. Descontinuar varfarina e iniciar aspirina + clopidogrel durante 6 meses (se sucesso confirmado) 4. ETE aos 6 meses 5. Aspirina cronicamente 6. ETE aos 12 meses

PROTECT-AF

8. Reddy V, Doshi S, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K 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(6):720-729.

<p>Principais Resultados e Comentários</p>	<p>Eventos de eficácia primária: 3%/ano (IC 95% de 2,15 - 4,3%/ano) no grupo de doentes submetidos a EPAAE vs 4,3%/ano (2,6 - 5,9%/ano) no grupo de doentes a tomar varfarina (<i>rate ratio</i>: 0,71 IC 95% 0,44-1,3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excluindo o dia do procedimento: 2,5%/ano EPAAE vs. 4,3%/ano varfarina (probabilidade de superioridade de 0,953) • Doentes que concluíram a toma de varfarina por EPAAE bem sucedido: 2,3%/ano EPAAE vs. 4,1%/ano varfarina (probabilidade de superioridade de 0,955) • Doentes que concluíram a terapêutica com varfarina e clopidogrel e tomam agora apenas aspirina: 2,3%/ano EPAAE vs. 4,1%/ano varfarina (probabilidade de superioridade de 0,945) • Profilaxia secundária (doentes que já tinham tido AVC): 5,3%/ano no grupo de doentes submetidos a EPAAE vs 8,2%/ano no grupo de doentes a tomar varfarina (probabilidade de não inferioridade de 0,987; <i>rate ratio</i>: 0,64 IC 95% 0,24-1,74) <p>Eventos de segurança: 5,5%/ano (4,2 - 7,1%/ano) no grupo de doentes submetidos a EPAAE vs 3,6%/ano (2,2 - 5,3%/ano) no grupo de doentes a tomar varfarina (<i>rate ratio</i>: 1,53 IC 95% 0,95-2,7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excluindo o dia do procedimento: 2,8%/ano EPAAE vs. 3,6%/ano varfarina (<i>rate ratio</i> 0,77 com intervalo de confiança de 95% 0,45-1,45) • Doentes que concluíram a toma de varfarina por EPAAE bem sucedido: 1,5%/ano EPAAE vs. 3,6%/ano varfarina (<i>rate ratio</i> 0,42; IC 0,22-0,87) • Doentes que concluíram a terapêutica com varfarina e clopidogrel e tomam agora apenas aspirina: 1,3%/ano EPAAE vs. 3,6%/ano varfarina (<i>rate ratio</i> 0,35; IC 0,16-0,79) <p>Impacto funcional (eventos que levaram a disfunção funcional importante ou a morte): 1,5%/ano no grupo de doentes submetidos a EPAAE vs 3,7%/ano no grupo de doentes a tomar varfarina (<i>relative risk</i>: 0,41 IC 95% 0,22-0,82)</p>
<p>Tipo de Estudo</p>	<p>2,3 anos de seguimento do PROTECT-AF</p>
<p>Amostra</p>	<p>59 Centros dos EUA e da Europa com um total de 707 doentes: ratio 2 (463) EPAAE: 1 (244) varfarina.</p>
<p>CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂</p>	<p>CHA₂DS₂VASc ≥ 1</p>

PROTECT-AF

8. Reddy V, Doshi S, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K 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(6):720-729.

Razão para o EPAAE	Aleatório
Manejo após o EPAAE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Varfarina + aspirina durante 6 semanas 2. ETE às 6 semanas para confirmar sucesso do EPAAE 3. Descontinuar varfarina e iniciar aspirina + clopidogrel durante 6 meses (se sucesso confirmado) 4. ETE aos 6 meses 5. Aspirina cronicamente 6. ETE aos 12 meses

13. Alli O, Doshi S, Kar S, Reddy V, Sievert H, Mullin C 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 Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(17):1790-1798.

Principais Resultados e Comentários	<p>Total physical score: melhorou após o EPAAE mas piorou no grupo da varfarina ($P=0,0015$). Esta diferença foi mais significativa ao comparar o EPAAE com o subgrupo de doentes que nunca tomou varfarina ($P=0,0004$), contrariamente ao subgrupo que já tomava varfarina ($P=0,04$).</p> <p>Total mental score: sem diferenças entre os dois grupos ($P=0,01$), sendo que o do EPAAE melhora mais ($P=0,06$).</p> <p>Mortalidade: menor no grupo do EPAAE (7,3%) comparativamente ao grupo de doentes a tomar varfarina (10,7%).</p>
Tipo de Estudo	Subanálise do estudo aleatorizado PROTECT-AF.
Amostra	547 doentes, dos quais 361 foram submetidos a EPAAE e 186 apenas varfarina. Análise referente a 12 meses.
CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	
Razão para o EPAAE	Aleatório.

13. Alli O, Doshi S, Kar S, Reddy V, Sievert H, Mullin C 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 Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(17):1790-1798.

<p>Manejo após o EPAAE</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Varfarina + aspirina durante 6 semanas 2. ETE às 6 semanas para confirmar sucesso do EPAAE 3. Descontinuar varfarina e iniciar aspirina + clopidogrel durante 4,5 meses (se sucesso confirmado) 4. ETE aos 6 meses 5. Aspirina cronicamente 6. ETE aos 12 meses
-----------------------------------	---

PROTECT-AF

4. Reddy V, Sievert H, Halperin J, Doshi S, Buchbinder M, Neuzil P et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2014;312(19):1988.

<p>Principais Resultados e Comentários</p>	<p>Eventos de eficácia primária: Taxa de 8,4% (2,3 eventos por 100 pacientes-ano, intervalo de confiança de 95% de 1,7-3,2) para o grupo de doentes submetidos a EPAAE e 13,9% (3,8; 2,5-4,9) para o grupo de doentes a tomar varfarina, ou seja um ratio de 0,6 a favor do EPAAE com um intervalo de confiança de 95% de 0,41-1,05. Mais especificamente, ocorreu menos AVC hemorrágico no grupo do EPAAE (0,6%) do que no da varfarina (4%), com um ratio de 0,15; 0,03-0,49) mas mais AVC isquêmico no grupo do EPAAE (5,2%) do que no da varfarina (4,1%), com um ratio de 1,26; 0,72-3,28. A taxa de AVC total foi superior no grupo da varfarina (8,2%) relativamente ao do EPAAE (5,6%).</p> <p>Verificou-se uma maior mortalidade cardiovascular no grupo da varfarina (9%) do que no do EPAAE (3,7%), com um ratio de 0,4; 0,32-0,82, assim como mortalidade de todas as causas (18% varfarina e 12,3% EPAAE; $P=0,04$)</p> <p>Foram atingidos critérios de tanto não inferioridade como superioridade do EPAAE relativamente à taxa de AVC, embolismo sistêmico e morte cardiovascular e superioridade relativamente à mortalidade no geral.</p> <p>Segurança: Não inferioridade do EPAAE (3,6 eventos por 100 pacientes-ano no EPAAE e 3,1 na varfarina) com $P=0,41$.</p>
<p>Tipo de Estudo</p>	<p>Estudo aleatorizado sem dupla ocultação, prospectivo e multicêntrico. Análise de 4 anos.</p>
<p>Amostra</p>	<p>59 Centros dos EUA e da Europa com um total de 707 doentes: ratio 2 (463) EPAAE: 1 (244) varfarina.</p>

PROTECT-AF

4. Reddy V, Sievert H, Halperin J, Doshi S, Buchbinder M, Neuzil P et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. JAMA. 2014;312(19):1988.

CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	CHADS₂ Média do grupo da varfarina: 2,3 e do EPAAE: 2,2.
Razão para o EPAAE	Aleatório.
Manejo após o EPAAE	1. Varfarina + aspirina durante 6 semanas 2. ETE às 6 semanas para confirmar sucesso do EPAAE 3. Descontinuar varfarina e iniciar aspirina + clopidogrel durante 6 meses (se sucesso confirmado) 4. ETE aos 6 meses 5. Aspirina cronicamente 6. ETE aos 12 meses

PREVAIL

7. Holmes D, Kar S, Price M, Whisenant B, Sievert H, Doshi S et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(1):1-12.

Principais Resultados e Comentários	<p>Eficácia primária (taxa de AVC ou embolização sistêmica ou morte nos primeiros 18 meses): Taxa de 0,064 para o grupo de doentes submetidos a EPAAE e 0,063 para o grupo de doentes a tomar varfarina, ou seja um ratio de 1,07 com um intervalo de confiança de 95% de 0,57-1,89). Não inferioridade do EPAAE não foi atingida.</p> <p>Eficácia primária de isquemia tardia (taxa de AVC ou embolização sistêmica 7 dias após aleatorização): Taxa de 0,0253 para o grupo de doentes submetidos a EPAAE e 0,02 para o grupo de doentes a tomar varfarina, ou seja um ratio de 0,0053 com um intervalo de confiança de 95% de -0,019-0,0273). Não inferioridade do EPAAE foi atingida.</p> <p>Segurança primária (segurança do EPAAE nos primeiros 7 dias, que incluiu mortalidade de todas as causas, AVC isquêmico, tromboembolismo sistêmico ou eventos relacionados com a instalação do dispositivo, que requeiram cirurgia cardiovascular ou intervenções endovasculares de maior escala): Ponto atingido. 2,2% dos doentes sofreram um evento, que num intervalo de confiança de 95% corresponde a um limite superior de 2,652%, que não ultrapassou o limite pré definido de 2,67%.</p> <p>Em relação ao PROTECT-AF: O sucesso do EPAAE subiu de 90,9% para 95,1% ($P=0,04$). A taxa de complicações nos 7 dias após EPAAE desceu de 8,7% para 4,2% ($P=0,004$). O AVC durante ou relacionado com o procedimento desceu de 1,1% para 0,4% ($P=0,007$).</p>
Tipo de Estudo	Estudo aleatorizado sem dupla ocultação, prospectivo e multicêntrico. Análise média de 18 meses.
Amostra	407 doentes: ratio 2 (269) EPAAE: 1 (138) varfarina. Média de idades de $74\pm 7,4$ para o EPAAE e $74,9\pm 7,2$ para a varfarina.
CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	CHADS₂ ≥ 2 ou $=1$ + factor de risco (género feminino com mais de 75 anos, fracção de ejeção $\geq 30\%$ e $< 35\%$, idade de 65 a 74 anos + Diabetes Mellitus ou doença coronária, idade ≥ 65 anos + insuficiência cardíaca congestiva). Média: $2,6\pm 1,0$
Razão para o EPAAE	Aleatório.

PREVAIL

7. Holmes D, Kar S, Price M, Whisenant B, Sievert H, Doshi S et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(1):1-12.

Manejo após o EPAAE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Varfarina + aspirina durante 6 semanas 2. ETE às 6 semanas para confirmar sucesso do EPAAE 3. Descontinuar varfarina e iniciar aspirina + clopidogrel durante 6 meses (se sucesso confirmado) 4. ETE aos 6 meses 5. Aspirina cronicamente 6. ETE aos 12 meses
----------------------------	---

6. Amorosi S, Armstrong S, Da Deppo L, Garfield S, Stein K. The budget impact of left atrial appendage closure compared with adjusted-dose warfarin and dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(8):1131-1136.

Principais Resultados e Comentários	<p>1º ano: Custos totais do EPAAE de 10250€, da varfarina de 876€ e do dabigatran de 1905€.</p> <p>2º ano: Aumento de 5% nos custos totais do EPAAE para 10787€, de quase o dobro no grupo do dabigatran para 3674€ e de mais do dobro na varfarina para 1967€.</p> <p>8º ano: Os custos do EPAAE (15061€) foram inferiores aos do dabigatran (16184€).</p> <p>10º ano: Os custos totais do EPAAE (16736€) aproximaram-se aos da varfarina (15158€).</p> <p>De referir que os custos da varfarina são elevados devido às complicações que advêm do seu uso prolongado, para além dos custos do próprio medicamento. Contrariamente, os custos do EPAAE após o primeiro ano são devidos essencialmente à aspirina.</p>
Tipo de Estudo	Subanálise dos estudos PROTECT-AF e RE-LY. Objectivo: comparar os custos do EPAAE com a varfarina e o dabigatran para prevenção de AVC em doentes com FANV.
Amostra	PROTECT-AF: 707 doentes: ratio 2 (463) EPAAE: 1 (244) varfarina. RELY trial: 18113 doentes a tomar dabigatran
CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	CHADS₂
Razão para o EPAAE	Aleatório

6. Amorosi S, Armstrong S, Da Deppo L, Garfield S, Stein K. The budget impact of left atrial appendage closure compared with adjusted-dose warfarin and dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(8):1131-1136.

Manejo após o EPAAE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Varfarina + aspirina durante 6 semanas 2. ETE às 6 semanas para confirmar sucesso do EPAAE 3. Descontinuar varfarina e iniciar aspirina + clopidogrel durante 6 meses (se sucesso confirmado) 4. ETE aos 6 meses 5. Aspirina cronicamente 6. ETE aos 12 meses
----------------------------	---

12. Price M, Reddy V, Valderrábano M, Halperin J, Gibson D, Gordon N et al. Bleeding Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Compared With Long-Term Warfarin. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(15):1925-1932.

Principais Resultados e Comentários	<p>As taxas de hemorragia foram semelhantes nos dois grupos (3,5 eventos no grupo do EPAAE e 3,6 no da varfarina por 100 pacientes-ano, com um ratio de 0,96, $P=0,84$). No entanto, mais de metade das hemorragias no grupo do EPAAE aconteceram nos primeiros 7 dias (1,8 eventos dos 3,6; ratio de 0,49; $P=0,01$). Após este período inicial, a taxa de hemorragia no grupo do EPAAE foi muito menor comparativamente ao grupo da varfarina. Esta diferença foi ainda mais notável após 6 meses, altura em que se fez a descontinuação da varfarina no grupo dos doentes submetidos a EPAAE (1,0 eventos no grupo do EPAAE e 3,5 no da varfarina; ratio de 0,28; $P<0,01$).</p> <p>A taxa de hemorragia é, no geral, menor em mulheres, doentes com menos de 75 anos e com HAS-BLED<3.</p>
Tipo de Estudo	Subanálise dos estudos PROTECT-AF e PREVAIL. Seguimento médio de 3,1 anos.
Amostra	1114 doentes do PROTECT-AF (707) e do PREVAIL (407): 732 EPAAE e 382 varfarina.
CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	CHA₂DS₂VASc Média: 3,7 \pm 1,4 (≥ 2 em 95,6%)
Razão para o EPAAE	Aleatório.

12. Price M, Reddy V, Valderrábano M, Halperin J, Gibson D, Gordon N et al. Bleeding Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Compared With Long-Term Warfarin. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(15):1925-1932.

Manejo após o EPAAE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Varfarina + aspirina durante 6 semanas 2. ETE às 6 semanas para confirmar sucesso do EPAAE 3. Descontinuar varfarina e iniciar aspirina + clopidogrel durante 6 meses (se sucesso confirmado) 4. ETE aos 6 meses 5. Aspirina cronicamente 6. ETE aos 12 meses
----------------------------	---

11. Micieli A, Wijeyesundera H, Qiu F, Atzema C, Singh S. A Decision Analysis of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion Relative to Novel and Traditional Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Patients with New-Onset Atrial Fibrillation. *Medical Decision Making*. 2015;36(3):366-374.

Principais Resultados e Comentários	<ul style="list-style-type: none"> •AVC em: 12,2% dos doentes a tomar rivaroxabano; 12,8% apixabano; 13,7% varfarina; 15% dabigatran; 15,1% EPAAE. •Hemorragia major em: 4,4% dos doentes a tomar apixabano; 4,9% EPAAE; 5% dabigatran; 6,4% rivaroxabano; 7,6% varfarina. •Não adesão resultou na descontinuação da terapêutica em: 15,2% dos doentes a tomar varfarina, 19,7% dabigatran, 16,3% rivaroxabano e 14% apixabano. •Anos de vida corrigidos pela incapacidade (QALY): 5,13 varfarina; 5,21 rivaroxabano; 5,25 apixabano; 5,18 dabigatran; 5,21 EPAAE. •As alternativas farmacológicas e não farmacológicas têm uma melhor sobrevida ajustada à qualidade de vida mas com preços mais elevados quando comparadas com a varfarina. •O apixabano foi associado a uma taxa de hemorragia inferior à do EPAAE. É a melhor estratégia para NVAF de novo sem contraindicação para ACO na prevenção de AVC •O EPAAE não é melhor em termos de AVC e hemorragia que o apixabano.
Tipo de Estudo	Estudo não aleatorizado, usando o modelo custo-eficácia de Markov. Objectivo: avaliar o custo-eficácia do EPAAE e NACOSs relativamente à varfarina.
Amostra	35143 doentes que deram entrada no serviço de urgência com FANV de novo e sem contraindicação para ACO, em Ontário, Canadá, de 1/4/2005 a 31/3/2010 Média de idades: 68,9 Género feminino: 47,9%

11. Micieli A, Wijeyesundera H, Qiu F, Atzema C, Singh S. A Decision Analysis of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion Relative to Novel and Traditional Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Patients with New-Onset Atrial Fibrillation. *Medical Decision Making*. 2015;36(3):366-374.

CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	CHA₂DS₂VASc 26,3% < 2 16,3% = 2 19,5% = 3 38% ≥ 4
Razão para o EPAAE	Decisão clínica.
Manejo após o EPAAE	1. Varfarina + aspirina durante 6 semanas 2. ETE às 6 semanas para confirmar sucesso do EPAAE 3. Descontinuar varfarina e iniciar aspirina + clopidogrel durante 6 meses (se sucesso confirmado) 4. ETE aos 6 meses 5. Aspirina cronicamente 6. ETE aos 12 meses

9. Holmes D, Doshi S, Kar S, Price M, Sanchez J, Sievert H et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(24):2614-2623.

Principais Resultados e Comentários	<p>A taxa total de AVC foi semelhante nos dois grupos (1,75 eventos no grupo do EPAAE e 1,87 no da varfarina por 100 pacientes-ano; ratio de 1,02; $P=0,94$), sendo que o EPAAE teve uma menor taxa de AVC hemorrágico (0,15 eventos versus 0,96 para a varfarina; ratio de 0,22; $P=0,004$), mas maior taxa de AVC isquémico (1,6 para 0,9 eventos; ratio de 1,95; $P=0,05$) relativamente à varfarina. No entanto, ao excluir o período peri-procedimento, a taxa de AVC isquémico não foi significativamente diferente nos dois grupos (ratio de 1,4 no grupo do EPAAE e de 0,89 no da varfarina; ratio total de 1,56; $P=0,21$).</p> <p>O EPAAE esteve associado a uma diminuição da mortalidade cardiovascular, comparativamente à varfarina (ratio de 0,48; $P=0,006$).</p> <p>Relativamente à taxa de hemorragia, esta foi sobreponível nos dois grupos (ratio de 1,00; $P=0,95$). No entanto, ao excluir a hemorragia peri-procedimento (até 7 dias após o procedimento), o grupo do EPAAE teve uma taxa menor que o da varfarina (ratio de 0,51; $P=0,02$).</p>
Tipo de Estudo	Meta análise dos seguintes estudos (apenas os 2 primeiros são aleatorizados): PROTECT-AF, PREVAIL, CAP, CAP2.

9. Holmes D, Doshi S, Kar S, Price M, Sanchez J, Sievert H et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(24):2614-2623.

Amostra	2406 doentes dos quais 1877 submetidos a EPAAE e 382 a varfarina.
CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	CHA₂DS₂VASc PROTECT-AF: 3,5±1,6 PREVAIL: 4,0±1,2 CAP: 3,9±1,5 CAP2: 4,5±1,3 CHADS₂ PROTECT-AF: 2,2±1,2 PREVAIL: 2,6±1,0 CAP: 2,4±1,2 CAP2: 2,7±1,1
Razão para o EPAAE	Aleatório.
Manejo após o EPAAE	1. Varfarina + aspirina durante 6 semanas 2. ETE às 6 semanas para confirmar sucesso do EPAAE 3. Descontinuar varfarina e iniciar aspirina + clopidogrel durante 6 meses (se sucesso confirmado) 4. ETE aos 6 meses 5. Aspirina cronicamente 6. ETE aos 12 meses

5. Reddy V, Akehurst R, Armstrong S, Amorosi S, Brereton N, Hertz D et al. Cost effectiveness of left atrial appendage closure with the Watchman device for atrial fibrillation patients with absolute contraindications to warfarin. Europace. 2016;18(7):979-986.

Principais Resultados e Comentários	<ul style="list-style-type: none"> • O EPAAE foi superior relativamente a anos de vida corrigidos pela incapacidade (1,45 EPAAE e 1,44 aspirina aos 2 anos; 2,65 EPAAE e 2,64 apixabano ao fim de 4 anos), relação custo-eficácia (o EPAAE foi rentável em relação à aspirina aos 5 anos e em relação ao apixabano aos 10 anos), redução de custos (o EPAAE foi mais rentável e mais eficaz aos 8 anos que a aspirina e o apixabano) e taxa de custo-eficácia incremental em comparação com a AAS e o apixabano. Aos 10 anos o EPAAE foi 25% menos dispendioso que a aspirina e 15% que o apixabano, sendo que ao menos tempo providenciou 0,6 anos de vida corrigidos pela incapacidade mais que a aspirina e 0,2 mais que o apixabano. • A maioria dos AVC após Watchmann foram não-disabling (71%), ou seja, os doentes ficam independentes em termos funcionais. • Para CHA₂DS₂VASc maiores o custo-eficácia do EPAAE é também maior (e menor para CHA₂DS₂VASc mais baixos).
--	---

5. Reddy V, Akehurst R, Armstrong S, Amorosi S, Brereton N, Hertz D et al. Cost effectiveness of left atrial appendage closure with the Watchman device for atrial fibrillation patients with absolute contraindications to warfarin. *Europace*. 2016;18(7):979-986.

Tipo de Estudo	Não aleatorizado, usando o modelo custo-eficácia de Markov; compara custos e QALYs do EPAAE em relação a AAS e apixabano.
Amostra	Dados de 3 estudos: ASAP (estudo não aleatorizado que avalia o EPAAE com o dispositivo Watchman), ACTIVE A (estudo aleatorizado para comparar a eficácia da combinação de aspirina e clopidogrel relativamente à toma isolada de aspirina) e AVERROES (estudo aleatorizado duplamente cego para avaliar a superioridade do apixabano relativamente à aspirina).
CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	CHADS₂ Médio de 2,8±1,2 CHA₂DS₂VASc Médio de 4,4±1,7
Razão para o EPAAE	Decisão clínica (o ASAP é um estudo não aleatorizado).
Manejo após o EPAAE	6 meses de antiagregação dupla (AAS+clopidogrel) seguidos de AAS cronicamente.

1. Panikker S, Lord J, Jarman J, Armstrong S, Jones D, Haldar S et al. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real-world experience relative to oral anticoagulation. Eur Heart J. 2016;:ehw048.

Tipo de Estudo	Meta-análise que inclui um registo prospetivo de doentes com FANV que fizeram EPAAE entre Dez 2009 e Dez 2013 num único centro (Royal Brompton & Harefield) e os dados do estudo aleatorizado PROTECT-AF, para comparar os custos do EPAAE num intervalo de tempo de 10 anos, relativamente às terapêuticas antitrombóticas já existentes (varfarina, dabigatrano, rivaroxabano, apixabano, aspirina e ausência de tratamento).
Amostra	O registo incluiu 110 doentes submetidos a EPAAE. Média de idades: 71,3±9,2
CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	CHADS₂ Médio de 2,8±1,2 CHA₂DS₂VASc Médio de 4,5±1,6
Razão para o EPAAE	Registo: de acordo com as guidelines do NICE e da ESC, sendo que a decisão final foi tomada por uma equipa multidisciplinar. PROTECT-AF: aleatório.
Manejo após o EPAAE	Varfarina para um INR 2-3 durante 4 semanas antes do procedimento ou dupla antiagregação (AAS+ clopidogrel) se contraindicação para ACO de médio/ longo prazo; Aos 6 meses 87% passaram a monoterapia com AAS e aos 12 meses 91% descontinuaram a terapêutica antitrombótica.

3. Li X, Wen S, Li S, Bai R, Liu N, Feng L et al. Over 1-year efficacy and safety of left atrial appendage occlusion versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1203-1214.

Tipo de Estudo	Revisão sistemática da literatura. Objectivo: comparar a eficácia e segurança dos NACOs em relação ao EPAAE, na prevenção de AVC na FANV.
Amostra	20 publicações sobre EPAAE + 7 sobre NACOs + 6 estudos aleatorizados e controlados
CHA₂DS₂VASc ou CHADS₂	Diferente consoante o estudo.
Razão para o EPAAE	Diferente consoante o estudo.
Manejo após o EPAAE	Diferente consoante o estudo (Na prática clínica a maioria dos doentes descontinua agentes anticoagulantes e antiagregantes aos 45-180 dias após EPAAE).

9. Bibliografia

1. Panikker S, Lord J, Jarman J, Armstrong S, Jones D, Haldar S et al. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real-world experience relative to oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2016;:ehw048.
2. Holmes D, Reddy V, Turi Z, Doshi S, Sievert H, Buchbinder M 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. *The Lancet*. 2009;374(9689):534-542.
3. Li X, Wen S, Li S, Bai R, Liu N, Feng L et al. Over 1-year efficacy and safety of left atrial appendage occlusion versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1203-1214.
4. Reddy V, Sievert H, Halperin J, Doshi S, Buchbinder M, Neuzil P et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2014;312(19):1988.
5. Reddy V, Akehurst R, Armstrong S, Amorosi S, Brereton N, Hertz D et al. Cost effectiveness of left atrial appendage closure with the Watchman device for atrial fibrillation patients with absolute contraindications to warfarin. *Europace*. 2016;18(7):979-986.
6. Amorosi S, Armstrong S, Da Deppo L, Garfield S, Stein K. The budget impact of left atrial appendage closure compared with adjusted-dose warfarin and dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(8):1131-1136.

7. Holmes D, Kar S, Price M, Whisenant B, Sievert H, Doshi S et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(1):1-12.
8. Reddy V, Doshi S, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K 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(6):720-729.
9. Holmes D, Doshi S, Kar S, Price M, Sanchez J, Sievert H et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(24):2614-2623.
10. Bajaj N, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar K, Garg A et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(3):296-304.
11. Micieli A, Wijeyesundera H, Qiu F, Atzema C, Singh S. A Decision Analysis of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion Relative to Novel and Traditional Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Patients with New-Onset Atrial Fibrillation. *Medical Decision Making*. 2015;36(3):366-374.

12. Price M, Reddy V, Valderrábano M, Halperin J, Gibson D, Gordon N et al. Bleeding Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Compared With Long-Term Warfarin. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(15):1925-1932.
13. Alli O, Doshi S, Kar S, Reddy V, Sievert H, Mullin C 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 Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(17):1790-1798.
14. Reddy V, Holmes D, Doshi S, Neuzil P, Kar S. 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(4):417-424.
15. Sievert H, Wiebe J, Hofmann I, Vaskelyte L, Schuler G, Mbius-Winkler S et al. Watchman Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients with Contraindication to Oral Anticoagulation: The SA Plavix Registry (ASAP). *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(7):36B.
16. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11(10):1170-1179.

17. Henrikson Cigarroa J. Left atrial appendage closure in the warfarin-intolerant patient. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;83(5):803-804.

18. Bhagirath V, Bosch J, Eikelboom J. Mechanical left atrial appendage closure was noninferior and superior to warfarin in atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(8):JC4.

19. 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. *Europace*. 2016;:euw295.