

EXCLUSÃO CONCOMITANTE POR CLIPE CIRÚRGICO DO APÊNDICE ATRIAL ESQUERDO PARA PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL OU ESCORE CHA₂DS₂-VASc > 2 SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA

Dossiê de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Parecer Técnico Científico

Autores:

Ernesto de Matos Nogueira

Vinicius José da Silva Nina

Henrique Murad

João Carlos Ferreira Leal

Revisores:

Gustavo Ieno Judas

Fernando Lucchese

Carlos Manuel de Almeida Brandão

São Paulo – SP

Março 2025

Sumário

| | |
|--|----|
| Lista de abreviações | 3 |
| Lista de Figuras | 5 |
| Lista de Tabelas | 5 |
| 1. Condição Clínica..... | 6 |
| 1.1. Visão Geral do Histórico da Doença..... | 6 |
| 1.2. Epidemiologia..... | 8 |
| 1.3. Carga da Doença | 8 |
| 1.4. Alternativas de Tratamento..... | 9 |
| 1.5. Diretrizes Clínicas | 10 |
| 2. Necessidades Não Atendidas | 12 |
| 3. Tecnologia..... | 14 |
| 3.1. Descrição do Procedimento..... | 14 |
| 3.2. Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo com Clipes Cirúrgicos..... | 14 |
| 3.2.1. Indicação Proposta e Critérios de Elegibilidade | 15 |
| 3.2.2. Código CBHPM | 15 |
| 4. Evidência Científica | 16 |
| 4.1. Metodologia..... | 16 |
| 4.1.1. Estratégia de Busca..... | 16 |
| 4.1.2. Critérios de Inclusão e Exclusão..... | 17 |
| 4.1.3. Critério de Qualidade | 17 |
| 5. Resultados..... | 19 |
| 5.1. Descrição dos Estudos Seleccionados..... | 19 |
| 5.1.1. Gerdisch <i>et al.</i> (2022) (81) | 23 |
| 5.1.2. Soltesz et al (2021) (80)..... | 24 |
| 5.1.3. McCarthy <i>et al.</i> (2024) (82) | 26 |
| 5.2. Análise de Qualidade | 27 |
| 5.2.1. Estudos Observacionais | 27 |
| 5.2.2. Ensaio Clínico Randomizado | 28 |
| 6. Discussão e Conclusão | 30 |
| 7. Evidência Adicional..... | 32 |
| 8. Referências | 34 |

Lista de abreviações

| | |
|--------|---|
| AAE | Apêndice Atrial Esquerdo |
| ACO | Anticoagulantes Orais |
| AIT | Acidente Isquêmico Transitório |
| ANS | Agência Nacional de Saúde Suplementar |
| AOD | Anticoagulantes Orais Diretos |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| AVK | Antagonistas da Vitamina K |
| CABG | <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i> (Cirurgia de Revascularização do Miocárdio) |
| CBHPM | Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos |
| CID | Classificação Internacional de Doenças |
| COR | <i>Class of Recommendation</i> (Classe de Recomendação) |
| ECR | Ensaio Clínico Randomizado |
| ETE | Ecocardiografia Transesofágica |
| FA | Fibrilação Atrial |
| GBD | <i>Global Burden of Disease</i> (Carga Global da Doença) |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> |
| HR | Hazard Ratio (Razão de Risco) |
| IC | Intervalo de Confiança |
| INR | <i>International Normalized Ratio</i> (Razão Normalizada Internaciona) |
| IPTW | <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i> (Ponderação pela Probabilidade Inversa do Tratamento) |
| LAACE | <i>Left Atrial Appendage Clip Exclusion</i> (Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo com Clipe) |
| LAAE | <i>Left Atrial Appendage Exclusion</i> (Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo) |
| LILACS | <i>Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences</i> |
| LOE | <i>Level of Evidence</i> (Nível de Evidência) |
| OR | <i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances) |
| PICOS | População, Intervenção, Comparação, Desfechos, Desenho do estudo |

| | |
|----------|--|
| RoB | <i>Risk of Bias</i> (Risco de Viés) |
| ROBINS-I | <i>Risk of Bias in Non-randomized Studies – of Interventions</i> (Risco de Viés em Estudos Não Randomizados de Intervenções) |
| RSL | Revisão Sistemática da Literatura |
| SAF | <i>Medicare Standard Analytic Files</i> (Arquivos Analíticos Padrão do Medicare) |
| sHR | <i>Subdistribution Hazard Ratio</i> (Razão de Risco de Subdistribuição) |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Colocação do dispositivo de clipe epicárdico na parte externa do AAE (79). | 15 |
| Figura 2. Diagrama de Fluxo de Seleção de Estudo. | 21 |
| Figura 3. Risco cumulativo ajustado de tromboembolismo ao longo do tempo. | 25 |
| Figura 4. Risco cumulativo ajustado de mortalidade por todas as causas ao longo do tempo, ponderado pelo método IPTW de Nelson–Aalen. | 26 |
| Figura 5. Benefício de quatro anos na redução de acidente vascular cerebral isquêmico e mortalidade com a exclusão cirúrgica concomitante do apêndice atrial esquerdo em pacientes sem fibrilação atrial. | 27 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Componentes do CHA2DS2-VASc. | 6 |
| Tabela 2. Estratégia PICOS para a preparação da RSL. | 16 |
| Tabela 3. Bases de dados e estratégias de busca. | 17 |
| Tabela 4. Características e Principais Desfechos dos Estudos. | 22 |
| Tabela 5. Qualidade Metodológica dos Estudos Observacionais (ROBINS-I)..... | 28 |
| Tabela 6. Qualidade Metodológica do Ensaio Clínico Randomizado (ROB 2.0)..... | 28 |
| Tabela 7. Qualidade da evidência (GRADE)..... | 29 |

1. Condição Clínica

1.1. Visão Geral do Histórico da Doença

Acidente vascular cerebral (AVC) é definido como um evento cerebrovascular que ocorre quando há uma interrupção no fluxo sanguíneo para o cérebro. Ele pode ser classificado como hemorrágico ou isquêmico, sendo o tipo isquêmico o mais comum (1). O AVC hemorrágico ocorre quando um vaso sanguíneo se rompe, causando sangramento no cérebro, enquanto o AVC isquêmico ocorre quando uma artéria é bloqueada por um coágulo sanguíneo, resultando em danos ao tecido cerebral (2). Os sintomas podem surgir repentinamente e incluem dificuldades na fala, fraqueza em um lado do corpo, dor de cabeça intensa, visão turva e tontura.

Fatores cardiovasculares podem influenciar a ocorrência do AVC. Estima-se que até 50% dos casos estejam associados a doenças cardíacas e de grandes artérias (3,4). Por exemplo, há um risco aumentado de AVC isquêmico em pacientes com fibrilação atrial (FA), mesmo após intervenção terapêutica (5–8). Não obstante, a FA não valvar está associada a um risco cinco vezes maior de AVC (9,10). Além disso, um número considerável de estudos documentou uma alta prevalência de FA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca aberta, o que está relacionado a um risco aumentado de AVC (11–15).

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais comum em todo o mundo, caracterizando-se por uma ativação atrial rápida e desorganizada, levando a um comprometimento da função atrial e ao aumento da morbidade e mortalidade (16,17). A hipótese predominante sobre a correlação entre FA e AVC é que a primeira induz a formação de trombos na parede interna dos átrios. Esses trombos podem se desprender da parede atrial e entrar na circulação sistêmica, onde podem atuar como êmbolos, obstruindo pequenas artérias no cérebro (18). O apêndice atrial esquerdo (AAE) parece ser uma região relevante para a formação de trombos na FA, devido ao *déficit* na contração atrial e à redução do fluxo sanguíneo nos átrios (19–21).

O escore CHA₂DS₂-VASc é um sistema de predição clínica inicialmente desenvolvido para estimar o risco de AVC em indivíduos com FA (22). No entanto, estudos demonstraram que esse escore também pode ser utilizado para prever o risco de AVC em pacientes que não apresentam FA (23,24). Uma pontuação elevada corresponde a um maior risco de AVC, enquanto uma pontuação baixa indica um risco menor. A descrição de cada componente do escore é apresentada na **Tabela 1**.

TABELA 1. Componentes do CHA₂DS₂-VASc.

| | Condição | Pontos |
|-----------|--|--------|
| C | Insuficiência cardíaca congestiva (ou disfunção sistólica ventricular esquerda) | 1 |
| H | Hipertensão: pressão arterial consistentemente acima de 140/90 mmHg (ou hipertensão tratada com medicação) | 1 |
| A2 | Idade ≥ 75 anos | 2 |
| D | Diabetes Mellitus | 1 |
| S2 | Acidente vascular cerebral prévio ou AIT ou tromboembolismo | 2 |
| V | Doença vascular (por exemplo, doença arterial periférica, enfarte do miocárdio, placa aórtica) | 1 |
| A | Idade 65–74 anos | 1 |
| Sc | Categoria de sexo (ou seja, sexo feminino) | 1 |

Legenda – AIT: Acidente Isquêmico Transitório.

A Declaração de Consenso de Especialistas de 2024 da EHRA/HRS/APHRS/LAHRs sobre Ablação por Cateter e Cirúrgica da Fibrilação Atrial classifica as pontuações para homens e mulheres da seguinte forma (25):

- Pacientes de **baixo risco** (CHA₂DS₂-VASc 0 em homens e 1 em mulheres);
- Pacientes de **risco intermediário** (CHA₂DS₂-VASc 1 em homens e 2 em mulheres);
- Pacientes de **alto risco** (CHA₂DS₂-VASc 2 em homens e 3 em mulheres).

O CHA₂DS₂-VASc é o modelo de risco mais utilizado globalmente para avaliar o risco de AVC, devido à sua acessibilidade e simplicidade (23,24). Esse escore tem se mostrado um preditor valioso de desfechos adversos, incluindo mortalidade, risco de AVC, eventos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos graves e eventos tromboembólicos em populações de alto risco, como aquelas com infarto agudo do miocárdio, doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca (26,27). É importante destacar que as evidências demonstram que a inclusão de fatores específicos da FA, como anatomia e morfologia do átrio esquerdo e do apêndice atrial esquerdo, biomarcadores cardíacos e marcadores eletrográficos, pode melhorar a capacidade preditiva dos modelos de risco de AVC (23,24).

Por fim, diversos fatores podem contribuir para um risco elevado de mortalidade em pacientes que já sofreram um AVC. Esses fatores incluem, entre outros, obesidade, diabetes, consumo de

álcool, tabagismo, inatividade física, câncer e, conforme discutido anteriormente, doenças cardiovasculares, como fibrilação atrial e hipertensão (28–30).

1.2. Epidemiologia

Os dados do *Global Burden of Disease* (GBD) indicam que, em 2021, houve aproximadamente 7,8 milhões de casos de AVCs isquêmicos em todo o mundo. No mesmo ano, o Brasil apresentou aproximadamente 162.000 novos casos de AVC isquêmico, com cerca de 53,7% desses casos ocorrendo em homens. Entre esses casos, foram relatadas aproximadamente 69.000 mortes, sendo 50,7% dessas mortes em homens (31).

Nas últimas três décadas, o AVC tem sido a principal causa de morte no Brasil, com uma taxa de mortalidade de 48% em cinco anos após o primeiro AVC, além de vários comprometimentos funcionais entre os sobreviventes (32,33). Um estudo realizado entre 2017 e 2020 em Joinville – Santa Catarina (SC) avaliou a prevalência de AVC cardioembólico associado à FA. O estudo observou que, dos 3.303 casos de AVC isquêmico, 593 eram cardioembólicos, com 360 desses pacientes apresentando FA. Entre os pacientes com FA, 258 (71,6%) tinham um diagnóstico prévio da doença, enquanto 102 (28,3%) foram diagnosticados pela primeira vez após o AVC (34).

1.3. Peso da Doença

O acidente vascular cerebral é uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo. Pacientes com FA que sofrem um AVC apresentam um risco elevado de mortalidade tanto na fase aguda do AVC quanto no ano seguinte. Além disso, durante a fase aguda do AVC, a mortalidade por doenças cardíacas é uma preocupação significativa nesses pacientes (35,36).

As limitações e os impactos nos pacientes resultantes de um AVC dependem da região do cérebro afetada e do tamanho da lesão. Um paciente que sofreu um AVC pode apresentar perda de movimento e sensibilidade, bem como alterações na fala e na compreensão (37–41). Essas alterações podem ser totalmente recuperadas em um período relativamente curto ou podem persistir por um longo período ou até mesmo por toda a vida do paciente. Diversos estudos demonstraram que isso tem um impacto direto na qualidade de vida dos pacientes com AVC, especialmente devido a fatores físicos, sendo uma condição que se agrava com o avanço da idade (37,42,43).

Os custos econômicos associados aos cuidados pós-AVC também são consideráveis. Em 2017, o custo total global direto e indireto do AVC foi estimado em US\$ 891 bilhões (44). Nos Estados Unidos, o custo médio dos cuidados com AVC por pessoa, incluindo internação, reabilitação e acompanhamento, foi estimado em US\$ 140.048 (45).

No Brasil, o AVC representa uma preocupação significativa para a saúde pública. Dados coletados entre 2010 e 2019 indicam que o sistema público de saúde gastou, em média, 120 milhões de dólares por ano com pacientes com AVC, representando 7,2% dos gastos com doenças cardiovasculares (46). Em um hospital público no sul do Brasil, o custo total hospitalar de 274 casos de AVC ao longo de um ano foi de aproximadamente US\$ 1,3 milhão, com um custo médio por paciente de US\$ 7.470 (47). No mesmo ano, em um hospital privado no sul do Brasil, o custo total hospitalar de 173 casos de AVC foi de aproximadamente US\$ 1,8 milhão, com um custo médio por paciente de US\$ 10.404 (48). O tratamento do AVC é muito dispendioso, com um estudo de 2024 demonstrando que as despesas hospitalares com o tratamento agudo do AVC no Brasil podem ultrapassar US\$ 20.000 dólares internacionais (49).

1.4. Opções de Tratamento

A abordagem terapêutica para a prevenção de AVC em pacientes com FA e/ou um escore CHA₂DS₂-VASc de 1 ou mais em homens e 2 ou mais em mulheres é o uso de anticoagulantes orais (ACOs) (25,50). As duas principais classes de anticoagulantes orais utilizadas na prática clínica brasileira são os antagonistas da vitamina K (AVKs) e os anticoagulantes orais diretos (AOD) (51).

O uso de antagonistas da vitamina K, principalmente a varfarina, é limitado por uma estreita janela terapêutica baseada na Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio*, INR), necessidade de monitoramento frequente, maior incidência de interações medicamentosas (predominantemente via CYP2C9), restrições alimentares e um perfil de segurança clínica relativamente baixo. O uso de AOD para o tratamento antitrombótico parece oferecer um benefício líquido superior em relação à prevenção de eventos tromboembólicos e ao risco de sangramento grave em comparação com os AVKs (51–54). No entanto, a varfarina continua sendo uma opção viável para a terapia de anticoagulação oral devido ao seu menor custo para pacientes que não podem arcar com os AODs. Ademais, como qualquer tratamento anticoagulante apresenta um risco inerente de sangramento, pacientes com FA que utilizam anticoagulantes precisam ser frequentemente avaliados quanto ao risco de sangramento (52).

Ainda assim, diversos estudos indicam que o risco elevado de AVC pode persistir mesmo com a administração de anticoagulantes orais (55–58). Além disso, em determinados casos, pode haver contraindicação ao tratamento com anticoagulantes orais, tais como: sangramento grave devido a uma causa não reversível nos sistemas gastrointestinal, pulmonar ou geniturinário; sangramento intracraniano/intrarraquidiano espontâneo devido a uma causa não reversível; e sangramento grave associado a quedas recorrentes quando a causa das quedas não é considerada tratável (52).

Conforme mencionado anteriormente, o AAE é uma região significativa para o risco de formação de trombos, com dados indicando que esta é a região de origem de 90% dos trombos em pacientes com FA que sofreram um AVC (59–61). Estudos recentes também sugerem que a oclusão ou exclusão do AAE é uma alternativa viável ao tratamento anticoagulante (62,63). A oclusão do AAE pode ser realizada por meio de técnicas percutâneas/endocárdicas ou cirúrgicas/epicárdicas, descritas abaixo.

A oclusão percutânea do AAE é frequentemente utilizada em pacientes com FA isolada para limitar a saída de trombos do AAE. Na oclusão percutânea/endocárdica do AAE, um dispositivo que obstrui o apêndice é implantado por meio de um cateter inserido na veia femoral e guiado até o coração, impedindo a entrada e a saída de sangue. Ensaio clínico randomizado (ECRs) demonstraram que a oclusão percutânea do AAE não é inferior à varfarina e aos AODs na prevenção de AVC e embolia sistêmica, com um risco reduzido de sangramento grave (64–67).

A exclusão cirúrgica do AAE envolve a excisão cirúrgica ou isolamento do AAE, um procedimento geralmente realizado durante cirurgias cardíacas abertas, como a revascularização do miocárdio ou a substituição valvar (25,52–54). Em um grande estudo multicêntrico e randomizado (LAAOS III) incluindo pacientes com fibrilação atrial e um escore CHA₂DS₂-VASc de pelo menos 2, demonstrou-se que a exclusão cirúrgica do AAE proporcionou um benefício adicional à anticoagulação oral sem aumentar o risco de eventos adversos, como AVC isquêmico ou embolia sistêmica (68). Inicialmente, as técnicas mais comuns para a exclusão do AAE incluíam ligadura interna, excisão ou grampeamento na base. No entanto, análises subsequentes revelaram que a eficácia da ligadura interna e da excisão ou exclusão com grampos era insatisfatória no acompanhamento tardio (69–71). Uma técnica mais recente para a exclusão cirúrgica do AAE tem sido o uso de cliques externos posicionados sob visualização direta ou por toracoscopia na base do apêndice, com dados demonstrando que sua taxa de sucesso no fechamento é superior a 95% (72–75).

1.5. Diretrizes Clínicas

As seguintes diretrizes das sociedades médicas fornecem recomendações sobre o uso da exclusão cirúrgica do AAE:

- **Society of Thoracic Surgeons (2023) (53)**
 - A obliteração do apêndice atrial esquerdo para a FA é recomendada para todos os procedimentos cirúrgicos cardíacos não emergenciais de primeira vez, com ou sem ablação cirúrgica concomitante, para reduzir a morbidade devido a complicações

tromboembólicas (Classe de recomendação (*Class of Recommendation*, **COR**): I; nível de evidência (*Level of Evidence*, **LOE**): A).

- **American College of Cardiology, American Heart Association e Heart Rhythm Society (2023) (52)**
 - Em pacientes com FA submetidos à cirurgia cardíaca com escore CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 ou risco equivalente de AVC, a exclusão cirúrgica do AAE, além da anticoagulação contínua, é recomendada para reduzir o risco de AVC e embolia sistêmica (**COR**: I; **LOE**: A).
- **European Society of Cardiology (2020) (54)**
 - A oclusão ou exclusão cirúrgica do AAE pode ser considerada para a prevenção de AVC em pacientes com FA submetidos à cirurgia cardíaca (**COR**: IIb, **LOE**: C).
- **European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society (2024) (25)**
 - A exclusão do apêndice atrial esquerdo é benéfica como parte dos procedimentos de ablação cirúrgica da FA (isolada ou concomitante) (**Conselho**: FAZER, **LOE**: ECRs).

2. Necessidades Não Atendidas

No cenário médico atual, os anticoagulantes orais são considerados o tratamento chave para mitigar o risco de AVC em pacientes com FA. No entanto, esses medicamentos não são universalmente eficazes e apresentam seus próprios desafios. Para muitos pacientes, há uma baixa tolerabilidade aos anticoagulantes devido aos riscos de sangramento, contraindicações ou outros efeitos colaterais. Fatores como predisposições genéticas ou características metabólicas únicas podem resultar em um metabolismo variável dos medicamentos, levando a uma proteção subótima para certos indivíduos (76). Além disso, estudos indicam que o risco elevado de AVC pode persistir mesmo com a administração de anticoagulantes orais (55–58).

O AAE é uma região associada a um risco significativo de formação de trombos, sendo a região de origem de 90% dos trombos em pacientes com FA que sofreram um AVC (59–61). Portanto, a oclusão ou exclusão do AAE podem ser alternativas viáveis ao tratamento com anticoagulantes (62,63).

Dispositivos existentes para oclusão do AAE por meio de cateteres percutâneos são alternativas menos invasivas, frequentemente utilizadas em FA isolada para limitar a saída de trombos do AAE. No entanto, esses dispositivos podem não ser adequados para todas as variações anatômicas do AAE ou para o perfil de saúde de todos os pacientes. Certos pacientes, particularmente aqueles com condições estruturais cardíacas únicas, cirurgias cardíacas anteriores ou acesso vascular difícil, podem achar as soluções atuais de dispositivos inadequadas (77). Além disso, a variabilidade anatômica do AAE impõe desafios adicionais. A ampla gama de formas e tamanhos do AAE significa que uma abordagem de "tamanho único" frequentemente se mostra impraticável (77).

Pacientes que não são candidatos à oclusão do AAE por cateter percutâneo podem ainda ser adequados para exclusão epicárdica minimamente invasiva do AAE (LAACE, do inglês *Left Atrial Appendage Clip Exclusion*), independentemente do tamanho ou morfologia do AAE. Essa técnica, que envolve colocar um clipe epicárdico para excluir o AAE, também pode solucionar os desafios encontrados com as técnicas cirúrgicas tradicionais de exclusão do AAE (como ligadura interna, excisão ou grampeamento na base), frequentemente associadas a períodos de recuperação prolongados e possíveis complicações (78).

Vale ressaltar que, embora a oclusão do AAE por cateter percutâneo esteja atualmente incluída no Rol da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), pacientes submetidos à cirurgia cardíaca concomitante não são candidatos ao uso desses dispositivos. Portanto, a incorporação da

exclusão cirúrgica concomitante do AAE por meio de técnicas epicárdicas minimamente invasivas (como a colocação de um clipe externo) representaria uma solução para uma necessidade não atendida em pacientes com alto risco de AVC, que possam não ter indicação à utilização dos dispositivos de oclusão percutânea. Além disso, como a incorporação proposta é para o procedimento concomitante em pacientes que já serão submetidos a uma cirurgia cardíaca aberta (ou seja, revascularização do miocárdio, troca de válvula, dispositivo de assistência ventricular esquerda, ablação cirúrgica), a necessidade de uma nova intervenção cirúrgica seria minimizada.

3. Tecnologia

3.1. Descrição do Procedimento

A exclusão cirúrgica do apêndice atrial esquerdo (AAE) é um procedimento destinado a fornecer uma solução mais definitiva para reduzir o risco de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial ou $CHA_2DS_2-VASc > 2$, prevenindo a formação de coágulos sanguíneos que podem migrar até o cérebro. Esta intervenção está sendo cada vez mais adotada devido à sua eficácia no manejo desses riscos.

Para obter a exclusão do apêndice atrial esquerdo, várias técnicas estão disponíveis:

- **Clipes Cirúrgicos:** Esta técnica minimamente invasiva envolve o uso de um clipe cirúrgico que fecha o apêndice. O clipe age como uma barreira mecânica, selando o apêndice atrial do restante do coração, comprimindo sua base, reduzindo assim a oportunidade para a formação de coágulos nesta área.
- **Sutura ou Grampeamento:** Esses métodos cirúrgicos tradicionais utilizam suturas ou grampos para fechar o apêndice.
- **Fechamento Endocárdico com Ligadura:** Existem técnicas que envolvem o uso de dispositivos de ligadura interna para ocluir o apêndice de dentro da câmara cardíaca.

Como mencionado anteriormente, técnicas como ligadura interna e excisão ou exclusão com grampeamento têm eficácia insatisfatória no acompanhamento a longo prazo (69–71). Em contraste, uma técnica mais recente para a exclusão cirúrgica do apêndice atrial esquerdo envolve a colocação de um clipe externo, seja sob visualização direta ou por via toracoscópica, na base do apêndice, com taxas de sucesso na realização do fechamento superiores a 95% (72–75). O presente dossiê propõe a incorporação da exclusão cirúrgica concomitante do apêndice atrial esquerdo por meio do uso de clipes externos colocados fora do AAE.

3.2. Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo com Clipe Cirúrgico

A exclusão cirúrgica do apêndice atrial esquerdo com clipe é uma técnica minimamente invasiva que envolve o uso de um clipe cirúrgico que sela o apêndice do restante do coração, fechando-o efetivamente e reduzindo o risco de formação de coágulos nesta área.

A aplicação prática do procedimento de exclusão do apêndice atrial esquerdo com clipe pode ser ilustrada pelo uso de dispositivos como o Sistema AtriClip de Exclusão do AAE. Após a colocação do clipe, ele aproxima as paredes do AAE do coração durante a cirurgia, por meio de um acesso epicárdico, alcançando um fechamento completo e permanente da abertura do AAE a partir do átrio esquerdo. Dessa forma, impede-se a comunicação fluida com o átrio esquerdo por meio de uma

abordagem epicárdica durante a cirurgia cardíaca, conforme indicado na **Figura 1**. O clipe é um implante permanente, não absorvível, que exclui a estrutura do tecido alvo sem cortá-la. Após ser colocado, o tecido excluído cicatriza normalmente no local de aproximação e atrofia na porção distal ao implante.



FIGURA 1. Colocação do dispositivo de clipe epicárdico na parte externa do AAE (79).

3.2.1. Indicação Proposta e Critérios de Elegibilidade

O presente dossiê de submissão propõe a inclusão no Rol da ANS do procedimento de exclusão cirúrgica do apêndice atrial esquerdo, por meio de clipe cirúrgico, concomitante à cirurgia cardíaca aberta para pacientes com fibrilação atrial ou com alto risco de acidente vascular cerebral, conforme medido pelo escore CHA2DS2-VASc > 2.

3.2.2. Código CBHPM

A Câmara Técnica Permanente da CBHPM possui o procedimento "3.09.12.30-0 Oclusão do apêndice atrial esquerdo" incluído na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM).

4. Evidência Científica

Esta revisão sistemática da literatura (RSL) tem como objetivo identificar as principais evidências relacionadas à eficácia e segurança da técnica de exclusão cirúrgica concomitante do AAE com clipe para o tratamento de pacientes com FA ou escore CHA2DS2-VASc superior a 2 que serão submetidos a cirurgia cardíaca. Para desenvolver as estratégias de recuperação de evidências, uma questão estruturada foi formulada, orientada pelo seguinte acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, Desfechos, Desenho do estudo), o qual é descrito com mais detalhes na **Tabela 2**.

TABELA 2. Estratégia PICOS para a preparação da RSL.

| | |
|--------------------------|--|
| População | Pacientes com fibrilação atrial ou pacientes com escore CHA2DS2-VASc > 2 que serão submetidos a cirurgia cardíaca para outra indicação |
| Intervenção | Exclusão Cirúrgica do Apêndice Atrial Esquerdo por Clipe Cirúrgico |
| Comparador | Cirurgia Cardíaca sem Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo |
| Desfecho | Incidência de Acidente Vascular Cerebral, Sucesso do Procedimento, Taxa Total de Complicações |
| Desenho do Estudo | Revisão Sistemática, Ensaio Clínico Randomizado e Estudos Observacionais |

Questão de Pesquisa: A exclusão cirúrgica concomitante do apêndice atrial esquerdo através de clipe cirúrgico é eficaz e segura para pacientes com fibrilação atrial ou escore CHA2DS2-VASc > 2 que estão se submetendo à cirurgia cardíaca, considerando a incidência de acidente vascular cerebral, sucesso do procedimento e taxa total de complicações, quando comparada à cirurgia cardíaca sem exclusão do apêndice atrial esquerdo?

4.1. Metodologia

4.1.1. Estratégia de Busca

A revisão sistemática da literatura foi conduzida em fevereiro de 2025 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, *Cochrane Database of Systematic Reviews* e *Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences* (LILACS). Além disso, foram utilizados o Google® e outras ferramentas online, assim como buscas manuais de referências bibliográficas e resumos das

publicações selecionadas. As estratégias de busca empregadas no estudo podem ser encontradas na **Tabela 3**.

TABELA 3. Bases de dados e estratégias de busca.

| Base de Dados | Estratégia de Busca | Resultado |
|---------------------|---|------------|
| Pubmed (MEDLINE) | ("Left Atrial Appendage") AND (("surgical") AND ("occlusion" OR "exclusion")) AND ("cardiac surgery" OR "cardiac surgeries" OR "surgical" OR "surgery") AND ("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Fibrillations" OR "Fibrillation, Atrial" OR "Fibrillations, Atrial" OR "CHA2DS2-VASc") NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])) | 447 |
| Cochrane Library | "Left Atrial Appendage Exclusion" OR "Left Atrial Appendage Clip Exclusion" OR "Left Atrial Appendage Occlusion" OR "Left Atrial Appendage Clip Occlusion" (Foram pesquisadas variações de palavras) | 6 |
| LILACS | (Left Atrial Appendage Exclusion) OR (Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo) OR (Exclusión de la orejuela auricular izquierda) OR (Left Atrial Appendage Occlusion) OR (Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo) OR (Oclusión de la orejuela auricular izquierda) | 52 |
| Total | | 505 |

4.1.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Este dossiê considerou estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos e estudos observacionais que atenderam aos critérios do PICOS, sem restrições quanto à data de publicação ou idioma.

Foram excluídos os seguintes tipos de estudos: ensaios clínicos do tipo *crossover*, revisões narrativas, estudos de caso ou séries de casos, resumos de conferências, relatos breves, avaliações econômicas, estudos em animais ou *in vitro*, cartas, comentários, editoriais, monografias, teses e dissertações.

4.1.3. Critério de Qualidade

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos clínicos foram avaliados por meio da ferramenta Cochrane de risco de viés (*Risk of Bias*, RoB2). Para a avaliação da qualidade

metodológica e do risco de viés em estudos observacionais do tipo coorte, foi utilizada a ferramenta ROBINS-I (*Risk of Bias in Non-randomized Studies – of Interventions*).

A qualidade geral das evidências foi avaliada de acordo com o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

5. Resultados

5.1. Descrição dos Estudos Seleccionados

A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas por dois revisores independentes, de forma cega e padronizada, com o objetivo de minimizar viés de seleção. Inicialmente, houve a triagem com a leitura dos títulos e resumos dos 505 registros identificados nas bases de dados (PubMed, Cochrane Library e LILACS), avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade previamente definidos com base na estratégia PICOS. Artigos cujos resumos e títulos não preenchiam os critérios de elegibilidade com plena certeza foram incluídos na segunda etapa.

Na segunda etapa, os textos completos dos 24 estudos potencialmente elegíveis foram analisados. Foram incluídos estudos que: avaliassem a exclusão cirúrgica concomitante do apêndice atrial esquerdo com clipe durante cirurgia cardíaca aberta; contivessem grupo comparador (cirurgia sem LAEE); reportassem ao menos um dos desfechos de interesse (incidência de AVC isquêmico, taxa de complicações, sucesso do procedimento, ou mortalidade); fossem ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou estudos observacionais com delineamento adequado. Além disso, foram excluídos estudos que: não descrevessem o tipo de técnica utilizada; fossem revisões narrativas, séries de casos, resumos de congresso, cartas, comentários, teses, dissertações ou estudos com animais/*in vitro*; não tivessem comparador ou dados sobre os desfechos definidos.

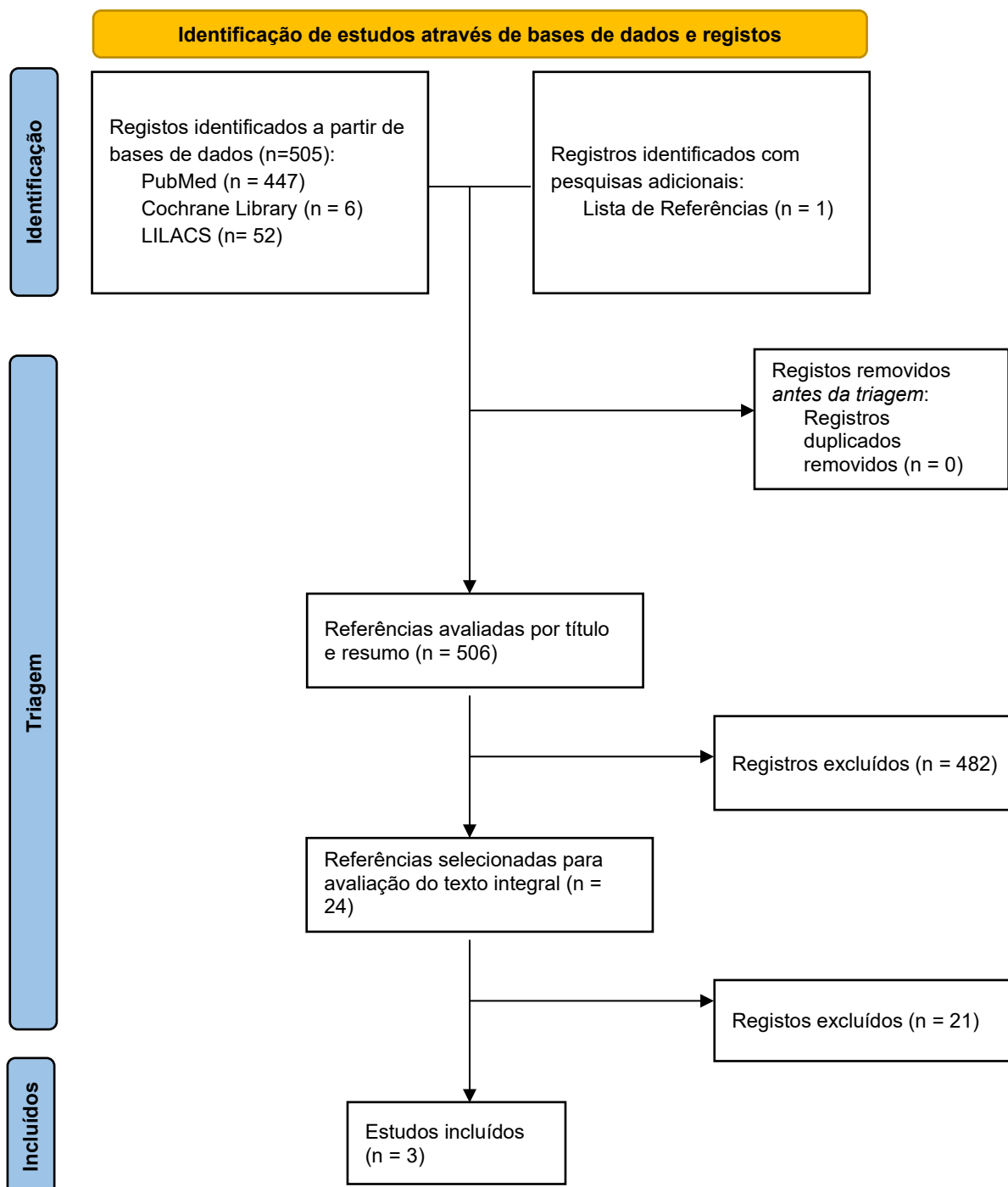
As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, com a mediação de um terceiro avaliador. O processo de seleção dos estudos foi documentado e está apresentado no fluxograma da **Figura 2**. A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois revisores treinados, os quais leram na íntegra todos os estudos incluídos e utilizaram uma planilha padronizada no software Microsoft Excel® para extraírem as informações de cada estudo. Foram extraídas as seguintes informações de cada estudo selecionado:

- Informações gerais: autor, ano de publicação, país;
- Desenho do estudo (ECR, coorte retrospectiva, prospectiva etc.);
- Características da população: número de pacientes, idade, presença ou não de FA, escore CHA2DS2-VASc;
- Detalhamento da intervenção: uso do clipe cirúrgico (ex: AtriClip), momento da intervenção (durante cirurgia cardíaca concomitante), técnica aplicada;
- Grupo comparador: cirurgia cardíaca sem exclusão do AAE;

- Desfechos primários e secundários: incidência de AVC isquêmico, sucesso da exclusão do AAE, complicações, mortalidade, internações hospitalares e uso de anticoagulantes;
- Resultados quantitativos: medidas de associação como risco relativo (RR), odds ratio (OR), hazard ratio (HR), intervalos de confiança e p-valores;
- Avaliação metodológica: uso das ferramentas ROBINS-I (para estudos observacionais), ROB 2.0 (para ECR) e classificação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.

Eventuais divergências entre os revisores na etapa de extração foram resolvidas por consenso. Todas as informações extraídas foram verificadas quanto à consistência com os dados originais dos estudos. A partir desta análise, foram selecionados três estudos, descritos a seguir.

FIGURA 2. Diagrama de Fluxo de Seleção de Estudo. **FONTE:** ELABORAÇÃO PRÓPRIA.



Os três estudos selecionados para esta revisão incluem um ensaio clínico randomizado e dois estudos observacionais. A **Tabela 4** apresenta as características e os principais desfechos de cada estudo.

TABELA 4. Características e Principais Desfechos dos Estudos.

| Autor (ano) | Desenho do Estudo | População | Grupos comparadores (n) | Follow-up | Desfechos | Conclusão dos autores |
|------------------------------------|------------------------------------|--|--|--------------|--|---|
| Soltész <i>et al.</i> (2021) (80) | Estudo observacional retrospectivo | Pacientes com FA submetidos à cirurgia cardíaca | Pacientes com FA submetidos à cirurgia de CABG com LAACE (n = 931) versus sem LAACE (n = 3.279) | Até 24 meses | Eventos perioperatórios e mortalidade, tempo de internação hospitalar, eventos tromboembólicos, acidente vascular cerebral isquêmico, mortalidade por todas as causas, custos hospitalares e reinternações | <ul style="list-style-type: none"> A mortalidade operatória (5,2% vs. 5,3%, p = 0,31), o tempo de internação (10,3 dias vs. 10,9 dias, p = 0,63) e a taxa de reinternação em 30 dias (23% vs. 23%, p = 0,31) não diferiram entre os grupos. O risco de tromboembolismo foi 26% menor no grupo CABG + LAACE em comparação com CABG isolado (sHR = 0,74, IC 95% 0,54-1,00, p = 0,049). Não houve diferenças nas taxas de acidente vascular cerebral isquêmico (sHR = 0,74, IC 95% 0,49-1,11, p = 0,144). O risco de mortalidade foi 45% menor no grupo CABG + LAACE (91-730 dias; HR = 0,55, IC 95% 0,32-0,95, p = 0,031). O grupo CABG + LAACE apresentou menores taxas de reinternação (31% vs. 43%, p < 0,001) e menor tempo total de hospitalização (4,0 dias vs. 7,2 dias, p < 0,01). |
| Gerdisch <i>et al.</i> (2022) (81) | Estudo observacional retrospectivo | Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (CHA2DS2-VASc ≥ 2) sem FA documentada no pré-operatório | Pacientes que receberam exclusão cirúrgica por LAEE com o dispositivo AtriClip (n=376) versus aqueles que não receberam LAEE (n=186) | 12 meses | Complicações perioperatórias associadas ao posicionamento do AtriClip, sucesso da exclusão intraoperatória do AAE e taxas compostas de eventos tromboembólicos | <ul style="list-style-type: none"> O sucesso da exclusão do LAEE foi de 99%. Em 98,9% dos casos, o remanescente foi ≤ 10 mm sem fluxo entre o átrio esquerdo e o AAE (IC 95%: 92,7% a 97,3%), e em 95,4% dos casos, o remanescente foi ≤ 5 mm sem fluxo (IC 95%: 97,3% a 99,7%). Um evento adverso grave relacionado à exclusão do LAEE foi resolvido durante a cirurgia sem sequelas e um caso de síndrome pós-pericardiotomia aguda foi tratado com medicação sem sequelas. FA pós-operatória ocorreu durante a internação hospitalar em 47,3% dos pacientes no grupo LAEE vs. 38,2% no grupo sem LAEE (p = 0,047). A taxa de eventos tromboembólicos em 30 dias foi de 1,3% no grupo LAEE vs. 3,8% no grupo sem LAEE. |

| | | | | | | |
|----------------------------|--------------------------------|--|--|--------|--|---|
| McCarthy et al.(2024) (82) | Estudo de coorte retrospectivo | Pacientes ≥ 65 anos sem FA pré-operatória submetidos à cirurgia cardíaca aberta (procedimentos de revascularização do miocárdio ou válvulas) | Grupo LAEE (n=1.040) e Grupo sem LAEE (n=60.379) | 4 anos | Incidência de AVC isquêmico, mortalidade por todas as causas, incidência de FA pós-operatória e uso de anticoagulação oral | <ul style="list-style-type: none"> • O LAEE foi associado a uma redução de 28% nas chances de AVC isquêmico (OR 0,72, IC 95% 0,53-0,98, p = 0,02). • Redução de 34% na mortalidade por todas as causas no grupo LAEE (OR 0,66, IC 95% 0,52-0,85, p < 0,01). • Maior incidência de FA pós-operatória no grupo LAEE aos 30 dias (12,2% vs. 5,8%, p < 0,01), mas taxas semelhantes aos 90 dias e além. • Aumento no uso de anticoagulação oral no grupo LAEE durante o acompanhamento. |
|----------------------------|--------------------------------|--|--|--------|--|---|

Legenda – AAE: Apêndice Atrial Esquerdo; AVC: Acidente Vascular Cerebral; CABG: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; FA: Fibrilação Atrial; HR: *Hazard Ratio* (Razão de Risco); IC: Intervalo de Confiança; LAACE: *Left Atrial Appendage Clip Exclusion* (Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo com Clipe); LAEE: *Left Atrial Appendage Exclusion* (Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo); OR: *Odds Ratio* (Razão de Chances); sHR: *Subdistribution Hazard Ratio* (Razão de Risco de Subdistribuição).

5.1.1. Gerdisch et al. (2022) (81)

O estudo "AtriClip Left Atrial Appendage Exclusion Concomitant to Structural Heart Procedures" (ATLAS – NCT02701062) foi um ensaio clínico prospectivo, randomizado, multicêntrico e aberto, com o objetivo de avaliar o sucesso técnico, a segurança e as taxas de tromboembolismo da exclusão do apêndice atrial esquerdo (LAAE, do inglês *Left atrial appendage exclusion*) cirúrgica com a colocação de um clipe epicárdico (AtriClip da AtriCure, West Chester, Ohio) em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca concomitante que desenvolveram fibrilação atrial pós-operatória.

Um total de 562 pacientes sem fibrilação atrial pré-operatória, com escores CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 e escores HAS-BLED ≥ 2 foram randomizados em dois grupos: os que realizaram LAEE cirúrgica concomitante (n = 376) e os que não realizaram (n = 186). Dentre os 376 pacientes que realizaram LAEE com o clipe, 370 apresentaram dados completos de ecocardiografia transesofágica (ETE) intraoperatória para avaliar o sucesso do procedimento. A implantação bem-sucedida do dispositivo foi alcançada em 99% desses pacientes, com 366 apresentando um tamanho remanescente ≤ 10 mm e sem fluxo entre o átrio esquerdo e o AAE (98,9%, IC 95%: 92,7% a 97,3%), e 353 apresentando um tamanho remanescente ≤ 5 mm e sem fluxo (95,4%, IC 95%: 97,3% a 99,7%). Apenas um evento adverso grave relacionado à LAEE (0,27%) ocorreu e foi resolvido sem sequelas.

Os resultados relacionados ao desenvolvimento de AF pós-operatório mostraram que 47,3% dos pacientes desenvolveram AF pós-operatório durante a internação no grupo LAEE cirúrgico, em comparação com 38,2% no grupo sem LAEE (p < 0,05). Pacientes que desenvolveram FA pós-operatória foram acompanhados por 1 ano para eventos tromboembólicos, incluindo AVC isquêmico,

ataque isquêmico transitório (AIT) e isquemia periférica. No grupo LAAE cirúrgico, 1,7% dos pacientes tiveram AVCs isquêmicos, em comparação com 2,8% no grupo sem LAAE (valor de p não significativo). A taxa geral de eventos tromboembólicos dentro de 30 dias no grupo LAAE cirúrgico foi de 1,3%, em comparação com 3,8% no grupo sem LAAE. Entre os pacientes que desenvolveram FA pós-operatória, a taxa de eventos tromboembólicos um ano após o procedimento foi de 3,4% no grupo LAAE cirúrgico, em comparação com 5,6% no grupo sem LAAE. Finalmente, ACOs foram utilizados em 31,5% dos pacientes no grupo LAAE cirúrgico e em 35,2% dos pacientes no grupo sem LAAE. Nos pacientes com FA pós-operatória, a taxa de sangramentos foi maior com ACO do que sem (16,1% vs. 5,4%, $p = 0,008$).

O estudo ATLAS, publicado por Gerdisch *et al.* demonstrou uma alta taxa de sucesso na LAAE com poucos (<0,3%) eventos adversos relacionados à aplicação do clipe em pacientes submetidos à LAAE profilática durante cirurgia cardíaca. Além disso, esses pacientes apresentaram uma taxa menor de eventos tromboembólicos em comparação com pacientes sem LAAE. Juntos, esses resultados reforçam as evidências sobre o potencial da LAAE profilática na prevenção de AVC em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com alto risco de AVC.

5.1.2. Soltesz et al (2021) (80)

Um estudo observacional de coorte retrospectivo conduzido por Soltesz e *et al.* avaliou o efeito da adição da exclusão cirúrgica do apêndice atrial esquerdo com clipe (LAACE) à cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) em pacientes com FA pré-existente.

Utilizando o conjunto de dados Medicare Standard Analytic Files (SAF), o estudo incluiu 4.210 pacientes com FA pré-existente que foram submetidos a CABG com ($n = 931$) ou sem ($n = 3.279$) exclusão cirúrgica concomitante do apêndice atrial esquerdo. No geral, a mortalidade operatória, o tempo de internação e a taxa de readmissão em 30 dias não diferiram entre os grupos. No entanto, o risco de tromboembolismo foi 26% menor no grupo CABG + LAACE em comparação ao CABG apenas na análise de tempo até o evento em 2 anos ($sHR = 0,74$, IC 95% 0,54-1,00, $p = 0,049$; **Figura 3**). O risco anual de tromboembolismo foi de 4,4% para o grupo CABG com LAACE concomitante e de 5,9% para CABG isolado ($p = 0,144$). Não houve diferenças nas taxas de AVC isquêmico; entretanto, os pacientes submetidos à LAACE concomitante ao CABG apresentaram um risco anual de AVC isquêmico previsto 38% menor com base nos escores CHA₂DS₂-VASc, em comparação com uma redução de 16% no risco para os pacientes submetidos à RM- isolada.

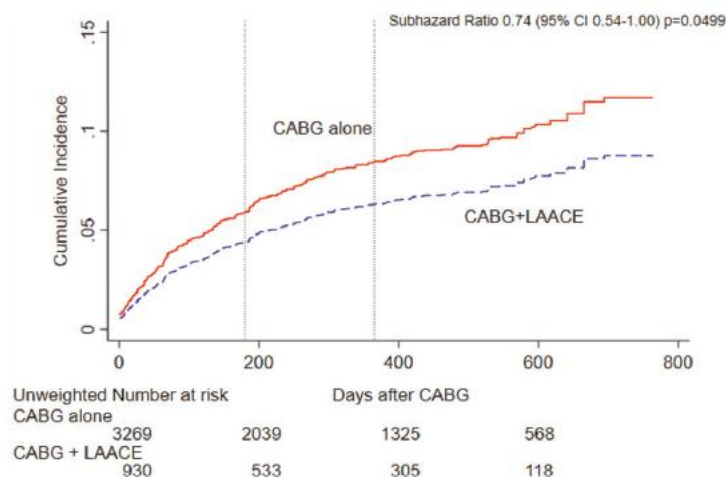


FIGURA 3. Risco cumulativo ajustado de tromboembolismo ao longo do tempo.

Legenda: CABG: *Coronary Artery Bypass Grafting* (Cirurgia de Revascularização Do Miocárdio); LAACE: *Left Atrial Appendage Clip Exclusion* (Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo Com Clipe).

O risco de mortalidade por todas as causas foi 45% menor para o grupo CABG + LAACE durante o período de acompanhamento tardio (91-730 dias; HR = 0,55, IC 95% 0,32-0,95, p = 0,031), com a taxa absoluta anual de mortalidade nesse período sendo de 3,7% para CABG + LAACE e 6,9% para CABG isolado (**Figura 4**). Em relação às taxas de readmissão hospitalar, o grupo CABG + LAACE apresentou taxas menores ao longo de 1 ano em comparação com o grupo CABG isolado (31% vs. 43%, p < 0,001). Além disso, o número total de dias de readmissão foi menor para CABG + LAACE (4,0 dias vs. 7,2 dias, p < 0,01). Por fim, os custos totais para cuidados hospitalares, tanto em regime de internação quanto ambulatorial, foram semelhantes entre os grupos ao longo do ano.

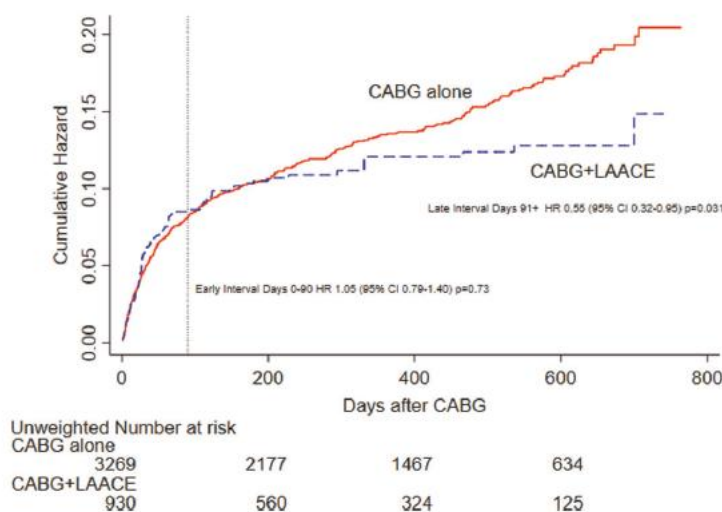


FIGURA 4. Risco cumulativo ajustado de mortalidade por todas as causas ao longo do tempo, ponderado pelo método IPTW de Nelson–Aalen.

Legenda: CABG: *Coronary Artery Bypass Grafting* (Cirurgia de Revascularização Do Miocárdio); IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting (Ponderação Pela Probabilidade Inversa Do Tratamento); LAACE: *Left Atrial Appendage Clip Exclusion* (Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo Com Clipe).

Em conclusão, a combinação da revascularização do miocárdio com a exclusão do apêndice atrial esquerdo em pacientes com fibrilação atrial reduz significativamente os eventos tromboembólicos, as readmissões hospitalares e a mortalidade por todas as causas em comparação com a CRM isolada. Este estudo reforça os benefícios protetores do LAACE para pacientes com FA pré-existente submetidos à CRM.

5.1.3. McCarthy *et al.* (2024) (82)

Um estudo observacional de coorte retrospectivo conduzido por McCarthy *et al.* avaliou o efeito da adição da exclusão cirúrgica do apêndice atrial esquerdo durante a cirurgia cardíaca aberta em pacientes sem histórico pré-operatório de fibrilação atrial.

Utilizando o banco de dados Real World Data Insights nos EUA, o estudo incluiu 61.419 pacientes com idade ≥ 65 anos submetidos à revascularização do miocárdio ou a procedimentos valvares, com ($n = 1.040$) ou sem ($n = 60.379$) LAEE concomitante. O período de seguimento foi de até 4 anos. A incidência de FA pós-operatória nos primeiros 30 dias foi maior no grupo LAEE (12,2% vs. 5,8%, $p < 0,01$), mas as taxas se igualaram após 90 dias.

A LAEE cirúrgica concomitante esteve associada a uma redução de 28% na razão de chances ajustada para AVC isquêmico ao longo de 4 anos (OR = 0,72, IC 95% 0,53-0,98, $p = 0,02$) e a uma redução de 34% na mortalidade por todas as causas (OR = 0,66, IC 95% 0,52-0,85, $p < 0,01$) (**Figura 5**). Nos primeiros 30 dias após a cirurgia, o grupo LAEE + CABG apresentou uma redução de 28% na razão de chances para AVC isquêmico (4,3% vs. 5,9%; $p = 0,03$) e 26% menor razão de chances entre os dias 31 e 4 anos (7,7% vs. 10,1%; $p < 0,01$). O risco de sangramento maior (0,1% vs. 0,5%; $p = 0,01$) e de outros eventos embólicos foi menor ao longo de 4 anos no grupo LAEE, incluindo AVC isquêmico e embolia sistêmica (4,3% vs. 5,9%; $p = 0,03$) e tromboembolismo (18,3% vs. 23,4%; $p < 0,01$).

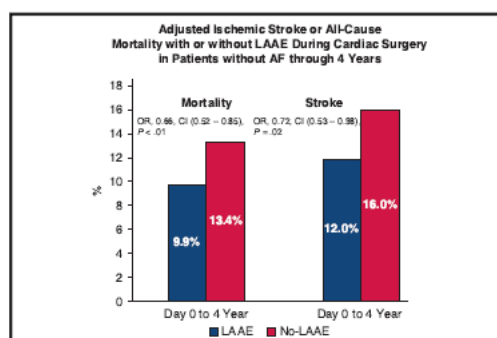


FIGURA 5. Benefício de quatro anos na redução de acidente vascular cerebral isquêmico e mortalidade com a exclusão cirúrgica concomitante do apêndice atrial esquerdo em pacientes sem fibrilação atrial.

Legenda – AF: *Atrial Fibrillation* (Fibrilação Atrial); LAEE: *Left Atrial Appendage Exclusion* (Exclusão do Apêndice Atrial Esquerdo).

Além disso, em pacientes que desenvolveram FA pós-operatória, a combinação de LAEE e ACO esteve associada a uma redução de 74% na razão de chances para AVC isquêmico (OR = 0,26, IC 95% 0,10-0,70, p = 0,01) e de 58% a menos na razão de chances para mortalidade por todas as causas (OR = 0,42, IC 95% 0,18-1,01, p = 0,05) em comparação com o uso isolado de ACO.

Em conclusão, a LAEE cirúrgica durante a cirurgia cardíaca aberta em pacientes sem histórico pré-operatório de FA foi segura e esteve associada à redução da incidência de AVC isquêmico a longo prazo e da mortalidade por todas as causas. Esses achados sugerem potenciais benefícios protetores da LAEE mesmo em pacientes sem histórico prévio de FA.

5.2. Análise de Qualidade

5.2.1. Estudos Observacionais

A ferramenta ROBINS-I revelou um risco moderado de viés no estudo de Soltesz *et al.* (2021) (80). Esses problemas são principalmente devido ao potencial impacto de confusão residual, desvios da intervenção pretendida, dados ausentes e viés na medição do desfecho. Embora o desenho do estudo tenha minimizado a confusão e garantido a classificação adequada das intervenções, a variabilidade na adesão ao tratamento e a dependência de dados administrativos podem ter afetado a precisão das avaliações dos desfechos. Apesar dessas limitações, o estudo empregou uma metodologia rigorosa e forneceu informações clínicas valiosas. No geral, a qualidade metodológica é moderada, com algumas preocupações em relação à consistência do tratamento e à precisão da medição, aos quais encontram-se indicados na **Tabela 5**.

O estudo de McCarthy *et al.* (82) apresenta um risco moderado de viés na maioria dos domínios, principalmente devido à natureza observacional do estudo e à dependência de dados administrativos de reclamações. Embora a confusão tenha sido abordada utilizando o peso de tratamento por probabilidade inversa (IPTW), não se pode excluir a confusão residual. Além disso, dados ausentes e a possível má classificação das intervenções com base nos códigos CID-10 (Classificação Internacional de Doenças) geram algumas preocupações. Apesar dessas limitações, o estudo empregou métodos estatísticos robustos e forneceu avaliações abrangentes dos desfechos, tornando suas descobertas valiosas. No geral, a qualidade metodológica é moderada, com algumas preocupações relacionadas à confusão, à completude dos dados e à medição dos desfechos, conforme indicado na **Tabela 5**.

TABELA 5. Qualidade Metodológica dos Estudos Observacionais (ROBINS-I)

| Estudo | | Antes da Intervenção | | Na intervenção | Após a Intervenção | | | | Risco geral de viés |
|----------|------|------------------------|-----------------------------------|--|---|------------------------------|----------------------------------|---|--|
| Autor | Ano | Viés devido à confusão | Viés na seleção dos participantes | Viés na classificação das intervenções | Viés devido a desvios da intervenção pretendida | Viés devido à falta de dados | Viés na mensuração de resultados | Viés na seleção dos resultados reportados | Baixo/ Moderado Alto/ Crítico |
| Soltész | 2021 | Baixo | Baixo | Baixo | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Moderado |
| McCarthy | 2024 | Moderado | Moderado | Baixo | Baixo | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado |

5.2.2. Ensaio Clínico Randomizado

Com base na análise de qualidade metodológica do ROB 2.0, o estudo de Gerdisch *et al.* (81) apresenta baixo risco de viés na maioria dos domínios, com algumas preocupações relacionadas ao mascaramento de participantes e profissionais de pesquisa devido à natureza da intervenção cirúrgica e ao fato de que os investigadores responsáveis pela avaliação do desfecho primário não estiveram mascarados em relação à atribuição de tratamento dos pacientes. De modo geral, a qualidade metodológica do estudo é boa, com algumas preocupações, conforme resumido na **Tabela 6**.

TABELA 6. Qualidade Metodológica do Ensaio Clínico Randomizado (ROB 2.0)

| ROB 2.0 | Gerdisch <i>et al.</i> (2022) |
|---|---|
| Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização | Baixo O método de randomização e o mascaramento da alocação foram adequadamente descritos e realizados. |

| | |
|--|--|
| Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas | Algumas Preocupações Devido à natureza do estudo, os investigadores e pacientes não estiveram cegos para a intervenção. Não foram descritos desvios do protocolo. |
| Domínio 3: Dados de desfecho ausentes | Baixo Os dados estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados. |
| Domínio 4: Risco de viés na medição do desfecho | Algumas Preocupações Os métodos de avaliação não foram considerados inadequados. Contudo, os investigadores que avaliaram o desfecho primário não estavam cegos para a atribuição do tratamento aos pacientes. |
| Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado | Baixo Métricas apropriadas foram usadas para descrever e analisar os resultados de todos os desfechos descritos no protocolo |
| Risco geral de viés | Algumas Preocupações |

A qualidade da evidência foi avaliada utilizando o sistema GRADE. A evidência para a incidência de AVC foi classificada como de qualidade moderada, com resultados consistentes em todos os três estudos. No entanto, o viés de publicação e a imprecisão reduziram ligeiramente a confiança nos resultados. O sucesso do procedimento foi classificado com qualidade moderada, uma vez que apenas Gerdisch *et al.* (81) relataram diretamente esse desfecho com uma alta taxa de sucesso. A taxa total de complicações teve evidência de qualidade moderada, pois todos os três estudos forneceram dados, mas as inconsistências nas definições de complicações, intervalos de confiança amplos e o potencial viés de publicação introduziram incertezas. Os resultados da avaliação GRADE estão mostrados na **Tabela 7**.

TABELA 7. Qualidade da evidência (GRADE)

| Avaliação de qualidade da evidência pelo sistema GRADE | | | | | | | |
|--|-----------------------|--------------------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|------------------------|
| Estudos | Desenho do Estudo | Limitações Metodológicas | Inconsistência | Evidência Indireta | Imprecisão | Viés de Publicação | Qualidade da Evidência |
| Incidência de AVC | | | | | | | |
| 3 | ECR/ Observacional | Não grave | Não grave | Não grave | Moderado | Moderado | Moderado |
| Sucesso Processual | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------|----------|-----------|--------------------|----------|----------|
| 1 | ECR | Não grave | Moderado | Não grave | Não grave | Moderado | Moderado |
| Taxa Total de Complicações | | | | | | | |
| 3 | ECR/ Observacional | Não grave | Moderado | Não grave | Grave ^a | Moderado | Moderado |

a: Estudo observacional com um grande intervalo de confiança.

6. Discussão e Conclusão

Os achados desta revisão sistemática oferecem *insights* sobre a eficácia e segurança da exclusão do apêndice atrial esquerdo durante a cirurgia cardíaca, particularmente em pacientes com fibrilação atrial ou com CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (alto risco de AVC). Os três estudos incluídos—um ensaio clínico randomizado e dois estudos observacionais retrospectivos—abordaram aspectos distintos da LAEE cirúrgica concomitante, proporcionando uma visão abrangente dos potenciais benefícios e limitações dessa intervenção concomitante à cirurgia cardíaca aberta.

Em relação à incidência de acidente vascular cerebral, a evidência de ambos os estudos observacionais e do ensaio clínico randomizado sugere uma redução potencial de eventos tromboembólicos associados a pacientes que se submeteram à LAEE cirúrgica concomitante. Gerdisch *et al.* (81) demonstraram uma redução significativa nos eventos tromboembólicos tanto aos 30 dias quanto a 1 ano, apoiando a hipótese de que a exclusão eficaz do apêndice atrial esquerdo pode contribuir para a prevenção de acidentes vasculares cerebrais. Da mesma forma, McCarthy *et al.* (82) observaram uma redução de 28% no risco de AVC isquêmico ao longo de quatro anos em pacientes que se submeteram à LAEE cirúrgica concomitante. Embora Soltesz *et al.* (80) não tenham encontrado uma redução estatisticamente significativa nas taxas de AVC isquêmico, o estudo relatou um risco menor de tromboembolismo no grupo da LAEE cirúrgica concomitante. Esses achados coletivamente apoiam o papel da LAEE cirúrgica concomitante na prevenção de acidentes vasculares cerebrais, embora a variabilidade nos períodos de seguimento e nas populações de pacientes justifique uma investigação adicional.

O sucesso do procedimento foi bem documentado no estudo ATLAS (81), que relatou uma taxa de sucesso de 99% para a exclusão cirúrgica concomitante do apêndice atrial esquerdo com um dispositivo de clipe epicárdico. Essa alta taxa de exclusão eficaz foi confirmada por meio da ecocardiografia transesofágica intraoperatória, demonstrando um desfecho cirúrgico consistente e confiável. A ausência de dados semelhantes sobre o sucesso do procedimento nos estudos observacionais limita as comparações mais amplas, embora a alta taxa de sucesso no ECR sugira que a LAEE cirúrgica concomitante com o implante de um clipe externo pode ser realizada de forma eficaz com uma baixa taxa de falhas.

A avaliação das taxas totais de complicações apresenta um quadro mais complexo. Gerdisch *et al.* (81) relataram eventos adversos mínimos diretamente relacionados à LAEE cirúrgica concomitante, indicando um perfil de segurança favorável. No entanto, foi observada uma maior incidência de fibrilação atrial pós-operatória no grupo LAEE, o que pode influenciar o manejo da anticoagulação pós-cirúrgica. McCarthy *et al.* (82) também encontraram uma maior incidência de FA pós-operatória aos 30 dias no grupo LAEE, embora as taxas tenham se igualado após 90 dias. Soltesz *et al.* (80) não relataram diferenças significativas nas complicações perioperatórias gerais, mas observaram uma redução nas readmissões hospitalares no grupo LAEE cirúrgica concomitante, sugerindo um benefício potencial a longo prazo.

Os resultados desta revisão têm implicações importantes para a prática clínica. A inclusão da LAEE cirúrgica durante a cirurgia cardíaca em pacientes com FA ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 pode ser considerada uma estratégia preventiva eficaz para reduzir o risco de eventos tromboembólicos e mortalidade. Isso é particularmente relevante para pacientes com contraindicações ao uso prolongado de anticoagulantes orais.

Deve-se notar que esta revisão sistemática não está isenta de limitações. O número limitado de estudos incluídos pode restringir a aplicabilidade dos achados para uma população mais ampla. Além disso, a heterogeneidade nos desenhos dos estudos e nas populações de pacientes pode introduzir vieses.

Em conclusão, a exclusão cirúrgica do apêndice atrial esquerdo concomitante à cirurgia cardíaca, particularmente em pacientes com fibrilação atrial ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , demonstra potencial para reduzir eventos tromboembólicos, mortalidade por todas as causas e readmissões hospitalares. Apesar das limitações dos estudos disponíveis, os achados sugerem que este procedimento é uma estratégia eficaz e segura para melhorar os desfechos clínicos em pacientes de alto risco.

7. Evidências Adicionais

É importante destacar que, apesar da ausência de um grupo comparador exigido para inclusão de artigos neste dossiê de acordo com os critérios PICOS, três estudos específicos merecem menção especial.

O primeiro estudo de Salzberg *et al.* (83) relata os resultados do ensaio clínico prospectivo e randomizado (NCT00567515) da primeira aplicação humana de um clipe epicárdico externamente colocado (AtriClip da AtriCure, West Chester, Ohio), com foco na avaliação de sua segurança e eficácia para LAAE concomitante à cirurgia cardíaca em pacientes com FA. Neste ensaio, 34 pacientes se submeteram à colocação bem-sucedida do clipe, sem complicações relacionadas ao dispositivo. A exclusão do AAE foi confirmada por ecocardiografia transesofágica intraoperatória em todos os pacientes e, após 3 meses de acompanhamento, a tomografia computadorizada seriada demonstrou a colocação estável do clipe e perfusão do AAE, sem casos de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório. Assim, este estudo pioneiro demonstrou que é possível realizar a exclusão segura, eficaz e duradoura do AAE concomitante à cirurgia cardíaca com a colocação de um clipe epicárdico.

De forma semelhante, o estudo publicado por Ailawadi *et al.* (84) relata os resultados do ensaio clínico multicêntrico, prospectivo e não randomizado EXCLUDE (NCT00779857), também projetado para avaliar a segurança e a eficácia de um clipe epicárdico colocado externamente (AtriClip da AtriCure, West Chester, Ohio) para a LAAE cirúrgica em pacientes com FA submetidos à cirurgia cardíaca concomitante. Entre os 71 pacientes incluídos, 70 tiveram colocação bem-sucedida do clipe, com uma taxa de sucesso de 95,7% para a exclusão do AAE. Além disso, não houve eventos adversos relacionados ao dispositivo ou mortalidade perioperatória. No acompanhamento de 3 meses, 98,4% dos pacientes que passaram por imagens — seja tomografia computadorizada angiográfica ou ecocardiografia transesofágica — demonstraram sucesso na exclusão do AAE. Portanto, o estudo concluiu que a exclusão cirúrgica do AAE com o dispositivo de clipe é segura e eficaz no curto prazo.

Por fim, um ensaio clínico prospectivo observacional recente (NCT00567515), publicado por Caliskan *et al.* (85), avaliou a segurança, eficácia e durabilidade da LAAE cirúrgica com um dispositivo de clipe epicárdico (AtriClip da AtriCure, West Chester, Ohio) em pacientes com FA submetidos à cirurgia cardíaca aberta. O impacto potencial da colocação do clipe no risco de acidente vascular cerebral foi avaliado por meio de acompanhamento a longo prazo. Este estudo combinou os resultados de duas coortes: a primeira do ensaio inicial (NCT00567515), relatado com 40 pacientes, e a segunda de um registro institucional subsequente, de 251 pacientes, totalizando 291

pacientes. A exclusão cirúrgica do AAE foi realizada com sucesso em todos os pacientes sem quaisquer complicações relacionadas ao dispositivo. O acompanhamento médio foi de 36 meses e a durabilidade a longo prazo foi confirmada por tomografia computadorizada, em que todos os pacientes com acompanhamento superior a 5 anos demonstraram exclusão completa do AAE e estabilidade do clipe. Durante o acompanhamento, a taxa observada de AVC isquêmico foi significativamente reduzida para 0,2 eventos por 100 paciente-ano, em comparação com a taxa esperada de 2,9 eventos por 100 paciente-ano, representando uma redução relativa do risco de 93,1%. Para pacientes que descontinuaram o uso de ACOs, a taxa observada de acidente vascular cerebral foi de 0,5 por 100 paciente-ano, com uma redução do risco de 87,5%. No subgrupo com ACO, não ocorreram acidentes vasculares cerebrais. Assim, este estudo confirma a segurança e a eficácia do dispositivo de clipe na exclusão cirúrgica do AAE e sugere que essa abordagem pode reduzir significativamente o risco de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial submetidos à cirurgia cardíaca concomitante.

Uma observação relevante do estudo mencionado anteriormente é que nenhum dos pacientes experimentou complicações relacionadas ao dispositivo de clipe, já que a maioria das técnicas cirúrgicas previamente relatadas frequentemente resultava em oclusão incompleta do AAE (86,87), bem como complicações procedimentais como sangramentos (86). Sobretudo, estudos mais recentes que não necessariamente possuem um grupo comparador atendendo aos critérios PICOS para inclusão nesta revisão também reforçam a segurança e a eficácia do dispositivo de clipe (88–92).

8. Referências

1. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2024 Dec 1];21(20):7609. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7589849/>
2. Liu S, Levine SR, Winn R. Targeting ischemic penumbra: part I - from pathophysiology to therapeutic strategy. *J Exp Stroke Transl Med* [Internet]. 2010 [cited 2024 Dec 1];3(1):47. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2896002/>
3. Huber CC, Wang X, Wang H. Impact of Cardiovascular Diseases on Ischemic Stroke Outcomes. *J Integr Neurosci* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Dec 1];21(5):138. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9721101/>
4. Doehner W, Leistner DM, Audebert HJ, Scheitz JF. The role of cardiologists on the stroke unit. *Eur Heart J Suppl* [Internet]. 2020 [cited 2024 Dec 1];22(Suppl M):M3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33664634/>
5. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Dec 1];47(3):895–900. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786114/>
6. Kamel H, O'Neal WT, Okin PM, Loehr LR, Alonso A, Soliman EZ. Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Neurol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Dec 1];78(5):670–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26179566/>
7. Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and Risk of Stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Dec 1];46(11):3208–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26396031/>
8. H K, EZ S, SR H, RA K, WT L, S N, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2024 Dec 1];45(9):2786–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052322/>
9. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* [Internet]. 2005 Jun [cited 2025 Feb 12];36(6):1115–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879330/>
10. Murtagh B, Smalling RW. Cardioembolic stroke. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2006 Jul [cited 2025 Feb 12];8(4):310–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822397/>
11. Lee SH, Kang DR, Uhm JS, Shim J, Sung JH, Kim JY, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J* [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 1];167(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24655710/>
12. Pillarisetti J, Patel A, Bommana S, Guda R, Falbe J, Zorn GT, et al. Atrial fibrillation following open heart surgery: long-term incidence and prognosis. *J Interv Card Electrophysiol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2024 Dec 1];39(1):69–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24293173/>

13. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 Dec 1];37(6):1353–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20138531/>
14. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 [cited 2024 Dec 1];8(5):884–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096001/>
15. Murdock DK, Rengel LR, Schlund A, Olson KJ, Kaliebe JW, Johnkoski JA, et al. Stroke and atrial fibrillation following cardiac surgery. *WMJ*. 2003;102(4):26–30.
16. Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. *Compr Physiol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 Dec 1];5(2):649–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880508/>
17. P K, S B, D K, A A, D A, B C, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Dec 1];50(5):E1–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27663299/>
18. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Dec 1];106(1):10–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533990/>
19. Gialdini G, Nearing K, Bhavé PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):616–22.
20. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jan 12;366(2):120–9.
21. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Feb;10(2):306–11.
22. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263–72.
23. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 17;74(24):3050–65.
24. Siddiqi TJ, Usman MS, Shahid I, Ahmed J, Khan SU, Ya'qoub L, et al. Utility of the CHA2DS2-VASc score for predicting ischaemic stroke in patients with or without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Mar 30;29(4):625–31.
25. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, Saad EB, Sepehri Shamloo A, Andrade JG, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2024 Mar 30;26(4).

26. Li CY, Chang CJ, Chung WJ, Lin CJ, Hsueh SK, Lee CH, et al. Assessment of CHA2DS2-VASc score for predicting cardiovascular and cerebrovascular outcomes in acute myocardial infarction patients. *Medicine*. 2018 Jul;97(28):e11230.
27. Hu WS, Lin CL. CHA2DS2-VASc score for ischaemic stroke risk stratification in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *EP Europace*. 2018 Apr 1;20(4):575–81.
28. Bailey RR, Phad A, McGrath R, Haire-Joshu D. Prevalence of five lifestyle risk factors among U.S. adults with and without stroke. *Disabil Health J*. 2019 Apr;12(2):323–7.
29. Horn JW, Feng T, Mørkedal B, Strand LB, Horn J, Mukamal K, et al. Obesity and Risk for First Ischemic Stroke Depends on Metabolic Syndrome: The HUNT Study. *Stroke*. 2021 Nov;52(11):3555–61.
30. Huber CC, Wang X, Wang H. Impact of Cardiovascular Diseases on Ischemic Stroke Outcomes. *J Integr Neurosci*. 2022 Jul 26;21(5):138.
31. The Global Burden of Disease (GBD). (Accessed 28 June 2024). 2021. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
32. McBenedict B, Hauwanga WN, Elamin A, Eshete FD, Hussein N El, Ghazzawi AA El, et al. Cerebrovascular Disease Mortality Trends in Brazil: An In-Depth Joinpoint Analysis. *Cureus* [Internet]. 2023 Sep 24 [cited 2025 Feb 18];15(9):e45845. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10594394/>
33. Cabral NL, Nagel V, Conforto AB, Amaral CH, Venancio VG, Safanelli J, et al. Five-year survival, disability, and recurrence after first-ever stroke in a middle-income country: A population-based study in Joinville, Brazil. *International Journal of Stroke* [Internet]. 2018 Mar 7;13(7):725–33. Available from: <https://doi.org/10.1177/1747493018763906>
34. Diegolli H, Oliveira REN da N, Silva CF da, Silva GF da, Souza FF de, Machado FRA, et al. Incidence of cardioembolic stroke related to atrial fibrillation in Joinville, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Apr 9;81(04):329–33.
35. Kaarisalo MM, Immonen-Räihä P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, et al. Atrial Fibrillation and Stroke. *Stroke*. 1997 Feb;28(2):311–5.
36. Rochmah TN, Rahmawati IT, Dahlui M, Budiarto W, Bilqis N. Economic Burden of Stroke Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 15;18(14).
37. Sturm JW, Dewey HM, Donnan GA, Macdonell RAL, McNeil JJ, Thrift AG. Handicap after stroke: how does it relate to disability, perception of recovery, and stroke subtype?: the north North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2002 Mar;33(3):762–8.
38. Tobin C, Hevey D, Horgan NF, Coen RF, Cunningham CJ. Health-related quality of life of stroke survivors attending the volunteer stroke scheme. *Ir J Med Sci*. 2008 Mar;177(1):43–7.
39. Clarke P, Marshall V, Black SE, Colantonio A. Well-being after stroke in Canadian seniors: findings from the Canadian Study of Health and Aging. *Stroke*. 2002 Apr;33(4):1016–21.
40. Kim P, Warren S, Madill H, Hadley M. Quality of life of stroke survivors. *Qual Life Res*. 1999 Jun;8(4):293–301.
41. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke*. 1982;13(3):290–5.

42. Kauhanen ML, Korpelainen JT, Hiltunen P, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllylä V V. Domains and determinants of quality of life after stroke caused by brain infarction. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Dec;81(12):1541–6.
43. Bártlová S, Šedová L, Havierníková L, Hudáčková A, Dolák F, Sadílek P. Quality of life of post-stroke patients. *Slovenian Journal of Public Health*. 2022 Mar 21;61(2):101–8.
44. eClinicalMedicine. The rising global burden of stroke. *EClinicalMedicine*. 2023 May;59:102028.
45. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018 Apr 23;38(02):208–11.
46. dos Reis MF, Chaoubah A. The economic impact of stroke in Brazil, 2010-2019: Increase in public expenses of Unified Health System. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2023 Dec;32(12):107382.
47. SAFANELLI J, VIEIRA LGDR, ARAUJO T de, MANCHOPE LFS, KUHLOFF MHR, NAGEL V, et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Jun;77(6):404–11.
48. VIEIRA LGDR, SAFANELLI J, ARAUJO T de, SCHUCH HA, KUHLOFF MHR, NAGEL V, et al. The cost of stroke in private hospitals in Brazil: a one-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Jun;77(6):393–403.
49. Dittrich LB, Beck da Silva Etges AP, Siqueira de Souza J, Zago Marcolino MA, Rocha E, Amaya P, et al. Cost evaluation of acute ischemic stroke in Latin America: a multicentric study. *Lancet Regional Health - Americas* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Feb 18];41:100959. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11665535/>
50. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1–88.
51. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4).
52. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1).
53. Wyler von Ballmoos MC, Hui DS, Mehaffey JH, Malaisrie SC, Vardas PN, Gillinov AM, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2023 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2024 Jan;
54. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
55. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):895–900.

56. Kamel H, O'Neal WT, Okin PM, Loehr LR, Alonso A, Soliman EZ. Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Neurol*. 2015 Nov 31;78(5):670–8.
57. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT, Nazarian S, et al. P-Wave Morphology and the Risk of Incident Ischemic Stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2786–8.
58. Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and Risk of Stroke. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3208–12.
59. Gialdini G, Nearing K, Bhavé PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):616–22.
60. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jan 12;366(2):120–9.
61. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Feb;10(2):306–11.
62. Brouwer TF, Whang W, Kuroki K, Halperin JL, Reddy VY. Net Clinical Benefit of Left Atrial Appendage Closure Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Pooled Analysis of the Randomized PROTECT-AF and PREVAIL Studies. *J Am Heart Assoc*. 2019 Dec 3;8(23).
63. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun;75(25):3122–35.
64. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun;75(25):3122–35.
65. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec;70(24):2964–75.
66. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul;64(1):1–12.
67. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2014 Nov 19;312(19):1988.
68. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 3;384(22):2081–91.
69. Lee R, Vassallo P, Kruse J, Malaisrie SC, Rigolin V, Andrei AC, et al. A randomized, prospective pilot comparison of 3 atrial appendage elimination techniques: Internal ligation, stapled excision, and surgical excision. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Oct;152(4):1075–80.

70. Suwalski P, Witkowska A, Drobiński D, Rozbicka J, Sypuła S, Liszka I, et al. Stand-alone totally thoracoscopic left atrial appendage exclusion using a novel clipping system in patients with high risk of stroke - initial experience and literature review. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2015 Dec;12(4):298–303.
71. Alqaqa A, Martin S, Hamdan A, Shamooun F, Asgarian KT. Concomitant Left Atrial Appendage Clipping During Minimally Invasive Mitral Valve Surgery: Technically Feasible and Safe. *J Atr Fibrillation.* 2016;9(1):1407.
72. Smith NE, Joseph J, Morgan J, Masroor S. Initial Experience With Minimally Invasive Surgical Exclusion of the Left Atrial Appendage With an Epicardial Clip. *Innovations (Phila).* 2017;12(1):28–32.
73. van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, Lewalter T, Dunnington G, Stark S, et al. Thoracoscopic Left Atrial Appendage Clipping: A Multicenter Cohort Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Jul;4(7):893–901.
74. Bedeir K, Warriner S, Kofsky E, Gullett C, Ramlawi B. Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management. *J Atr Fibrillation.* 2019 Apr;11(6):2087.
75. Toale C, Fitzmaurice GJ, Eaton D, Lyne J, Redmond KC. Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Nov 1;29(5):655–62.
76. Holmes DR, Alkhouli M, Reddy V. Left Atrial Appendage Occlusion for The Unmet Clinical Needs of Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2019 May 1 [cited 2024 Dec 1];94(5):864–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30962008/>
77. Alkhouli M, Ellis CR, Daniels M, Coylewright M, Nielsen-Kudsk JE, Holmes DR. Left Atrial Appendage Occlusion: Current Advances and Remaining Challenges. *JACC: Advances [Internet].* 2022 Dec 1 [cited 2024 Dec 1];1(5):100136. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11198318/>
78. Tandar A, Nielsen J, Whisenant BK. Left Atrial Appendage Closure Review: Addressing Unmet Needs of AF Mediated Stroke Prevention with Evolving Science. *Structural Heart.* 2021 Jan 1;5(1):3–10.
79. AtriCure. AtriClip PRO2 LAA Exclusion System - Instructions for use.
80. Soltesz EG, Dewan KC, Anderson LH, Ferguson MA, Gillinov AM. Improved outcomes in CABG patients with atrial fibrillation associated with surgical left atrial appendage exclusion. *J Card Surg.* 2021 Apr;36(4):1201–8.
81. Gerdisch MW, Garrett HE, Mumtaz MA, Grehan JF, Castillo-Sang M, Miller JS, et al. Prophylactic Left Atrial Appendage Exclusion in Cardiac Surgery Patients With Elevated CHA2DS2-VASc Score: Results of the Randomized ATLAS Trial. *Innovations (Phila).* 2022;17(6):463–70.
82. McCarthy PM, Mehran R, Gerdisch M, Ramlawi B, Lee RJ, Ferguson MA, et al. Left atrial appendage exclusion during open cardiac surgery in patients without atrial fibrillation reduces 4-year ischemic stroke and mortality. *JTCVS Structural and Endovascular [Internet].*

2024;4:100032. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950605024000329>

83. Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, Desbiolles L, Alkadhi H, Grünenfelder J, et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 May;139(5):1269–74.
84. Ailawadi G, Gerdisch MW, Harvey RL, Hooker RL, Damiano RJ, Salamon T, et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Nov;142(5):1002–9, 1009.e1.
85. Caliskan E, Sahin A, Yilmaz M, Seifert B, Hinzpeter R, Alkadhi H, et al. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Europace.* 2018 Jul 1;20(7):e105–14.
86. Schneider B, Stollberger C, Sievers HH. Surgical closure of the left atrial appendage - a beneficial procedure? *Cardiology.* 2005;104(3):127–32.
87. Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm.* 2015 Jul;12(7):1431–7.
88. Branzoli S, Marini M, Guarracini F, Pederzoli C, Pomarolli C, D'Onghia G, et al. Epicardial standalone left atrial appendage clipping for prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation contraindicated for oral anticoagulation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020 Aug;31(8):2187–91.
89. Yoshimoto A, Suematsu Y, Kurahashi K, Kaneko H, Arima D, Nishi S. Early and Middle-Term Results and Anticoagulation Strategy after Left Atrial Appendage Exclusion Using an Epicardial Clip Device. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Jun 20;27(3):185–90.
90. Rhee Y, Park SJ, Lee JW. Epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation during minimally invasive cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023 Aug;166(2):468–74.
91. Kiankhooy A, Liem B, Dunnington GH, Pierce C, Eisenberg SJ, Burk S, et al. Left Atrial Appendage Ligation Using the AtriClip Device: Single-Center Study of Device Safety and Efficacy. *Innovations (Phila).* 2022;17(3):209–16.
92. Ohba E, Kuroda Y, Mizumoto M, Ishizawa A, Watanabe D, Nakai S, et al. [Left Atrial Appendage Closure with Various Types of Surgical Technique and Its Results]. *Kyobu Geka.* 2024 Jan;77(1):27–33.