



## Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial

### EDITOR

Leandro Ioschpe Zimmerman

### CO-EDITORES

Guilherme Fenelon, Martino Martinelli Filho

### COORDENADORES

Cesar Grupi, Jacob Atié

### PARTICIPANTES

Adalberto Lorga Filho, André D'Ávila, Ângelo de Paola, Ayrton K. Peres, Dalmo Moreira, Eduardo Saad, Eduardo Sosa, Eduardo Sternick, Epotamênides Maria Good God, Francisco Darrieux, José Carlos Pachón, Julio Cesar de Oliveira, Luis Beck da Silva, Luiz Magalhães, Marcelo Montera, Marcio Fagundes, Márcio A. Silva, Maurício Scanavacca, Ricardo Alkmin, Sérgio Rassi, Washington Maciel

### COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES DA SBC

Jadelson Pinheiro de Andrade

Esta diretriz deverá ser citada como: Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol 2009;92(6 supl.1):1-39

#### Correspondência:

Leandro Ioschpe Zimmerman, Avenida Iguazu, 176/402, Petrópolis, Porto Alegre, RS, 90.470-430, lzimmerman@terra.com.br

### Declaração obrigatória de conflito de interesses

Declaração sobre Potencial Conflito de Interesses dos Participantes no Processo de Elaboração das Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial - Nos últimos três anos, o autor/colaborador da Diretriz:

Nome do médico	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionadas à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Adalberto Menezes Lorag Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Andre d'Ávila	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Angelo Amato Vincenzo de Paola	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ayrton Klier Peres	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cesar José Grupi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Dalmo A R. Moreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Back Sternick	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo B. Saad	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Sosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Epotamenides Good God	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Francisco Darrieux	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Guilherme Fenelon	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jacob Atié	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Carlos Pachón Mateos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Empresa de consultoria científica e de treinamento nas áreas de estimulação cardíaca artificial e eletrofisiologia.
Júlio César de Oliveira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Leandro Ioschpe Zimmerman	Abbott e Biotronik	Não	Não	Não	Biotronik, Medtronic, St. Jude	Não	Não
Luis Beck-da-Silva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Pereira de Magalhães	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo W Montera	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Márcio Augusto Silva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcio L.A. Fagundes	Não	Abbott	Não	Não	Não	Não	Não
Martino Martinelli Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mauricio I. Scanavacca	Não	Não	Não	Não	J&J e St. Jude	Não	Não
Ricardo Alkmin Teixeira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sergio Rassi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Washington Andrade Maciel	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não



## História, definição, classificação e aspectos epidemiológicos

### História

A primeira referência à Fibrilação Atrial (FA) vem de citações de um médico imperador chinês, chamado Huang Ti Nei Ching Su Wen que viveu no período de 1696 a 1598 a.C. em sua obra "The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine"<sup>1</sup>. Entretanto, cientificamente a FA começou a ser conhecida no século XV quando recebeu várias denominações, todas elas referindo-se ao ritmo irregular e acelerado observado na arritmia (*delirium cordis, pulsus irregularis perpetuus*, "palpitações revoltosas", etc)<sup>2</sup>. Os conhecimentos sobre FA se iniciaram com o estudo dos pulsos periféricos e, posteriormente, com o auxílio e correlação com a ausculta cardíaca<sup>3,4</sup>. Por muito tempo, a denominação *pulsus irregularis perpetuus* foi utilizada por se considerar patológicas apenas situações sustentadas, desconhecendo o paroxismo das crises de FA.

Com o advento do registro do pulso venoso, Vulpian em 1847 foi o primeiro a dar o nome de *mouvement fibrillaire* ao visualizar o átrio de um cão em FA<sup>5</sup>. Entretanto foi James MacKenzie, em 1894, que mostrou, por meio do registro do pulso venoso, em pacientes com estenose mitral, que quando havia irregularidade do pulso não existia nenhum sinal de atividade atrial. Tal observação permitiu concluir que os átrios não apresentavam contração durante a FA, criando então uma nova terminologia: *auricular paralysis*<sup>6</sup>. Foi no início do século XX que Einthoven, após toda evolução no conhecimento da FA, com a utilização do registro do pulso venoso, começou a tirar suas primeiras conclusões utilizando o registro da atividade elétrica cardíaca: o eletrocardiograma. No ano de 1906, ele publicou o primeiro traçado eletrocardiográfico de FA. Foi descrito um caso de *pulsus inaequalis et irregularis* mostrando que os complexos QRS estavam normais, porém ocorrendo irregularmente e com uma "interferência elétrica" que não permitia a identificação da atividade elétrica atrial<sup>7</sup>. Nessa data, o traçado eletrocardiográfico registrava fielmente a FA, porém não se entendia ainda o que ocorria com a atividade elétrica nos átrios durante o episódio arritmico.

Foi Hering, em 1903, que interpretou a "interferência elétrica", descrita por Einthoven, como atividade elétrica atrial, nomeando-a de ondas f<sup>8</sup>. Um ano mais tarde, Lewis correlacionava todos os achados eletrocardiográficos do ritmo regular e irregular com as alterações hemodinâmicas e contráteis atriais presentes no ritmo sinusal e na FA, respectivamente<sup>9</sup>.

### Definição e aspectos eletrocardiográficos

A FA é uma arritmia supraventricular em que ocorre uma completa desorganização na atividade elétrica atrial, fazendo com que os átrios percam sua capacidade de contração, não gerando sístole atrial. Essa desorganização elétrica é tamanha que inibe o nó sinusal enquanto a FA persistir. Ao eletrocardiograma, a ausência de despolarização atrial organizada reflete-se com a substituição das ondas P, características do ritmo sinusal, por um tremor de alta frequência da linha de base do eletrocardiograma que varia em sua forma e amplitude. Esta alteração é associada a

uma frequência ventricular rápida e irregular que só ocorre na presença de nó atrioventricular íntegro<sup>10</sup> e sem ação de fármacos que comprometam sua capacidade de condução<sup>10,11</sup>. Normalmente, durante o episódio de FA, o nó atrioventricular é bombardeado por uma grande quantidade de estímulos elétricos que tentam passar aos ventrículos. Como uma característica elétrica importante do nó atrioventricular é proteger os ventrículos de frequências atriais muito elevadas, apenas uma determinada quantidade de estímulos elétricos, que normalmente não são capazes de comprometer importante a função ventricular, atingirão os ventrículos. Esse controle da frequência cardíaca ventricular se faz de forma irregular, pois, durante a FA, não há um ciclo que determine a chegada regular de estímulos ao nó atrioventricular. É a irregularidade da passagem dos estímulos, através do nódulo atrioventricular, que imprime ao ECG a irregularidade peculiar do ciclo de RR na FA. A presença do "tremor" da linha de base com ausência de ondas P e ciclo RR regular significa que o paciente apresenta bloqueio atrioventricular total (isolando a FA aos átrios, com os ventrículos sendo comandados pela junção atrioventricular) ou apresenta taquicardia juncional (o foco de comando da taquicardia não permite a passagem dos estímulos provenientes da FA aos átrios).

A FA não raramente pode estar associada a outras arritmias como o flutter atrial e a taquicardia atrial. Essa associação ocorre devido a uma relação de causa e efeito entre si ou porque os átrios são doentes e facilitam a ocorrência de tais arritmias, sem interdependência entre elas. Por exemplo, um paciente com FA que faz uso de fármacos antiarrítmicos para prevenir recorrências pode, pela ação do fármaco ter a FA organizada em flutter atrial típico. Em outras circunstâncias, arritmias como o flutter atrial ou taquicardia atrial, podem se degenerar em FA.

O flutter atrial típico se caracteriza por serrilhado constante da linha de base tipo "dente de serrate", sem intervalo isoelétrico. Na presença de nó atrioventricular íntegro e livre da ação de fármacos, normalmente apresentará condução atrioventricular 2:1, onde os átrios apresentam frequência de 240 a 320 bpm e os ventrículos metade disso (120 a 160 bpm). Ao ECG, o flutter atrial típico normalmente se manifesta com ondas f negativas nas derivações DII, DIII e aVF, e positiva em V1 e, mais raramente, quando assume sentido inverso, ondas f positivas em DII, DIII e aVF e negativa em V1. Nas taquicardias atriais, normalmente observa-se a presença de linhas isoelétricas entre uma ativação atrial e outra, estando sua morfologia vinculada ao sítio de origem da taquicardia.

### Classificação

Várias classificações e nomenclaturas já foram propostas para a FA<sup>12-15</sup>. Hoje, com o conhecimento dos fatores causadores e mantenedores da FA e das diversas doenças que podem ou não estar presentes, sabe-se que, por trás de um simples e fácil diagnóstico eletrocardiográfico de FA, existem peculiaridades que interferem diretamente na conduta a ser tomada. Isto faz com que ela seja praticamente individualizada a cada paciente. Entretanto, três tópicos nunca podem deixar de ser lembrados frente a um paciente com FA: prevenção de tromboembolismo, controle da frequência cardíaca e prevenção de recorrências. Desta forma, ao se estabelecer

uma classificação para FA, ela deve apresentar relevância clínica importante e ser de fácil entendimento e utilização na prática clínica.

A atual classificação proposta para a FA é: inicial, paroxística, persistente e permanente<sup>16</sup> (Figura 1). A inicial ou novo diagnóstico refere-se à primeira vez em que é feito o diagnóstico ou ao diagnóstico de novos episódios. A paroxística é aquela que termina espontaneamente, sem ação de fármacos ou necessidade de cardioversão (CV) elétrica. Geralmente são episódios que duram menos de 7 dias, freqüentemente menos que 24 horas, podendo ou não apresentar recorrências. A persistente é aquela que se instala e não se interrompe, a menos que seja realizada cardioversão elétrica ou com fármacos. Normalmente são episódios que duram mais de 7 dias e também podem ou não recorrer. Incluída nesta categoria é a FA com duração superior a 1 ano, chamada de FA persistente de longa duração<sup>17</sup>. Já a permanente é aquela FA onde as tentativas de reversão falharam ou na qual se fez a opção por não tentar a reversão da arritmia. Entretanto, apesar das três formas de FA serem distintas entre si, é possível que um paciente migre de uma forma para outra. Cumpre ressaltar, todavia, que o termo FA permanente tem sido considerado inadequado no contexto de pacientes submetidos à ablação por cateter ou cirúrgica da FA, pois essa denominação geralmente se refere a pacientes nos quais se decidiu por não buscar a restauração do ritmo sinusal por quaisquer meios<sup>17</sup>.

Outras denominações clinicamente úteis são: FA recorrente, quando o paciente apresentou dois ou mais episódios (como já visto acima, essa também pode ser classificada em paroxística ou persistente); não valvar ou não reumática, quando o paciente não apresenta valvopatia mitral de origem reumática, prótese valvar ou passado de valvoplastia mitral; e FA solitária ou isolada, quando o paciente tem menos de 60 anos e não apresenta cardiopatia estrutural, doença pulmonar ou hipertensão arterial sistêmica<sup>18,19</sup>. Outra classificação de grande importância prática e clínica para a prevenção de tromboembolismo relacionado à CV química ou elétrica da FA, é a classificação em relação ao início da FA

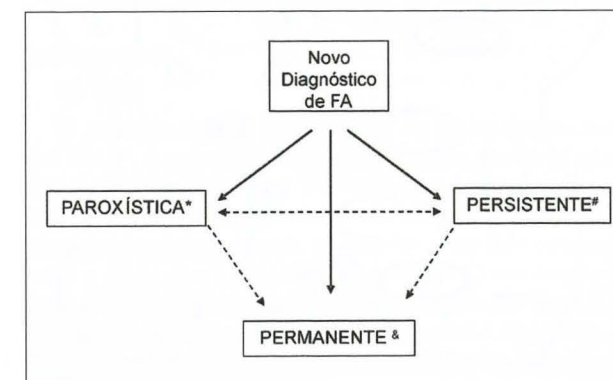


Fig. 1 - Classificação da Fibrilação Atrial. (Adaptado das diretrizes AHA/ACC/ESC)<sup>16</sup>. \* Episódios de FA com término espontâneo que normalmente duram menos que 7 dias e freqüentemente menos de 24 horas. # Normalmente episódios que duram mais de 7 dias e necessitam de ser revertidos química ou eletricamente. & Episódios onde a cardioversão falhou ou optou-se por não reverter.

(> ou < 48 horas). Devemos considerar FA com menos de 48 horas de duração aquela cujo início pôde ser estabelecido por registro eletrocardiográfico ou história clínica que não deixa dúvidas. Esta classificação é de fundamental importância, pois até 48 horas do início de um episódio de FA, o risco de tromboembolismo relacionado à reversão, seja ela química, elétrica ou espontânea, é significativamente menor do que após 48 horas de seu início (Figura 2)<sup>19</sup>. Quando não se pode definir precisamente o início do episódio de FA, ela será considerada como de início indeterminado e abordada, por segurança, como FA de duração maior que 48 horas.

### Aspectos epidemiológicos e co-morbidades

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais freqüente. Sua prevalência aumenta com a idade e freqüentemente está associada a doenças estruturais cardíacas, trazendo prejuízos hemodinâmicos e complicações tromboembólicas com grandes implicações econômicas e na morbi-mortalidade da população<sup>20-31</sup>. Estima-se que a FA seja responsável por 33% de todas as internações por arritmias. O envelhecimento populacional e o avanço da medicina permitiram o aumento da prevalência de cardiopatias crônicas na população, aumentando expressivamente o número de internações hospitalares por FA nos últimos 20 anos<sup>20-29</sup>. Estima-se que nos EUA existam 2,2 milhões de pacientes com FA e na Europa essa arritmia atinja 4,5 milhões de pessoas<sup>32</sup>, tornando-se de grande importância no custo de saúde pública. Estima-se que no Brasil existam em torno de 1,5 milhões de pacientes com FA e que essa população se correlacione com a pirâmide etária.

A prevalência de FA na população geral é estimada entre 0,4% e 1%, aumentando substancialmente com a idade<sup>33,34</sup>. Na figura 3, observa-se que a prevalência de FA em pacientes com menos de 60 anos é inferior a 0,1%, ao passo que nos acima dos 80 anos sua prevalência é de 8%<sup>35-37</sup>. A média de idade dos pacientes com FA é de 75 anos sendo que 70% da população com FA está na faixa etária dos 65 aos 85 anos. A prevalência de FA ajustada para a idade é maior em homens do que em mulheres, entretanto, acima dos 75 anos, 60% dos pacientes com FA são mulheres. A incidência anual de FA também aumenta consideravelmente conforme o aumento da idade. Estima-se que, em pacientes com menos de 40 anos, esse aumento seja inferior a 0,1%, enquanto que acima dos

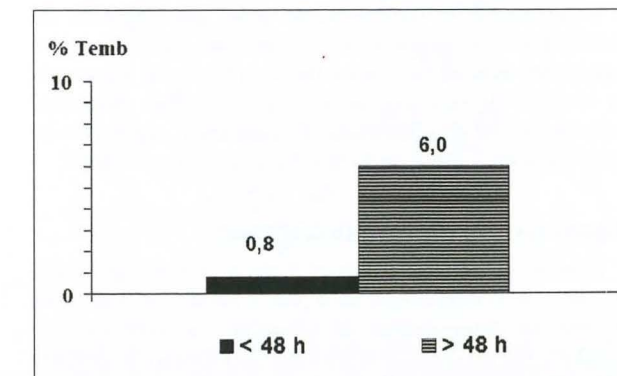


Fig. 2 - Incidência de tromboembolismo após cardioversão de FA com duração de menos de 48 horas de duração. Temb - tromboembolismo.



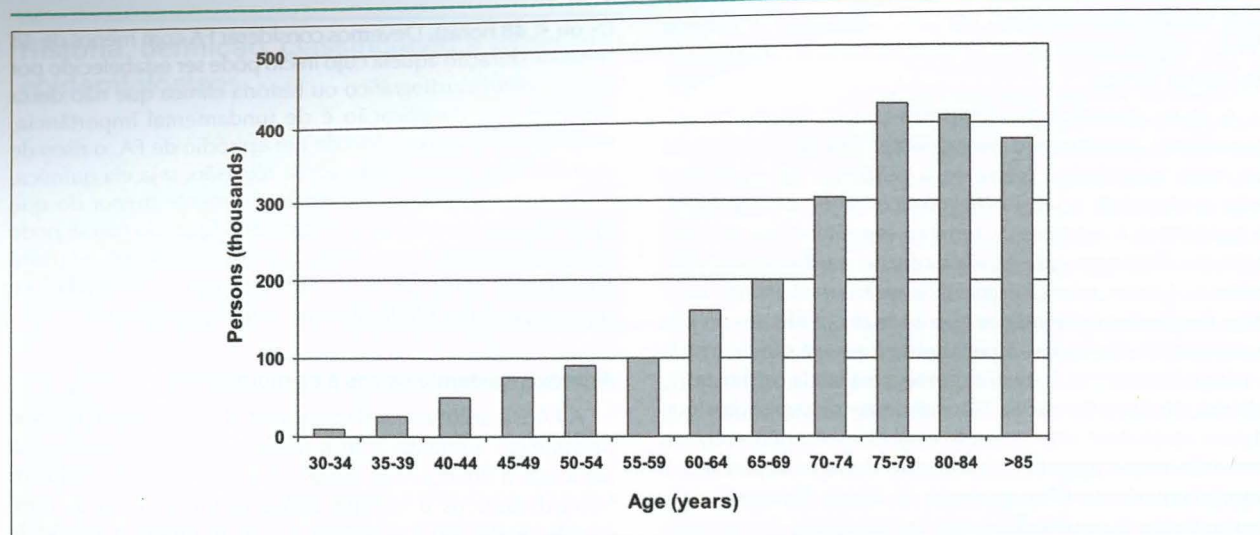


Fig. 3 - Prevalência de FA de acordo com a faixa etária.

80 anos, a incidência anual seja de 1,5% e 2% para homens e mulheres, respectivamente<sup>38-40</sup>.

Existem diferentes fatores de risco para a ocorrência de FA. No Estudo de Framingham, o desenvolvimento de FA ocorreu com o aumento da idade e com a ocorrência de diabetes, hipertensão e valvulopatias. A FA está associada a aumento do risco de acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca, e mortalidade total<sup>31-36</sup>. A taxa de mortalidade é o dobro em relação aos pacientes com ritmo sinusal, e está relacionada com a severidade da cardiopatia. Em estudos clínicos envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca, a FA é importante fator de risco independente de mortalidade e morbidade. Por outro lado, a insuficiência cardíaca pode levar ao aparecimento de FA, agravando-a, e piorando o prognóstico do paciente<sup>41</sup>. No estudo de Framingham, durante seguimento de 38 anos, 20,6% dos pacientes que desenvolveram FA foram incluídos no estudo com o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC), enquanto que entre aqueles que não desenvolveram FA apenas 3,2% tinham IC no momento da inclusão<sup>41</sup>. Para pacientes indicados para tratamento de IC, a incidência de FA foi de 5% a 10% em 2 a 3 anos<sup>42-47</sup>.

Como se pode observar, a FA está diretamente relacionada ao envelhecimento da população e ao aparecimento de cardiopatias que também se tornam mais frequentes em populações mais idosas. Dessa forma, a FA tende a ser cada dia mais incidente e prevalente nas populações modernas tornando-se um grande desafio à cardiologia, esperando-se uma "epidemia" dessa arritmia para as próximas décadas.

### Mecanismos eletrofisiológicos

Existem evidências sólidas<sup>48-50</sup> de que a FA se baseia em reentradas intra-atriais múltiplas e contínuas (Figura 4). O principal determinante da formação da reentrada é o comprimento de onda, que equivale ao produto do período refratário e da velocidade de condução<sup>51</sup>. Para uma mesma massa de tecido, quanto menor o comprimento de onda,

seja resultante de períodos refratários curtos, velocidades de condução lentas, ou ambos, maior a propensão ao desenvolvimento de circuitos reentrantes. Logo, o início e perpetuação da FA são decorrentes do encurtamento do comprimento de onda a valores críticos que, por sua vez, é produzido por interações complexas entre substrato, gatilhos e moduladores.

### Substratos da FA

#### Predisposição à FA

Um dos melhores preditores para o desenvolvimento da FA é o tamanho dos átrios. Isso porque, para um mesmo comprimento de onda, quanto maior for a quantidade de tecido

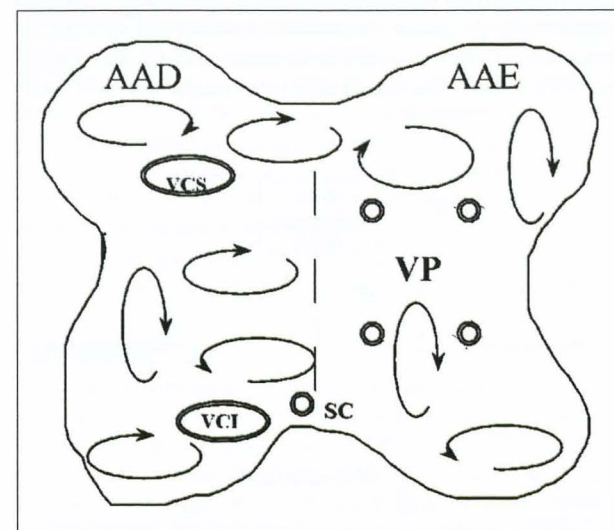


Fig. 4 - Desenho esquemático dos átrios ilustrando o mecanismo da fibrilação atrial baseado em múltiplas reentradas intra-atriais. As setas representam ondas de ativação. O pontilhado representa o septo interatrial. AAD - apêndice atrial direito; AAE - apêndice atrial esquerdo; SC - seio coronariano; VCI - veia cava inferior; VCS - veia cava superior; VP - veias pulmonares.

disponível, mais facilmente a reentrada se formará. Ademais, o aumento das dimensões atriais promove fibrose intersticial e desconexão elétrica entre os miócitos atriais, reduzindo a velocidade de condução e favorecendo o encurtamento do comprimento de onda. Essa remodelação estrutural (dilatação e fibrose) contribui sobremaneira para a elevada incidência de FA na IC<sup>52</sup>. A angiotensina-II parece participar ativamente desse processo, pois possui ações pró-inflamatórias significativas levando à ativação de fatores mitogênicos, apoptose, necrose e fibrose. Corroborando essa observação, o bloqueio do receptor de angiotensina-II está associado à redução de diversos marcadores de inflamação, tais como proteína C reativa e fator de necrose tumoral alfa. A ativação do fator de transformação do crescimento (TGF- $\beta$ 1) parece também contribuir para a fibrose atrial e persistência da FA<sup>49,50</sup>. Além dessas alterações estruturais, a IC promove exacerbação da bomba sódio/cálcio, favorecendo o surgimento de focos ectópicos (gatilhos) secundários a pós-potenciais tardios<sup>49,50</sup>.

### A remodelação atrial

Os episódios de FA paroxística em geral evoluem em frequência e duração até se tornarem permanentes. A FA desencadeia alterações atriais (remodelação) que facilitam a sua perpetuação. Estudos experimentais<sup>49,50,53</sup> mostraram que a indução repetida de FA por meio de estimulação elétrica atrial rápida (400 bpm), fazia com que os episódios induzidos de FA paroxística se tornassem progressivamente mais duradouros até que ficassem persistentes. Esse processo, denominado remodelação elétrica atrial, se caracteriza pela redução dos períodos refratários atriais com conseqüente encurtamento do comprimento de onda. Esse fenômeno é atribuído à inativação de correntes de cálcio. Entretanto, dados experimentais sugerem que, para haver perpetuação da FA, além de alterações elétricas, são necessárias modificações estruturais, tais como redução heterogênea da densidade de conexina 40 e alterações ultra-estruturais (padrão fetal) que podem resultar em morte celular e, por fim, fibrose<sup>49,50</sup>. Além disso, a sobrecarga intracelular de cálcio promovida pela FA reduz a contratilidade atrial, favorecendo a ocorrência de fenômenos tromboembólicos.

### Gatilhos da FA

#### FA focal

O primeiro modelo experimental de FA foi desenvolvido em 1947<sup>54</sup>. A colocação de aconitina em um sítio atrial criava um foco automático que disparava a uma frequência tão rápida que o restante dos átrios não conseguia manter uma ativação sincrônica, ou seja, criavam-se áreas com condução lenta e áreas com bloqueio da condução. Como resultado, havia o desenvolvimento da chamada condução fibrilatória que gerava padrão eletrocardiográfico de FA (Figura 5). O isolamento do foco de aconitina interrompia a FA restaurando o ritmo sinusal. Em 1959, o advento da hipótese da FA baseada em múltiplas reentradas intra-atriais<sup>48</sup> fez com que o conceito de FA focal fosse pouco explorado. Entretanto, observações de Haissaguerre e colaboradores levaram à redescoberta do conceito de FA focal<sup>50,55</sup>. Esses estudos demonstraram convincentemente que focos ectópicos eram

cruciais para o início, e possivelmente para a manutenção da FA em alguns grupos de pacientes. Esses focos se localizam predominantemente nas veias pulmonares, mas também podem ser encontrados na parede posterior do átrio esquerdo (AE), no átrio direito (ao longo da crista terminalis), no seio coronário, nas veias cavas e no ligamento de Marshall. O mecanismo intrínseco desses focos não é conhecido, mas pode estar relacionado à reentrada anatômica (anisotropia), funcional (rotores) ou atividade deflagrada<sup>49</sup>. Atualmente, admite-se que esses dois principais mecanismos para a gênese da FA (múltiplas reentradas e focal) podem coexistir.

### Moduladores da FA

#### Sistema nervoso autônomo

Há muito se reconhece experimentalmente que a estimulação do vago facilita o desencadeamento e manutenção da FA. A ativação colinérgica consistentemente reduz os períodos refratários atriais, dessa forma encurtando significativamente o comprimento de onda<sup>49,50,54</sup>. A denervação vagal tem sido apontada como um dos fatores responsáveis pelo sucesso da ablação percutânea da FA<sup>56</sup>.

A atuação do sistema nervoso simpático na gênese da FA não é bem conhecida podendo ocorrer em nível do substrato e por meio da estimulação de gatilhos (focos ectópicos)<sup>11</sup>. A ativação do sistema nervoso simpático parece contribuir para o desenvolvimento de FA no hipertireoidismo e no pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>57-60</sup>.

Dados recentes, obtidos através de mapeamento espectral, sugerem que nas paredes atriais existe um miocárdio de baixa capacidade de oscilação elétrica e outro de alta frequência de oscilação (miocárdio fibrilar - ninhos de FA), que reage com alta frequência e de forma desorganizada (substrato da FA). A somatória destas atividades poderia contribuir para a produção do ECG da fibrilação atrial<sup>61,62</sup>.

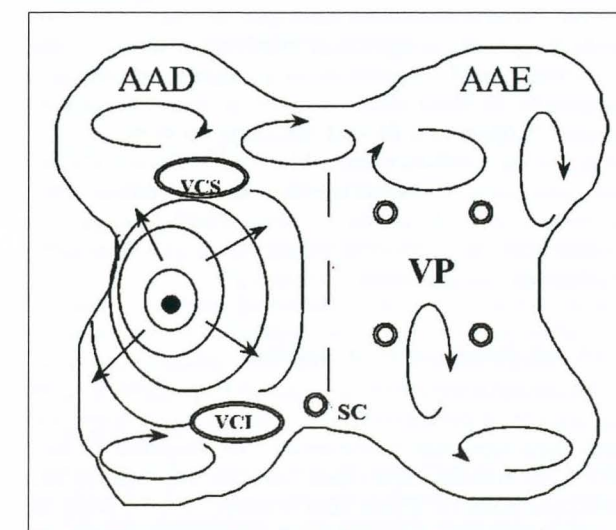


Fig. 5 - Desenho esquemático ilustrando o conceito de FA focal. Ondas de ativação radiais (setas retas) se propagam a partir de foco automático no átrio direito (ponto cheio). O pontilhado representa o septo interatrial. AAD - apêndice atrial direito; AAE - apêndice atrial esquerdo; SC - seio coronariano; VCI - veia cava inferior; VCS - veia cava superior; VP - veias pulmonares.



### Inflamação

Processos inflamatórios cardíacos, tais como pericardite, miocardite e pós-operatório de cirurgia cardíaca podem cursar com episódios de FA. Achados de biópsia e marcadores inflamatórios (proteína-C reativa) de pacientes com FA paroxística solitária também sugerem que a inflamação pode contribuir para o início ou manutenção da FA<sup>63</sup>. Buscando atuar nesse mecanismo, o tratamento adjuvante da FA com estatinas tem sido investigado<sup>64</sup>.

### Fatores genéticos

A FA familiar é causada por mutações genéticas<sup>65</sup>. Algumas, recentemente identificadas, afetam o gene que codifica canais lentos de potássio. Conseqüentemente a essa canalopatia (ganho de função), ocorre encurtamento do potencial de ação atrial e do comprimento de onda, favorecendo assim a formação de reentrada. Contudo, a contribuição dos genes para o desenvolvimento da FA não se restringe às formas familiares (monogênicas) da doença. A remodelação estrutural causada por polimorfismos genéticos no sistema renina angiotensina aldosterona e na interleucina podem predispor alguns indivíduos à FA<sup>12</sup>.

## Investigação do paciente com fibrilação atrial

### Causas e condições associadas

#### Causas reversíveis de FA

FA pode ser provocada durante situações transitórias, incluindo a ingestão de álcool ("holiday heart syndrome"), cirurgias, choque elétrico, infarto do miocárdio, pericardite, miocardite, embolia pulmonar, outras doenças pulmonares, hipertireoidismo e outras doenças metabólicas. Em tais situações, o tratamento eficaz das causas de base pode ser a única medida necessária para que se restaure o ritmo cardíaco normal<sup>6</sup>. Na vigência de infarto agudo do miocárdio, a ocorrência de FA se reveste de um prognóstico pior quando comparado ao ritmo sinusal ou à FA já instalada antes do infarto<sup>66,67</sup>. Quando a FA está associada ao flutter atrial, à síndrome de Wolff-Parkinson-White ou à taquicardia por reentrada nodal, o tratamento da arritmia primária reduz ou elimina a incidência de FA recorrente<sup>68</sup>. A FA é uma complicação de ocorrência freqüente no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca e torácica<sup>69</sup>.

#### FA sem doença cardíaca associada

Aproximadamente 40% dos casos de FA paroxística e 25% dos casos de FA persistente ocorrem em pacientes jovens sem cardiopatia estrutural demonstrável ("FA idiopática ou lone AF")<sup>70</sup>. No entanto, uma causa cardíaca inicialmente não detectável pode vir à tona com o tempo<sup>71</sup>. A FA pode ser uma arritmia isolada ou de ocorrência familiar. A despeito da ocorrência de FA no idoso sem cardiopatia estrutural aparente, as alterações funcionais e estruturais que ocorrem com o envelhecimento, como a perda de complacência muscular e conseqüente enrijecimento, podem ser suficientes para

permitir a ocorrência de FA<sup>13</sup>, assim como a presença de uma cardiopatia em idosos pode ser um evento coincidente e não relacionado com a FA.

#### Situações associadas à FA

A obesidade é um importante fator de risco associado ao desenvolvimento de FA<sup>72</sup>. Após o ajuste de fatores de risco clínicos, o risco aumentado para FA parece se correlacionar à dilatação do AE. Estudos demonstraram haver correlação direta entre o tamanho do AE e o índice de massa corporal<sup>73,74</sup>. Esses achados sugerem uma ligação fisiopatológica entre a obesidade, FA e AVE, além da intrigante possibilidade de que a perda de peso poderia reduzir o risco associado com FA.

#### FA associada à doença cardíaca

Condições específicas associadas com FA incluem doença valvular cardíaca (mais comumente afecções da valva mitral), IC, doença arterial coronariana e hipertensão arterial sistêmica, particularmente quando associada à hipertrofia ventricular esquerda. Além disso, a FA pode estar associada à cardiomiopatia hipertrófica, miocardiopatia dilatada, miocardiopatia por depósito de glicogênio (p.e. mutação do PRKAG2)<sup>75</sup>, cardiopatias congênitas, especialmente nos adultos com defeito do septo interatrial. Etiologias potenciais incluem ainda cardiomiopatias restritivas (p.e. amiloidose, endomiocardiofibrose e hemocromatose), tumores cardíacos e pericardite constrictiva. Outras doenças cardíacas, tais como prolapso da válvula mitral com ou sem regurgitação associada, calcificação do anel mitral, cor pulmonale e dilatação idiopática do átrio direito, têm sido associadas à maior incidência de FA, assim como a síndrome de apnéia do sono<sup>16</sup>.

#### FA familiar

FA familiar, definida como FA idiopática de ocorrência familiar, é mais comum do que se pressupunha no passado. Deve, no entanto, ser distinguida da FA secundária a outras doenças cardíacas geneticamente determinadas, como a cardiomiopatia familiar, seja dilatada ou hipertrófica. A chance de se desenvolver FA é maior entre pacientes cujos pais têm história de FA, sugerindo uma susceptibilidade familiar<sup>74</sup>. Em algumas famílias essa herança parece estar relacionada a mutações genéticas em sítios cromossômicos específicos. Em outras famílias, a transmissão do risco de FA pode não estar diretamente relacionada a alterações elétricas primárias, mas associada à hipertensão arterial sistêmica, diabetes ou IC de caráter familiar<sup>76,77</sup>.

#### Influências autonômicas na FA

Parece que o desequilíbrio entre as influências simpáticas e parassimpáticas é um importante preditor de FA. Predominância da influência vagal tem sido observada minutos antes do início de episódios dessa arritmia em alguns pacientes com FA idiopática, enquanto em outros, ocorre predomínio da atividade simpática<sup>57-60</sup>. A despeito da presença de formas vagais ou simpáticas bem definidas, esses casos provavelmente representam os extremos dessas influências autonômicas<sup>57</sup>. Em geral, a FA vago-mediada ocorre durante o sono ou após

exercício físico intenso, enquanto que a FA adrenérgica ocorre durante a vigília<sup>58</sup>.

### Manifestações clínicas

A FA pode causar sensação de palpitações, apresentar-se com conseqüências hemodinâmicas diversas, provocar fenômenos tromboembólicos variados ou cursar com períodos assintomáticos de duração desconhecida. Gravações por monitorização ambulatorial ou por dispositivo implantável revelam que algumas pessoas podem apresentar tanto episódios sintomáticos quanto assintomáticos de FA<sup>59,60,78,79</sup>. Com o tempo, as palpitações podem desaparecer, tipicamente naqueles pacientes nos quais a FA se tornou permanente. Isso ocorre com mais freqüência no paciente idoso. Pacientes com FA paroxística costumam ser mais sintomáticos, principalmente nos eventos mais prolongados. Quando presentes, os sintomas de FA variam com a irregularidade do ritmo e a freqüência ventricular, o estado funcional do miocárdio, a duração do episódio de FA, além de fatores individuais<sup>79,80</sup>.

A primeira apresentação de um episódio de FA pode ser uma complicação embólica ou exacerbação de IC, mas a maioria se queixa de palpitações, dor torácica, dispnéia, fadiga, tontura ou síncope. Alguns indivíduos referem poliúria no início dos episódios ou por ocasião do término, provavelmente em decorrência da liberação do peptídeo natriurético atrial. Episódios de FA prolongados, com freqüência ventricular elevada, podem provocar dilatação ventricular mediada por taquicardia (taquicardiomiopatia), especialmente naqueles pacientes que não percebem a arritmia. Síncope é de ocorrência incomum e geralmente ocorre secundariamente à bradicardia pós-reversão da arritmia, após a cardioversão, particularmente em pacientes com doença do nó sinusal, ou ainda em decorrência de freqüência ventricular elevada em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, estenose valvular aórtica ou uma via acessória atrioventricular (Wolff-Parkinson-White). Em pacientes com estenose mitral grave, a FA pode se manifestar como edema agudo de pulmão.

### Qualidade de vida

Os dados disponíveis sugerem que a qualidade de vida (QV) está consideravelmente comprometida em pacientes com FA, quando comparados com indivíduos de mesma faixa etária sem FA. A manutenção do ritmo sinusal se associa com melhora da QV e da capacidade física<sup>81,82</sup>.

### Investigação clínica

#### Avaliação básica do paciente com FA

##### História clínica e exame físico

A avaliação inicial de um paciente com FA comprovada, envolve a caracterização do padrão de ocorrência da arritmia como paroxística ou persistente, a avaliação da tolerabilidade dos episódios, determinação da sua causa, além da pesquisa de fatores cardíacos e/ou extra-cardíacos relacionados (Tabela 1).

O exame físico pode sugerir a presença de FA pelo pulso irregular, irregularidade também observável no pulso venoso jugular, variação na intensidade da primeira bulha cardíaca,

Tabela 1 - Etiologias e Fatores predisponentes para FA

Anormalidades eletrofisiológicas
Automatismo aumentado (FA focal)
Alteração na condução (reentrada)
Aumento da pressão atrial
Doença valvular mitral ou tricúspide
Doença miocárdica (primária ou secundária, levando a disfunção sistólica ou diastólica)
Alteração valvular semilunar (causando hipertrofia ventricular)
Hipertensão arterial sistêmica ou pulmonar (embolia pulmonar)
Tumores intracardíacos ou trombo
Isquemia atrial
Doença arterial coronariana
Doença atrial infiltrativa ou inflamatória
Pericardite
Amiloidose
Miocardite
Alterações atriais fibróticas associadas ao envelhecimento
Drogas
Álcool
Cafeína
Doenças endócrinas
Hipertireoidismo
Feocromocitoma
Alterações no tônus autonômico
Atividade parassimpática aumentada
Hiperatividade simpática
Doença primária ou metastática na parede atrial
Pós-operatório
Cardíaco, pulmonar ou esofágico
Doença cardíaca congênita
Neurogênica
Hemorragia subaracnóidea
Não hemorrágica, acidente vascular encefálico maior
Idiopática (Solitária)

desaparecimento da quarta bulha previamente audível durante ritmo sinusal. Os achados são semelhantes em pacientes com flutter atrial, exceto pelo ritmo, que pode ser regular.

#### Investigação diagnóstica

O diagnóstico da FA requer confirmação pelo registro de ECG. Em pacientes com marca-passo ou desfibriladores, as funções diagnósticas e de memória permitem detecção automática e eficaz da FA. Uma radiografia simples de tórax é importante para a detecção de doença pulmonar além de avaliar a vascularização dos pulmões. É importante avaliar ao menos uma vez a função tireoidiana, renal e hepática,



eletrólitos e o hemograma<sup>83</sup>. Todos os pacientes com FA devem ter um ecocardiograma bidimensional com Doppler para avaliar as dimensões das câmaras esquerdas e espessura ventricular esquerda, além de excluir doença pericárdica, valvular ou cardiomiopatia hipertrófica subclínica. Os trombos atriais esquerdos são detectados pelo ecocardiograma transesofágico (ETE)<sup>84-86</sup>.

### Prevenção de fenômenos tromboembólicos

A relação entre FA e AVE é bastante conhecida, mesmo em pacientes sem doença cardíaca aparente. Tanto a incidência quanto a prevalência da FA aumentam com a idade, estimando-se que 1 em cada 13 pessoas com idade acima de 70 anos tenham FA<sup>86</sup>. Sendo essa arritmia o principal fator de risco para AVE isquêmico, espera-se que a ocorrência de tromboembolismo para o sistema nervoso central (SNC) continue a aumentar à medida que a expectativa de vida do ser humano cresce com o progresso da ciência.

A análise retrospectiva de uma série de casos, por exemplo, demonstrou que o risco cumulativo em 15 anos de ocorrer AVE em pacientes acima de 60 anos com FA e sem história clínica ou sinais ecocardiográficos de cardiopatia estrutural foi de 1,3% ao ano<sup>15</sup>. Nesse contexto, a terapia anti-trombótica se estabeleceu como parte importante do tratamento de pacientes com FA crônica. Pacientes de alto risco para fenômenos tromboembólicos, freqüentemente, também são os que têm maiores chances de apresentar eventos hemorrágicos como efeito adverso da terapia anti-trombótica. Embora o risco de sangramento seja significativamente menor que a proteção conferida pelo tratamento, os pacientes que mais se beneficiam desse tratamento acabam ficando menos protegidos quando o risco de hemorragia é superestimado.

Antes da década de 1990, as evidências relacionadas à terapia anti-trombótica para pacientes com FA estavam restritas aos casos de valvulopatia reumática, próteses valvares ou para aqueles indivíduos que já haviam sofrido AVE isquêmico. Desde então, 24 estudos randomizados envolvendo mais de 20.000 pacientes com FA não-valvar e

seguimento médio de 1,6 anos foram publicados<sup>87</sup>. Nesses estudos, o tratamento anticoagulante (com 18 antagonistas da vitamina K, especialmente a varfarina) em pacientes com FA, independentemente da apresentação clínica, reduziu a incidência de AVE em cerca de 65 a 80%, com risco anual de AVE de 1,4% contra 4,5% com placebo<sup>88,89</sup>. A redução do risco foi cerca de 84% em mulheres e 60% em homens, reduzindo ainda em 33% a mortalidade total ( $p=0,01$ ) e em 48% os eventos combinados: AVE, embolia sistêmica e óbitos ( $p<0,001$ ). Em meta-análise dos 13 principais estudos que abordaram esse tema, a utilização de varfarina reduziu significativamente a ocorrência tanto de AVE quanto de embolização sistêmica<sup>90</sup>. O ácido acetilsalicílico (AAS) também foi testado, tendo prevenido aquela complicação em cerca de 22%<sup>91</sup>. Meta-análise com o objetivo de avaliar a anticoagulação oral para prevenção de tromboembolismo relacionado à FA demonstrou que a anticoagulação oral dose ajustada é altamente eficaz para prevenção de AVE<sup>88,92-96</sup>. Os principais preditores de complicações hemorrágicas graves foram idade avançada e intensidade da anticoagulação<sup>97-100</sup>.

Para os pacientes com idade mais avançada, parece que as taxas de hemorragia não são tão baixas. O estudo SPAF II<sup>101</sup>, avaliou especificamente a população com mais de 75 anos, comparando AAS e varfarina. A incidência de eventos hemorrágicos maiores foi de 4,2% com varfarina (RNI médio 2,6) contra 1,6% com AAS ( $p=0,02$ ). Valores de RNI  $< 2,0$  estiveram relacionados à menor taxa de eventos hemorrágicos, no entanto, essa faixa de anticoagulação é ineficaz na prevenção de eventos embólicos. Corroborando esses achados, Hylek e colaboradores observaram maior ocorrência de infarto cerebral em pacientes com RNI abaixo de 2,0<sup>102</sup>.

Dessa forma, o objetivo da anticoagulação é atingir a intensidade capaz de minimizar efetivamente os riscos de tromboembolismo sem impacto significativo nas taxas de hemorragia. Essa intensidade foi alcançada com o nível de RNI entre 2,0 e 3,0 (Figura 6)<sup>102,103</sup>. Esquemas terapêuticos isolados ou combinados com baixas doses de varfarina não demonstraram eficácia<sup>104</sup>. Pacientes com prótese valvar metálica devem manter RNI superior a 2,5<sup>16</sup>.

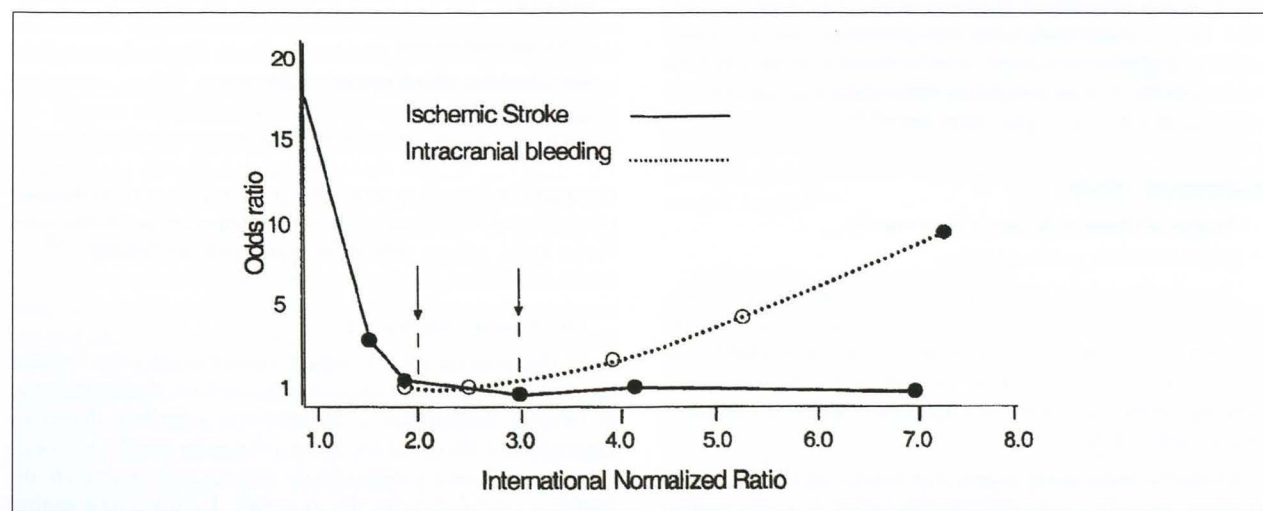


Fig. 6 - Curva de risco de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI) ou hemorrágico (AVEH) à medida que o RNI fique abaixo de 2,0 ou acima de 3,0 respectivamente.

A proteção contra AVE alcançada com o AAS, em pacientes com FA, é sensivelmente menor que com a anticoagulação<sup>105</sup>. Quanto maior o risco de AVE, menor a segurança conferida pelo AAS<sup>106</sup>. Pacientes com história prévia de episódio isquêmico transitório (EIT) ou AVE tiveram taxas significativamente superiores de novos eventos (10 a 12%) sendo substancialmente benéfico o uso de anticoagulação oral neste grupo<sup>107</sup>. Cabe também ressaltar, que as evidências sustentando a utilização do AAS como alternativa à anticoagulação foram observadas em doses mínimas de 300mg. As sociedades americanas e européia de cardiologia (American College of Cardiology, American Heart Association e European Society of Cardiology), em recente publicação de suas diretrizes, recomendam a utilização de AAS 81 mg para os grupos sem fatores de risco ou com apenas um fator de risco moderado, a despeito de não haver evidência específica que ampare esta posologia (Tabela 2)<sup>87</sup>.

A associação de antiagregantes plaquetários com anticoagulantes não tem demonstrado incremento no grau de proteção em comparação ao uso isolado de anticoagulantes, nem tampouco redução na taxa de ocorrência de fenômenos hemorrágicos. Tal associação, particularmente na população idosa pode, outrossim, aumentar o risco de hemorragia intracraniana<sup>108</sup>. Sendo assim, mesmo em pacientes com FA e doença arterial coronariana estável, o uso isolado de anticoagulante parece ser suficiente para exercer tanto proteção cerebral quanto miocárdica. A associação de AAS pode ser útil até que o RNI alvo seja alcançado, mas, após esse período, não oferece proteção adicional e aumenta os riscos de hemorragia. Exceções a essa regra podem ser consideradas nos pacientes com prótese valvar mecânica do tipo "gaiola" ou que apresentaram tromboembolismo a despeito de anticoagulação adequada<sup>109</sup>.

Pacientes submetidos à angioplastia coronariana se beneficiam do uso do agente antiplaquetário clopidogrel. Faltam dados na literatura quanto ao melhor manejo desses pacientes para definir quando é indicada a anticoagulação devido à FA. Nesses casos, a associação de clopidogrel e

varfarina parece ser a melhor opção, pelo menos durante o intervalo de tempo atualmente preconizado (cerca de 9 a 12 meses)<sup>16</sup>.

A utilização da heparina como droga de manutenção de anticoagulação de pacientes com FA é restrita à apresentação de baixo peso molecular durante os períodos em que o ajuste ideal da anticoagulação oral ainda não foi alcançado ou quando o seu uso deve ser interrompido temporariamente em razão de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com risco de hemorragia. A meia-vida prolongada, biodisponibilidade e clearance previsíveis e a proteção calculada a partir do peso do paciente das heparinas de baixo peso molecular são diferenciais que limitam muito o uso da heparina não-fractionada com essa finalidade. Tem sido postulado que, exceto aos pacientes portadores de próteses valvares mecânicas, a suspensão temporária da anticoagulação oral por até 7 dias não necessita de suplementação de heparina. Períodos prolongados, especialmente para os pacientes de alto risco, devem ser protegidos com heparina de baixo peso<sup>16</sup>.

A utilização de dispositivos mecânicos percutâneos com a finalidade de promover a obliteração do apêndice atrial esquerdo, ou mesmo a sua exclusão cirúrgica, são opções potencialmente eficazes. Estudos em andamento como o LAAOS e o PROTECT AF são aguardados para conclusões mais definitivas quanto à aplicabilidade clínica desses procedimentos<sup>110</sup>. Agentes antiplaquetários como ticlopidina e clopidogrel não demonstraram eficácia que permita recomendar a substituição sistemática da varfarina por essas drogas<sup>111</sup>. O ximelagratán, embora comparável à varfarina, em termos de eventos adversos e sangramentos maiores, correlacionou-se a risco significativamente elevado de hepatotoxicidade potencialmente fatal, tornando o seu uso atual proscrito<sup>112</sup>.

É importante destacar que a manutenção da anticoagulação na FA crônica, sobretudo em pacientes com fatores de risco associados, deve ser feita por tempo indefinido, inclusive quando a estratégia de controle do ritmo parece ter sido efetivamente alcançada. Cinco estudos randomizados compararam o controle do ritmo contra o controle da freqüência em pacientes com FA. Nesses estudos, o risco de tromboembolismo variou de 2,9% a 7,9% nos grupos de controle do ritmo e de 0,0% a 5,5% nos grupos de controle da freqüência<sup>113</sup>. Embolização sistêmica e AVE ocorreram mais freqüentemente na estratégia de controle do ritmo, sendo que muitos desses pacientes, em ritmo sinusal, já se encontravam sem anticoagulação. Em razão disto, deve-se ter atenção especial aos pacientes com FA paroxística que permanecem assintomáticos e que ficam desprotegidos da anticoagulação quando a impressão clínica equivocada de controle do ritmo leva à suspensão da anticoagulação.

Dentre os estudos incluídos nessa meta-análise, o estudo AFFIRM<sup>114</sup>, que comparou as 2 estratégias terapêuticas (ritmo x freqüência) em pacientes idosos (média = 69 anos), demonstrou que, em ambos os grupos, a maioria dos eventos embólicos ocorre por interrupção da varfarina ou na presença de RNI abaixo da faixa terapêutica recomendada.

Em relação ao flutter atrial, tem sido demonstrada a ocorrência de eventos tromboembólicos tanto durante a arritmia quanto após a reversão para o ritmo sinusal<sup>115</sup>.

Tabela 2 - Etiologias e fatores predisponentes para FA

Categoria de risco	Terapia recomendada	
Sem fatores de risco	Aspirina 81 a 325 mg	
1 fator de risco moderado	Aspirina 81 a 325 mg ou varfarina (RNI 2,0-3,0)	
Qualquer fator de risco elevado ou + de 1 fator de risco moderado	Warfarina (RNI 2,0-3,0)	
Fator de risco fraco	Fator de risco moderado	Fator de risco elevado
Sexo feminino	Idade > 75 anos	AVEI / AIT
Idade: 65 a 74 anos	Hipertensão arterial	Embolia prévia
Doença coronariana	IC	Estenose mitral
Tireotoxicose	FE < 35% Diabetes mellitus	Prótese valvar

European Heart Journal 2006; 27: 1979-2030.



A estratificação de risco para tromboembolismo na FA é de grande importância e diversos esquemas já foram testados e descritos. A análise de 5 estudos randomizados permitiu a elaboração de um escore de risco para ocorrência de AVE relacionada à FA não valvar<sup>116</sup>. Dentre as variáveis analisadas, EIT prévio foi o principal preditor independente, com aumento no risco relativo médio de 3 vezes. Além dos eventos tromboembólicos prévios, a IC, HAS, idade avançada (> 75 anos) e DM surgiram como fatores de risco independentes para AVE. O sexo feminino, pressão arterial sistólica acima de 160 mmHg e disfunção de ventrículo esquerdo (VE) apresentam relação variável com a ocorrência de AVE.

Embora a idade avançada também tenha sido reconhecida como importante preditor para eventos tromboembólicos, a população idosa também está propensa à maior incidência de fenômenos hemorrágicos durante o curso da anticoagulação, o que, per se, não contra-indica essa terapia<sup>117-118</sup>.

A utilização do ecocardiograma para estratificação de risco de tromboembolismo ainda parece limitada. Em pacientes de alto risco, o ecocardiograma pode identificar variáveis relacionadas à ocorrência de AVE tais como: disfunção de VE, trombo intra-cavitário, contraste espontâneo denso ou velocidade do fluxo sanguíneo reduzida no apêndice atrial esquerdo e placa ateromatosa na aorta torácica identificada por meio do ecocardiograma transesofágico (ETE). Entretanto, a ausência desses achados não identifica necessariamente, um grupo de pacientes de baixo risco que não precisa de anticoagulação<sup>87</sup>.

Dentre os diversos esquemas de avaliação clínica para estratificação de risco de tromboembolismo na FA, o CHADS2 (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke) incluiu aspectos de diversas publicações em que a história de AVE ou EIT recebe 2 pontos e idade acima de 75 anos, HAS, DM ou IC recente recebem 1 ponto cada (Tabela 3)<sup>119</sup>. Escores mais altos estiveram relacionados com maiores taxas de ocorrência

**Tabela 3 - Risco de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico em pacientes com FA não valvar sem anticoagulação. (Índice - CHADS2)**

Critérios	Pontuação
AVEI / AIT prévio	2
Idade > 75 anos	1
Hipertensão arterial	1
Diabetes mellitus	1
IC	1

Pacientes (n=1733)	Taxa ajustada de AVEI (% anos - 95% CI)	Escore de CHADS2
120	1,9 (1,2 - 3,0)	0
463	2,8 (2,0 - 3,8)	1
523	4,0 (3,1 - 5,1)	2
337	5,9 (4,6 - 7,3)	3
220	8,5 (6,3 - 11,1)	4
65	12,5 (8,2 - 17,5)	5
5	18,2 (10,5 - 27,4)	6

de AVE. Escores iguais ou maiores que 2 devem receber anticoagulação. Para se obter os efeitos desejados com a anticoagulação, é extremamente importante a monitorização periódica e confiável do RNI.

## Recomendações gerais para o uso de terapia anti-trombótica na fibrilação atrial

### Classe I

1. Terapia anti-trombótica (RNI entre 2,0 e 3,0) por tempo indefinido, exceto contra indicações:

2. Administração de antagonista da vitamina K na prevenção secundária (AVE, AIT, embolização sistêmica prévia), estenose mitral reumática ou prótese metálica\* valvar (RNI > 2,5)\*. (NE A)

3. Administração de antagonistas da vitamina K em pacientes com 2 ou mais dos seguintes fatores de risco: idade ≥ 75 anos, HAS, IC, fração de ejeção do VE ≤ 35% e DM. (NE A)

4. AAS 81 a 325mg como substituto dos antagonistas da vitamina K quando esse está contra-indicado. (NE A)

5. Heparina, preferencialmente de baixo peso molecular, usada temporariamente durante períodos de interrupção da anticoagulação oral como, por exemplo, em razão de procedimentos cirúrgicos de alto risco de hemorragia. (NE C)

### Classe IIa

1. Prevenção primária com antagonista da vitamina K ou AAS 81 a 325 mg em pacientes sem valvopatia e com apenas 1 dos seguintes fatores de risco: idade ≥ 75 anos, HAS, IC, disfunção de VE (FE ≤ 35%) ou DM. (NE A)

2. Prevenção primária com antagonista da vitamina K ou AAS 81 a 325mg, em pacientes sem valvopatia e com 1 ou mais dos seguintes fatores de risco: idade entre 60 e 74 anos, sexo feminino ou DAC. (NE B)

### Classe IIb

1. Prevenção primária com AAS 81 a 325 mg para pacientes < 60 anos, sem doença cardíaca e sem fator de risco para tromboembolismo (NE C)

### Classe III

1. Prevenção primária com anticoagulação prolongada para pacientes < 60 anos, sem doença cardíaca e sem fator de risco para tromboembolismo. (NE C)

## Prevenção do tromboembolismo em pacientes com FA submetidos à cardioversão elétrica

### Classe I

1. Anticoagulação oral (RNI entre 2,0 e 3,0) por 3 semanas antes e 4 semanas após a CV (elétrica ou farmacológica) em todos os pacientes com FA com duração ≥ 48 h, ou quando a

duração é desconhecida, mesmo pacientes com FA solitária<sup>16</sup> (NE B). Pacientes com próteses valvares metálicas deverão manter RNI > 2,5.

2. Administração de heparina fracionada (a menos que contra-indicada) com injeção de um bolo inicial seguido de infusão contínua com dose ajustada para prolongar o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) de 1,5 a 2 vezes o valor controle, na FA com duração ≥ 48 horas necessitando CV imediata devido à instabilidade hemodinâmica. Além disso, anticoagulação oral (RNI de 2,0 a 3,0) por pelo menos 4 semanas após a CV. Ainda não há dados suficientes para recomendar o uso de heparina de baixo peso molecular. (NE C)

### Classe IIa

1. Nas primeiras 48 h após o início da FA, a necessidade de anticoagulação antes e após a CV deverá ser baseada no risco de tromboembolismo do paciente. (NE C)

2. Emprego do ETE para a identificação de trombos no átrio e apêndice atrial como alternativa à anticoagulação antes da CV da FA: (NE B)

a) Não se identificando trombos, iniciar a administração de heparina fracionada com a injeção de um bolo inicial seguida de infusão contínua com dose ajustada para prolongar o TTPA de 1,5 a 2 vezes o valor controle mantida até que a anticoagulação oral com RNI maior do que 2 tenha sido atingida. (NE B). Manutenção da anticoagulação oral (RNI de 2 a 3) por pelo menos 4 semanas após a reversão ao ritmo sinusal. (NE B) Ainda não há dados suficientes para recomendar o uso de heparina de baixo peso molecular. (NE C)

b) Nos pacientes em que foram identificados trombos pelo ETE, realizar a anticoagulação oral (RNI entre 2 e 3) 3 semanas antes e no mínimo 4 semanas após a CV. (NE C)

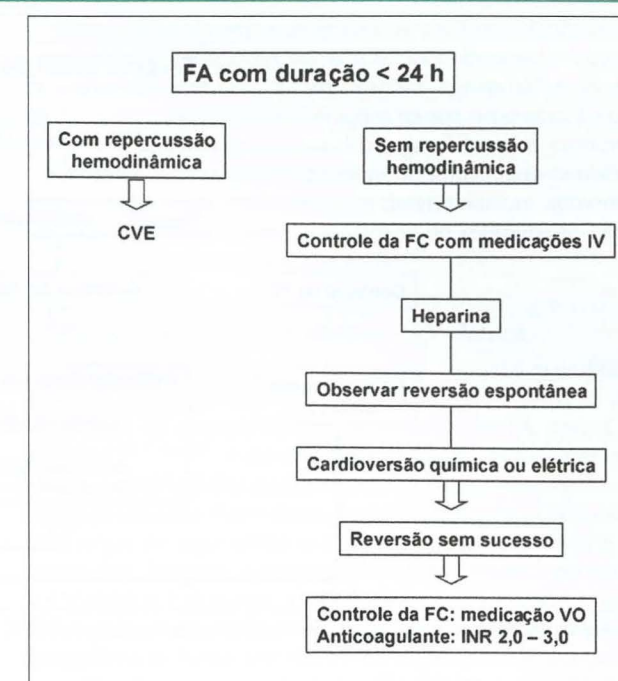
3. Anticoagulação nos pacientes com flutter atrial submetidos à CV, utilizando-se o mesmo protocolo empregado na FA.

## Recomendações gerais para a abordagem terapêutica da FA

1. Pacientes com história de FA com duração menor que 48h devem ser monitorizados (observar a possibilidade de reversão espontânea) até a decisão sobre reversão química ou elétrica (Figura 7).

2. Pacientes com FA de duração ≥ 48 h ou de tempo indeterminado devem iniciar anticoagulação imediatamente na emergência com heparina intravenosa ou subcutânea, associada a anticoagulante oral, além de controlar a resposta ventricular. A seguir deverá ser discutida a indicação de CV. Eventos embólicos podem ocorrer em 1 a 7% dos pacientes submetidos à CV elétrica sem anticoagulação profilática. 120 O momento da CV poderá ser após 3 semanas de anticoagulação plena com RNI terapêutico (entre 2,0 e 3,0) ou após ser submetido ao ETE sem evidência de trombos intracavitários. Nessas 2 situações, após a CV, a anticoagulação deverá ser mantida por no mínimo 4 semanas (Figura 8).

3. Pacientes com FA de duração ≥ 48 h ou de tempo indeterminado devem iniciar anticoagulação imediatamente



**Fig. 7 - Algoritmo para cardioversão de FA com duração inferior a 48 horas.**

na emergência com heparina intravenosa ou subcutânea, associada a anticoagulante oral, além de controlar a resposta ventricular. A seguir deverá ser discutida a indicação de CV. Eventos embólicos podem ocorrer em 1 a 7% dos pacientes submetidos à CV elétrica sem anticoagulação profilática<sup>120</sup>. O momento da CV poderá ser após 3 semanas de anticoagulação plena com RNI terapêutico (entre 2,0 e 3,0) ou após ser submetido ao ETE sem evidência de trombos intracavitários. Nessas 2 situações, após a CV, a anticoagulação deverá ser mantida por no mínimo 4 semanas (Figura 8).

4. Pacientes sintomáticos com alta resposta ventricular durante FA devem ser tratados prontamente e, em caso de repercussão hemodinâmica, deve ser considerada a indicação de CV elétrica imediata ou de uso de drogas intravenosas que diminuam<sup>27</sup> rapidamente a frequência ventricular, como beta-bloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio e eventualmente digitálicos<sup>16</sup>.

Os fenômenos embólicos após a CV são decorrentes da formação de trombos pela estase no AE, a despeito da presença do ritmo sinusal. Após a CV (espontânea, elétrica ou farmacológica) pode ocorrer o atordoamento dos átrios com conseqüente aumento do risco de formação de trombos e embolia<sup>121</sup>. Dependendo da duração da FA, a melhora progressiva da contratilidade atrial pode ocorrer em até 4 semanas<sup>122,123</sup>. Aproximadamente 80% dos eventos embólicos ocorrem dentro de 3 dias podendo acontecer em até 15 dias. Isto justifica a necessidade de se manter a anticoagulação por pelo menos 4 semanas após a CV. O ETE é o método mais adequado para identificação de trombos intra-cavitários<sup>124</sup>.

Pacientes com FA ≥ 48 horas de duração, tempo indeterminado ou com presença de trombo em AE pelo ETE são considerados de alto risco para tromboembolismo,



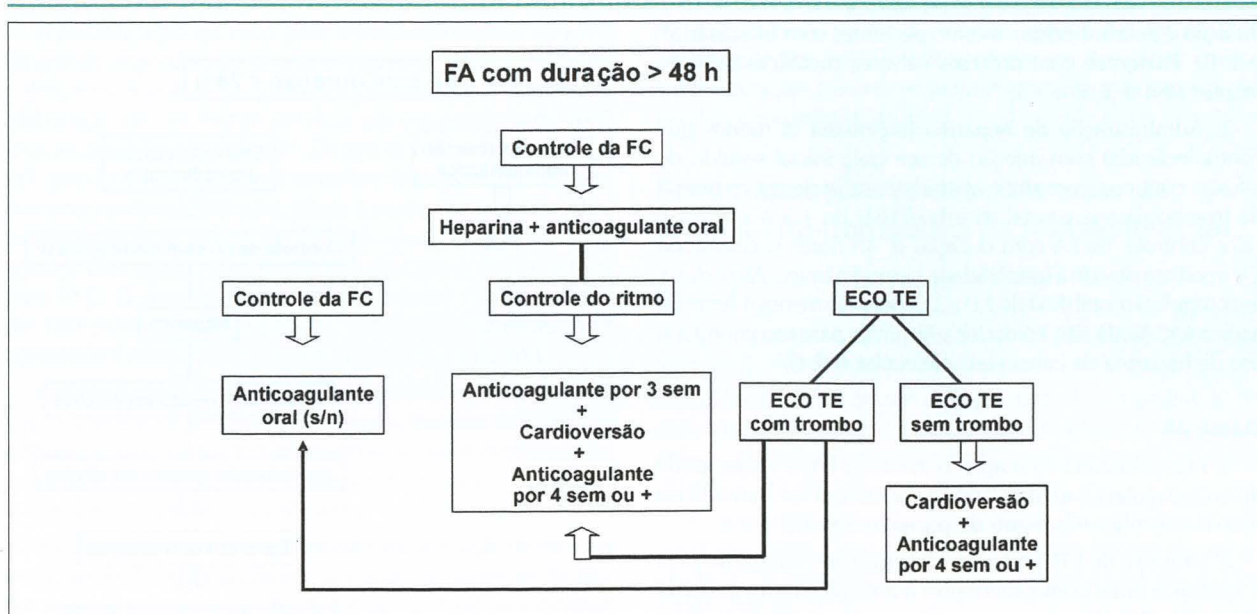


Fig. 8 - Algoritmo para cardioversão da FA com duração superior a 48 horas. ECO TE - Ecocardiograma transtorácico, cardioversão medicamentosa ou elétrica.

devendo ser anticoagulados por pelo menos 3 semanas antes e 4 semanas após a CV. O benefício da conduta baseada no ETE está limitado à redução do tempo para se efetuar a CV já que será possível realizá-la imediatamente, e não após 3 semanas, caso não haja detecção de trombos intra-cavitários<sup>125</sup>. O ETE tem maior sensibilidade (90% a 100%) e alta especificidade (98% a 100%) na detecção de trombos intra-cavitários. Na ausência de trombos, o paciente poderá ser cardiovertido com segurança<sup>124,126,127</sup>.

AVE ou embolia sistêmica têm sido relatados em pacientes com flutter atrial submetidos à CV<sup>115,128,129</sup>. Portanto, a anticoagulação também deve ser considerada como na FA, tanto para o tratamento guiado pelo ETE quanto para o método convencional.

### Cardioversão

A CV pode ser feita eletivamente para restaurar o ritmo sinusal em pacientes com FA persistente. A necessidade de CV pode ser imediata, quando a arritmia é o principal fator responsável por IC aguda, hipotensão ou piora da angina do peito em paciente com doença arterial coronária. Existe risco de tromboembolismo durante e após a CV, a menos que a profilaxia com anticoagulantes tenha sido iniciada antes do procedimento, quando a arritmia instalou-se há mais de 48h<sup>16</sup>.

A CV pode ser feita por meio de drogas ou por choque elétrico. O desenvolvimento de novas drogas tem aumentado a popularidade da CV farmacológica, mas as desvantagens incluem o risco de *torsades de pointes* ou outras arritmias sérias. Ademais, a CV farmacológica é menos efetiva que a por corrente elétrica direta, principalmente quando se utiliza o choque bifásico. A desvantagem da CV elétrica é a necessidade de anestesia.

Não há evidência de que o risco de tromboembolismo ou AVE seja diferente entre as duas técnicas. A recomendação para anticoagulação é a mesma para ambos os métodos.

### Cardioversão farmacológica

As evidências disponíveis na literatura, avaliando a efetividade da CV farmacológica, são limitadas pelo número pequeno de casos, não uniformidade da população estudada (inclusão de flutter atrial e FA), intervalos variáveis na administração das drogas e definição arbitrária das doses<sup>130-167</sup>. Embora a CV elétrica e farmacológica não tenham sido comparadas diretamente, a abordagem farmacológica parece mais simples, porém menos eficaz. O maior risco está associado à toxicidade das drogas antiarrítmicas.

A CV farmacológica parece mais efetiva quando iniciada dentro dos 7 primeiros dias do início da FA<sup>168-169</sup>. A maioria desses pacientes tem um primeiro episódio documentado de FA ou um padrão não conhecido de FA no momento do tratamento<sup>29</sup>. Uma grande percentagem de pacientes com FA de início recente apresenta reversão espontânea dentro de 24 a 48 horas<sup>170</sup>. Nesse sentido, apesar da CV farmacológica acelerar a restauração do ritmo sinusal nesse grupo de pacientes, entre 24 a 48 horas, a vantagem sobre o placebo é pequena. Ademais, a CV farmacológica é menos efetiva em pacientes com FA persistente.

Algumas drogas anti-arrítmicas têm seu início de ação após minutos ou horas depois da administração o que aumenta, assim, o tempo para a reversão ao ritmo sinusal na CV farmacológica<sup>170,171</sup>. A interação potencial das drogas anti-arrítmicas com os anticoagulantes orais, antagonistas da vitamina K, deve ser sempre observada, pois pode ocasionar aumento ou diminuição do efeito anticoagulante.

As recomendações relacionadas ao uso de agentes farmacológicos para CV da FA estão apresentadas na Tabela 4. É importante lembrar que drogas da Classe I (Propafenona, Quinidina, Procainamida, Disopirramida) não devem ser usadas em pacientes com cardiopatia estrutural significativa.

Em pacientes com FA solitária sem cardiopatia estrutural, a propafenona pode ser usada em nível domiciliar para reversão

da FA. Para que esse esquema, chamado "pílula no bolso", possa ser utilizado, é necessário que sua segurança tenha sido previamente testada em nível hospitalar. Em geral, recomenda-se a administração de beta-bloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio não-dihidropiridínicos, 30 minutos antes da administração da propafenona, visando à prevenção de resposta ventricular rápida em caso de organização da FA em flutter atrial<sup>16,146</sup>.

### Cardioversão elétrica da fibrilação e flutter atrial

#### Aspectos técnicos

A CV elétrica envolve a liberação de um choque elétrico sincronizado com a atividade intrínseca do coração, para evitar a indução de fibrilação ventricular que geralmente ocorre quando o choque incide sobre a fase ascendente da onda T. O sucesso da reversão para o ritmo sinusal depende da cardiopatia de base e da densidade de corrente elétrica recebida pelo miocárdio atrial.

A CV elétrica deve ser realizada com o paciente em jejum e sob anestesia ou sedação profunda adequada. Iniciar a CV elétrica com doses maiores de energia é mais efetivo, resultando em menor número de choques e menor quantidade de energia cumulativa<sup>166</sup>. Choques monofásicos iniciais de 100 J geralmente são ineficazes para a CV da FA sendo recomendado iniciar-se com energia igual ou superior a 200 J<sup>29</sup>. Para choques bifásicos é igualmente recomendado iniciar-se com a aplicação de 100 J ou mais, principalmente em pacientes com FA de longa duração<sup>16,172,173</sup>.

#### Riscos e complicações da CV elétrica da FA

Os riscos da CV elétrica são principalmente relacionados a tromboembolismo e arritmias. Eventos tromboembólicos têm sido relatados em 1 a 7 % dos pacientes que não foram submetidos à anticoagulação profilática antes da CV da FA<sup>174,175</sup>.

Em pacientes com marcapasso ou cardiodesfibriladores implantáveis, a CV da FA é um procedimento seguro quando são tomadas as precauções apropriadas. Esses dispositivos podem sofrer alterações na sua programação ou serem danificados durante a descarga elétrica. A corrente elétrica conduzida através do eletrodo implantado também pode causar lesão endocárdica e determinar um aumento temporário ou permanente do limiar de estimulação com possível perda da captura ventricular.

#### Uso de medicamentos durante a CV elétrica

A restauração e manutenção do ritmo sinusal é mais difícil quando a duração da FA é maior que 1 ano. A variação de 70 a 99% de sucesso na taxa de reversão da FA, após CV elétrica<sup>172,173,176-178</sup>, é parcialmente explicada por diferenças nas características dos pacientes e da forma de onda (mono ou bifásica) utilizada. Além disso, essa variação também depende do tempo de seguimento que pode variar de 30 minutos a vários dias. Em geral, a restauração do ritmo sinusal é alta após a CV elétrica. Entretanto, a taxa de recorrência é também alta, principalmente quando não há o uso concomitante de drogas antiarrítmicas. Nesse sentido, a medicação antiarrítmica pode ser utilizada em associação com a CV elétrica com o objetivo de aumentar a taxa de sucesso e prevenir as recorrências. A medicação antiarrítmica poderá ser iniciada antes da internação hospitalar ou imediatamente antes da CV elétrica. Os riscos do tratamento farmacológico incluem a possibilidade de aumento do limiar de desfibrilação como descrito com a flecainida<sup>179</sup>. Ademais, a aceleração da frequência ventricular pode ocorrer quando drogas da classe IA e IC são dadas sem a utilização de um agente bloqueador do nó AV<sup>167,180-182</sup> e aumentando o risco de indução de arritmias ventriculares.

O pré-tratamento com medicação antiarrítmica é mais apropriado nos pacientes com insucesso prévio da CV elétrica ou naqueles que desenvolveram recorrência precoce.

Tabela 4 - Medicamentos usados na cardioversão da FA levando em conta o tempo de duração da arritmia se < ou > 7 dias

Medicação	Duração da FA	Via	Classe de Recomendação	N E	Referências
Propafenona	> 7 dias	oral ou IV	II a	A	132, 136, 147-154, 171
	< 7 dias	oral ou IV	I	A	132, 136, 147-154, 171
Amiodarona	> 7 dias	oral ou IV	IIa	A	130, 133, 134, 136-146, 163, 168, 170
	< 7 dias	oral ou IV	IIa	B	130, 133, 134, 136-146, 164, 168, 170
Disopirramida	> 7 dias	IV	IIb	B	163
	< 7 dias	IV	IIb	B	163
Quinidina	> 7 dias	oral	IIb	B	130, 131, 144, 149, 155-157, 176
	< 7 dias	oral	IIb	B	130, 131, 144, 149, 155-157, 176
Digoxina	> 7 dias	oral ou IV	III	A	130, 133, 146, 150, 158, 161
	< 7 dias	oral ou IV	III	A	130, 133, 146, 150, 155-161
Sotalol	> 7 dias	oral ou IV	III	B	135, 156, 157, 159, 162
	< 7 dias	oral ou IV	III	B	135, 156, 157, 159, 162

NE - nível de evidência; IV - intravenosa. Digoxina e Sotalol são considerados de Classe III para cardioversão da FA, e conseqüentemente não devem ser administrados para este fim.



Após a reversão ao ritmo sinusal, pacientes recebendo drogas que prolongam o intervalo QT (quinidina, sotalol, amiodarona) devem ser monitorizados no hospital por 24 a 48 horas com o objetivo de avaliar os possíveis efeitos pró-arrítmicos e permitir intervenção imediata no caso de ocorrência de arritmias graves como a *torsades de pointes*. Os pacientes mais propensos a essas pró-arritmias são os idosos, os cardiopatas, principalmente com ICC, e aqueles em uso de diuréticos.

## Recomendações para o uso de antiarrítmicos para cardioversão farmacológica da fibrilação atrial

### Classe I

1. Propafenona via oral ou intravenosa para reversão farmacológica da FA, na ausência de cardiopatia estrutural. (NE A)

2. Amiodarona intravenosa para reversão farmacológica da FA, na presença de disfunção ventricular moderada ou grave. (NE A)

### Classe IIA

1. Amiodarona intravenosa para a reversão farmacológica da FA, na ausência de disfunção ventricular moderada ou grave. (NE A)

2. Dose única oral de 600 mg de propafenona para reversão farmacológica da FA paroxística ou persistente fora do hospital, desde que o tratamento já tenha sido demonstrado como eficaz e seguro durante internação hospitalar, em pacientes sem disfunção do nó sinusal ou atrioventricular, bloqueio de ramo, prolongamento do intervalo QT, síndrome de Brugada ou doença cardíaca estrutural. Antes do início da medicação antiarrítmica, deve-se administrar beta-bloqueador ou antagonista dos canais de cálcio não dihidropiridínico para prevenir a condução atrioventricular rápida, na eventual ocorrência de flutter atrial. (NE C)

### Classe II B

1. Amiodarona oral em pacientes ambulatoriais com FA paroxística ou persistente, quando a reversão ao ritmo sinusal não é imediatamente necessária. (NE C)

2. Quinidina ou procainamida para reversão farmacológica da FA. Contra-indicadas quando houver cardiopatia (NE C)

### Classe III

1. Digoxina e sotalol para reversão farmacológica da FA. (NE A)

2. Quinidina, procainamida e disopiramide, iniciadas fora do hospital, para reversão farmacológica da FA. (NE B)

## Cardioversão elétrica

### Classe I

1. FA com frequência ventricular rápida sem resposta

imediate a medidas farmacológicas ou acompanhada de isquemia miocárdica, hipotensão, angina ou insuficiência cardíaca. (NE C)

2. FA associada à pré-excitação ventricular com taquicardia muito rápida ou instabilidade hemodinâmica. (NE B)

3. FA muito sintomática, mesmo não havendo instabilidade hemodinâmica. No caso de recorrência precoce da FA, esta deverá ser repetida após a administração de fármacos antiarrítmicos. (NE C)

### Classe II A

1. Como parte de estratégia de longo prazo na conduta de pacientes com FA recorrente. (NE B)

2. Cardioversões repetidas para o controle de FA recorrente ou sintomática, caso seja a preferência do paciente. (NE B)

### Classe III

1. Repetição freqüente de CV elétrica em pacientes com períodos relativamente curtos de ritmo sinusal, devido a recorrências de FA, apesar da terapia profilática com drogas antiarrítmicas. (NE C)

2. CV elétrica em pacientes com intoxicação digitalica ou hipopotassemia. (NE C)

## Melhora da eficácia da cardioversão elétrica por meio do uso de medicamentos

### Classe IIA

1. Pré-tratamento com amiodarona, propafenona ou sotalol para aumentar o sucesso da CV elétrica visando a prevenir a recorrência da FA (NE C)

2. Administração profilática de medicação antiarrítmica, antes da repetição da CV elétrica, em pacientes com recorrência da FA. (NE C)

### Classe IIB

1. Administração de beta-bloqueador, disopiramide, diltiazem, procainamida ou verapamil em pacientes com FA persistente com o objetivo de aumentar o sucesso da CV elétrica ou prevenir recorrência precoce da FA (NE C)

2. Início de medicação antiarrítmica, fora do hospital, para aumentar o sucesso da CV elétrica da FA em pacientes sem doença cardíaca. (NE C)

3. O início de medicação antiarrítmica, fora do hospital, para aumentar o sucesso da CV elétrica da FA em pacientes com doença cardíaca, desde que a segurança da droga tenha sido previamente avaliada para aquele paciente. (NE C)

## Manutenção do ritmo sinusal após a cardioversão da fibrilação atrial

### Introdução

É provável que as dificuldades encontradas na manutenção do ritmo sinusal, nos pacientes com FA, sejam secundárias aos

múltiplos mecanismos responsáveis pela recorrência dessa arritmia. Dentre esses, merecem destaque as modificações na matriz elétrica e histológica atrial, denominadas remodelamento elétrico e estrutural, bem como os fatores desencadeantes ou gatilhos que atuam sobre o substrato arritmogênico e resultam na instabilidade da atividade elétrica atrial típica da FA<sup>53,183</sup>. Esses aspectos devem ser considerados quando se busca aumentar a eficácia da terapêutica farmacológica e prolongar os períodos de ritmo sinusal. Assim, por haver diversas variáveis envolvidas no desencadeamento e manutenção da FA, torna-se compreensível que a utilização isolada de fármacos antiarrítmicos, geralmente não é suficiente para estabilizar a atividade elétrica do tecido atrial. Isso ocorre porque nenhuma das drogas antiarrítmicas atualmente disponíveis consegue bloquear simultaneamente todos os fatores desencadeantes.

A escolha do fármaco antiarrítmico deve ser criteriosa para se reduzir o risco de efeitos pró-arrítmicos que podem, inclusive, culminar com o a morte súbita. Apesar da limitação na adequada identificação do paciente com maior risco para essa complicação tão grave, algumas características como presença de cardiopatia estrutural significativa, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência coronariana, IC, e uso de diuréticos devem ser consideradas como preditoras de risco para efeitos pró-arrítmicos (Figura 9).

São considerados efeitos pró-arrítmicos o aumento de recorrências de FA (por exemplo: emprego de digital ou beta-bloqueador nos pacientes com FA vago-dependente) as bradiaritmias graves (por exemplo: bloqueios atrioventriculares) e a taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsades de pointes*, efeito particularmente associado aos fármacos quinidina e sotalol (Tabela 5).

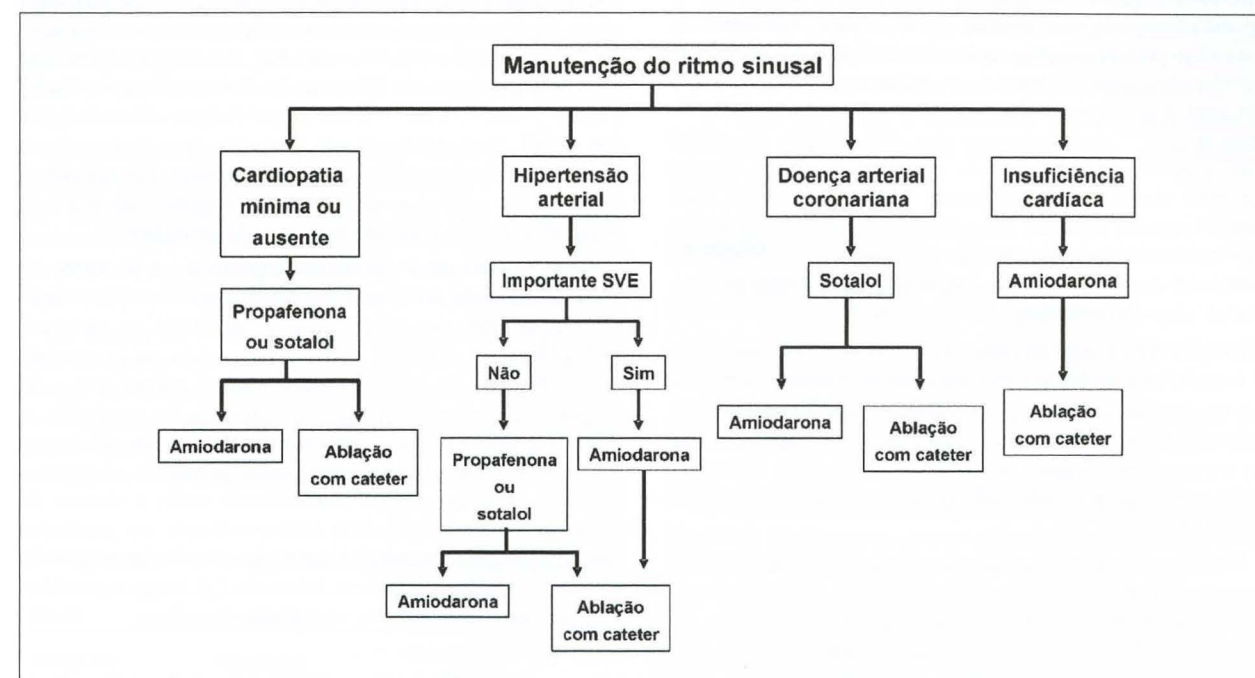


Fig. 9 - Escolha do fármaco antiarrítmico para a manutenção do ritmo sinusal após a cardioversão da fibrilação atrial. Observar que os critérios baseiam-se na presença ou não de uma série de fatores que podem interferir, não apenas no sucesso terapêutico mas, também, no risco de efeitos pró-arrítmicos<sup>18</sup>.

Tabela 5 - Doses recomendadas dos medicamentos com efetividade provada para a cardioversão da FA de uso no Brasil

Medicação	Via	Dosagem	Efeitos colaterais	Referências
Amiodarona	Oral	Internados: 1,2 a 1,8 g/dia em doses divididas até o total de 10 g ou 30 mg/kg em dose única. Manutenção: 200 a 400 mg/dia Ambulatoriais: 600 a 800 mg/dia em doses divididas até o total de 10 g. Manutenção: 200 a 400 mg/dia	Hipotensão, bradicardia, prolongamento do QT, <i>torsades de pointes</i> , elevação da glicemia, obstipação, flebite	132, 136, 147-155, 165, 171, 180
	IV	5 a 7 mg/kg em 30 a 60 min, seguidos de 1,2 a 1,8 g/dia e infusão contínua até o total de 10 g. Manutenção: 200 a 400 mg/dia		
Propafenona	oral	600 mg IV 1,5 a 2,0 mg/kg em 10 a 20 min	Hipotensão, flutter atrial com alta resposta ventricular	130, 133, 134, 136-146, 164, 166-168, 170
Quinidina	oral	0,75 a 1,5 g em doses divididas durante 6 a 12 h, associada a um medicamento para diminuir a frequência cardíaca	Prolongamento do QT, <i>torsades de pointes</i> , hiperglicemia, hipotensão	130, 131, 144, 149, 155-157



**Amiodarona** - Provavelmente, devido às propriedades eletrofisiológicas mais amplas e seus efeitos sistêmicos, a amiodarona é o fármaco antiarrítmico mais eficaz para prevenção de recorrências de FA. Tem atividade antagonista de cálcio, beta-bloqueadora, discreto efeito bloqueador dos canais de sódio, além de prolongar o período refratário atrial. Todas essas atividades a tornam um potente fármaco estabilizador da atividade elétrica atrial, além de reduzir os gatilhos deflagrares dessa arritmia (extra-sístoles atriais e taquicardia atrial paroxística). A amiodarona melhora o sucesso da CV nos casos de recorrência. Pode ser empregada na dose mínima de 100 a 200 mg ao dia com eficácia comprovada, particularmente em idosos. Alguns estudos demonstraram sua superioridade em relação a outros medicamentos, tais como quinidina, propafenona e sotalol. No estudo AFFIRM, a amiodarona teve sucesso de 62% na manutenção do ritmo sinusal em um ano, que foi superior aos agentes do grupo I (23%) e ao sotalol (38%)<sup>184</sup>. No estudo CTAF, que avaliou, entre outros parâmetros, o sucesso da terapêutica antiarrítmica na prevenção de recorrências, a amiodarona apresentou sucesso de 69% em três anos e foi superior à propafenona ou sotalol (39%)<sup>185</sup>. Singh e cols.<sup>186</sup> demonstraram que, em relação ao sotalol e ao placebo, a amiodarona mantém o ritmo sinusal por mais tempo, particularmente para os pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática. Já para os pacientes com cardiomiopatia isquêmica, o sucesso da amiodarona e sotalol é similar (569 dias vs 428 dias para amiodarona e sotalol, respectivamente).

O que limita o largo emprego da amiodarona na prevenção de recorrências de FA, é o risco de efeitos colaterais cardíacos e extra-cardíacos, principal motivo da suspensão de sua utilização (cerca de 20-40% dos casos)<sup>16</sup>. Doses de 200 mg ou menores podem ser eficazes e melhor toleradas clinicamente, já que estão associadas a menor incidência de efeitos adversos.

**Propafenona** - É o único fármaco antiarrítmico do grupo IC disponível no Brasil. Os estudos envolvendo a propafenona, especificamente com objetivo de avaliar a prevenção de recorrências de FA, em comparação ao placebo ou outros agentes, são de pequeno porte. Com esse objetivo, tem eficácia similar ao sotalol<sup>187</sup> e à disopirâmida e é inferior à amiodarona<sup>188</sup>. Entretanto, seu uso deve ser considerado antes da amiodarona, em pacientes com coração normal ou na presença de cardiopatia mínima. Em comparação a outros agentes, a propafenona apresenta maior eficácia para reversão de episódios agudos de FA e na prevenção de recorrências<sup>189,190</sup>. Seus efeitos são dose-dependentes, sendo 900 mg ao dia mais eficaz do que 600 mg. Doses maiores desse fármaco são associadas com maior incidência de efeitos colaterais<sup>191</sup>. Seus benefícios são demonstrados tanto na redução do número de recorrências quanto na manutenção do ritmo sinusal<sup>191</sup>. Esse agente não deve ser empregado em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, disfunção ventricular, IC e insuficiência coronariana devido aos riscos de efeitos pró-arrítmicos.

Uma das complicações de seu emprego é a transformação da FA em flutter atrial com resposta ventricular rápida que pode ser mal tolerada hemodinamicamente ou confundida

com taquicardia ventricular, quando o flutter atrial se manifesta com complexos QRS alargados.

**Sotalol** - É um fármaco do grupo III que compreende uma mistura racêmica, com propriedades beta-bloqueadoras (l-sotalol), e também prolongando o período refratário atrial (d-sotalol)<sup>192</sup>, sendo considerado um agente seguro e eficaz para prevenção de recorrências de FA<sup>192-194</sup>. Tem sucesso similar ao observado com a propafenona, porém menos eficaz que a amiodarona, particularmente em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica<sup>184,185</sup>. Pacientes em uso de sotalol apresentam recorrências de FA melhor toleradas hemodinamicamente, pois a frequência cardíaca, nessas situações, é mais baixa devido ao seu efeito beta-bloqueador sobre a junção atrioventricular<sup>195</sup>. Tem efeito uso-dependente reverso, ou seja, atua de maneira mais intensa em frequências cardíacas mais lentas, o que pode aumentar seu efeito pró-arrítmico em pacientes com bradicardia sinusal após a CV. Está contra-indicado em pacientes com asma, hipertrofia ventricular esquerda importante, disfunção ventricular significativa, IC aparente, insuficiência renal ou naqueles com intervalo QT longo (> 500 ms). Está associado à maior incidência de *torsades de pointes* (ao redor de 2,5% dos casos), principalmente em pacientes que desenvolvem hipopotassemia secundária ao uso de diuréticos. Em indivíduos com coração normal e sem contra-indicações para seu uso, deve ser indicado antes do emprego da amiodarona.

**Quinidina** - O uso de fármacos do grupo Ia, particularmente a quinidina, está associado ao maior risco de efeitos pró-arrítmicos (*torsades de pointes*) e de óbito, e, por essa razão, deve ser utilizado com muita cautela na prevenção de recorrências da FA<sup>196,197</sup>. Sua eficácia é menor que a da propafenona e amiodarona<sup>198</sup> e similar a do sotalol<sup>195</sup>. A diarreia é um dos mais frequentes efeitos colaterais (cerca de 30% dos casos) podendo causar perda de eletrólitos (potássio, principalmente), aumentando assim a chance de efeitos pró-arrítmicos<sup>199</sup>. Está contra-indicada em pacientes com cardiopatia estrutural, hipertrofia ventricular esquerda, IC, insuficiência coronariana, intervalo QT longo e também nos pacientes com arritmia ventricular complexa.

### Fármacos não antiarrítmicos na prevenção de recorrências de FA

Estudos retrospectivos que empregaram análises de subgrupos, até mesmo outros estudos de menor porte dão suporte à indicação de fármacos não antiarrítmicos na prevenção de recorrências de FA. O emprego desses agentes é baseado no conhecimento do mecanismo envolvido na gênese da arritmia, bem como na presença de fatores desencadeantes e tipo de cardiopatia subjacente.

Os inibidores de enzima de conversão da angiotensina, como o captopril ou enalapril, além dos bloqueadores dos receptores de angiotensina I<sup>42,200,201</sup> como a irbesartana e valsartana<sup>43,44</sup> empregados conjuntamente aos antiarrítmicos, parecem reduzir as recorrências de FA aumentando também, o período de manutenção do ritmo sinusal. Esses agentes estariam indicados em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e IC principalmente, pois o surgimento da FA nessa classe de pacientes estaria associada a maior presença de fibrose atrial.

Os antagonistas dos canais de cálcio podem ser empregados em pacientes que apresentam recorrências frequentes de FA após a CV. O mecanismo de ação dos mesmos baseia-se na diminuição do acúmulo de cálcio intracelular causado pelas crises frequentes de taquiarritmias atriais, o que reduziria a duração do período refratário atrial, aumentando a chance de recorrências<sup>202,203</sup>. Sua utilização, entretanto, ainda é controversa.

As estatinas podem ser empregadas em casos selecionados de pacientes com FA secundária a processos inflamatórios. Um estudo recente demonstrou que a atorvastatina reduziu o número de episódios de FA e o período de manutenção do paciente no hospital no pós-operatório de cirurgia cardíaca, exercendo um efeito altamente favorável nessa situação<sup>204</sup>. Estudos de menor porte têm demonstrado que a inflamação pode ser um fator desencadeador de FA já que, pacientes com coração normal e que evoluem com essa arritmia, podem apresentar níveis elevados de proteína C ultra-sensível, um indicador de processo inflamatório em evolução<sup>205</sup>. Em relação à inflamação, o uso de corticosteróides também pode estar associado à diminuição da recorrência de FA<sup>206</sup>.

Os diuréticos devem ser empregados em pacientes com IC associada à FA. Vários estudos, experimentais e clínicos, dão suporte para a maior vulnerabilidade atrial para essa arritmia quando há hipervolemia causando distensão da parede atrial. A espironolactona, do mesmo modo, está indicada nesses pacientes como fármaco coadjuvante à terapêutica para a IC.

Os dados de literatura são ainda insuficientes para recomendação, em diretrizes, do uso de antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona ou estatinas, na prevenção primária de FA, sendo necessários estudos randomizados com tempo de seguimento clínico mais longo para comprovar esses efeitos (Tabelas 6 e 7). Portanto,

Tabela 6 - Estudos com antagonistas do sistema renina-angiotensina

Estudo	Medicação	Resultado
TRACE 200	Trandolapril	Redução FA pós IAM + disfunção VE
SOLVD 22	Enalapril	Redução FA com disfunção VE
Val-Heft 44	Valsartan	Redução FA
Irbesartan para manter RS 43	Irbesartan	Menor recorrência FA após CVE
LIFE	Losartan x atenolol	Losartan mais efetivo na prevenção FA

Tabela 7 - Estudos com hipolipemiantes

Estudo	Medicação	Resultado
Estatina protegendo contra FA 16	Sinvastatina	Redução FA em DAC
Estatina e FA isolada 16	Sinvastatina	Redução recorrência FA após CVE
ARMYDA-3 204	Atorvastatina	Redução FA pós operatório de cirurgia cardíaca

parece ser prematuro recomendar essas intervenções farmacológicas para a prevenção ou tratamento da FA. Por outro lado, os dados de literatura existentes, favorecem a possibilidade de benefícios adicionais ao uso dessas medicações em pacientes que hipertensão arterial sistêmica ou insuficiência cardíaca.

Nos pacientes com FA recorrente, a despeito da terapêutica farmacológica amplamente empregada, inclusive com a medicação coadjuvante, resta a possibilidade da terapêutica não farmacológica, cuja indicação deverá ser discutida de forma individual.

### Recomendações para manutenção do ritmo sinusal

#### Classe I

1. Não utilização de droga antiarrítmica para a manutenção de ritmo sinusal na FA sem fatores de riscos para recorrências e cujo fator desencadeante tenha sido corrigido. (NE C)
2. Antes de iniciar o tratamento antiarrítmico, deve-se identificar e tratar as causas potencialmente removíveis da FA. (NE C)

#### Classe IIA

1. Terapêutica farmacológica para a manutenção do ritmo sinusal e prevenir a taquicardiomiopatia (NE C)
2. Terapêutica antiarrítmica para o tratamento de recorrências infrequentes e bem toleradas de FA (NE C)
3. Início ambulatorial da terapêutica antiarrítmica em pacientes com FA sem cardiopatia e que apresentam boa tolerância ao agente farmacológico empregado. (NE C)
4. Propafenona iniciada ambulatorialmente na FA paroxística idiopática em pacientes sem cardiopatia e que estão em ritmo sinusal quando do início do tratamento. (NE B)

5. O sotalol administrado ambulatorialmente a pacientes com discreta ou nenhuma cardiopatia, quando estão em ritmo sinusal, e com risco de FA paroxística, se o intervalo QT não corrigido for menor que 460 ms, os eletrólitos plasmáticos estiverem normais e na ausência de fatores de riscos de efeitos pró-arrítmicos associados aos fármacos do grupo III (NE C)

6. A ablação por cateter como alternativa à terapêutica farmacológica na prevenção de recorrências de FA, em pacientes sintomáticos, com pouca ou nenhuma sobrecarga atrial esquerda (NE C)

#### Classe III

1. A terapêutica antiarrítmica para manutenção do ritmo sinusal com um fármaco antiarrítmico em pacientes com fatores de risco bem definidos para pró-arritmia. (NE A)
2. A terapêutica farmacológica para a manutenção do ritmo sinusal em pacientes com doença do nódulo sinusal avançada ou disfunção da condução atrioventricular significativa, a menos que os pacientes tenham suporte de um marcapasso artificial (NE C).



## Tratamento para diminuir a resposta ventricular

### Introdução

O controle da frequência cardíaca (FC) no paciente em FA constitui, geralmente, a primeira ação de tratamento, tanto em situações agudas, na emergência, como em casos crônicos. Esse controle visa principalmente a melhora de sintomas, promovendo bem estar e melhora da qualidade de vida (QV). Também pode evitar, retardar ou reverter a disfunção ventricular esquerda que pode ser desencadeada pela própria arritmia, quadro conhecido como taquicardiomiopatia. Nesse sentido, algumas considerações a respeito devem ser feitas: os sintomas e as alterações hemodinâmicas podem decorrer, não só da alta FC, mas também da irregularidade do ciclo cardíaco; a QV e bem estar do paciente resultam da interação de fatores, como FC, percepções subjetivas de cada indivíduo, tipo de cardiopatia de base, alterações hemodinâmicas provocadas pela arritmia e balanço entre efeitos benéficos e tóxicos das drogas antiarrítmicas (AA)<sup>207</sup>.

### Controle da FC versus controle do ritmo sinusal

O uso de drogas antiarrítmicas para controle do ritmo é geralmente o tratamento de escolha em pacientes com FA há várias décadas. A limitada eficácia dessas drogas e seus efeitos tóxicos, às vezes fatais, demonstrados com o passar do tempo, estimulou a utilização da estratégia de controle da FC como opção terapêutica<sup>208</sup>. Estudos recentes, envolvendo mais de 5000 pacientes, demonstraram que o controle da FC foi ao menos tão bom quanto o controle do ritmo nos pacientes com FA persistente<sup>209-213</sup>. Meta-análise de quatro principais estudos (PIAF, AFFIRM, RACE e STAF) demonstrou que, em pacientes predominantemente idosos e com FA persistente, não havia diferenças entre as estratégias de controle de ritmo ou de FC em relação à mortalidade total e taxa de AVE isquêmico<sup>214</sup>. Nos pacientes estudados, que, em geral, apresentavam risco aumentado para eventos trombo-embólicos, a anticoagulação oral adequada era a principal estratégia a ser mantida, a despeito da manutenção do ritmo sinusal ou apenas do controle da FC. Não houve diferença em relação a surgimento ou agravamento de IC com controle de FC versus controle do ritmo, nos principais estudos<sup>214</sup>. Digno de nota, o estudo AF-CHF<sup>215</sup> demonstrou que, em pacientes com FA e insuficiência cardíaca, o controle da frequência não foi inferior ao controle do ritmo. Assim, os resultados desses estudos sugerem que o controle da FC associada à anticoagulação se constitui em boa opção terapêutica em pacientes idosos, com FA persistente, oligossintomáticos ou assintomáticos, com risco aumentado de fenômenos trombo-embólicos e também naqueles com insuficiência cardíaca. Essas conclusões não devem ser estendidas a outros grupos de pacientes com FA, principalmente os mais jovens, com crises paroxísticas sintomáticas, em que o controle do ritmo, por meio de medicações ou, principalmente, pela ablação por cateter, parece ter melhor benefício.

### Crítérios de controle da FC

O conceito de controle adequado da FC deve ser baseado nos benefícios hemodinâmicos alcançados,

melhora de sintomas e QV, melhora de função ventricular (taquicardiomiopatia) e tolerância ao exercício. Não há definição de um método padrão de avaliação do controle da FC. O eletrocardiograma (ECG) de repouso parece insuficiente, visto que uma FC aparentemente controlada, nessa situação, pode aumentar excessivamente com o esforço. Assim, testes que avaliam a FC em exercícios máximos ou submáximos (Teste Ergométrico, Teste da Caminhada de 6 minutos) e a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Holter de 24 horas) são os mais utilizados.

No estudo AFFIRM, foi considerado como controle adequado, uma FC de repouso menor ou igual a 80 bpm, que não ultrapassasse 110 bpm durante o Teste de Caminhada dos 6 minutos ou uma FC média menor que 100 bpm no Holter de 24 horas, sem que nenhuma FC fosse maior que 110% da FC máxima para a idade<sup>210</sup>. O RACE utilizou apenas o critério FC de repouso menor ou igual a 100 bpm, enquanto o HOT CAFÉ, uma FC entre 70 e 90 bpm no repouso, não excedendo a 140 bpm durante exercício moderado<sup>213</sup>.

A utilização de critério mais rigoroso no AFFIRM não se relacionou a melhor evolução dos pacientes em comparação aos pacientes do estudo RACE, em que se utilizou critério mais simplificado. Entretanto, os pacientes que atingiram as metas em ambos os estudos, tiveram melhor evolução que aqueles em que a média da FC foi maior que 100 bpm durante a FA<sup>216</sup>.

Alguns autores sugerem que esforços devam ser feitos a fim de manter a FC do paciente em FA mais próxima dos valores fisiológicos, como de um indivíduo em ritmo sinusal, quer no repouso ou durante o esforço. Além disso, a terapia deve ser titulada individualmente e periodicamente, considerando-se melhora de sintomas, tolerância ao exercício e estado contrátil cardíaco (função sistólica do ventrículo esquerdo)<sup>207,217</sup>.

### Tratamento medicamentoso para controle da FC

A FC em pacientes com FA depende principalmente das características de condução e refratariedade do nó AV, assim como da modulação autonômica. As drogas mais eficazes para controle da FC são as que prolongam o período refratário do nó AV. Nesse sentido, as terapias disponíveis para o controle da FC incluem drogas como digitálicos, betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos, como verapamil e diltiazem e, em casos selecionados, a amiodarona. Tratamento medicamentoso oral é utilizado preferencialmente em pacientes estáveis hemodinamicamente. Administração intravenosa deve ser preferida quando se necessita de controle mais rápido da FC. Uma taquicardia sustentada e não controlada pode acarretar deterioração da função ventricular que pode ser revertida com o controle adequado da FC (taquicardiomiopatia). A CV deve ser considerada na presença de hipotensão arterial sintomática, angina, IC ou sinais de baixo débito sistêmico<sup>16</sup>.

**Digitálicos** - São ineficazes em controlar a FC durante esforço, mas podem ser eficazes especialmente em pacientes idosos, sedentários ou com limitações físicas. São bem empregados em pacientes com IC, isoladamente ou em associação com beta-bloqueadores, considerando seus efeitos

benéficos em melhorar a função cardíaca<sup>218,219</sup>. Quando associados aos beta-bloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio, permitem utilizar doses menores dessas drogas, minimizando assim seus efeitos inotrópicos negativos. Efeitos benéficos em controlar a FC foram demonstrados na associação com o atenolol<sup>220</sup>. Cuidados especiais devem ser tomados em relação à toxicidade da digital, interação com outras drogas e ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

**Beta-bloqueadores** - Os beta-bloqueadores orais são provavelmente a classe de drogas mais utilizadas para controle da FC em pacientes com FA. Sua utilização intravenosa (propranolol, metoprolol ou esmolol) é particularmente útil em situações de tônus adrenérgico aumentado, como nas crises agudas pós-cirurgia cardíaca. São preferíveis em relação aos bloqueadores de canais de cálcio em pacientes com cardiopatia isquêmica ou disfunção ventricular esquerda. Devem ser utilizados cuidadosamente em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave. Associados ou não à digoxina, foram mais eficazes que os bloqueadores de canais de cálcio em controlar a FC (atingir as metas padronizadas) no estudo AFFIRM (70% vs 54%)<sup>210</sup>. Atenolol, metoprolol e sotalol (beta-bloqueadores não seletivos com ação de droga antiarrítmica da classe III) promoveram melhor controle da FC de esforço em comparação à digoxina<sup>221</sup>. A associação de carvedilol com digoxina mostrou-se mais eficaz em controlar a FC de repouso e esforço quando comparada a cada droga isoladamente. Nesse estudo, também foi observado que a associação das drogas melhorou a fração de ejeção e os sintomas<sup>222</sup>. Apesar de eficaz em controlar a FC de repouso e esforço, pode haver diminuição da tolerância ao esforço e QV, principalmente se utilizados em doses maiores<sup>223</sup>.

**Bloqueadores dos canais de cálcio** - Os bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos (verapamil e diltiazem), são eficazes para o controle da FC em pacientes com FA e os únicos relacionados à melhora da tolerância ao esforço e QV<sup>224</sup>. Devem ser evitados em pacientes com cardiopatia estrutural significativa, em especial, disfunção ventricular esquerda sistólica, devido a seus efeitos inotrópicos negativos. Verapamil e diltiazem têm eficácia semelhante em controlar a FC em pacientes com FA<sup>224</sup>. Doses altas, porém, podem ser prejudiciais, devido a efeitos adversos, como hipotensão arterial e piora do inotropismo. Já foi demonstrado que doses mais baixas são melhor toleradas e a associação com digitálicos pode permitir essa estratégia<sup>225</sup>. Os bloqueadores dos canais de cálcio são preferíveis em relação aos beta-bloqueadores em pacientes com história de broncoespasmo ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Podem ser utilizados também por via intravenosa, porém a curta meia vida plasmática requer doses contínuas de manutenção para controlar a FC.

**Amiodarona** - A amiodarona possui efeitos simpáticos, deprimindo a condução pelo nó AV, exercendo, assim, efetivo controle da FC em pacientes com FA. Sua utilização por via oral ou intravenosa pode ser útil em casos em que a terapia convencional com digitálicos, beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não é efetiva<sup>223</sup>. A infusão intravenosa é bem tolerada, porém, doses altas podem causar descompensação hemodinâmica e hipotensão, principalmente em pacientes com disfunção ventricular. Seus efeitos adversos e tóxicos são importantes, tornando-a uma opção de segunda

linha para o controle da FC em pacientes com FA. Entretanto, em pacientes com insuficiência cardíaca, a amiodarona e a digoxina são opções relevantes. A anticoagulação oral concomitante é importante já que a reversão para ritmo sinusal pode ocorrer eventualmente. Seus efeitos adversos mais importantes incluem fibrose pulmonar, disfunção tireoidiana, hepatotoxicidade, neuropatias e pró-arritmia.

**Propafenona** - Causa discreto efeito beta-bloqueador, geralmente insuficiente para o controle da FC. Pode eventualmente causar efeito contrário, acelerando a resposta ventricular em situações de maior regularização da atividade elétrica atrial (flutter atrial com alta resposta ventricular). Portanto, não é considerada como opção medicamentosa para o controle da FC em pacientes mantidos com FA.

### Recomendações especiais em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White

Administração intravenosa de beta-bloqueadores, digitálicos, bloqueadores dos canais de cálcio ou adenosina é contra-indicada em pacientes com taquicardias pré-excitadas associadas à FA, flutter atrial, taquicardia atrial com condução anterógrada por via acessória, pois podem facilitar a condução aos ventrículos pela via acessória. Assim, podem ocasionar hipotensão arterial, baixo débito e fibrilação ventricular. Nesses casos a cardioversão elétrica é mandatória. Em pacientes hemodinamicamente estáveis, pode-se cogitar o uso de amiodarona ou procainamida endovenosas.

## Recomendações para controle da FC durante fibrilação atrial

### Classe I

1. Em pacientes sem cardiopatia estrutural significativa com FA persistente ou permanente o uso de beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos (verapamil e diltiazem) em doses individualizadas. (NE B).

2. Na ausência de pré-excitação, administração intravenosa de beta-bloqueador (esmolol, metoprolol ou propranolol) ou bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos (verapamil e diltiazem) para diminuir a resposta ventricular na FA aguda, com especial cautela nos pacientes com hipotensão ou IC (NE B).

3. Administração intravenosa de digital ou amiodarona para controle da FC em pacientes com FA e IC, na ausência de pré-excitação (NE B).

4. Em pacientes que apresentam sintomas de FA relacionados a esforço, a eficácia do tratamento deve ser testada durante exercício, ajustando as drogas o suficiente para manter a FC em níveis fisiológicos (NE C).

5. Digoxina para controlar a FC em repouso em pacientes com FA e disfunção ventricular e em indivíduos sedentários (NE C).

### Classe IIA

1. Combinação de digoxina com beta-bloqueador ou bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos para



controle da FC em repouso e durante exercício em pacientes com FA. A escolha da medicação deve ser individualizada e controlada para evitar bradicardia. (NE B).

2. Controle da FC através da ablação do nó AV com implante de marcapasso definitivo quando a terapia farmacológica é insuficiente ou associada a efeitos colaterais, ou na presença de suspeita de taquicardiomiopatia (NE B).

3. Amiodarona intravenosa para controle da FC em pacientes com FA, quando outras drogas falham ou são contra-indicadas (NE C).

#### Classe IIB

1. Amiodarona oral quando a FC não pode ser controlada adequadamente em pacientes com FA usando beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos ou digoxina, isoladamente ou em associações. (NE C).

2. Procainamida, disopirâmida ou amiodarona intravenosas para pacientes hemodinamicamente estáveis com FA e pré-excitação ventricular (NE B).

#### Classe III

1. Digitálicos utilizados como agentes isolados para controlar a resposta ventricular em pacientes com FA paroxística (NE B).

2. Ablação por cateter do nódulo atrioventricular sem tratamento prévio com medicamentos para controle da FC em pacientes em FA (NE C).

3. Administração de bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos em pacientes com IC descompensada e FA. (NE C)

4. A administração de digitálicos ou bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos em pacientes com FA e síndrome de pré-excitação (NE C).

## Terapêutica invasiva da FA

### Ablação por cateter

A eficácia limitada das drogas antiarrítmicas para manter o ritmo sinusal, associada à toxicidade desses fármacos, estimulou o desenvolvimento de diversas técnicas terapêuticas não farmacológicas para a prevenção e controle da FA. Inicialmente, as técnicas de ablação por cateter empregadas no tratamento da FA eram paliativas, visando o controle da resposta ventricular através da interrupção da condução pelo nódulo AV seguida de implante de marcapasso definitivo. Com isso, observava-se melhora sintomática e da função ventricular, a despeito da permanência da FA, e de todas as co-morbidades relacionadas à sua persistência. Posteriormente, foram idealizadas abordagens buscando o tratamento curativo da FA, que procuravam recriar as lesões lineares feitas durante a cirurgia do labirinto, ou "maze procedure", cujo objetivo era dividir o átrio esquerdo (AE) em segmentos pequenos demais para permitir reentrada sustentada, reduzindo a massa crítica<sup>226</sup>. Apesar de demonstrar conceitualmente que a ablação de FA era possível, a técnica não se popularizou, por conta de grandes limitações técnicas,

resultados não reprodutíveis e alto índice de complicações. Entretanto, a partir da aquisição de novos conhecimentos acerca da fisiopatologia da FA, mormente a demonstração da importância de focos deflagradores da FA paroxística originados nas veias pulmonares, novas técnicas menos agressivas foram sendo progressivamente desenvolvidas, com resultados promissores.

Atualmente, são empregadas várias abordagens para a ablação da FA visando à manutenção do ritmo sinusal, que serão descritas a seguir. As principais objetivam o isolamento elétrico das veias pulmonares em relação ao átrio esquerdo, associado ou não a modificações do substrato atrial através da criação de lesões lineares no átrio esquerdo, eliminação de potenciais fragmentados, ninhos de FA ou ablação de gânglios parassimpáticos. Ademais, métodos auxiliares de imagem, tais como ecocardiograma intracardíaco e mapeamento eletroanatômico têm sido cada vez mais incorporados com o fim de aumentar a eficiência e segurança do método. A despeito da abordagem e técnica utilizadas, a ablação de FA, quando realizada por operadores experientes, tem se mostrado um método seguro e eficaz, apesar de complexo e não isento de risco, uma vez que complicações graves têm sido relatadas. Esses aspectos são relevantes para a indicação clínica do procedimento.

### Isolamento das veias pulmonares

A estratégia de isolamento das veias pulmonares baseia-se no fato de que 90% dos focos ectópicos que deflagram a fibrilação atrial paroxística originam-se no seu interior<sup>226-227</sup>. Dada a dificuldade em se determinar precisamente as veias responsáveis pelos focos arritmogênicos, o isolamento elétrico das quatro veias pulmonares (VP) tem sido a estratégia mais utilizada. Várias técnicas têm sido utilizadas com essa finalidade, todas requerendo acesso ao átrio esquerdo, que é feito através de forame oval pérvio ou por uma ou duas punções do septo interatrial. A radiofrequência (RF) é a principal energia utilizada para ablação, mas outras fontes têm sido investigadas, como ultrassom e crioterapia. Atualmente, os cateteres mais utilizados para ablação por RF são os convencionais com ponta de 8 mm e os de 3,5 mm com sistema de irrigação externo ou interno.

### Isolamento segmentar

Essa técnica foi elaborada por Haissaguerre<sup>227-229</sup> visando identificar as bandas musculares de tecido atrial que penetram independentemente pelos óstios das veias pulmonares e se interconectam no seu interior. A realização da ablação localizada de setores dos óstios das veias pulmonares onde essas bandas musculares cruzam, evita a ablação circunferencial na face interna dos óstios, que pode resultar em estenose da veia abordada<sup>229-231</sup>. Para isso, introduz-se um cateter circular com múltiplos eletrodos cerca de 5mm além do óstio da VP para localização das conexões átrio-venosas. O método de avaliação do resultado é bem definido, ficando claro, no final do procedimento, quantas veias foram completamente isoladas ou não. Com essa técnica, estenoses graves (>70%) são raras (<1%) sendo a maioria assintomática<sup>227-232</sup>. As recorrências, entretanto, ocorrem em 50% dos pacientes

após a ablação devido a re-conexão das VPs isoladas ou pela presença de focos ectópicos fora da área de isolamento<sup>232,233</sup>. O controle clínico foi obtido em 60-70% após re-intervenção (20% a 50%) nos pacientes com FA paroxística mas é menos eficaz nos pacientes com FA persistente<sup>231-234</sup>.

### Isolamento dos antros das veias pulmonares

Com objetivo de envolver um maior número de bandas musculares potencialmente responsáveis pela deflagração e manutenção da FA, as lesões têm sido estendidas para o antro das veias pulmonares e realizadas, aproximadamente, 1 a 2 cm fora dos óstios angiográficos das veias pulmonares. Nesse caso, as lesões devem ser necessariamente circunferenciais e transmuralis para se obter o isolamento completo das veias. Algumas técnicas podem ser usadas com este objetivo, dentre elas a ablação circular do antro guiada pelo ecocardiograma intracardíaco, descrita por Natale<sup>235,236</sup>, e o isolamento simultâneo das veias ipsilaterais guiado por um ou dois cateteres circulares (técnica do duplo Lasso)<sup>237,238</sup>. Depois do isolamento de um conjunto (por exemplo, veias esquerdas) o cateter circular é dirigido para o outro conjunto de veias (direitas) repetindo-se a operação<sup>239,240</sup>. A extensão do isolamento para a região do antro das veias pulmonares tem se mostrado efetiva não só em pacientes com FA paroxística, mas também na persistente e permanente<sup>235,240,241</sup>. As recorrências ocorrem em 20-30% dos pacientes e com re-intervenção 90% dos pacientes com FA paroxística e 70% dos pacientes com FA persistente ficaram livre de recorrências e sem drogas antiarrítmicas, em seguimento médio de um ano<sup>235-241</sup>.

### Ablação circunferencial da fibrilação atrial

A estratégia da ablação circunferencial consiste em circunscrever as VPs por meio de lesões focais contíguas formando linhas a mais de 1 cm do óstio das veias ipsilaterais, com linhas intervenosas na presença de óstios distintos. Essa técnica foi descrita por Pappone e cols e sua execução requer a utilização de sistemas de mapeamento eletro-anatômico<sup>242</sup>. Esses aparelhos (CARTO®, EnSite®), ao reconstruírem tridimensionalmente a cavidade atrial, além de auxiliarem na localização espacial do cateter, possibilitam intervenções com boa precisão anatômica para as técnicas de ablação permitindo criar lesões lineares contínuas. Na abordagem circunferencial anatômica, em centros de grande volume, a taxa de sucesso global é de cerca de 80%, livre de drogas antiarrítmicas. Cerca de 15% dos pacientes permanecem em ritmo sinusal estável com um medicamento antiarrítmico previamente ineficaz. Porém, até 40% dos pacientes necessitam de mais de um procedimento para o controle da arritmia.

Independentemente da abordagem de ablação da FA, em casos selecionados, linhas adicionais, tanto no átrio esquerdo como no direito, podem ser necessárias para o sucesso do procedimento, assim como modificações no substrato atrial, relatadas abaixo.

### Ablação do substrato

Durante FA - Outra técnica utilizada e descrita inicialmente por Nademanee é a ablação de eletrogramas fracionados atriais complexos realizada durante a fibrilação atrial tanto em átrio

esquerdo como direito. Utilizando a técnica de forma isolada foi descrito um sucesso inicial de 91% (após 2 procedimentos)<sup>243</sup>. Atualmente, esse procedimento vem sendo utilizado em associação com as técnicas previamente descritas.

Outras técnicas estão em desenvolvimento, como a ablação guiada por mapeamento espectral com eliminação de "ninhos" de fibrilação atrial, proposta por Pachón. Esta ablação consiste na identificação de locais específicos, durante o ritmo sinusal, os quais são eliminados com aplicação de RF. Aparentemente, os "ninhos" de FA estão relacionados à inervação autonômica do coração. Todo o procedimento é realizado fora das veias pulmonares, nas paredes atriais esquerda e direita. Por meio de estimulação atrial rápida pós-ablação observa-se que quanto maior o número de "ninhos" eliminados mais difícil é a reindução de FA (redução do substrato)<sup>61</sup>. Dados preliminares sugerem que a adição da ablação dos "ninhos" de FA ao isolamento das veias pulmonares pode reduzir as recidivas precoces<sup>62</sup>.

Por fim, outro procedimento que vem sendo desenvolvido é a ablação dos plexos ganglionares vagais (destruição dos nervos autonômicos)<sup>56</sup>.

### Complicações relacionadas à ablação da fibrilação atrial para manutenção do ritmo sinusal

A ablação por cateter tem sido utilizada como terapia de primeira linha no tratamento de pacientes com FA refratária ao uso de drogas antiarrítmicas<sup>16</sup>. Esse procedimento está associado a pequenas taxas de complicações em centros com grande volume e experiência<sup>244-248</sup>. Entretanto, uma recente pesquisa mundial envolvendo mais de 8.000 pacientes submetidos à ablação de FA mostrou que essas taxas podem ser maiores na comunidade e em centros com menor experiência<sup>249</sup>.

De forma análoga, recentemente, o Registro Brasileiro de Ablação de FA da SOBRAC observou taxa de complicações graves de 14,7% e mortalidade de 0,26% (Tabela 8)<sup>250</sup>. Nesse aspecto, é importante destacar que conforme dados do Registro Brasileiro, as novas tecnologias para ablação de

Tabela 8 - Número de complicações nos 755 pacientes do registro brasileiro de ablação de FA

Tipo de Complicação	Número
Fístula átrio-esofágica	1 (0,1%)
Estenose/oclusão das veias pulmonares	3 (0,4%)
Ataque isquêmico transitório	11 (1,4%)
Acidente vascular encefálico	8 (1,0%)
Tamponamento cardíaco	29 (3,8%)
Derrame pericárdico	7 (0,9%)
Lesão de nervo frênico	2 (0,2%)
Taquicardia atrial pós-ablação	29 (3,8%)
Hematomas ou hemorragias	18 (2,3%)
Acidentes anestésicos	3 (0,4%)
Total	111 (14,3%)



FA, particularmente o ecocardiograma intracardíaco e os sistemas de mapeamento eletroanatômico têm sido cada vez mais utilizados em nosso meio, independentemente da abordagem de ablação, visando maior segurança e sucesso do procedimento.

#### Derrame pericárdico e tamponamento cardíaco

A ocorrência de tamponamento cardíaco agudo durante o procedimento ablativo é estimada em 1,2%<sup>251</sup>. com base na experiência mundial, analisando procedimentos realizados entre 1995 e 2002. Taxas de 0,8-1% foram confirmadas em séries menores<sup>236,252,253</sup>. Vários fatores contribuem para essa complicação: necessidade de punção transseptal, manipulação de bainhas e cateteres no átrio esquerdo, cuja parede é por vezes muito fina, além das próprias lesões por radiofrequência. O ecocardiograma intracardíaco é muito útil não só para orientar a punção transseptal, mas também por permitir o reconhecimento precoce dessa complicação.

#### Tromboembolismo sistêmico

A incidência de fenômenos tromboembólicos durante a ablação de FA varia de 0,5 - 7% em diferentes séries<sup>236,244,249,252,253-258</sup>. O procedimento envolve a manipulação de cateteres e bainhas na circulação arterial (átrio esquerdo - AE). Além disso, o sucesso do procedimento requer múltiplas aplicações de radiofrequência que, per se, podem levar à formação de trombos. A prevenção desses eventos deve ser realizada por meio da avaliação cuidadosa da presença de trombos no átrio antes do procedimento com eco transeofágico, administração e monitorização de heparina em doses adequadas e perfusão das bainhas transeptais durante a manipulação do AE. O ecocardiograma intracardíaco pode ser valioso na identificação de trombos intracavitários durante o procedimento.

#### Estenose das veias pulmonares

A estenose das veias pulmonares é uma complicação associada à ablação da FA<sup>231,259</sup>. Sua incidência chegou a 40% quando a técnica empregada envolvia a ablação de focos deflagradores dentro das veias pulmonares. Com a evolução da técnica para o isolamento proximal das veias pulmonares, sua incidência caiu significativamente, variando atualmente entre 0,5-2%<sup>229,236,245, 260</sup>.

Para reduzir o risco de estenose é fundamental a definição anatômica precisa da junção veias pulmonares - AE. Para tal, vários métodos são atualmente utilizados: angiografia das veias, mapeamento eletroanatômico e a ecocardiografia intracardíaca. Independente da metodologia utilizada, o fator decisivo para a prevenção da estenose é evitar aplicações de energia no interior das veias pulmonares.

#### Lesão do nervo frênico

O trajeto do nervo frênico direito na porção pósterio-lateral do átrio direito apresenta íntima relação anatômica com a veia pulmonar superior direita e com a veia cava superior<sup>261</sup>, duas regiões alvo de procedimentos ablativos para tratamento da FA. O nervo pode, portanto, ser lesionado quando aplicações de radiofrequência são realizadas nessas regiões. É uma

complicação rara, variando de 0,1 a 0,4%<sup>262,263</sup>. A maioria dos pacientes apresentou lesão persistente, porém com recuperação da função em todos após 7 ± 6 meses de acompanhamento.

Apesar da rara ocorrência e da evolução clínica benigna, deve-se minimizar o risco de lesão frênica através da localização do nervo por técnicas de estimulação com alta energia pelo cateter de ablação nas regiões de alto risco. Caso haja captura com contração do diafragma, aplicações de radiofrequência não devem ser realizadas nesses locais.

#### Fístula átrio-esofágica

A fístula átrio-esofágica é uma complicação rara, com ocorrência estimada em 0,05%. Entretanto, é extremamente grave, com mortalidade de aproximadamente 50%. Os pacientes apresentam inicialmente sintomas inespecíficos como disfagia, odinofagia, dor torácica, evoluindo com sinais de isquemia neurológica ou cardíaca transitória (embolia gasosa), febre, septicemia ou hematêmese. Importante ressaltar que a fístula átrio-esofágica pode ocorrer semanas após o procedimento ablativo<sup>264</sup>.

Na suspeita clínica de fístula, o ecocardiograma transeofágico e a endoscopia digestiva devem ser evitados, pois podem causar embolia gasosa maciça (cerebral e coronariana) com rápida deterioração clínica. Para salvar a vida do paciente, o diagnóstico rápido e a intervenção cirúrgica imediata são indispensáveis. A tomografia computadorizada pode demonstrar ar nas cavidades esquerdas assim como embolias cerebrais.

Várias estratégias são atualmente utilizadas para prevenção de complicações esofageanas, como o delineamento de seu trajeto por mapeamento eletroanatômico, ingestão de pasta de bário, visualização direta por eco intracardíaco e pela medida da temperatura esofágica através de termômetro intraluminal<sup>265-267</sup>. Devido à raridade dessa complicação, não há dados que permitam apontar a superioridade de quaisquer dos métodos acima citados.

#### Taquicardias regulares originadas no átrio esquerdo

Taquicardias atriais organizadas originadas no átrio esquerdo são descritas em 3-27% no acompanhamento de pacientes submetidos à ablação por cateter, na dependência da técnica utilizada<sup>268-270</sup>. Denominações de taquicardia atrial ou flutter atrial atípico são usadas para descrever esse fenômeno. A maioria das taquicardias regulares se apresenta precocemente após o procedimento ablativo e geralmente provocam sintomas devido à condução AV rápida (2:1), caracteristicamente refratárias ao uso de drogas antiarrítmicas. Apesar disso, medidas conservadoras são inicialmente indicadas já que aproximadamente 50% apresentam resolução espontânea em alguns meses. Quando persistem por mais de 3-6 meses ou quando muito sintomáticas, a ablação por cateter está indicada como tratamento de escolha, com sucesso descrito em mais de 80% dos casos<sup>271</sup>.

#### Ablação da junção AV

Nos casos em que não se consegue obter a cura da FA ou o controle adequado da frequência cardíaca com fármacos, a ablação da junção atrioventricular com implante de

marcapasso definitivo é uma alternativa eficaz, com melhora de sintomas e qualidade de vida. É um procedimento de alto sucesso e baixo risco de complicações maiores<sup>272</sup>. A comparação com o tratamento farmacológico mostra uma redução significativa de hospitalizações e incidência de insuficiência cardíaca<sup>273-275</sup>. Entre os problemas descritos com essa técnica estão a dependência do marcapasso, necessidade de permanecer anticoagulado e a dissincronia gerada com estimulação em ápice de ventrículo direito.

Esse procedimento tem perdido espaço em virtude dos melhores resultados obtidos com a ablação da fibrilação atrial buscando a manutenção do ritmo sinusal.

#### Considerações sobre os ensaios clínicos

Apesar da ablação da FA para manutenção do ritmo sinusal ser extremamente promissora, sua eficácia em longo prazo ainda não foi definida. Isso porque os ensaios disponíveis até o momento têm várias limitações, a saber: relatam a experiência individual dos centros, número limitado de pacientes seguidos por tempo relativamente curto e ausência de grupos controle adequados. Além disso, as definições de sucesso utilizadas são muito variáveis, o que ganha importância à luz das notórias recorrências assintomáticas da FA. Ensaios prospectivos de larga escala, em andamento, como o CABANA, deverão ajudar a elucidar essas questões<sup>17</sup>.

### Recomendações de ablação na FA

#### Ablação da junção AV - com implante de marcapasso

##### Classe I

1. FA gerando terapias inapropriadas do CDI, em que outros métodos terapêuticos foram incapazes ou não puderam ser usados para restauração/manutenção do ritmo sinusal ou controle da frequência ventricular (NE A).

##### Classe IIA

1. FA sintomática em que outros métodos terapêuticos foram incapazes ou não puderam ser usados para restauração/manutenção do ritmo sinusal ou controle da frequência ventricular (NE A).

##### Classe III

1. Na FA com controle adequado da frequência ventricular com drogas bem toleradas pelo paciente (NE C).

#### Ablação da FA para manutenção do ritmo sinusal

##### Classe I

1. FA sintomática em paciente jovem com coração estruturalmente normal sem resposta ou com efeitos colaterais pelo uso de pelo menos 2 drogas antiarrítmicas na ausência de condições metabólicas potencialmente correlacionadas à arritmia (NE B).

##### CLASSE IIA

1. Pacientes com qualquer idade com FA paroxística,

sintomática, freqüente, coração estruturalmente normal, com evolução de pelo menos seis meses, refratária a pelo menos uma droga antiarrítmica de classe IC ou Sotalol, e na ausência de condições metabólicas potencialmente correlacionadas à arritmia (NE: B).

2. Pacientes com FA paroxística, com as mesmas características do item acima, com cardiopatia estrutural e refratária a amiodarona (NE C).

3. Pacientes com FA persistente, sintomática e recorrente, refratária a pelo menos uma droga antiarrítmica da classe IC ou Sotalol, se não houver cardiopatia estrutural, ou à amiodarona, caso haja cardiopatia estrutural, tendo sido afastadas condições clínicas potencialmente deflagradoras da FA (NE: C).

4. Ablação de FA permanente em pacientes jovens com átrio esquerdo pouco aumentado, principalmente quando a resposta ventricular é mal controlada ou há progressiva dilatação e/ou redução da fração de ejeção do VE (NE C).

#### Classe IIB

1. Ablação por cateter na FA permanente com cardiopatia associada e átrio esquerdo aumentado (> 50 mm), quando há progressiva piora da classe funcional, devido a controle inadequado da FC ou apesar de aparente controle farmacológico da FC (NE C).

#### Classe III

1. Pacientes com trombo em átrio esquerdo (NE C).
2. Pacientes com causas reversíveis para a FA (NE C).
3. Após o primeiro episódio de FA (NE C).

#### Fibrilação atrial e insuficiência cardíaca

Existem dados consistentes na literatura que indicam que a FA é um fator preditor independente de morte em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), como também há claras indicações, tanto experimentais quanto clínicas, sugerindo que a restauração do ritmo sinusal tem vantagens para esses pacientes, com efeito favorável sobre a morbidade e qualidade de vida. A perda da contração atrial, a resposta ventricular elevada e o tempo de enchimento ventricular irregular, associados com a FA, têm conseqüências clínicas negativas para o paciente com IC. Para os pacientes com FA, notadamente os de instalação recente e sintomáticos, esforço deve ser feito para o retorno e manutenção do ritmo sinusal. Todavia, esta estratégia não pode ser estendida a todo paciente com IC e FA, já que é conhecido que, embora desejável, deparamo-nos com dificuldades práticas: baixo índice de sucesso, alta taxa de recorrências e o problema do uso de antiarrítmicos (efeito pró-arrítmico e efeito inotrópico negativo). Os pacientes com IC são especialmente vulneráveis aos efeitos pró-arrítmicos das drogas antiarrítmicas, dada a maior vulnerabilidade miocárdica e aos efeitos dos distúrbios eletrolíticos. Estudos controlados têm mostrado a segurança da amiodarona para a manutenção do ritmo sinusal nos pacientes com IC e esta tem sido a droga recomendada com este propósito. A otimização do tratamento farmacológico da IC deve ser procurada, com drogas que incluem beta-bloqueadores, IECA, BRA, digoxina,



diuréticos. Com relação ao papel da ablação por cateter no manuseio da FA no paciente com IC, embora já tenhamos informações auspiciosas, não se conhece os resultados tardios deste procedimento nesse subgrupo de pacientes. Pode ser que uma cura aparente não represente de fato a eliminação da FA, mas a transformação em uma forma de FA assintomática ou paroxismos de FA e isto tem implicações quanto à duração da anticoagulação, que é mandatória nessa situação clínica. Dados epidemiológicos indicam que a FA pode desencadear a IC, e a IC pode desencadear a FA e quando essa arritmia aparece no curso da IC, piora sobremaneira o prognóstico. O AF-CHF (*Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure*)<sup>275A</sup>, publicado recentemente, é um estudo multicêntrico, randomizado que comparou o manejo da FA baseado em controle da FC apenas, com o manejo baseado no ritmo cardíaco de pacientes com FA e IC. A conclusão desse estudo foi que em pacientes com FA e IC, ambas as estratégias foram semelhantes no que diz respeito à mortalidade (cardiovascular e por todas as causas). Salienta-se que, observando o grupo de pacientes que alcançou ritmo sinusal de forma duradoura, estes apresentaram melhor qualidade de vida e maior sobrevida. Se, por um lado, não há superioridade entre as estratégias testadas no AF-CHF, por outro, a cardioversão bem sucedida estaria identificando pacientes de menor risco.

#### Fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca - correlação fisiopatológica, prevenção e tratamento

A incidência de arritmias atriais (incluindo a FA) após cirurgia cardíaca aberta se situa entre 20 a 50%<sup>69,276,277</sup>, dependendo das definições e dos métodos de detecção, sendo estimada entre 11% e 40% para pacientes submetidos à revascularização miocárdica (RM), 40% e 50% para correções valvares e em até 60% para associações desses dois procedimentos<sup>277</sup>. A incidência de FA pós-operatória está aumentando, talvez mais relacionada à idade dos pacientes cirúrgicos do que pelos fatores técnicos propriamente ditos (Tabela 9).

**Tabela 9 - Preditores de arritmias atriais no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica**

Idade Avançada
Sexo masculino
Uso de Digoxina
Insuficiência Vascular Periférica
Doença Pulmonar Crônica
Cardiopatias Valvares
Aumento de Átrio Esquerdo
Cirurgia Cardíaca Prévia
Suspensão de fármacos beta-bloqueadores
História de Taquiarritmias Atriais no Pré-Operatório
Pericardite
Tônus Simpático Elevado no Pós-Operatório

Adaptado com permissão da Society of Thoracic Surgeons (Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-49).

#### Correlação fisiopatológica e clínica

A FA pós-operatória ocorre nos primeiros 5 dias da cirurgia cardíaca a céu aberto, com pico de incidência no segundo dia. Vários estudos têm analisado os fatores de predição de risco de FA, os impactos dos custos, a extensão do tempo de internação hospitalar e os efeitos de várias intervenções profiláticas na redução da incidência da FA<sup>277,278-282</sup>. Os principais fatores de predição de FA pós-operatória foram idade, história prévia de FA, doença pulmonar obstrutiva crônica, valvopatia, aumento atrial, insuficiência cardíaca perioperatória e a suspensão prévia tanto de beta-bloqueadores como de inibidores de enzima de conversão<sup>283,284</sup>. Outros fatores que contribuem são a pericardite<sup>278</sup>, o aumento do tônus simpático, a obesidade, a utilização de circulação extra-corpórea e a duração da cirurgia<sup>285</sup>.

A FA pós-operatória geralmente é auto-limitada; o ritmo sinusal se restaura em mais de 90% dos pacientes em 6 a 8 semanas após a cirurgia<sup>284</sup>, com uma taxa de resolução espontânea maior do que a de outras formas de FA. Os pacientes com FA pós-operatória possuem maior mortalidade hospitalar do que os que não apresentam essa arritmia (4,7% x 2,1%), além de maiores tempo de internação hospitalar e mortalidade no longo prazo<sup>286,287</sup>.

#### Prevenção de FA pós-operatória

Meta-análise sobre o tratamento antiarrítmico profilático envolvendo pacientes submetidos à cirurgia de RM tendo como objetivo o tempo de permanência hospitalar, concluiu que, embora houvesse redução da incidência de FA pós-operatória, os efeitos na redução dos dias de internação hospitalar foram menos evidentes<sup>288</sup>. Os beta-bloqueadores apresentaram a maior magnitude do efeito de prevenção<sup>69,281,289,290</sup>. Pacientes utilizando altas doses de amiodarona por via oral e por curto período obtiveram redução significativa da ocorrência de FA pós-operatória<sup>290-294</sup>. O pré-tratamento com digital ou verapamil não foi capaz de prevenir a FA pós-operatória<sup>69,295,296</sup>. Os resultados com procainamida também não são consistentes<sup>297,298</sup>. Mais recentemente, tem-se preconizado a utilização de estatinas na prevenção de FA pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de RM<sup>204,299</sup>.

Quanto ao tratamento profilático por estimulação cardíaca temporária com eletrodos de marcapasso epimiocárdicos uni ou biatriais, há poucas evidências que sustentem seu uso rotineiro, além do maior custo<sup>300,301</sup>. Outra modalidade de prevenção preconizada é a preservação da gordura epicárdica anterior (comumente seccionada em cirurgia cardíaca) sendo demonstrada menor incidência de FA pós-operatória<sup>302</sup>.

#### Tratamento da FA pós-operatória

As regras básicas de tratamento da FA pós-operatória seguem princípios semelhantes aos da FA aguda em outras situações. Em caso de instabilidade hemodinâmica, sempre se indica a CV elétrica sincronizada. O controle da resposta ventricular deve ser sempre preferível quando há estabilidade hemodinâmica, pois a FA, nessas situações, costuma ser auto-limitada.

Os beta-bloqueadores de ação curta são particularmente úteis quando se quer preservar a estabilidade hemodinâmica, especialmente nos casos com função ventricular limitofe.

Outros agentes bloqueadores do nó AV, tais como os bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos, podem ser usados alternativamente. Já o digital é pouco efetivo quando o tônus adrenérgico está elevado. A amiodarona intravenosa tem sido associada à melhora hemodinâmica nessas situações<sup>303</sup>. Em pacientes altamente sintomáticos ou quando o controle da resposta ventricular é difícil de ser alcançado, a CV elétrica pode ser realizada usando as mesmas precauções sobre anticoagulação em casos não cirúrgicos. Uma variedade de fármacos antiarrítmicos<sup>304</sup>, incluindo amiodarona<sup>290,291</sup>, procainamida<sup>295</sup>, e sotalol<sup>305</sup> podem ser efetivos na conversão ao ritmo sinusal. O sotalol parece ser o menos efetivo que os outros na CV da FA e com maiores riscos de pró-arritmia.

Vários estudos demonstraram um alto risco de AVE em pacientes com FA após cirurgia de RM. Caso a FA persista por mais de 48 horas, a anticoagulação com heparina ou anticoagulação oral está indicada<sup>306,307</sup>, o que muitas vezes é desafiador, devido ao risco potencial de sangramento em pacientes cirúrgicos. A escolha da droga, heparina ou anticoagulação oral, deve ser baseada na situação clínica individual.

O flutter atrial é menos comum do que a FA após a cirurgia cardíaca<sup>308</sup>, mas a terapia farmacológica é a mesma. A prevenção de flutter atrial pós-operatório é tão difícil quanto a da FA, mas o "overdrive" por estimulação atrial através de eletrodo epicárdico é geralmente útil na interrupção dessa arritmia.

#### Recomendações para pacientes com FA no pós-operatório de cirurgia cardíaca

##### Classe I

1. Beta-bloqueador para prevenir FA pós-operatória nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a menos que contra-indicado (NE A).
2. A administração de fármacos bloqueadores do nó AV para o controle da resposta ventricular nos pacientes com FA pós-operatória. (NE B)

##### Classe IIA

1. A administração pré-operatória de amiodarona como tratamento profilático em pacientes com alto risco de FA. (NE A)
2. CV farmacológica com amiodarona ou CV elétrica em pacientes com FA pós-operatória utilizando-se o mesmo protocolo recomendado para pacientes não-cirúrgicos. (NE B)
3. Administrar medicação antiarrítmica como tentativa de manter o ritmo sinusal em pacientes com FA pós-operatória recorrente ou refratária, como recomendado para outros pacientes com FA aguda. (NE B)
4. Administrar medicação anticoagulante em pacientes que desenvolvem FA pós-operatória, como recomendado para pacientes não-cirúrgicos. (NE B)

##### Classe IIB

1. Administrar sotalol profilático para pacientes com risco de desenvolver FA pós-operatória. (NE B)

#### Manejo da FA em situações especiais: gravidez, atletas, cardiomiopatia hipertrófica, hipertireoidismo, doença pulmonar, pré-excitação ventricular e infarto agudo do miocárdio

##### Gravidez

A FA é rara durante a gravidez, todavia, a frequência ventricular rápida pode levar a consequências graves para a mãe, bem como ao concepto. Frequentemente é de natureza secundária a estenose mitral, cardiopatia congênita, hipertireoidismo ou à degeneração de outras arritmias<sup>309-311</sup>.

A primeira medida a adotar é o controle da resposta ventricular com digoxina, beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio. Todas as drogas antiarrítmicas correntemente usadas podem cruzar a barreira placentária, assim como serem eliminadas na lactação, produzindo efeitos indesejáveis no feto ou recém-nato. Em situação de instabilidade hemodinâmica, a CV pode ser procedida<sup>16</sup>. Os cumarínicos podem ser utilizados nas gestantes com FA. Quase 5% dos recém nascidos expostos aos cumarínicos, da 6ª a 12ª semana de gestação, apresentam embriopatia varfarínica, caracterizada por lesões esqueléticas. As gestantes sob cumarínicos têm maior frequência de abortos e natimortos que a população geral, relacionando-se, muitas vezes, com sangramento intracraniano fetal. Recomenda-se que mulheres em idade fértil, sob anticoagulação oral, sejam orientadas para que, à menor possibilidade de gravidez, o cumarínico seja substituído por heparina. Nos casos de absoluta necessidade de cumarínicos, como nas portadoras de próteses valvares mecânicas, esse pode ser reiniciado após a 12ª semana de gestação, devendo ser novamente suspenso na 36ª semana, antes da data provável do parto, para que o concepto não nasça anticoagulado. O cumarínico pode ser ministrado sem restrições na lactação<sup>312</sup>.

A profilaxia das recorrências de FA é delicada, pois não há grandes estudos de drogas na gestação, embora pequenos estudos sugiram ser seguro utilizar sotalol ou quinidina. A amiodarona deve ser restrita a casos de difícil controle<sup>313,314</sup>.

##### Recomendações para manejo da FA em gestantes

###### Classe I

1. Controle da resposta ventricular na gestante com digoxina, beta bloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio (NE:C).
2. CV elétrica na instabilidade hemodinâmica (NE 3).
3. Anticoagulação durante toda a gestação, em paciente de alto risco. A forma de anticoagulação deve respeitar o período gestacional (NE C).

###### Classe IIB

1. A CV química em gestantes com FA hemodinamicamente estável com quinidina, amiodarona ou procainamida (NE C).



**Atletas**

A FA pode ocorrer de forma paroxística, persistente ou permanente nos atletas. A pesquisa de um possível fator desencadeante, por exemplo, tireotoxicose, é necessária em todos os casos. Pode estar associada à existência de hipertensão arterial ou mesmo doença coronariana (todos os exames necessários para descartar o diagnóstico devem ser implementados). Nos pacientes com a forma permanente faz-se necessária a avaliação da resposta ventricular durante a atividade física ou em teste de esforço de intensidade comparável à atividade desportiva pretendida.

Nos pacientes com FA paroxística, a avaliação ideal é no surto arritmico, todavia nem sempre é exequível. Atletas assintomáticos, com pequenos surtos de FA paroxística, que não aumentam de duração durante o esforço, nem prejudicam a performance hemodinâmica podem ser liberados para qualquer atividade desportiva<sup>315</sup>.

**Recomendações para participação de atletas com FA em atividades competitivas***Classe I*

Não tem.

*Classe II*

1. Atletas com FA assintomática, na ausência de cardiopatia estrutural, cuja resposta ventricular aumenta e reduz apropriadamente sendo comparável à resposta sinusal normal para o mesmo nível de atividade física, sem medicação ou com medicação para controle da resposta ventricular, podem participar de todas as atividades competitivas. Atenção ao uso de beta-bloqueadores que é vedado em algumas modalidades desportivas. (NE C)

2. Atletas com FA e cardiopatia estrutural, que mantém resposta ventricular comparável à taquicardia sinusal durante a atividade física, sem medicação ou em uso apenas de bloqueadores da condução AV, podem participar em esportes com as limitações relativas à cardiopatia de base. (NE C)

3. Atletas em uso de anticoagulantes não podem participar de atividades competitivas. (NE C)

4. Atletas com FA curada por ablação (por cateter ou cirurgia), assintomáticos, com mais de três meses, sem recorrência na ausência de uso de drogas antiarrítmicas, podem ser liberados para qualquer atividade competitiva, desde que previamente submetidos à teste ergométrico com intensidade similar à atividade física pretendida. (NE C)

**Cardiomiopatia hipertrófica**

A incidência de FA na cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é alta, sendo estimada entre 10 e 25%. A consequência imediata é a deterioração hemodinâmica que ocorre em até 89% dos pacientes<sup>316</sup>. A história natural da CMH revela que 51% das mortes desses pacientes são súbitas e embora usualmente atribuídas a arritmias ventriculares, não se tem estimativa do número de pacientes com fenômenos trombo-embólicos maciços levando à morte súbita. As

demais causas de morte incluem IC em 36% e 13% são atribuídas a AVE isquêmico<sup>316,317</sup>. Estudos retrospectivos demonstram incidência de 20% a 40% de AVE isquêmico ou trombo-embolismo sistêmico nos pacientes com CMH e FA, com média de 2,4% a 7,1%/ano<sup>318-319</sup>. Esses estudos relacionam a presença do trombo-embolismo à idade avançada, presença de FA, aumento atrial e calcificação anular mitral, todavia, na análise multivariada apenas a idade avançada e a presença de FA mostraram-se preditoras independentes.

Embora não existam estudos randomizados de anticoagulação na CMH associada à FA, a elevada incidência de fenômenos trombo-embólicos sugere a necessidade do seu uso nos pacientes com FA persistindo por mais de 48h e nos casos recorrentes. O uso de antiarrítmicos e da ablação por radiofrequência, para tratamento da FA, nesses casos, tem sido relatado em pequenos estudos não randomizados, sendo ainda objeto de discussão.

A administração de amiodarona ou disopiramida para prevenção de recorrências, não esquecendo o papel básico dos beta-bloqueadores, tem sido recomendada<sup>320</sup>.

**Recomendações para manejo da FA na cardiomiopatia hipertrófica***Classe I*

1. Anticoagulação oral para todos os pacientes com CMH e FA (NE B).

2. Controle da resposta ventricular com beta bloqueador, verapamil, diltiazem, amiodarona ou sotalol (NE C).

3. Ablação da FA para manutenção do ritmo sinusal nos casos refratários a drogas anti-arrítmicas, incluindo amiodarona (salvo contra-indicação) (NE C).

4. Ablação do nódulo AV com implante de marcapasso nos pacientes refratários à drogas e/ou nos quais a ablação para manutenção do ritmo sinusal não possa ser realizada (NE C).

*Classe IIA*

1. Amiodarona ou disopiramida associada a beta bloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio para prevenção de episódios de FA (NE C).

**Hipertireoidismo**

A FA ocorre em 10% a 25% dos pacientes com hipertireoidismo, predominando no sexo masculino e nos idosos<sup>321,322,323</sup>. Há estudos demonstrando que a presença de FA nos pacientes com hipertireoidismo eleva o risco de descompensação cardíaca e de fenômenos trombo-embólicos<sup>321,324</sup>. Obviamente, o tratamento primário é a obtenção do eutireoidismo, mas o emprego de beta-bloqueadores (até altas doses) e bloqueadores dos canais de cálcio é necessário para a estabilização dos pacientes. A CV é usualmente ineficaz. A associação de hipertireoidismo, FA e idade avançada caracteriza um grupo de maior risco para fenômenos embólicos<sup>325</sup>.

**Recomendações para o manejo da FA no hipertireoidismo***Classe I*

1. Uso de beta-bloqueadores para controle da resposta ventricular, salvo contra indicação (NE B).

2. Verapamil e diltiazem podem ser empregados nos casos de impossibilidade do uso dos beta-bloqueadores, para o controle da resposta ventricular (NE B).

3. Anticoagulação oral em todos os pacientes com tireotoxicose e FA. Uma vez restaurado o eutireoidismo, as recomendações passam a ser semelhantes a de pacientes sem hipertireoidismo (NE B).

**Doença pulmonar**

As arritmias supraventriculares são comuns nas doenças pulmonares crônicas e, sobretudo, nas exacerbações do quadro pulmonar. Tornam a situação hemodinâmica mais complexa e necessitam de tratamento. A FA piora o prognóstico do paciente com DPOC descompensado<sup>326-328</sup>.

O tratamento da doença de base e do mecanismo da descompensação (p.ex: infecção), são os alvos primários, associado ao controle da hipoxemia e possíveis distúrbios hidro-eletrolíticos e ácido-básicos.

Os agonistas beta-adrenérgicos e a aminofilina, usualmente empregados para alívio dos quadros de broncoespasmo, podem precipitar uma arritmia supraventricular, eventualmente FA, bem como tornar difícil o controle da resposta ventricular. Os beta-bloqueadores, sotalol e a propafenona, por seu efeito beta-bloqueador, não devem ser usados neste grupo de pacientes e, portanto, preconiza-se o verapamil ou o diltiazem para controle da resposta ventricular, eventualmente associados ao digital<sup>329</sup>.

A CV pode ser ineficaz na FA com descompensação respiratória, todavia ela deve ser implementada nos pacientes hemodinamicamente instáveis.

Embora não haja estudos específicos de anticoagulação nos pacientes com FA e DPOC, a recomendação geral, baseada no risco, aplica-se também aqui.

**Recomendações para manejo da FA em doenças pulmonares***Classe I*

1. Correção da hipoxemia e acidose, nos pacientes que desenvolvem FA durante doença pulmonar aguda e na DPOC (NE C).

2. Controle da resposta ventricular com diltiazem ou verapamil associado a digital se necessário (NE C).

3. Cardioversão para pacientes hemodinamicamente instáveis (NE C).

*Classe III*

1. Aminofilina e beta-agonistas nos pacientes com doença broncoespástica que desenvolvem FA (NE C).

2. Beta-bloqueadores, sotalol, propafenona e adenosina, nos pacientes com DPOC que desenvolvem FA (NE C).

**Síndrome de Wolff-Parkinson-White (SWPW)**

A FA paroxística é uma arritmia comum nos pacientes com SWPW e pode ser observada em 30 a 40% deles<sup>330</sup>. Sugere-se que, nesses casos, a ocorrência de FA deve-se ao aumento da vulnerabilidade atrial, acompanhada por alterações hemodinâmicas durante os episódios de taquicardia por reentrada atrioventricular ou por anormalidade atrial intrínseca. Na vigência da FA, os impulsos atriais são conduzidos de forma rápida pela via anômala, podendo induzir fibrilação ventricular (FV) e morte súbita, cuja ocorrência, entretanto, é baixa (0,6% ao ano)<sup>331</sup>. Os pacientes com SWPW considerados de risco para essas complicações são os que apresentam: período refratário curto da via anômala (< 250ms), intervalo R-R curto durante a FA com complexos QRS pré-estimados ou múltiplas vias.

É importante destacar que o tratamento ablativo da SWPW reduz sensivelmente a recorrência de FA no longo prazo, sugerindo a participação importante da via anômala na gênese dessa arritmia. Por isso, a ablação por cateter é considerada alternativa terapêutica primária para esses pacientes, sobretudo na presença de síncope ou FA.

Na crise aguda de FA, em pacientes com SWPW, se houver instabilidade hemodinâmica, o tratamento recomendado é a CV elétrica. Em pacientes hemodinamicamente estáveis, o emprego da procainamida ou amiodarona pode converter a arritmia a ritmo sinusal. A administração de fármacos que prolongam a refratariedade nodal, como digitálicos, bloqueadores dos canais de cálcio e beta-bloqueadores está contra-indicada.

Assim, as recomendações para a abordagem de pacientes com síndrome de WPW e FA baseiam-se na gravidade da doença (em função das características eletrofisiológicas da via acessória) e na apresentação clínica da arritmia.

**Recomendações para manejo da FA na SWPW***Classe I*

1. CV elétrica imediata nos casos de frequência cardíaca rápida e instabilidade hemodinâmica (NE B).

2. Ablação por cateter da via anômala em pacientes com FC rápida e síncope ou período refratário efetivo da via acessória curto (<270ms) (NE B).

3. Administração de propafenona, procainamida ou amiodarona intravenosas para restaurar o ritmo sinusal em pacientes com QRS largo (>120 ms) e estáveis hemodinamicamente. (NE C)

*Classe IIB*

1. Administração de propafenona, procainamida ou amiodarona intravenosas em pacientes com FA pré-estimada, estáveis hemodinamicamente. (NE B)

*Classe III*

1. Administração de digitálicos, beta-bloqueadores, adenosina, verapamil e diltiazem. (NE B)



**Infarto agudo do miocárdio**

Nos pacientes com FA na vigência do infarto agudo do miocárdio, a arritmia deve ser prontamente revertida com o intuito de diminuir a frequência cardíaca, diminuir o consumo de oxigênio e melhorar o enchimento ventricular.

**Recomendações para manejo da FA no infarto agudo do miocárdio****Classe I**

1. A cardioversão elétrica nos pacientes com FA e infarto agudo do miocárdio com comprometimento hemodinâmico grave ou isquemia intratável ou quando o controle adequado da frequência não pode ser obtido com medicamentos. (NE C)

2. A administração intravenosa de amiodarona para diminuir rapidamente a resposta ventricular rápida da FA e melhorar a função do ventrículo esquerdo em pacientes com infarto agudo do miocárdio. (NE C)

3. A administração intravenosa de beta bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos para diminuir rapidamente a resposta ventricular rápida na FA em pacientes com infarto agudo do miocárdio que não apresentam disfunção do ventrículo esquerdo, broncoespasmo ou bloqueio AV. (NE C)

4. Administração de heparina não fracionada por infusão intravenosa contínua em doses suficientes para prolongar o tempo de tromboplastina parcial ativado em 1,5 a 2 vezes o valor controle ou injeção subcutânea intermitente em pacientes com FA e infarto agudo do miocárdio, a menos que existam contra-indicações. (NE C)

**Classe IIA**

1. A administração intravenosa de digital para diminuir a resposta ventricular rápida e melhorar a função ventricular em pacientes com infarto agudo do miocárdio e FA associado à disfunção ventricular esquerda importante e IC. (NE C)

**Classe III**

1. A administração de antiarrítmicos da classe IC em pacientes com FA com infarto agudo do miocárdio. (NE C)

**Tratamento cirúrgico da fibrilação atrial**

Vários procedimentos foram desenvolvidos para o tratamento cirúrgico da FA desde a década de 80<sup>332</sup>. Guiraudon e colaboradores descreveram o "procedimento do corredor" em 1985<sup>333</sup>. Ele criou um corredor entre o nó sinusal e o nó atrioventricular que restaurava o ritmo regular. Entretanto, o sucesso com a cirurgia do corredor foi limitado pela perda da função atrial de transporte, pois a maioria do tecido muscular atrial permanecia fibrilando. Baseado em estudos de mapeamento da fibrilação atrial em animais e humanos, Cox e colaboradores desenvolveram um procedimento cirúrgico (procedimento de Cox-Maze) que controla a FA em mais de 90% dos pacientes selecionados. No procedimento original, o apêndice atrial é ressecado e as veias pulmonares são isoladas. Incisões apropriadas no átrio não só

interrompem a principal rota do circuito de reentrada mais comum, como também direcionam o impulso sinusal direto do nó sinusal para o nó atrioventricular através de uma rota específica<sup>334,335</sup>. Embora resultados encorajadores e de sucesso foram obtidos, a técnica cirúrgica original, a cirurgia de Cox-Maze I, foi modificada para se tornar cirurgia de Cox-Maze II, por causa de problemas cronotrópicos tardios com a ablação cirúrgica do nó sinusal e retardo da condução intra-atrial que resultava em diminuição da contração atrial.

Entretanto, a cirurgia de Cox-Maze II mostrou-se tecnicamente difícil para ser realizada. Como resultado disso, foi novamente modificada, tornando-se a cirurgia de Cox-Maze III, a qual se tornou a técnica de escolha para o tratamento de paciente com indicação de cirurgia cardíaca, cursando com FA concomitante<sup>335,336</sup>. A cirurgia de Cox-Maze III, ou cirurgia do labirinto, é o padrão ouro para o tratamento cirúrgico da FA (Figura 10). Na verdade, é a mais efetiva terapia curativa da FA já desenvolvida<sup>334,337-339</sup>. Na cirurgia de Cox-Maze III, incisões no átrio direito e esquerdo e crio-lesões são construídas para interromper os circuitos múltiplos e desorganizados de reentradas que caracterizam a FA. Em adição, essas lesões direcionam o impulso sinusal diretamente do nó sinusal para o nó atrioventricular através de uma rota específica. Múltiplos "caminhos cegos" partindo dessa via principal de condução (semelhante a um labirinto) propiciam a coordenação elétrica do miocárdio atrial. Os componentes-chave da cirurgia de Maze continuam sendo o isolamento das veias pulmonares e a ressecção do apêndice atrial. Estes fatores são mantidos na maioria das novas técnicas cirúrgicas desenvolvidas para tratar a FA.

Embora a cirurgia de Maze possa ser minimamente invasiva utilizando uma pequena incisão na parede torácica, a operação requer circulação extracorpórea e cardioplegia. Em mãos experientes, a cirurgia de Maze requer 45 a 60 minutos de circulação extracorpórea e cardioplegia<sup>338-340</sup>. A operação, embora possa ser realizada isoladamente, é comumente

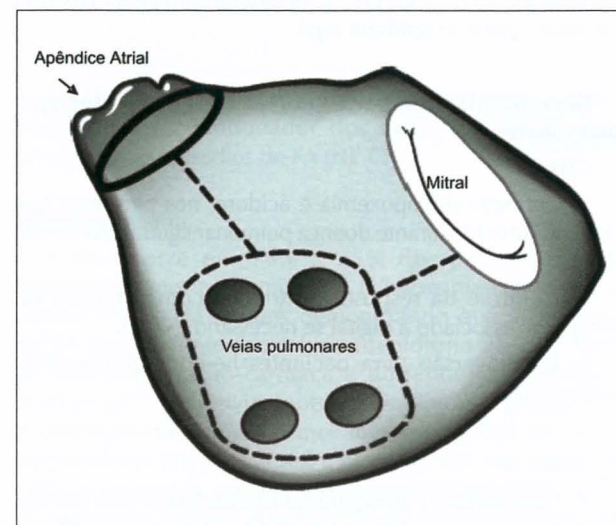


Fig. 10 - Representação esquemática da parede posterior do átrio esquerdo na cirurgia de Cox-Maze III. As linhas descontinuas representam as incisões cirúrgicas. A linha contínua oval representa a incisão cirúrgica para ressecção do apêndice atrial esquerdo.

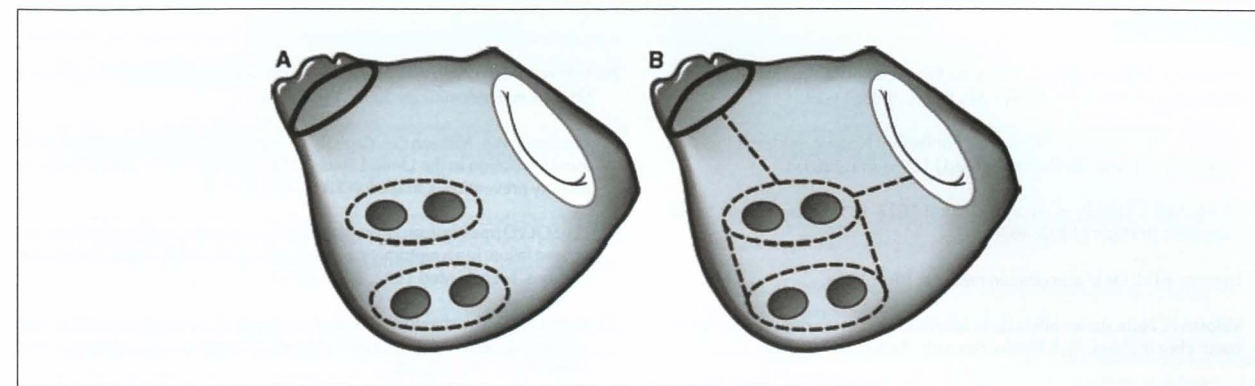


Fig. 11 - Representação esquemática da parede posterior do átrio esquerdo, lesões criadas com energias alternadas. A - isolamento das veias pulmonares e ressecção do apêndice atrial esquerdo. B - Lesões atriais semelhantes à cirurgia de Maze.

indicada para pacientes que necessitem ser submetidos à cirurgia cardíaca por outras doenças, tais como as valvulopatias ou as cardiomiopatias isquêmicas.

Talvez, o mais importante fator, em adição à restauração do ritmo sinusal, foi a eliminação do risco potencial de AVE ou de outros fenômenos tromboembólicos<sup>341,342</sup>. Nesse aspecto, o tratamento cirúrgico pode ser útil para pacientes com idade inferior a 65 anos, com presença de trombo em AE ou fatores de risco para tromboembolismo, se este for previsto como maior que 2% ao ano<sup>343,344</sup>.

Outros centros têm documentado excelentes resultados com a cirurgia de Maze, com restauração do ritmo sinusal em 75 a 95% dos pacientes, baixo risco de AVE tardio, e muito pouca morbidade e mortalidade operatória<sup>339,340</sup>. A despeito desses achados, a cirurgia de Maze tem sido relativamente pouco usada. Hoje, poucos pacientes são referidos para um procedimento cirúrgico de ablação de FA isoladamente, e mesmo em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca por outras razões, os cirurgiões são relutantes em adicionar a cirurgia de Maze. A complexidade e magnitude da cirurgia contribuem para essa tendência.

**Novos achados no tratamento cirúrgico da FA**

O desenvolvimento de novidades no tratamento cirúrgico da FA está ligado a dois fatores: 1) reconhecimento de que as veias pulmonares e o átrio esquerdo são importantes no desencadeamento e manutenção da FA e 2) desenvolvimento de tecnologias de ablação que usam fontes alternantes de energia para facilitar a criação rápida e segura de linhas de bloqueio sob visão direta. Enquanto o procedimento de Maze foi desenhado para interromper os múltiplos circuitos de macro-reentrada que caracterizam a FA, novos achados estão focalizando mais precisamente o aspecto anatômico. Há um consenso geral de que a FA requer um substrato e um fator desencadeante, e que esses estão usualmente localizados

nas veias pulmonares e átrio esquerdo<sup>183,345</sup>. Baseado nos novos conhecimentos da fisiopatologia da FA, uma variedade de novas ferramentas têm sido desenvolvidas para facilitar a ablação cirúrgica dessa arritmia. São sondas e cateteres que utilizam diferentes fontes de energia para criar lesões profundas, contínuas e lineares, que bloqueiam a condução<sup>343</sup>. As fontes de energia usadas na prática clínica incluem radiofrequência, laser, ultrassom, microondas e crioterapia. Todas essas modalidades podem ser usadas para ablação epicárdica minimamente invasiva. Devido ao fato do cirurgião ter as vantagens da visualização direta das estruturas cardíacas e cateteres que facilitam rápida criação de lesões transmuralis, há um grande interesse na ablação de FA em pacientes que serão submetidos a outras cirurgias cardíacas. A confecção das lesões atriais requer somente 10 a 20 minutos. Este tempo contrasta com o período de 1 hora necessário para realizar a cirurgia de Maze. Após ablação cirúrgica, FA perioperatória é comum, ocorrendo em torno de 50% dos pacientes<sup>346</sup>. Embora 30 a 40% desses pacientes deixem o hospital em FA, muitos retornam para o ritmo sinusal nos próximos três meses<sup>346</sup>. Portanto, a presença desta arritmia na alta hospitalar não é uma indicação de falha do procedimento<sup>347</sup>. Os fatores que influenciam no sucesso do procedimento incluem tamanho do átrio esquerdo, duração da FA e escolha do local para confecção das lesões<sup>348,349</sup>.

**Recomendações para o tratamento cirúrgico da FA****Classe I**

1. Pacientes com FA sintomática que serão submetidos a cirurgia valvar mitral (NE C).

**Classe IIB**

1. Cirurgia para tratamento exclusivo da FA em pacientes com FA sintomática, em quem a ablação por cateter tenha falhado ou não possa ser realizada (NE C).



## Referências

- Pimenta J, Moreira JM. A história da fibrilação atrial. In: Moreira DAR. Fibrilação Atrial, Lemos Editorial, São Paulo, 2003, 11-29.
- Lip GYH, Beevers DG, ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology and importance of atrial fibrillation. *Br Med J* 1995; 311:1361-3.
- McMichael J. History of atrial fibrillation 1628-1819 - Harvey - de Senac - Laennec. *Br Heart J* 1982; 48:193-7.
- Laennec RTH. De L'auscultation mediate. Paris, 1819.
- Vulpian A. Note sur les effets de la faradisation directe des ventriculæ du coeur chez le chien. *Arch Physiol Normale Pathol* 1847;6:975.
- MacKenzie J. The venous and liver pulses and the arrhythmic contraction of the cardiac cavities. *J Pathol Bact* 1894; 2;84-254.
- Silverman ME. From rebellious palpitation to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol* 1994; 73:384-9.
- Hering HE. Analyse des pulsus irregularis perpetuus. *Prager Med Wchnschr* 1903; 38:377-81.
- Lewis T. Evidences of auricular fibrillation, treated historically. *Br Med J* 1912; 13:57-60.
- Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
- Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661. 20. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial.
- Levy S, Novella P, Ricard P et al. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6:69-74.
- Sopher SM, Camm AJ. Therapy for atrial fibrillation: control of the ventricular response and prevention of recurrence. *Coron Artery Dis* 1995; 6:106-14.
- Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82:18N-28N.
- Levy S. Classification system of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:54-7.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *JACC* 2006; 48: 149-246.
- European Heart Rhythm Association (EHRA); European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA); Society of Thoracic Surgeons (STS), Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Ilescu A, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4:816-61.
- Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317:669-674.
- Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*, 1985; 254: 3449-53.
- Friberg J, Buch P, Scharling H et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14:666-72.
- Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108:711-6.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
- Massie BM, Fisher SG, Deedwania PC et al. For the CHF-STAT Investigators. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996; 93:2128-34.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84:40-8.
- Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure [published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1902]. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1458-63.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
- Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. *Eur Heart J* 2001; 22:693-701.
- Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004; 147:121-6.
- Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90:286-92.
- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688-95.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370-5.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
- Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation [published erratum appears in *Lancet* 1987;1:878]. *Lancet* 1987;1:526-9.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74:236-41.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147:1561-4.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98:476-84.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840-4.
- Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.
- Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106:331-6.
- Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57.
- Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1832-9.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-6.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353:611-6.
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58:59-70.
- Takeshita A, Brundel B, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Cardiac Electrophysiol* 2005; 13:181-193.
- Nattel S, Takeshita A, Brundel B, et al. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48:9-28.
- Rensma P, Allessie M, Lammers W, et al. The length of the excitation wave as an index for the susceptibility to reentrant atrial arrhythmias. *Circ Res* 1988; 62:395-410.
- Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100:87-95.
- Wijffels MC, Kirchhof C, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954-1968.
- Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Exp Biol Med* 1947; 64:233-239.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-66.
- Nakagawa JA, Scherlag BJ, Wu R, et al. Addition of selective ablation of autonomic ganglia to pulmonary vein antrum isolation for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110(Suppl III): III459.
- Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:743-9.
- Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82:869-74.
- Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management. New York: Raven Press, 1992:109-25.
- Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1269-70.
- Pachon MJC, Pachon M EI, Pachon M JC, et al. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. *Europace* 2004; 6: 590-601.
- Mateos JC, Mateos EI, Lobo TJ et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation guided by spectral mapping of atrial fibrillation nests in sinus rhythm. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89: 124-34.
- Aviles RJ, Martin DO, Apperson C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108:3006-3010.
- Takeshita A, Schram G, Lavoie J, et al. Effect of simvastatin and antioxidant on atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004; 110:2313-2319.
- Brugada R. Is atrial fibrillation a genetic disease? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 553-556.
- Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000; 101:969-74.
- Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence rates and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002; 143:519-27
- Prystowsky EN. Tachycardia-induced-tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, editors. Atrial Arrhythmias: State of the art. Armonk, NY: Futura 1995.
- Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1991; 84:III236-44.
- Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99:3028-35.
- Brugada R, Tapscoff T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336:905-11.
- Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005; 118:489-95.
- Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292:2471-7.
- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291:2851-5.
- Sternick EB, Oliva A, Magalhães LP, et al. Familial pseudo Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:724-732.
- Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation* 2003; 107:2880-3.
- Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2185-92.
- Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25:1385-94.
- Israel CW, Gronefeld G, Erlich JR, et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:47-52.
- Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89:224-7.
- Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, et al. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994; 74:826-9.



82. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4:369-82.
83. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156:2221-4.
84. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1622-6.
85. Manning WJ, Silverman DI, Waksrnonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155:2193-8.
86. Ho SF, O' Mahony MS, Steward JA, et al. Left ventricular systolic dysfunction and atrial fibrillation in older people in the community - a need for screening? *Age Ageing* 2004; 33:488-92.
87. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006; 27:1979-2030.
88. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:349-55.
89. EAFT - Gorter JW, for the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 1999; 53:1319-1325.
90. Lip GYH, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118: 321-33.
91. Timothy W, Kakar P, Lip GYH. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: something to EXAMINE more closely. *Int J Clin Pract* 2007; 61:6-8.
92. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1:175-9.
93. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993;328:148]. *N Engl J Med* 1992; 327:1406-12.
94. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-11.
95. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342:1255-62.
96. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492-501.
97. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120:897-902.
98. Ode' n A, Fahle' n M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; 117:493-9.
99. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996; 124:970-9.
100. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141:745-52.
101. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. (SPAF II): Echocardiography features of patients at risks. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
102. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540-6.
103. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-26.
104. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin and anticoagulation study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-21.
105. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1993; 43:32-6.
106. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:39-43.
107. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633-8.
108. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:215-7.
109. Dentali F, Douketis JD, Lim W, et al. Combined aspirin-oral anticoagulation therapy compared with oral anticoagulation therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007; 167:117-124
110. Onalan O, Crystal E. Left Atrial Appendage Exclusion for Stroke Prevention in Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Stroke* 2007; 38[part 2]:624-630.
111. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
112. Testa L, Andreotti F, Biondi Zoccai GG, et al. Ximelagatran/melagatran against conventional anticoagulation: A metaanalysis based on 22,639 patients. *Int J Cardiol* 2007; 122: 117-24.
113. Sherman DG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Pharmacological Rate Versus Rhythm Control. *Stroke* 2007; 38[part 2]:615-617.
114. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
115. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter: a prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 962-6.
116. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30:1223-9.
117. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991; 91:156-61.
118. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification

schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-70.

119. van Walraven WC, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163:936-43.
120. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851-5.
121. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, et al. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 617-23.
122. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003; 145: 787-94.
123. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82: A8-7.
124. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 163-6.
125. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1411-20.
126. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 599-607.
127. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998; 128: 630-8.
128. Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of "common" atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996; 110:1001-3.
129. Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, et al. Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group, Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96:4268-72.
130. Capucci A, Boriani G, Rubino I, et al. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994; 43:305-13.
131. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, et al. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58: 496-8
132. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, et al. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75:693-7.
133. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, et al. Regular ventricular rhythms before conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:2114-7.
134. Baldi N, Russo VA, Lenti V, et al. Relation between plasma levels and efficacy of flecainide and propafenone for treatment of atrial fibrillation of recent onset. *New Trends Arrhythmias* 1993; 9:899-906.
135. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998; 79:568-75.
136. Bertini C, Conti A, Fradella C, et al. Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachyarrhythmias. *J Emerg Med* 1990; 8:15-20.
137. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose

and intravenous administration. *Chest* 1995; 108:355-8.

138. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 621-5.
139. Fresco C, Proclemer A, Pavan A, et al. Intravenous propafenone in paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Paroxysmal Atrial Fibrillation Italian Trial (PAFIT)-2 Investigators. *Clin Cardiol* 1996; 19:409-12.
140. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997; 79:418-23.
141. Bellandi F, Cantini F, Pedone T, et al. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a placebo controlled study. *Clin Cardiol* 1995; 18:631-4.
142. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:700-6.
143. Weiner P, Ganam R, Ganem R, et al. Clinical course of recent-onset atrial fibrillation treated with oral propafenone. *Chest* 1994; 105:1013-6.
144. Di Benedetto S. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1997; 80:518-9.
145. Vita JA, Friedman PL, Cantillon C, et al. Efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63:1275-8.
146. Barroffio R, Tisi G, Guzzini F, et al. A randomized study comparing digoxin and propafenone in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *Clin Drug Invest* 1995; 9:277-83.
147. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1079-82.
148. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, et al. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85:462-5.
149. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1054-9.
150. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995; 16:521-8.
151. Opolski G, Stanislawski J, Gorecki A, et al. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997; 20:337-40.
152. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarone versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1990; 65:679-80.
153. Tieleman RC, Gosselink AT, Crijns HJ, et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997; 79:53-7.
154. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000; 117:1538-45.
155. Kerin NZ, Fattel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs. quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156:49-53.
156. Hohnloser SH, van de LA, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 852-8.



157. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, et al. Comparison of sotalol with digoxin/quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995; 76:495-8.
158. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double blinded trial. *Ann Intern Med* 1987; 106:503-6.
159. Singh S, Saini RK, DiMarco J, et al. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. The Sotalol Study Group. *Am J Cardiol* 1991; 68:1227-30.
160. Jordaens L. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997; 18:643-8.
161. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Eur Heart J* 1997; 18:649-54.
162. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L, et al. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sotalol Multicenter Study Group. Am Heart J* 1995; 129:739-48.
163. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with postthrombotic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21:327-33.
164. Botto GL, Capucci A, Bonini W, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997; 58:55-61.
165. Pilati G, Lenzi T, Trisolino G, et al. Amiodarone versus quinidine for conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Curr Ther Res* 1991; 49:140-6.
166. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:542-7.
167. Feld GK. Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment? *Circulation* 1990; 82:2248-50.
168. Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1722-7.
169. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 63:925-9.
170. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1649-54.
171. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, et al. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83:58-61.
172. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 86:348-50.
173. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, et al. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004; 93:1495-9.
174. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23:208-16.
175. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:851-5.
176. Rossi M, Lown B. The use of quinidine in cardioversion. *Am J Cardiol* 1967; 19:234-8.
177. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68:41-6.
178. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988; 223:53-9.
179. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 64:1317-21.
180. Leitch JW, Klein CJ, Yee R, et al. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern [published erratum appears in *Circulation* 1991; 83:1124]. *Circulation* 1990; 82:1718-23.
181. Crijns HJ, Van Gelder IC, Lie KI. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am J Cardiol* 1988; 62:1303-6.
182. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Effects of flecainide on the atrial defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989; 63:112-4.
183. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415:219-226.
184. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:20-9.
185. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:913-20.
186. Singh B, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352:1861-1866.
187. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 71:558-63.
188. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs. propafenone, both in low doses. *Chest* 2004; 125: 377-83.
189. Capucci A, Villani CQ, Piepoli MF, et al. The role of oral 1C antiarrhythmic drugs in terminating atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14:4-8.
190. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003; 91:15D-26D.
191. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351:2384-91.
192. Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med* 1994; 331:31-38.
193. Benditt DC, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84:270-7.
194. Wanless RS, Anderson K, Joy M, et al. Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1997; 133:441-6.
195. Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 1932-9.
196. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials [published erratum appears in *Circulation* 1991; 83:714]. *Circulation* 1990; 82:1106-16.
197. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:527-32.
198. Lee SH, Chen SA, Chiang CE, et al. Comparisons of oral propafenone and quinidine as an initial treatment option in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a double-blind, randomized trial. *J Intern Med* 1996; 239:253-60.
199. Cohen IS, Jick H, Cohen SI. Adverse reactions to quinidine in hospitalized patients. Findings base don data from Boston Collaborative drug surveillance program. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 20:151-163.
200. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100:376-80.
201. Crijns HJ, Tjeerdsma G, De Kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:1238-45.
202. Tieleman RG, Langen CDJ, van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95: 1945-53.
203. Daoud EG, Knight BP, Weiss R, et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997; 96:1542-50.
204. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery).study. *Circulation* 2006; 114:1455-1461.
205. Boos CJ, Anderson RA, Lip CYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Hear J* 2006; 27:136-149.
206. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1100-1107.
207. Ahmad K, Dorian P. Rate control in atrial fibrillation: looking beyond the average heart rate. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21:88-93.
208. Wyse DG. Pharmacologic approaches to rhythm versus rate control in atrial fibrillation - where are we now? *Intern J Cardiol* 2006; 110:301-312.
209. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilenthal J, for the PIAF Investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000; 356:1789-94.
210. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1201-8.
211. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al, for the RACE Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40.
212. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation: The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1690-6.
213. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs. Rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of The Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126:476-86.
214. Wyse DG. Rate control vs. rhythm control strategies in atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48:125-38.
215. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. AF-CHF Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667-77.
216. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al, and the RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006; 8:935-42.
217. Prystowsky EN. Assessment of rhythm and rate control in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:s7-s10.
218. Falk RH, Leavitt JI. Digoxin for atrial fibrillation: a drug whose time is gone? *Ann Intern Med* 1991; 114:573-5.
219. Sarter BH, Marchlinski FE. Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 69:71G-8G.
220. Farshi R, Kistner D, Sarma JSM, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a cross-over open label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:304-10.
221. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22:35-45.
222. Khand AU, Rankin AC, Kaye CC, et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:614-32.
223. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000; 49:47-59.
224. Lundstrom T. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:86-90.
225. Roth A, Harrison E, Mitani G, et al. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986; 73:316-24.
226. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:S296-S309.
227. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100:1879-86.
228. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102:2463-5.
229. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101:1409-17.
230. Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, et al. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000; 11:677-81.
231. Saad EB, Marrouche NF, Saad CP, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation: Emergence of a new clinical syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138:634-638.
232. Scanavacca M, Sartini R, Tondato F, et al. Pulmonary veins isolation to treat patients with refractory paroxysmal atrial fibrillation: clinical results after a single procedure. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82:160-4, 155-9.
233. Macle L, Jais P, Weerasooriyav R, et al. Irrigated-tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:1067-1073.
234. Lin Ws, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopic. *Circulation* 2003; 107:3176-3183.
235. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105:1077-81.
236. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003; 107:2710-16.



237. Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:1335-40.
238. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, et al. Complete Isolation of Left Atrium Surrounding the Pulmonary Veins. New Insights From the Double-Lasso Technique in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* 2004; 110:2090-2096.
239. Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered Pulmonary Vein Conduction as a Dominant Factor for Recurrent Atrial Tachyarrhythmias After Complete Circular Isolation of the Pulmonary Veins. Lessons From Double Lasso Technique. *Circulation*. 2005; 111:127-135.
240. Hocini M, Sanders P, Jais P, et al. Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 15:1467-71.
241. Scanavacca M, Sosa E. Catheter ablation of atrial fibrillation: techniques and results. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85:295-301.
242. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100:1203-8.
243. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:2044-53.
244. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:185-97.
245. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation*. 2003; 108:3102-7.
246. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2340-7.
247. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006; 354:934-41.
248. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16:1138-47.
249. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005; 111:1100-5.
250. Fenelon G, Scanavacca M, Atié J, et al. Ablação da fibrilação atrial no Brasil: Resultados do registro da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89:285-289.
251. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23:1020-8.
252. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104:2539-44.
253. Cheema A, Dong J, Dalal D, et al. Long-term safety and efficacy of circumferential ablation with pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17:1080-5.
254. Oral H, Chugh A, Good E, et al. A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006; 113:1824-31.
255. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:464-74.
256. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000; 86:9K-19K.
257. Bhargava M, Marrouche NF, Martin DO, et al. Impact of age on the outcome of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using circular mapping technique and cooled-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15:8-13.
258. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2006; 114:759-65.
259. Packer DL, Keelan P, Munger TM, et al. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2005; 111:546-54.
260. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000; 102:2619-28.
261. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, et al. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16:309-13.
262. Bai R, Patel D, Di Biase L, et al. Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17:944-8.
263. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, et al. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2498-503.
264. Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, et al. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15:960-2.
265. Han J, Good E, Morady F, et al. Images in cardiovascular medicine. Esophageal migration during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 110:528.
266. Ren JF, Lin D, Marchlinski FE, et al. Esophageal imaging and strategies for avoiding injury during left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006; 3:1156-61.
267. Cummings JE, Schweikert RA, Saliba WJ, et al. Assessment of temperature, proximity, and course of the esophagus during radiofrequency ablation within the left atrium. *Circulation* 2005; 112:459-64.
268. Mesas CE, Pappone C, Lang CC, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:1071-9.
269. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardia occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation* 2004; 110:1351-7.
270. Chugh A, Oral H, Lemola K, et al. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005; 2:464-71.
271. Jais P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*. 2004; 110:2996-3002.
272. Marshall H, Griffith M. Ablation of the atrioventricular junction. Technique, acute and long-term results in 115 consecutive patients. *Europace* 1999; 1:26-29.
273. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96:2617-2624.
274. Ueng K, Tsai P, Tsai C, et al. Acute and long term effects of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker in symptomatic patients with chronic lone atrial fibrillation and normal ventricular response. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 303-309.
275. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001; 344:1043-1051.

- 275A. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677.
276. Steinberg JS. Postoperative atrial fibrillation: a billion-dollar problem. *J Am Coll. Cardiol* 2004; 43:1001-3.
277. Cresswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56:539-49.
278. Dixon FE, Genton E, Vacek JL, et al. Factors predisposing to supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 1986; 58:476-8.
279. Leicht JW, Thomson D, Baird DK, et al. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990; 100: 338-42.
280. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989; 97:821-5.
281. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94:390-7.
282. Caretta Q, Mercanti CA, De Nardo D, et al. Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. *Eur. Heart J.* 1991; 12:1107-11.
283. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter study index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 291:1720-9.
284. Kowey PR, Stebbins D, Igidbashian L, et al. Clinical outcome of patients who develop PAF after CABG surgery. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001; 24:191-3.
285. Zacharias A, Schawwn TA, Rordan CJ, et al. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2005; 112:3247-55.
286. Silva RG, Lima GC, Laranjeira A, et al. Fatores de risco e morbimortalidade associados à fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.* 2004; 83:105-10.
287. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43:742-8.
288. Zimmer J, Pezzulo J, Choucair W, et al. Meta-analysis of antiarrhythmic therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation and the effect on hospital length of stay, costs, cerebrovascular accidents, and mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91:1137-40.
289. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, et al. Interventions for preventing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; CD003611.
290. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:1785-91.
291. Guarneri T, Nolan S, Gottlieb SO, et al. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34:343-7.
292. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPA-BEAR: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:3093-100.
293. Podgoreanu MV, Mathew JP. Prophylaxis against postoperative atrial fibrillation: current progress and future directions. *JAMA* 2005; 294:3140-2.
294. Alcalde RV, Guaragna JC, Bodanese LC, et al. Alta dose de amiodarona em curto período reduz incidência de fibrilação atrial e flutter atrial no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006; 87:236-40.
295. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, et al. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69:963-5.
296. Podrid PJ. Prevention of postoperative atrial fibrillation: what is the best approach? [editorial]. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34:340-2.
297. Gold MR, O'Gara PT, Buckley MJ, et al. Efficacy and safety of procainamide in preventing arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78:975-9.
298. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45:1723-8.
299. Ozaydin M, Dogan A, Varol E, et al. Statin use before bypass surgery decreases the incidence and shortens the duration of postoperative atrial fibrillation. *Cardiology* 2006; 107:117-21.
300. Fan K, Lee KL, Chiu CS, et al. Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2000; 102:755-60.
301. Archbold RA, Schilling RJ. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a review of the literature. *Heart* 2004; 90:129-33.
302. Cummings JE, Gill I, Akhrass R, et al. Preservation of the anterior fat paradoxically decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43:994-1000.
303. Clemons HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81:594-8.
304. Vanderlugt JT, Mattioni T, Denker S, et al. Efficacy and safety of ibutilida fumarate for the conversion of atrial arrhythmias after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100:369-75.
305. Gomes JA, Ip J, Santoni-Rugui F, et al. Oral d,l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34:334-9.
306. Reed GL III, Singer DE, Picard EH, et al. Stroke following coronary-artery bypass surgery. A case-control estimate of the risk from carotid bruits. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319:1246-50.
307. Taylor GJ, Malik SA, Colliver JA, et al. Usefulness of atrial fibrillation as a predictor of stroke after isolated coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60:905-7.
308. Wells JL Jr., MacLean WA, James TN, et al. Characterization of atrial flutter. Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes. *Circulation* 1979; 60:665-73.
309. Bryg RJ, Gordon PR, Kudesia VS, et al. Effect of pregnancy on pressure gradient in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1989; 63:384-6.
310. Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50:641-51.
311. Forfar JC, Miller HC, Toft AD. Occult thyrotoxicosis: a correctable cause of "idiopathic" atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1979; 44:9-12.
312. Recomendações da SOCERJ em Cardiopatía e Gestaçáo. *Revista SOCERJ* 2004; 17(c): 1-40.
313. Wagner X, Jouglard J, Moulin M, et al. Co-administration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. *Am Heart J* 1990; 119:700-2.
314. Ovadia M, Brito M, Hoyer GL, et al. Human experience with amiodarone in the embryonic period. *Am J Cardiol* 1994; 73:316-7.



315. Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8): 1354-1363
316. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. A differential effect of aspirin for prevention of stroke in atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 181-8.
317. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort [published erratum appears in *JAMA* 1999;281:2288]. *JAMA* 1999; 281:650-5.
318. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-24.
319. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, et al. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979; 59:866-75.
320. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHFSTAT). The Department of Veterans Affairs CHFSTAT Investigators. *Circulation* 1998; 98:2574-9.
321. Bar-Sela S, Ehrenfeld M, Eliakim M. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1981; 141:1191-2.
322. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z, et al. Atrial fibrillation. Cause and time of onset. *Arch Intern Med* 1989;149:457-9
323. Agner T, Almdal T, Thorsteinsson B, et al. A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis. *Dan Med Bull* 1984; 31:157-9.
324. Staffurth JS, Gibberd MC, Fui SN. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Br Med J* 1977; 2:688-90.
325. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, et al. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1867-77.
326. Shih HT, Webb CR, Conway WA, et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988; 94:44-8.
327. Hudson LD, Kurt TL, Petty TL, et al. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1973; 63:661-5.
328. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98:272-7.
329. Payne RM. Management of arrhythmias in patients with severe lung disease. *Clin Pulm Med* 1994; 1:232.
330. Hamada T, Hiraki T, Ikeda H et al. Mechanisms for atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 223-9
331. Soria R, Guize L, Chretien JM et al. The natural history of 270 cases of Wolff-Parkinson-White syndrome in a survey of the general population. *Arch Mal Coeur* 1989; 82: 331-6.
332. Gudén M, Akpınar B, Sanisoglu I, et al. Intraoperative saline-irrigated radiofrequency modified Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:S1301-6.
333. Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL, et al. Combined sinoatrial node atrioventricular node isolation: a surgical alternative to his bundle ablation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1985; 72:III-220.
334. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:569-83.
335. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Modification of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:473-84.
336. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:250-62.
337. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 12:2-14.
338. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, et al. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12:25-29.
339. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 12:30-37.
340. Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 12:15-19.
341. Ad N, Cox JL. Stroke prevention as an indication for the Maze procedure in the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 12:56-62.
342. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, et al. The Cox Maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 130:1653-1660.
343. Kalil RA, Lima CG, Leiria TL, et al. Simple surgical isolation of pulmonary veins for treating secondary atrial fibrillation in mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73:1169-73
344. Abreu Filho CA, Lisboa LA, Dallan LA, et al. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I20-5.
345. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001; 344:1067-78.
346. Williams MR, Stewart JR, Bolling SF, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71:1939-1944.
347. Ishii Y, Gleva MJ, Gamache MC, et al. Atrial tachyarrhythmias after the Maze procedure: incidence and prognosis. *Circulation*. 2004; 110(suppl II):II-164-II-168.
348. Gillinov AM, McCarthy PM, Blackstone EH, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with bipolar radiofrequency as the primary modality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129:1322-1329.
349. Chen MC, Chang JP, Guo GB, et al. Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency Maze procedure for chronic atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001; 12:867-874.