

## ARTIGOS ORIGINAIS

# Dispersão da Refratariedade Auricular como Substrato Electrofisiológico da Vulnerabilidade Auricular em Doentes com Fibrilhação Auricular Paroxística [46]

MÁRIO MARTINS OLIVEIRA, NOGUEIRA DA SILVA, ANA TERESA TIMÓTEO, JOANA FELICIANO, LÍDIA DE SOUSA, SOFIA SANTOS, FERNANDO MARQUES, RUI FERREIRA,

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (7-8): 691-702

## RESUMO

A remodelagem eléctrica auricular tem sido associada ao aumento da heterogeneidade da refratariedade auricular, referida como podendo desempenhar um papel importante nos episódios recorrentes de fibrilhação auricular (FA).

*Objectivo:* avaliar a dispersão da refratariedade auricular (disp\_A) e sua relação com a vulnerabilidade para a indução de FA (vuln\_FA) em doentes com FA paroxística.

*População e métodos:* Estudo efectuado em 36 doentes - 22 homens; 53±13 anos (43-76) - com >1 ano de evolução de FA paroxística (sem cardiopatia estrutural: n=20, hipertensão arterial: n=14, prolapso valvular mitral: n=1, estenose valvular pulmonar operada: n=1). O estudo electrofisiológico foi realizado com consentimento informado, após suspensão da terapêutica antiarrítmica e sem sedação. A refratariedade auricular foi analisada em 5 locais (aurícula direita alta, aurícula direita lateral baixa, septo interauricular alto, seio coronário proximal e seio coronário distal) durante *pacings* contínuo a 600 ms com introdução de extra-estímulo. A disp\_A foi calculada como a diferença entre o período refractário efectivo mais longo e o mais curto. A vuln\_FA foi definida como a possibilidade de induzir FA com extra-estímulos auriculares ou *pacings* auricular incremental. O protocolo incluiu a análise de actividade eléctrica focal através de ectopias supraventriculares em salvas (espontâneas ou com manobras provocativas). Foram considerados doentes com

## ABSTRACT

### Enhanced Dispersion of Atrial Refractoriness as an Electrophysiological Substrate for Vulnerability to Atrial Fibrillation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

Atrial electrical remodeling plays a part in recurrence of atrial fibrillation (AF). It has been related to an increase in heterogeneity of atrial refractoriness that facilitates the occurrence of multiple reentry wavelets and vulnerability to AF. Aim: To examine the relationship between dispersion of atrial refractoriness (Disp\_A) and vulnerability to AF induction (A\_Vuln) in patients with clinical paroxysmal AF (PAF).

*Methods:* Thirty-six patients (22 male; age 55±13 years) with ≥1 year of history of PAF (no underlying structural heart disease - n=20, systemic hypertension - n=14, mitral valve prolapse - n=1, surgically corrected pulmonary stenosis - n=1), underwent electrophysiological study (EPS) while off medication. The atrial effective refractory period (AERP) was assessed at five different sites - high (HRA) and low (LRA) lateral right atrium, high interatrial septum (IAS), proximal (pCS) and distal (dCS) coronary sinus - during a cycle length of 600 ms. AERP was taken as the longest S1-S2 interval that failed to initiate a propagation response. Disp\_A was calculated as the difference between the longest and shortest AERP. A\_Vuln was defined as the ability to induce AF with 1-2 extrastimuli or with incremental atrial pacing (600-300 ms)

indução de FA (grupo A; n=25) e sem indução de FA (grupo B; n=11), e comparados os valores da disp\_A. Foi analisada também a disp\_A e vuln\_FA nos doentes com evidência de actividade focal repetitiva. Usámos regressão logística para determinar a associação com vuln\_FA para as seguintes variáveis: idade, hipertensão arterial, tamanho da aurícula esquerda, função ventricular esquerda e hipertrofia ventricular esquerda (avaliados por ecocardiografia), duração da história de FA, documentação de flutter auricular e disp\_A.

**Resultados:** Induziu-se FA em 25 doentes (71%). O grupo A tinha valores de disp\_A significativamente superiores aos do grupo B ( $105\pm 78$  ms vs  $49\pm 20$  ms;  $p=0,01$ ). A disp\_A foi  $>40$  ms em 50% dos doentes sem vuln\_FA e em 91% dos doentes com vuln\_FA ( $p=0,05$ ). Foi demonstrada actividade focal em 14 casos (39%) - 57% com vuln\_FA -. A disp\_A foi de  $56\pm 23$  ms neste grupo e de  $92\pm 78$  ms nos restantes ( $p=0,07$ ). Com análise univariada, a disp\_A foi a única variável com valor predizente para vuln\_FA ( $p=0,05$ ).

**Conclusão:** O aumento da disp\_A em doentes com FA paroxística é um marcador importante de vuln\_FA, podendo representar um substracto electrofisiológico de menor relevância na FA dependente de actividade focal.

**Palavras-Chave**

Dispersão da refractariedade; Vulnerabilidade auricular; Fibrilhação auricular.

from the HRA or dCS. The EPS included analysis of focal electrical activity based on the presence of supraventricular ectopic beats (spontaneous or with provocative maneuvers). The patients were divided into group A - AF inducible (n=25) and group B - AF not inducible (n=11). Disp\_A was analyzed to determine any association with A\_Vuln. Disp\_A and A\_Vuln were also examined in those patients with documented repetitive focal activity. Logistic regression was used to determine any association of the following variables with A\_Vuln: age, systemic hypertension, left ventricular hypertrophy, left atrial size, left ventricular function, duration of PAF, documented atrial flutter/tachycardia and Disp\_A.

**Results:** There were no significant differences between the groups with regard to clinical characteristics and echocardiographic data. AF was inducible in 71% of the patients and noninducible in 29%. Group A had greater Disp\_A compared to group B ( $105\pm 78$  ms vs.  $49\pm 20$  ms;  $p=0.01$ ). Disp\_A was  $>40$  ms in 50% of the patients without A\_Vuln and in 91% of those with A\_Vuln ( $p=0.05$ ). Focal activity was demonstrated in 14 cases (39%), 57% of them with A\_Vuln. Disp\_A was  $56\pm 23$  ms in this group and  $92\pm 78$  ms in the others ( $p=0.07$ ). Using logistic regression, the only predictor of A\_Vuln was Disp\_A ( $p=0.05$ ).

**Conclusion:** In patients with paroxysmal AF, Disp\_A is a major determinant of A\_Vuln. Nevertheless, the degree of nonuniformity of AERP appears to be less important as an electrophysiological substrate for AF due to focal activation.

**Key words**

Dispersion of atrial refractoriness; Atrial vulnerability; Atrial fibrillation

## INTRODUÇÃO

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia mantida mais comum na prática clínica. A sua prevalência aumenta com a idade, variando entre 0,4% na população geral e 5% acima dos 65 anos de idade, e com a cardiopatia estrutural, esperando-se um risco 4.5 e 5.9 vezes superior de FA para homens e mulheres, respectivamente, na

## INTRODUÇÃO

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in clinical practice. Its prevalence increases with age, ranging between 0.4% in the general population and 5% in those aged over 65 and with structural heart disease: the risk for AF is 4.5 and 5.9 times greater in men and women respectively in the presence of

presença de insuficiência cardíaca congestiva<sup>(1-3)</sup>. São reconhecidas as complicações associadas à FA e o seu impacto desfavorável na qualidade de vida, morbidade e mortalidade<sup>(4,5)</sup>. A abordagem clínica da FA permanece um desafio, não só pela sua importância epidemiológica e custos inerentes para a sociedade, mas também pelas limitações na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à gênese desta arritmia. Apesar dos desenvolvimentos recentes nas estratégias terapêuticas da FA, não está integralmente esclarecida a sequência de fenómenos responsáveis pelos episódios recorrentes de FA. A remodelagem eléctrica auricular, que se associa à diminuição do período refractário efectivo (PRE) de modo heterogéneo, tem sido aceite como factor facilitador de vulnerabilidade auricular para a ocorrência de FA espontânea e indutível<sup>(6)</sup>. Sabe-se também que doentes com FA indutível têm maior risco de episódios recorrentes de FA, mesmo após isolamento eléctrico das veias pulmonares<sup>(7,8)</sup>. A demonstração de que o PRE e o aumento da sua dispersão espacial proporcionam um substrato electrofisiológico para a reentrada de múltiplas ondas de propagação (*wavelets*) tem contribuído para o interesse crescente do estudo destas propriedades eléctricas do tecido auricular e sua importância no início e manutenção dos episódios de FA<sup>(9-11)</sup>. A vulnerabilidade para a indução de FA pode ser resultante do substrato necessário para o início de FA na presença de factores *trigger*, dado que o risco de FA parece aumentar à medida que diminuem os períodos refractários auriculares e aumenta a heterogeneidade espacial da refractariedade<sup>(12)</sup>. Além disso, a dispersão da refractariedade pode ser um dos mecanismos que conduzem à perpetuação ou cessação da FA consoante o grau de homogeneidade eléctrica do tecido auricular e consequente número de *wavelets*<sup>(13,14)</sup>. No presente estudo, avaliámos se a dispersão da refractariedade auricular influencia a vulnerabilidade para a indução de FA em doentes com história clínica de FA paroxística.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foram estudados 36 doentes consecutivos (22 homens e 14 mulheres) com idade média de 53±13 anos, referenciados por episódios

congestive heart failure<sup>(1-3)</sup>. The complications associated with AF are well known, as is its negative impact on quality of life, morbidity and mortality<sup>(4,5)</sup>. The clinical approach to AF remains a challenge, not only because of its epidemiologic importance and the resulting costs to society, but also because of our limited understanding of the pathophysiological mechanisms underlying its genesis. Despite recent developments in therapeutic strategies, the sequence of events that lead to recurrent episodes of AF is still unclear. Atrial electrical remodeling, which is associated with shortened effective refractory period (ERP) and increased dispersion, is accepted as a factor in the vulnerability of the atrium to spontaneous and inducible AF<sup>(6)</sup>. It is also known that patients with inducible AF are at greater risk for recurrence, even after electrical isolation of the pulmonary veins<sup>(7, 8)</sup>. The fact that increased spatial dispersion of ERP provides an electrophysiological substrate for multiple reentry wavelets has stimulated interest in the study of the electrical properties of atrial tissue and their importance in triggering and maintaining AF<sup>(9-11)</sup>. Vulnerability to AF induction may result from the existence of a suitable substrate together with the presence of triggering factors, since the risk for AF seems to grow in proportion to the shortening of atrial refractory periods and to increased spatial heterogeneity of refractoriness<sup>(12)</sup>. Moreover, dispersion of refractoriness may be one of the mechanisms that lead to the maintenance or cessation of AF, depending on the degree of electrical homogeneity of the atrial tissue and hence the number of wavelets<sup>(13, 14)</sup>. In the present study, we examined whether dispersion of atrial refractoriness influences vulnerability to AF induction in patients with a history of paroxysmal AF.

## METHODS

Thirty-six consecutive patients were studied (22 men and 14 women), mean age 55±13 years, referred for 1 year of history of episodes of paroxysmal AF documented on electrocardiogram and/or Holter monitoring, despite antiarrhythmic drugs. They included 20 patients with no evidence of underlying structural heart disease, 14 with systemic hypertension, one with

de FA paroxística com 1 ano de evolução clínica, documentada em electrocardiogramas e/ou registo de Holter, apesar de terapêutica farmacológica antiarrítmica. Foram incluídos 20 doentes sem evidência de cardiopatia estrutural, 14 com história de hipertensão arterial, 1 com prolapso valvular mitral e 1 com estenose valvular pulmonar operada. A clínica de episódios recorrentes de FA tinha uma duração variando entre 1 e 8 anos. Foram excluídos os doentes com evidência de doença do nódulo sinusal, portadores de *pacemaker* definitivo, disfunção tiróideia ou com FA mantida durante o período de monitorização electrocardiográfica intrahospitalar que antecedeu o estudo electrofisiológico (EEF). A amiodarona foi suspensa dois meses antes do EEF e substituída por fármaco de semi-vida mais curta. Todos os outros antiarrítmicos foram interrompidos cinco semi-vidas antes do procedimento. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Santa Marta. O EEF foi efectuado após autorização obtida em documento de consentimento informado.

### PROTOCOLO DO ESTUDO ELECTROFISIOLÓGICO

O EEF foi efectuado após jejum de 6 horas e sem sedação. Não se detectaram anomalias do ionograma sérico. Para registo e estimulação eléctrica, utilizámos electrocateteres multipolares 6F (pólos com intervalos de 2 mm; Daig Co), introduzidos por via percutânea através das veias femoral e jugular interna. Um cateter quadripolar foi colocado no apêndice auricular direito e posicionado, durante o protocolo, na aurícula direita lateral-baixa ou no septo interauricular alto, outro foi utilizado para registo em posição hisiana e um cateter decapolar foi colocado ao longo do seio coronário, até à posição mais distal (*figura 1*).

Os electrogramas e ECGs foram registados num polígrafo de 32 canais (Bard Lab System), com frequência de resposta de 50 a 500 Hz e gravados em sistema de disco óptico para posterior análise.

O PRE foi avaliado em cinco locais diferentes: aurícula direita alta (a nível do apêndice auricular), aurícula direita lateral baixa, septo interauricular alto, seio coronário proximal e seio

mitral valve prolapse and one with surgically corrected pulmonary stenosis. Duration of history of recurrent AF varied between 1 and 8 years. Patients with evidence of sinus node disease, permanent pacemaker, thyroid dysfunction or sustained AF during the in-hospital electrocardiographic monitoring that preceded the electrophysiological study (EPS), were excluded. Amiodarone therapy was suspended two months prior to EPS and replaced by a drug with a shorter half-life; all other antiarrhythmics were suspended five half-lives before the procedure. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Hospital de Santa Marta and written informed consent was obtained before the EPS was performed.

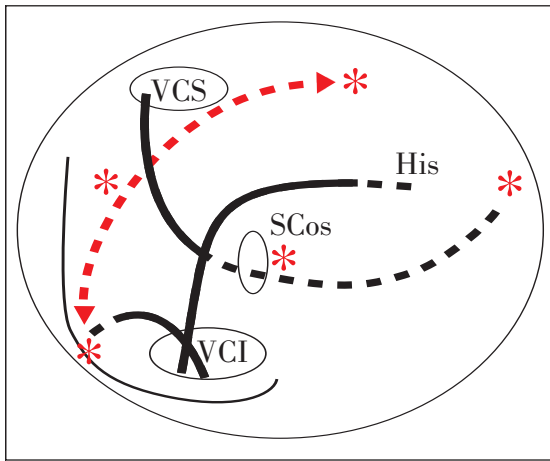
### ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY PROTOCOL

The EPS was performed after 6 hours fasting and without sedation. No serum electrolyte abnormalities were detected. For recording and electrical stimulation, 6F multipolar catheters with 2 mm interelectrode spacing were used (Daig Corp.), introduced percutaneously via the femoral and internal jugular veins. A quadripolar catheter was placed in the right atrial appendage and, during the protocol, was positioned in the low lateral right atrium or the high interatrial septum; another was used for recording in the paraHisian position, while a decapolar catheter was placed along the coronary sinus up to the most distal position (*Figure 1*).

The electrograms and ECGs were recorded on a 32-channel polygraph (Bard LabSystem) with a frequency response of 50 to 500 Hz and saved onto optical disc for later analysis.

ERP was assessed at five different sites: high right atrium (at the atrial appendage), low lateral right atrium, high interatrial septum, proximal coronary sinus and distal coronary sinus. In stable conditions, an extrastimulus (S2) was introduced during continuous pacing with a cycle length of 600 ms. The initial coupling interval was 100 ms shorter than the baseline pacing cycle, and was then reduced in 10-ms steps until ERP was reached.

Programmed atrial stimulation (600 ms cycle protocols, delivering up to 2 extrastimuli) and incremental pacing (continuous incremental



**Figura 1.** Esquema do posicionamento dos cateteres na aurícula direita e seio coronário (de acordo com a incidência anteroposterior). As setas representam o movimento do cateter multipolar da aurícula direita lateral-baixa para o apêndice auricular direito e septo interauricular alto. Os asteriscos assinalam os 5 locais de medição dos períodos refractários efectivos. VCS=veia cava superior; His=posição hisiana; SCos=ostium do seio coronário; VCI=veia cava inferior

**Figure 1.** Diagram of positioning of catheters in the right atrium and coronary sinus (anteroposterior view). The arrows represent the movement of the multipolar catheter from the low lateral right atrium to the right atrial appendage and high interatrial septum. The asterisks indicate the 5 sites at which effective refractory periods were measured. VCS: superior vena cava; His: paraHisian position; SCos: coronary sinus ostium; VCI: inferior vena cava

coronário distal. Em condições estáveis, introduziu-se um extra-estimulo (S2) durante  *pacing* contínuo com ciclo de 600 ms. O intervalo de acoplamento inicial foi 100 ms inferior ao do ciclo basal de  *pacing*, decrescendo depois em intervalos de 10 ms até atingir o PRE.

Procedemos a protocolos de estimulação auricular programada (ciclo de 600 ms até 2 extraestímulos) e de  *pacing* incremental ( *pacing* incremental contínuo, 600 a 300 ms, durante 5s), a partir do bipolo distal, situado na auricular direita alta e seio coronário distal (*output* com o dobro da amplitude do limiar de  *pacing* naquele ponto e uma largura de impulso de 2 ms). Nos casos com indução de FA mantida durante > 5 minutos sem conversão espontânea, efectuou-se cardioversão eléctrica externa. Nas situações com indução recorrente de FA mantida o protocolo foi terminado após o número máximo de 3 choques.

O maior intervalo de acoplamento (S1-S2) não seguido de propagação do impulso foi considerado como o PRE naquele ponto. A dispersão da refractariedade auricular foi calculada como a diferença entre o período refractário efectivo mais longo e o mais curto

*pacing*, 600-300 ms, for 5 s) were then performed using the distal bipole situated in the high right atrium and the distal coronary sinus, with an output of the pacing threshold at that point and with a pulse width of 2 ms. When sustained AF was induced for >5 minutes without spontaneous conversion, external cardioversion was performed. In cases of recurrent induction of sustained AF, the protocol was ended after a maximum of three shocks.

The longest coupling interval (S1-S2) not followed by a propagation response was taken as the ERP at that point. Dispersion of atrial refractoriness was calculated as the difference between the longest and shortest ERP at the different sites assessed. Atrial vulnerability was defined as the ability to induce AF with a duration of  $\geq 10$  s with 1-2 extrastimuli or incremental atrial pacing during stimulation of the right high atrium or the distal coronary sinus. The protocol included analysis of focal electrical activity based on the presence of supraventricular ectopic beats, spontaneous or with provocative maneuvers (handgrip, Valsalva maneuver, carotid sinus massage, or rapid atrial pacing).

## STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were expressed as means  $\pm$  standard deviation and compared, and categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Comparisons between groups were made using the unpaired Student's t test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. Logistic regression was used to determine any association of atrial vulnerability for AF induction with the following variables: age, gender, systemic hypertension, left atrial size by M-mode echocardiography, left ventricular function and left ventricular hypertrophy (both assessed by echocardiography), duration of history of AF, documented atrial flutter/tachycardia and atrial ERP dispersion. Results with a p value of <0.05 were considered significant. The statistical package used was SPSS version 12.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

obtidos nos diferentes locais avaliados. A vulnerabilidade auricular foi definida como a possibilidade de induzir FA com duração  $\geq 10$ s, utilizando 1-2 extra-estímulos auriculares ou *pacings* auricular incremental durante estimulação da aurícula direita alta ou seio coronário distal. O protocolo incluiu a análise de actividade eléctrica focal através de ectopias supraventriculares em salvas, de início espontâneo ou com manobras provocativas (*handgrip*, manobra de Valssalva, massagem do seio carotídeo, *pacings* auricular rápido).

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas sob a forma de média $\pm$ desvio padrão e comparadas, e as variáveis categóricas em frequências e percentagens. As comparações intergrupos foram efectuadas pelo teste t de Student (não emparelhado) para as variáveis contínuas e com o  $\chi^2$  para as variáveis categóricas. Usámos a análise de regressão logística para determinar a associação com vulnerabilidade auricular para indução de FA para as seguintes variáveis: idade,

### RESULTS

AF was inducible in 71% of the patients (group A, n=25) and noninducible in 29% (group B, n=11). There were no significant differences between the groups with regard to clinical characteristics and echocardiographic data (Table I). Mean ERP values increased progressively from the right atrium to the proximal and distal coronary sinus, with those in the coronary sinus being significantly higher (Table II). No significant differences were found between the two groups with regard to ERP at the five sites assessed. Group A had a significantly higher dispersion of atrial refractoriness compared to group B (105 $\pm$ 78 ms vs. 49 $\pm$ 20 ms; p=0.01) (Figure 2). Dispersion was  $>40$  ms in 50% of the patients without AF vulnerability and in 91% of those with vulnerability (p=0.05). Using logistic regression, the only predictor of AF vulnerability was dispersion of atrial ERP (odds ratio=??; p=0.05).

Focal activity was demonstrated in 14 cases (39%), 57% of them with AF vulnerability. Atrial refractoriness dispersion was 56 $\pm$ 23 ms in this group and 92 $\pm$ 78 ms in the others (p=0.07).

Table 1  
Características clínicas da população

	total (n=36)	grupo A (n=25)	grupo B (n=11)
Idade, anos	53 $\pm$ 13	56 $\pm$ 13	52 $\pm$ 15
Sexo masculino	61%	60%	63,6%
FA idiopática	56%	56%	54,5%
Número prévio de AA	1.6 $\pm$ 0,8	1.6 $\pm$ 0,9	1.6 $\pm$ 0,7
AE $\geq 22$ mm/m <sup>2</sup>	36,1%	36%	36,3%
Hipertrofia VE	13,9%	12%	18%
FEj VE <50%	11,1%	12%	9,1%
Clinica de FAp (anos)	2.3 $\pm$ 2.0	2.0 $\pm$ 1.6	2.6 $\pm$ 2.2
FLA/TA	11,1%	12%	9,1%

FA= fibrilhação auricular;  
AA= antiarrítmicos;  
AE= aurícula esquerda;  
VE= ventrículo esquerdo;  
FEj= fracção de ejeção;  
FAp= fibrilhação auricular paroxística;  
FLA/TA= flutter auricular/taquicardia auricular.  
p= NS

Table 1  
Características clínicas da população

	Total (n=36)	Group A (n=25)	Group B (n=11)
Age, years	53 $\pm$ 13	56 $\pm$ 13	52 $\pm$ 15
Male	61%	60%	63.6%
Idiopathic AF	56%	56%	54.5%
Previous no. of AA	1.6 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 0.7
LA $\geq 22$ mm/m <sup>2</sup>	36.1%	36%	36.3%
LV hypertrophy	13.9%	12%	18%
LV EJ <50%	11.1%	12%	9.1%
History of PAF, years	2.3 $\pm$ 2.0	2.0 $\pm$ 1.6	2.6 $\pm$ 2.2
AFL/AT	11.1%	12%	9.1%

AF= Atrial fibrillation;  
AA= Antiarrhythmics;  
LA= Left atrium;  
LV= Left ventricle;  
EF= Ejection fraction;  
PAF= Paroxysmal atrial fibrillation;  
AFL/AT= Atrial flutter/atrial tachycardia. p= NS

**Tabela 2**  
**Períodos refractários efectivos auriculares em 5 locais**

PRE (ms)	Grupo A (n=25)	Grupo B (n=11)	p
AD alta	212±18	216±24	NS
AD lateral-baixa	208±20	218±24	NS
SIA alto	228±31	231±39	NS
SC proximal	266±35*	245±35*	NS
SC distal	294±90*	242±34*	NS

Resultados expressos como média ±desvio padrão. AD= auricular direita; SIA= septo interauricular; SC= seio coronário. \* p<0.01 (SC proximal e SC distal vs. AD alta e AD lateral-baixa)

sexo, hipertensão arterial, tamanho da aurícula esquerda (ecocardiografia modo-M), função ventricular esquerda e hipertrofia ventricular esquerda (avaliados por ecocardiografia), duração da história de FA, documentação de flutter auricular e dispersão dos PRE auriculares. Considerámos estatisticamente significativos os resultados com valor <0,05. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 12.0 para o Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

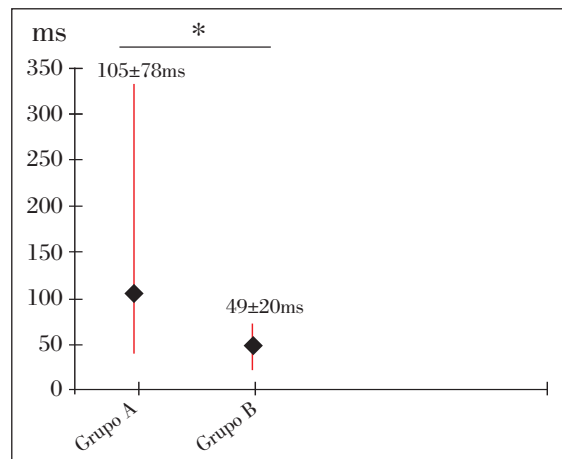
## RESULTADOS

Com o protocolo utilizado, induziu-se FA em 71% dos doentes (grupo A, n=25). Nos restantes casos não se induziu FA (grupo B, n=11). Não havia diferenças estatisticamente significativas entre os grupos relativamente às características clínicas e ecocardiográficas (Tabela I). Os valores médios do PRE aumentaram progressivamente da aurícula direita para o seio coronário proximal e distal, sendo os PRE no seio coronário significativamente mais altos (Tabela II). Não se registaram diferenças entre os 2 grupos relativamente aos valores de PRE nos cinco locais avaliados. O grupo A tinha valores de dispersão da refractariedade auricular significativamente superiores aos do grupo B (105±78 ms vs 49±20 ms; p=0,01) (figura 2). A dispersão da refractariedade auricular foi >40 ms em 50% dos doentes sem vulnerabilidade para indução de FA e em 91% dos doentes com vulnerabilidade para indução de FA (p=0,05). Na análise de regressão logística a dispersão dos PRE auriculares foi o único factor predizente de vulnerabilidade para indução de FA (odds ratio= ; p=0,05)

**Table 2**  
**Atrial effective refractory periods at 5 sites**

ERP (ms)	Group A (n=25)	Group B (n=11)	p
High RA	212±18	216±24	NS
Low lateral RA	208±20	218±24	NS
High IAS	228±31	231±39	NS
Proximal CS	266±35*	245±35*	NS
Distal CS	294±90*	242±34*	NS

Results expressed as means ± standard deviation. RA: Right atrium; IAS: Interatrial septum; CS: Coronary sinus. \* p<0.01 (proximal CS and distal CS vs. high RA and low lateral RA)



**Figura 2.** Dispersão dos períodos refractários efectivos auriculares de acordo com a vulnerabilidade para indução de fibrilhação auricular (grupo A - com vulnerabilidade para indução de fibrilhação auricular; grupo B - sem vulnerabilidade para indução de fibrilhação auricular). Resultados expressos como média ±desvio padrão. As linhas representam os valores médio, máximo e mínimo para cada grupo. \* p=0.01.

**Figure 2.** Dispersion of atrial refractoriness in terms of vulnerability to AF induction (group A -AF inducible, group B - AF not inducible). Results expressed as means ± standard deviation. The lines represent mean, maximum and minimum values for each group. \* p=0.01.

## DISCUSSION

The aim of the present study was to examine the impact of dispersion of atrial refractoriness on vulnerability to AF induction in a population with clinical paroxysmal AF. Assessment of dispersion of atrial refractoriness was based on nonuniformity of effective refractory periods measured at different points. The results show that ERP dispersion is a major determinant of atrial vulnerability, with higher values leading to a greater likelihood of AF induction. On the other hand, in patients with documented focal activity, spontaneous or with provocative maneuvers,

Foi demonstrada actividade focal em 14 casos (39%), dos quais 57% tinham vulnerabilidade para indução de FA. A dispersão da refractariedade auricular foi de  $56 \pm 23$  ms no grupo com documentação de actividade focal e de  $92 \pm 78$  ms nos restantes doentes ( $p=0,07$ ).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, procurou-se avaliar o impacto da dispersão da refractariedade auricular na vulnerabilidade para indução de FA numa população com história clínica de FA paroxística. O conceito de dispersão da refractariedade auricular baseia-se na não uniformidade dos PRE avaliados em diferentes locais. Os resultados mostraram que a dispersão dos PRE é um factor determinante da vulnerabilidade auricular, facilitando a indução de FA na presença de valores mais altos da dispersão da refractariedade. Por outro lado, nos doentes com demonstração de actividade focal, espontânea ou durante manobras provocativas, registou-se uma tendência para a dispersão da refractariedade auricular ser menor, traduzindo assim um papel de menor relevância deste fenómeno electrofisiológico como substrato para a inducibilidade de FA neste grupo. De facto, a presença de focos ectópicos, localizados sobretudo nas veias pulmonares, tem sido associada a episódios de FA dependentes de actividade *trigger*, responsável não só pelo início mas também pela manutenção da condução fibrilatória (15,16). A sugestão de que nalguns doentes a actividade focal (*trigger* ou automática) possa ser o mecanismo dominante na FA é um argumento contra a necessidade da ocorrência de múltiplas ondas de reentrada auriculares (17). Recentemente, em humanos, verificou-se que os PRE eram menores nas veias pulmonares do que na aurícula esquerda, permitindo condições favoráveis para o início de FA, nomeadamente por facilitarem ectopias locais muito precoces (16,18). Além disso, há evidência experimental de que, em certos casos, a FA possa ser mantida também por pequenos circuitos cuja frequência seja dominante (*rotors*) (19,20). Nestas condições, o aumento da dispersão espacial da refractariedade parece ser menos importante como factor determinante da vulnerabilidade auricular para FA. A presença dum substrato

de dispersão de refractoriness tendeu a ser menor, e assim parece ser menos importante como um substrato electrophysiological para AF neste grupo. A presença de focos ectópicos, particularmente nas veias pulmonares, tem sido associada com episódios de AF que dependem de um mecanismo que não só origina mas também mantém a fibrilhação (15, 16). A sugestão de que a actividade focal, quer desencadeada quer automática, possa ser o mecanismo dominante em AF em alguns doentes poderia ser usada para contrariar a ideia de que múltiplas ondas de reentrada atrial são sempre necessárias (17). Foi recentemente demonstrado que os ERPs em humanos são mais curtos nas veias pulmonares do que no átrio esquerdo, favorecendo a iniciação de AF ao facilitar o início de batidas ectópicas locais (16, 18). Além disso, há evidência experimental de que, em alguns casos, o AF pode também ser mantido por pequenos circuitos (*rotors*) com uma frequência dominante (19, 20). Em tais casos, a maior dispersão espacial de refractoriness pareceria ser um factor menos importante na vulnerabilidade ao AF. A presença de um substrato mais complexo, envolvendo factores desencadeadores e alterações nas propriedades electrophysiological resultantes da remodelação atrial, combinadas com outros factores tais como efeitos do sistema nervoso autónomo e alterações estruturais, tornam a análise da pathophysiology do AF um desafio considerável, dada a nossa limitada compreensão dos mecanismos subjacentes a esta condição. Contudo, embora diferentes explicações tenham sido propostas para a génese do AF recorrente, a dispersão de refractoriness atrial tem sido consistentemente associada com a vulnerabilidade à iniciação e manutenção do AF. Neste estudo, fomos capazes de identificar diferenças significativas na dispersão de refractoriness em termos de vulnerabilidade ao AF induzido, mesmo com características clínicas e ecocardiográficas semelhantes.

## ATRIAL REFRACTORY PERIODS

Shortened ERP has been described as an important electrophysiological alteration in maintenance of AF (21). It has been shown that AF can lead to reduced atrial ERP without significant changes in conduction rate (22, 23). Shortened ERP can result in shorter wavelength, which depends on ERP and conduction rate,



mais complexo, envolvendo factores *trigger* e alterações das propriedades electrofisiológicas condicionadas pelo fenómeno de remodelagem auricular, combinados com variáveis como os efeitos do sistema nervoso autónomo e as alterações estruturais, tornam a análise da fisiopatologia da FA um desafio considerável, devido às limitações na compreensão dos mecanismos subjacentes a esta condição clínica. No entanto, apesar de diferentes conceitos para explicar os mecanismos subjacentes à génese dos episódios recorrentes de FA, a dispersão da refractariedade auricular tem sido consistentemente associada com a vulnerabilidade para o início e manutenção de FA. Neste estudo, foi possível identificar diferenças significativas na dispersão da refractariedade auricular de acordo com a vulnerabilidade para indução de FA, apesar de características clínicas e ecocardiográficas semelhantes.

## PERÍODOS REFRACTÁRIOS AURICULARES

O encurtamento dos PRE auriculares tem sido descrito como uma das alterações electrofisiológicas importantes na manutenção da FA<sup>(21)</sup>. Está demonstrado que a FA pode conduzir à diminuição dos PRE auriculares sem modificação significativa da velocidade de condução<sup>(22,23)</sup>. O encurtamento do PRE pode levar a um menor comprimento de onda (*wavelength*), que depende do PRE e velocidade de condução, criando condições para manter a FA<sup>(24)</sup>. No nosso estudo, à semelhança do descrito por outros autores<sup>(25,26)</sup>, o PRE aumentou gradualmente nos diferentes locais analisados da direita para a esquerda, com valores mais baixos na aurícula direita alta, lateral baixa e septo interauricular quando comparados com as determinações no seio coronário proximal e distal. Facto possivelmente causado pela distribuição não uniforme das terminações vagais nervosas, que parecem influenciar de forma mais acentuada o PRE no apêndice auricular direito que na aurícula esquerda<sup>(27)</sup>. No presente trabalho, a vulnerabilidade auricular não se relacionou com os valores absolutos do PRE mas sim com a dispersão da refractariedade. Estes resultados estão de acordo com o estudo de

establishing conditions for sustained AF<sup>(24)</sup>. In our study, as in others<sup>(25,26)</sup>, ERP increased gradually at the different sites assessed from right to left, with lower values in the high right atrium, low lateral atrium and interatrial septum than those in the proximal and distal coronary sinus. This may be due to nonuniform distribution of vagal nerve endings, which appear to have a stronger effect on ERP in the right atrial appendage than in the left atrium<sup>(27)</sup>. In the present study, atrial vulnerability did not correlate with absolute values of ERP but with dispersion of refractoriness. These findings are in agreement with those of Fareh et al., in which duration of and vulnerability to AF correlated with heterogeneity of refractoriness but not with ERP or wavelength<sup>(12)</sup>.

It is generally accepted that heterogeneity of atrial electrophysiological properties can lead to multiple reentry circuits, facilitating spontaneous initiation and induction of AF<sup>(13,28)</sup>. Experimental studies also suggest that ERP dispersion in atrial tissue may be an important factor in maintaining AF<sup>(29,30)</sup>. Reentry phenomena in the atria as a substrate for initiation of AF has been associated with shortened ERP and increased dispersion of refractoriness. It is also possible that the surface of the left atrium plays a part in this process, since a sufficient mass of atrial tissue may be required to reach the critical number of propagation waves needed to initiate and maintain AF. Our results show that, although there were no significant differences between the groups with regard to left atrial size or absolute values of ERP, dispersion of refractoriness is a determinant of vulnerability to AF.

## STUDY LIMITATIONS

The fact that no control group without a history of paroxysmal AF was included means that no comparison of electrophysiological characteristics was possible between the patients studied and a population without the arrhythmia. However, the aim of the study was to examine the relationship between the extent of dispersion of atrial refractoriness and vulnerability to AF induction, which means it would be hard to apply to patients undergoing EPS without clinical AF. Another limitation is that the protocol did not include assessment of ERPs in the pulmonary veins or different sites of the left atrium, and so

Fareh, onde a duração e vulnerabilidade da FA se correlacionavam com a heterogeneidade dos PRE auriculares mas não com o PRE ou *wavelength* <sup>(12)</sup>.

Tem sido amplamente aceite que a heterogeneidade das propriedades electrofisiológicas auriculares pode permitir a ocorrência de múltiplos circuitos de reentrada facilitando o início espontâneo e a indução de FA (13,28). Estudos experimentais sugeriram também que a dispersão dos PRE do tecido auricular pode ser um factor importante na capacidade de manter a FA <sup>(29,30)</sup>. A presença de fenómenos de reentrada nas aurículas como substrato para o início de episódios de FA tem sido associada ao encurtamento do PRE com aumento da dispersão da refractariedade. Não é também de excluir que a superfície auricular esquerda desempenhe um papel neste âmbito uma vez que pode ser necessária uma massa de tecido auricular suficiente para permitir um número crítico de ondas de propagação essenciais para iniciar e manter a FA. Os nossos resultados mostram que apesar de não se registarem diferenças significativas entre os grupos no que se refere às dimensões da aurícula esquerda ou do valor absoluto dos PRE, a dispersão da refractariedade mantem-se um marcador de vulnerabilidade auricular para FA.

### LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A não inclusão dum grupo controlo sem história de FA paroxística, torna impossível a comparação das propriedades electrofisiológicas estudadas entre os doentes considerados e uma população sem a arritmia. No entanto, o objectivo do estudo foi avaliar a relação entre o grau de dispersão de refractariedade auricular e a vulnerabilidade para a indução de FA, tornando-se mais difícil a sua aplicabilidade a doentes submetidos a EEF sem evidência clínica de FA. Outra das limitações do estudo, está relacionada com o facto do protocolo não incluir a avaliação dos PRE das veias pulmonares e diferentes locais da aurícula esquerda, não dispondo assim de informação completa para comparação dos PRE da aurícula direita (mais curtos na população estudada) com os das veias pulmonares (aceites como mais curtos que os do tecto da aurícula esquerda). A importância destes aspectos deverá

there is insufficient information to compare ERPs in the right atrium (shorter in the population studied) with those in the pulmonary veins (which are known to be shorter than those of the left atrial roof). These considerations should be taken into account in future studies. However, in a recent study comparing ERPs along the coronary sinus and the right and left atria, the values for the right atrial appendage were significantly lower than those of the left atrium. The study also showed that ERPs at the distal coronary sinus reflect those assessed in left atrial tissue <sup>(31)</sup>. Finally, in our investigation ERP and dispersion of atrial refractoriness were measured from a baseline cycle, without considering the duration of the monophasic action potential or the properties of atrial conduction. Consequently, the results do not represent all the alterations associated with electrical remodeling, which is known to be a component in the pathophysiology of AF that is extremely difficult to assess in humans.

### CONCLUSIONS

The present study shows that enhanced dispersion of atrial refractoriness favors AF induction in a population with paroxysmal AF, identifying a group with greater atrial vulnerability from among patients with similar clinical and echocardiographic characteristics. In the subgroup of patients with AF due to focal activation, dispersion of refractoriness appears to be less important as an electrophysiological substrate for vulnerability to AF induction. These results strengthen the importance of dispersion of atrial refractoriness as a risk marker in AF.

ser considerada em estudos futuros. Apesar disso, num trabalho recente, comparando os PRE ao longo do seio coronário, aurículas direita e esquerda, os resultados obtidos no apêndice auricular direito eram significativamente inferiores aos medidos em diferentes locais da aurícula esquerda. Neste estudo, foi também demonstrado que o PRE a nível do seio coronário distal reflecte o PRE avaliado no tecido auricular esquerdo<sup>(31)</sup>. Finalmente, baseámos a nossa investigação nos PRE e dispersão da refractariedade auricular medidos a partir dum ciclo de base, sem considerar a duração do potencial de acção monofásico e as propriedades de condução auricular. Assim, os resultados não representam todas as alterações associadas à remodelagem das propriedades electrofisiológicas, fenómeno reconhecido como um componente da fisiopatologia da FA de muito difícil avaliação em humanos.

## CONCLUSÕES

O presente estudo mostra que o aumento da dispersão refractariedade auricular favorece a indução de FA numa população com FA paroxística, permitindo, em doentes com características clínicas e ecocardiográficas

semelhantes, identificar um grupo com maior vulnerabilidade auricular. No subgrupo de doentes com identificação de FA dependente de actividade focal, a dispersão da refractariedade parece representar um substrato electrofisiológico de menor relevância de vulnerabilidade para a indução de FA. Estes resultados vêm consolidar a importância da dispersão dos PRE auriculares como marcador do risco na FA.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

MÁRIO OLIVEIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta

Rua Santa Marta, 1169-024, Lisboa, PORTUGAL

Fax: +351 213 560 368

Telefone: +351 213 594 311

e-mail: mmoliveira@clix.pt

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Camm AJ. Preface. In Murgatroyd FD, Camm AJ (eds.): *Nonpharmacological Treatment of Atrial Fibrillation*. Armonk, NY, Futura, 1997
- 2 - Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distributions, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155:469-73
- 3 - Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
- 4 - Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946-52
- 5 - Van Den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, Van Sonderen EF, Lefrandt JD, et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J* 2001; 22: 247-253
- 6 - Soyulu M, Demir AD, Özdemir Ö, et al. Increased dispersion of refractoriness in patients with atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Electrophysiol*, January 2003; vol 14:28-31
- 7 - Wang L, Yang H, Zhang Y. Recurrence of symptomatic atrial fibrillation after successful catheter ablation of atrioventricular accessory pathways: a multivariate regression analysis. *International J Clinical Practice*, August 2005; vol. 59 (8): 886
- 8 - Richter B, Gwechenberger M, Filzmoser P, Marx M, Lercher P, Gossinger HD. Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation really a relevant prognostic factor? *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2553-9.
- 9 - Nattel S, Li D, Yue L. Basic mechanisms of atrial fibrillation - very new insights into very old ideas. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:51-77.
- 10 - Zhen Li, Eva Hertervig, Jonas Carlson, Camilla J., Bertil O., Yuan S. Dispersion of refractoriness in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Evaluation with simultaneous endocardial recordings from both atria. *Journal of Electrocardiology* 2002; Vol. 35 No. 3: 227-34
- 11 - Oliveira M, Silva N, Feliciano J, Timoteo A, Marques F, Santos S, Silva-Carvalho L, Quinha J. Dispersion of atrial refractoriness in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Does it contribute for the maintenance of atrial fibrillation? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 April; 29 (suppl I): S40

- 12 - Fareh S, Villemare C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998;98:2202-2209.
- 13 - Misier A, Opthof T, van Hemel N, et al. Increased dispersion of "refractoriness" in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1531-1535
- 14 - Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation*. 1996;94:2968-2974.
- 15 - Kumagai K, Yasuda T, Tojo H, Noguchi H, et al. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Nov;23(11 Pt 2):1823-7
- 16 - Adragao P, Santos K, Aguiar C, Neves J, Abecassis M, et al. Atrial fibrillation and effective refractory period of the pulmonary vein ostia. *Rev Port Cardiol* 2002 Oct;21(10):1125-34
- 17 - Arentz T, Haegeli L, Sanders P, Weber R, et al. High-density mapping of spontaneous pulmonary vein activity initiating atrial fibrillation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*, January 2007, Vol. 18:31-38.
- 18 - Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2479-85
- 19 - Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable micro re-entrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000; 101:194-199
- 20 - Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Takahashi Y, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):616-25
- 21 - Yu WC, Chen SA, Lee SH, Tai CT, et al. Tachycardia-Induced Change of Atrial Refractory Period in Humans. Rate Dependency and Effects of Antiarrhythmic Drugs. *Circulation* 1998;97:2331-2337
- 22 - Daoud EG, Bogum F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996;94:1600-1606
- 23 - Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation*. 1996;94:2968-2974
- 24 - Byrd GD, Prasad SM, Ripplinger CM, et al. Importance of Geometry and Refractory Period in Sustaining Atrial Fibrillation. Testing the Critical Mass Hypothesis. *Circulation*. 2005;112:I-7 - I-13
- 25 - Ishimatsu T, Hayano M, Hirata T, Iliev II, et al. Electrophysiological properties of the left atrium evaluated by coronary sinus pacing in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999 Dec; 22(12):1739-46
- 26 - Soyulu M, Demir AD, Özdemir Ö, Soyulu O, et al. Increased Dispersion of Refractoriness in Patients with Atrial Fibrillation in the Early Postoperative Period after Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 14, pp. 28-31, January 2003
- 27 - Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness. *Cardiovasc Res* 1974;8:647-55.
- 28 - Li Z, Hertervig E, Yuan S, Yang Y, Lin Z, Olsson BS. Dispersion of atrial repolarization in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2001;3, 285-291
- 29 - Olgin JE, Sih HJ, Hanish S, Jayachandran JV, et al. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1998 Dec 8; 98(23):2608-14
- 30 - Wang J, Liu L, Feng J, Nattel S. Regional and functional factors determining induction and maintenance of atrial fibrillation in dogs. *Am J Physiol* 1996; 271:H148-H158
- 31 - Chen M, Guo GB, Chang HW. Atrial electrophysiological properties evaluated by right and left atrial pacing in patients with or without atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2002; 43:231-240.