

Fibrilhação auricular: controlo do ritmo vs controlo da frequência

Atrial fibrillation: rhythm control vs rate control

Maria Vânia Teixeira de Sousa, Luiz Menezes Falcão

Resumo

A fibrilhação auricular é a arritmia cardíaca mais frequente da prática clínica com uma prevalência crescente devido ao progressivo envelhecimento da população. Constitui uma importante causa de morbilidade e mortalidade, especialmente no que concerne a acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca (IC).

Existem duas principais estratégias terapêuticas para a FA: restabelecer e/ou manter o ritmo sinusal com recurso à cardioversão eléctrica e/ou farmacológica ou controlar apenas a resposta ventricular. Ambas associadas a terapêutica antitrombótica.

Estudos têm demonstrado resultados semelhantes em termos de redução de morbilidade e mortalidade quando uma ou outra estratégia é aplicada.

A selecção da melhor estratégia terapêutica deve ser individual, dependendo da natureza, intensidade e frequência dos sintomas, comorbidades associadas, preferência dos doentes e da resposta ao tratamento.

O presente artigo visa discutir as vantagens e desvantagens de cada estratégia, identificar os doentes que mais beneficiam de uma ou outra abordagem e analisar as actuais recomendações sobre o assunto.

Palavras chave: Fibrilhação auricular, controlo do ritmo, controlo da frequência.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in the clinical practice with increasing prevalence due to the population progressive aging. It is an important cause of morbidity and mortality, especially that arising from cerebrovascular accident and heart failure.

The two main FA management concerns are to restore and/or maintain sinus rhythm with pharmacologic and/or electrical cardioversion, or to achieve satisfactory rate control, both with antithrombotic therapy.

Some studies have reported similar reduction of morbidity and mortality when either of the treatments is applied.

When choosing the appropriate treatment there are a few factors which must be taken into account such as the nature, intensity and frequency of symptoms, comorbid conditions, patient preferences and the response to the treatment.

This review will therefore focus on the potential risks and benefits of these two strategies, identifying the better candidates for each strategy as well as showing the current guidelines about these issues.

Key words: Atrial fibrillation, rhythm control, rate control.

INTRODUÇÃO

A fibrilhação auricular (FA) é uma das disritmias cardíacas mais comuns da prática clínica. Nesta entidade, a resposta ventricular é variável e a contracção auricular rápida e descoordenada leva à degradação da função mecânica.

A FA não é uma situação benigna já que pode resultar em complicações sérias, incluindo fenómenos tromboembólicos e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Torna-se assim, importante, o rápido reconhecimento e instituição de estratégias terapêuticas, no sentido de diminuir as possíveis complicações da FA.

A terapêutica da FA engloba essencialmente duas medidas: conversão da FA a ritmo sinusal ou controlo da resposta ventricular, ambas as estratégias associadas a terapêutica antitrombótica.

O presente artigo visa analisar a evidência científica relativamente à controvérsia da terapêutica da FA: controlo do ritmo vs controlo da frequência ventricular. Pretende-se discutir as vantagens e desvantagens de cada estratégia, identificar os doentes que mais beneficiam de uma ou outra abordagem e analisar as actuais recomendações internacionais sobre esta temática.

CLASSIFICAÇÃO

Ao longo dos tempos têm sido propostos vários sistemas de classificação da FA. Actualmente, é classificada de acordo com a sua duração e persistência. De acordo com as actuais recomendações do Colégio

Serviço de Medicina 1 C, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Recebido para publicação a 30.06.09

Aceite para publicação a 19.05.10

Americano de Cardiologia (ACC) / Associação Americana de Cardiologia (AHA) / Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), a FA pode ser classificada em aguda ou crónica e dentro da última em paroxística, persistente, permanente ou isolada.¹ Quando os episódios de fibrilhação regridem espontaneamente, estamos perante uma FA paroxística. Habitualmente, não duram mais de 48 h nem permanecem mais de 7 dias.

O termo “persistente” é aplicado quando a FA dura mais de 7 dias e só reverte após cardioversão eléctrica ou farmacológica.

No caso da FA se encontrar presente por mais de um ano, ou quando a cardioversão não é bem sucedida, a FA designa-se por permanente.

O conceito de FA isolada é aplicado a indivíduos com idades inferiores a 60 anos, sem sinais clínicos ou ecocardiográficos de doença cardiopulmonar e sem outros factores de risco conhecidos para FA.²

EPIDEMIOLOGIA

O progressivo envelhecimento da população, nos países desenvolvidos, e a crescente prevalência de patologias crónicas como a hipertensão arterial (HTA), a cardiopatia isquémica e a insuficiência cardíaca (IC), têm conduzido a um dramático aumento na prevalência da FA. Dados epidemiológicos apontam para uma prevalência da FA entre 0,4 e 1% na população geral,³ aumentando para 8% nos idosos com 80 ou mais anos.⁴ Dentro da população geral, o sexo masculino é o mais afectado, com uma incidência 1,5 vezes superior ao sexo feminino.⁵

Calcula-se que 2,3 milhões de indivíduos na América do Norte e cerca de 4,5 milhões na União Europeia sofram de FA paroxística ou persistente.¹ Até 2050, as estimativas apontam para a existência de 5 a 15 milhões de pessoas nos EUA com FA.^{3,6}

Devido à sua elevada prevalência na população, à necessidade de terapêuticas muitas vezes crónicas e hospitalizações de longa duração, a FA representa um problema de saúde pública muito oneroso.

Apesar dos grandes avanços no seu tratamento, a FA permanece uma importante causa de morbilidade e mortalidade cardiovascular, especialmente no que concerne a acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca. O estudo de Framingham demonstra um risco anual de AVC atribuível à FA de 1,5% em doentes entre os 50-59 anos, valor que aumenta para 23,5% nos doentes com mais de 80 anos. Por outro lado, o risco de insuficiência cardíaca congestiva em

doentes com FA é de 3-3,4%.^{7,8}

A taxa de mortalidade em indivíduos com FA é de cerca do dobro relativamente aos indivíduos em ritmo sinusal, estando, contudo, relacionada com a gravidade da doença cardíaca subjacente.⁸

FACTORES DE RISCO

Enquanto nos países subdesenvolvidos a doença valvular reumática continua a ser um importante factor etiológico da FA, nos países ocidentais a FA associa-se fundamentalmente à HTA, cardiopatia isquémica, insuficiência valvular mitral degenerativa, ICC, diabetes mellitus e ao processo aterosclerótico e degenerativo do envelhecimento.⁹

Determinadas condições reversíveis também podem aumentar o risco de FA, nomeadamente a ingestão de álcool, o consumo de tabaco, o hipertiroidismo, algumas patologias pulmonares, cirurgias torácicas, entre outros (*Quadro I*).

Estudos recentes valorizam ainda a obesidade, possivelmente pela dilatação auricular esquerda; a apneia do sono; a disfunção diastólica; estados inflamatórios com aumento da PCR e o stress psicológico como condições predisponentes para a FA.¹⁰

A FA neurogénica associada ao aumento do tónus vagal ou do tónus simpático também constitui um factor de risco para a FA.

Embora raros, têm sido descritos alguns casos de FA hereditária associada a anomalias no cromossoma 10.

A FA isolada e portanto, sem factor de risco identificável, não deverá ser esquecida já que representa 30 a 45% dos casos de FA paroxística e 20 a 25% dos casos de FA persistente.¹¹

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Registos electrocardiográficos e alguns rastreios demonstram que a FA sintomática pode alternar com períodos sem qualquer sintoma.

Os sintomas mais frequentemente relatados incluem palpitações, dispneia, dor torácica, sensação de esvaimento e síncope. Esta sintomatologia está habitualmente associada a frequências ventriculares muito elevadas, pelo que, na grande maioria dos doentes, o controlo da resposta ventricular é suficiente para minimizar os sintomas. Outras vezes, a grande variabilidade da resposta ventricular ou o baixo débito cardíaco podem produzir a sintomatologia supracitada.

QUADRO I

Causas subjacentes ou precipitantes da FA

| Tipo de perturbação | Exemplos |
|---------------------|--|
| Cardiovascular | Doença coronária Valvulopatias Disfunção sistólica/diastólica Hipertensão arterial Infiltração miocárdica Insuficiência cardíaca Cardiopatia reumatisal Pericardite Endocardite/miocardite Cardiopatia congénita Doença do nóculo sinusal Tumores cardíacos Arritmias supraventriculares Pós cirurgia cardíaca Síndrome Wolf-Parkinson-White |
| Metabólica | Tirotoxicose Feocromocitoma Desequilíbrios hidro-electrolíticos Hipotermia Pós cirurgia não cardíaca Álcool Fármacos simpaticomiméticos |
| Respiratória | Pneumonia Carcinoma pulmonar Tromboembolismo pulmonar Trauma |
| Outras | FA vagal FA adrenérgica Hemorragia intracraniana FA isolada |

A FA assintomática ou silenciosa constitui 20 a 30% de todos os casos, sendo muitas vezes, diagnosticada apenas durante um exame médico de rotina.¹² No estudo de Framingham, em doentes com AVC isquémico associado a FA, verificou-se que em 24% dos casos, o diagnóstico de FA ocorreu aquando do acidente agudo de AVC.¹³

A FA tem grandes repercussões na qualidade de vida dos doentes, afectando o *status* físico, funcional, mental e social. Até mesmo os doentes com FA silenciosa relatam alguma insatisfação na qualidade de vida global quando comparados com indivíduos sem FA.¹⁴

Doentes do sexo feminino e jovens com FA parecem experimentar maior sintomatologia quando

comparados com doentes do sexo masculino e idosos com FA, apesar destes últimos apresentarem, muitas vezes, comorbilidades associadas.¹⁵

TERAPÊUTICA DA FA

As actuais estratégias terapêuticas da FA visam atingir os seguintes objectivos:

- Conversão da FA a ritmo sinusal;
- Manutenção do ritmo sinusal;
- Controlo da frequência ventricular;
- Prevenção de fenómenos tromboembólicos.

A terapêutica inicial da FA não está bem estabelecida, persistindo dúvidas relativamente a que estratégia adoptar: reverter a ritmo sinusal ou controlar a resposta ventricular.

Parece razoável optar, sempre que possível, pelo restabelecimento do ritmo sinusal, já que constitui a alteração primária, mas o controlo da resposta ventricular tem sido sugerido como uma boa alternativa terapêutica.

Independentemente da estratégia adoptada, é consensual a necessidade da administração de anti-coagulantes em todos os doentes com FA de causa não reversível, especialmente na presença de outros factores de risco para AVC.

A decisão na selecção da terapêutica antitrombótica e a identificação dos doentes que melhor beneficiam desta, pode basear-se no sistema de estratificação de risco embólico CHADS₂ (acrónimo em inglês: *Cardiac Failure, Hypertension, Age>75, Diabetes, Stroke [Double]*).¹⁶

O índice CHADS₂ mede o risco individual de AVC isquémico em doentes com FA não valvular e resulta da revisão de sistemas de classificação anteriormente propostos. É formado pela atribuição de um valor na presença de cada um dos seguintes factores: ICC, HTA, idade superior a 75 anos ou diabetes mellitus e dois valores em caso de história anterior de AVC ou acidente isquémico transitório (AIT). O CHADS₂ score permite identificar doentes de alto risco para AVC isquémico (*score* > 3), de risco intermédio (*score* 2-3) e de baixo risco (*score* 0-1) (Quadro II).

Os doentes com alto risco embólico são fortes candidatos para terapêutica anticoagulante com varfarina e/ou heparina de baixo peso molecular (HBPM). Aos doentes de baixo risco pode ser oferecida terapêutica antiagregante (aspirina ou clopidogrel). Relativamente aos doentes de risco intermédio, qualquer das estratégias pode ser ponderada.¹⁶

QUADRO II

Escala CHADS₂ e recomendações terapêuticas

| Escala CHADS ₂ | Risco anual de AVC | Estratificação de risco* | Recomendação terapêutica |
|---------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 | 1.9 | Baixo | Aspirina |
| 1 | 2.8 | | |
| 2 | 4.0 | Intermédio | Aspirina ou Varfarina |
| 3 | 5.9 | | |
| 4 | 8.5 | Alto | Varfarina |
| 5 | 12.5 | | |
| 6 | 18.2 | | |

*Risco anual de AVC por 100 doentes com AVC, sem terapêutica antitrombótica.

Adaptado de "Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. JAMA 2001 Jun 13; 285 (22): 2864-70"

CONTROLO DO RITMO

A cardioversão a ritmo sinusal tende a ser mais eficaz quanto menor o tempo de duração da FA, possivelmente devido ao "remodeling auricular".

Para o controlo do ritmo, as opções terapêuticas disponíveis incluem os fármacos antiarrítmicos e/ou a desfibrilhação eléctrica e ainda métodos não farmacológicos (estimulação auricular, ablação por cateter e ablação cirúrgica das zonas de automaticidade junto aos orifícios das veias pulmonares).

Tanto a cardioversão farmacológica como a eléctrica apresentam igual risco de complicações tromboembólicas. Por essa razão, as actuais recomendações propõem a administração de terapêutica antitrombótica 3 semanas antes e 4 semanas após qualquer uma das estratégias, em caso de FA com início há mais de 48 h ou cuja duração seja desconhecida.¹

Terapêutica antitrombótica de longa duração deve ser considerada em doentes com elevado risco de recorrência da FA.

A decisão de cardioversão pode também ser guiada pelo ecocardiograma transesofágico (ETE), que possibilita a exclusão de trombos no apêndice auricular esquerdo, local onde se formam em mais de 95% dos casos.¹ A ETE permite reduzir o tempo necessário para a instituição da cardioversão, estando descritos melhores resultados na posterior manutenção do ritmo sinusal.^{17,18}

Cardioversão farmacológica

A cardioversão farmacológica é mais eficaz quando realizada dentro dos sete dias após surgimento da FA. Após este período, diminui francamente o sucesso da cardioversão.¹

A cardioversão química está habitualmente reservada para doentes sintomáticos mas hemodinamicamente estáveis, devido aos potenciais efeitos adversos dos antiarrítmicos

De um modo geral, os antiarrítmicos da classe Ic de Vaughan Williams (ex. flecainida, propafenona) e os do grupo III (amiodarona e sotalol) são dos fármacos mais utilizados na cardioversão química e manutenção do ritmo sinusal.¹⁹

A dofetilida e a ibutilida, antiarrítmicos da classe III, também apresentam eficácia comprovada na cardioversão,¹ mas não se encontram actualmente disponíveis em Portugal.

Um pequeno estudo²⁰ revelou que os antiarrítmicos da classe Ic (flecainida e propafenona) apresentam maior eficácia que a amiodarona na cardioversão da FA de início recente, às 2, 5 e 8 horas após a administração farmacológica. Depois das 24 h, revelam eficácia equivalente, o que sugere que a amiodarona apresenta um início de acção mais tardio que os antiarrítmicos da classe Ic.

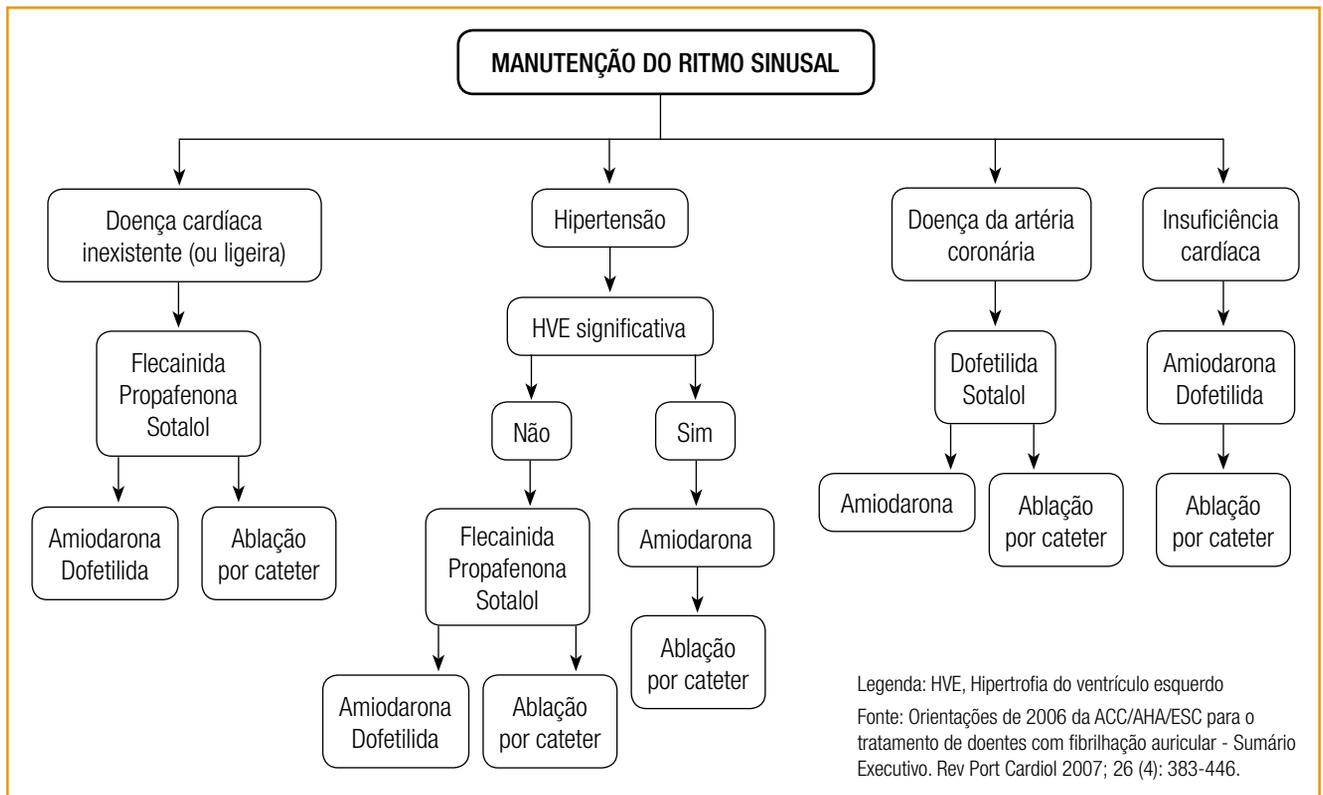
A amiodarona quando comparada com o sotalol, revela eficácia e segurança semelhante.²¹

A escolha da terapêutica antiarrítmica deve ser feita de acordo com a situação cardíaca subjacente do doente, com as suas comorbilidades e contraindicações farmacológicas.

Quando existe doença cardíaca subjacente, a amiodarona deverá ser a primeira opção. Na ausência de doença cardíaca estrutural, nomeadamente doença coronária ou disfunção sistólica ventricular esquerda, os fármacos da classe Ic (propafenona e flecainida) devem ser a primeira escolha.^{1,22}

Mesmo após uma cardioversão bem sucedida, a taxa de recorrência da FA é elevada, podendo atingir 50% ao fim de um ano. Os doentes mais susceptíveis a recorrência da FA incluem aqueles de idade superior a 70 anos, com FA de longa duração (> 3 meses), dilatação auricular esquerda, indivíduos com HTA, ICC ou disfunção ventricular esquerda e doentes com tentativas prévias de cardioversão mal sucedidas.¹

As actuais recomendações da ACC/AHA/ESC para a manutenção do ritmo sinusal encontram-se sucintamente expostas na Fig. 1.



Terapêutica de manutenção do ritmo sinusal em doentes com FA paroxística, persistente ou recorrente.

FIG. 1

No Reino Unido, as recomendações divergem. Em doentes com doença cardíaca estrutural e FA persistente, com necessidade de terapêutica de manutenção do ritmo sinusal, a opção inicial é um β -bloqueante. Quando ineficaz ou contra-indicado, a amiodarona constitui a alternativa viável. Na ausência de doença cardíaca subjacente, a terapêutica de 1ª linha continua a ser um β -bloqueante, como 2ª linha os antiarrítmicos classe Ic ou o sotalol e por fim, quando estes fármacos são ineficazes, a amiodarona deve ser considerada.²²

Cardioversão eléctrica

Consiste na aplicação de um choque eléctrico, sincronizado com a actividade eléctrica intrínseca cardíaca, sendo usados para tal eléctrodos externos na parede torácica ou um eléctrodo cardíaco interno. Requer sedação e anestesia. As actuais recomendações sugerem a administração inicial de 200J, aumentando para 360J se necessário,¹ o que parece diminuir a ocorrência de complicações arrítmicas.²³

Alguns estudos^{24,25} demonstram que, quando

comparada com a cardioversão farmacológica, revela igual eficácia em doentes com FA de início recente (< 48 h). Porém, com base na experiência clínica, há uma preferência pela cardioversão farmacológica nos doentes hemodinamicamente estáveis com FA de duração inferior a 48 h. Na FA de maior duração, a cardioversão eléctrica é mais eficaz.²⁶

A eficácia da cardioversão eléctrica, documentada na literatura, varia entre 70 e 90%.²⁷ Estes valores dependem das características do doente, do tipo de onda eléctrica aplicada e do tempo decorrido até à instituição da cardioversão. Quanto mais precocemente for aplicada a cardioversão eléctrica, maior a probabilidade de restabelecimento e manutenção do ritmo sinusal.

A recorrência da FA ocorre em 25% dos casos, mas se for administrada terapêutica antiarrítmica, juntamente com a cardioversão eléctrica, há uma maior eficácia na cardioversão, assim como diminuição das recidivas. De acordo com as actuais recomendações, a amiodarona deve ser administrada, pré e pós cardioversão eléctrica, nos doentes com cardioversão

prévia mal sucedida ou no caso de recidiva precoce pós cardioversão.^{1,22}

Controlo da frequência ventricular

O controlo da frequência ventricular baseia-se na premissa de deixar o doente em FA, controlando apenas a resposta ventricular, o que parece diminuir a sintomatologia e prevenir o desenvolvimento de miocardiopatia induzida pela taquicardia. O risco tromboembólico é reduzido pela administração concomitante de terapêutica antitrombótica.

Entende-se por frequência ventricular controlada nos doentes com FA, valores entre os 60 e 80 batimentos por minuto em repouso e entre 90 e 115 batimentos por minuto em exercício moderado.¹

Para o controlo da resposta ventricular estão disponíveis agentes cronotrópicos negativos (bloqueadores do nódulo aurículo-ventricular) ou a ablação da junção aurículo-ventricular com implantação de um *pacemaker* ventricular permanente.

Os fármacos mais utilizados no controlo da frequência ventricular são os β -bloqueantes, os bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil e diltiazem) e a digoxina. A amiodarona, com propriedades cronotrópicas negativas, está habitualmente reservada para segunda linha, já que não oferece vantagens em relação aos fármacos supracitados e por apresentar elevado risco de toxicidade.^{1,22}

Uma vez mais a escolha da terapêutica deverá ser considerada individualmente. Em doentes com função ventricular esquerda mantida, os β -bloqueantes ou os antagonistas dos canais de cálcio, são geralmente a primeira opção. Em caso de insuficiência cardíaca (IC) aguda ou crónica a digoxina ou a amiodarona devem ser usadas. Na presença de IC estável, os β -bloqueantes podem ser considerados.¹⁹

Os β -bloqueantes e os antagonistas dos canais de cálcio em monoterapia são geralmente eficazes no controlo da resposta ventricular, mas por vezes é necessária terapêutica combinada para alcançar frequências ventriculares adequadas. A associação dos β -bloqueantes ou dos bloqueadores dos canais de cálcio com a digoxina parece ser eficaz durante a actividade diária normal. Para controlo da frequência ventricular durante as 24 h e no exercício físico, os β -bloqueantes conjuntamente com a digoxina parecem revelar maior eficácia.²⁸

A digoxina, quando comparada com os β -bloqueantes e os bloqueadores dos canais de cálcio,

parece apresentar menor eficácia, especialmente durante o exercício, presumivelmente pela sua menor potência no bloqueio do nódulo aurículo-ventricular e necessidade de maior tempo para actuar.²⁹

De acordo com as Recomendações ACC/AHA/ESC para o diagnóstico e tratamento da fibrilhação auricular,¹ a administração endovenosa de digoxina está recomendada para controlo da resposta ventricular em doentes com fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca que não têm vias acessórias.

A digoxina não deve ser utilizada em situações de FA associada a Síndrome Wolff-Parkinson-White (WPW) ou miocardiopatia hipertrófica obstrutiva.³⁰ Os adultos com WPW têm contra-indicação para a utilização de digoxina por poder facilitar a condução aurículo-ventricular através da via acessória aumentando o risco de a fibrilhação auricular degenerar em fibrilhação ventricular.

Por fim, quando a terapêutica farmacológica falha no controlo da resposta ventricular, devem ser equacionadas medidas não farmacológicas.¹

CONTROLO DO RITMO VS CONTROLO DA FREQUÊNCIA VENTRICULAR

Segundo as actuais recomendações da ACC/AHA/ESC, a cardioversão precoce é a estratégia mais apropriada em doentes hemodinamicamente instáveis com enfarte do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca ou hipotensão sintomática. Ainda sob estas circunstâncias, a cardioversão eléctrica apresenta maior eficácia e permite uma conversão a ritmo sinusal mais rápida, devendo ser preferida relativamente aos fármacos antiarrítmicos.¹

Em doentes sem compromisso hemodinâmico, a necessidade de cardioversão está menos estabelecida. Contudo, continua a ser a estratégia dominante na prática clínica como demonstra um recente estudo europeu.³¹

O alívio da sintomatologia, a melhor tolerância ao exercício, menor risco de fenómenos tromboembólicos com possibilidade de interrupção da terapêutica anti-coagulante, se mantido o ritmo sinusal e prevenção do *remodeling* auricular, em termos estruturais e eléctricos, têm sido os argumentos utilizados a favor desta abordagem. O grande problema advém da sua limitada eficácia, da dúvida sobre a real manutenção do ritmo sinusal e dos efeitos adversos dos antiarrítmicos.³²

Por outro lado, o controlo da resposta ventricular, uma alternativa terapêutica da FA, tem sido associada

QUADRO III

Vantagens e desvantagens do controlo do ritmo vs controlo da resposta ventricular

| Controlo do ritmo | Controlo da frequência |
|--|---|
| Vantagens Alívio da sintomatologia Melhor tolerância ao exercício Melhoria da função hemodinâmica Possibilidade de interromper a anticoagulação Prevenção da miocardiopatia induzida por taquicardia | Vantagens Menos efeitos adversos farmacológicos Fármacos eficazes no controlo da resposta ventricular Menos admissões hospitalares Melhor rácio custo/eficácia Risco de AVC semelhante ao controlo do ritmo Morbilidade e mortalidade semelhantes ao controlo do ritmo |
| Desvantagens Eficácia limitada dos antiarrítmicos Efeitos adversos farmacológicos Maiores custos Grande possibilidade de recorrência Maior número de hospitalizações | Desvantagens Necessidade de anticoagulação a longo prazo Progressão do <i>remodeling</i> auricular |

Adaptado de Saxonhouse SJ, Curtis AB. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003; 91:27D-32D.

a menos efeitos adversos farmacológicos, mas com o inconveniente da necessidade de terapêutica anti-trombótica de longa duração (*Quadro III*).

Vários são os estudos que se têm debruçado sobre esta temática.

São de referir os ensaios aleatorizados *PIAF* (*Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation*), *STAF* (*Strategies of Treatment in Atrial Fibrillation*), *RACE* (*Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion*), *AFFIRM* (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*) e *HOT-CAFÉ* (*How to Treat Chronic Atrial Fibrillation*).

O ensaio *PIAF*³³ envolveu 252 doentes (idade média 61,0 anos) com FA persistente e sintomática, recrutando-os aleatoriamente para o grupo de controlo do ritmo e para o grupo de controlo da frequência ventricular. Após um ano de seguimento, 56% dos doentes do primeiro grupo e 10% do segundo grupo, encontravam-se em ritmo sinusal, estando o controlo do ritmo associado a melhor tolerância ao exercício (teste de marcha de 6 min) mas com um aumento do número de hospitalizações (69% vs 24% no controlo da frequência). Relativamente à melhoria dos sintomas e qualidade de vida, não foi apurada diferença significativa.

O ensaio *STAF*³⁴ englobou uma amostra de 200 doentes, com idade média de 66,0 anos, seguindo-os cerca de 19,5 meses. O objectivo primário era detectar a taxa de mortalidade de qualquer causa,

AVC, necessidade de reanimação cardiopulmonar ou fenómenos tromboembólicos. Os resultados registados em ambos os grupos não foram estatisticamente significativos (10% no grupo controlo da frequência vs 9% no grupo controlo do ritmo). Ao fim de 3 anos, apenas 23% dos doentes submetidos a cardioversão permaneciam em ritmo sinusal.

O estudo *RACE*³⁵ envolveu uma amostra de 522 doentes, com uma média de 68,0 anos de idade. Após um *follow-up* de 2,3 anos, 39% dos doentes do grupo do controlo do ritmo apresentavam-se em ritmo sinusal vs 10% dos doentes do grupo do controlo da frequência. Não houve diferenças significativas relativamente ao objectivo primário composto: mortalidade de causa cardiovascular, ICC, complicações tromboembólicas, hemorragia e necessidade de implantação de *pacemaker* e efeitos adversos dos fármacos.

O ensaio *AFFIRM*,³⁶ o maior estudo sobre esta temática, acompanhou 4060 doentes, com idade média de 69,7 anos, durante uma média de 3,5 anos. O objectivo primário era determinar a taxa de mortalidade por todas as causas, em ambos os grupos. Os resultados não demonstraram qualquer diferença significativa entre os dois grupos, tendo sido apenas registada maior tendência para a hospitalização e para a ocorrência de efeitos adversos no grupo onde o ritmo era controlado. Curiosamente, o controlo do ritmo associou-se a uma maior incidência de AVC (7,3% vs 5,7%), possivelmente pela frequente inter-

rupção da terapêutica anticoagulante quando o ritmo sinusal era atingido.

Um ensaio mais recente, o *HOT-CAFÉ*,³⁷ seguiu 205 doentes (idade média de 60,8 anos) durante uma média de 1,7 anos. Este estudo teve como objectivo primário composto: taxa de mortalidade, de complicações tromboembólicas, hemorragia intracraniana ou outras. Os resultados obtidos foram de 1% no grupo de controlo do ritmo vs 3,9% no grupo controlo da frequência. Mais uma vez foi registada uma maior tolerância ao exercício e um maior número de hospitalizações no grupo onde o ritmo foi controlado.

Na generalidade, os resultados foram consistentes ao longo destes estudos e englobaram tanto doentes das maiores faixas etárias com elevado risco de AVC^{35,36} como doentes jovens.^{33,37}

Apesar da heterogeneidade da população estudada, não existe evidência da superioridade de uma estratégia em relação a outra em termos de mortalidade ou qualidade de vida.³³⁻³⁷

Importa salientar que o ensaio *AFFIRM*³⁶ demonstrou, no grupo controlo do ritmo, uma maior mortalidade em doentes com doença coronária, com mais de 65 anos e naqueles sem ICC. Contudo, não foi observada menor mortalidade nos doentes com ICC deste grupo.

É de referir ainda que o controlo do ritmo esteve associado a um maior risco de fenómenos tromboembólicos, mesmo quando o ritmo sinusal parecia mantido.^{33,35,36} Neste sentido, tem sido sugerida anticoagulação de longo prazo, mesmo após cardioversão bem sucedida, em doentes com alto risco embólico.

No grupo onde esta estratégia terapêutica foi adoptada, também se verificou um maior número de hospitalizações, que os autores relacionam com a dificuldade em manter os doentes em ritmo sinusal (necessidade de cardioversão eléctrica) e com a ocorrência de efeitos adversos dos fármacos antiarrítmicos.^{33,34,36,37}

Como vantagem da cardioversão, os estudos *PIAF* e *HOT-CAFE* registaram uma maior tolerância ao exercício.

Em termos de custo-eficácia, a estratégia controlo da frequência mostrou melhores resultados quando comparada com o controlo do ritmo.^{5,35,36}

Não é raro a FA ocorrer associada a ICC. Existe pouca evidência científica comparando o controlo do ritmo com o controlo da resposta ventricular, neste subgrupo importante de doentes.

Esta questão foi analisada num recente estudo (*AF-CHF*),³⁸ que envolveu 1376 doentes de várias nacionalidades com os seguintes critérios: função sistólica ventricular esquerda inferior ou igual a 35%, sintomatologia presente e história de FA. A idade média dos doentes foi de 67 anos e o tempo médio de seguimento foi de 37 meses. Este estudo pretendeu determinar a taxa de mortalidade cardiovascular nestes doentes, quando controlado o ritmo cardíaco ou a frequência ventricular. Não foi registada diferença significativa, não só em termos de mortalidade cardiovascular (27% no grupo controlo do ritmo vs 25% no grupo controlo da frequência) mas também no que concerne a morte de todas as causas e agravamento da ICC. Uma vez mais, a estratégia de controlo do ritmo esteve associada a um maior número de hospitalizações, particularmente durante o primeiro ano de *follow-up*.

Os autores concluem que a tradicional abordagem dos doentes com FA e ICC, nomeadamente o controlo do ritmo, não oferece vantagem, em termos de redução da mortalidade, quando comparada com o controlo da resposta ventricular. Pelo contrário, o controlo da frequência ventricular, nestes doentes, constitui uma abordagem mais simples, com menor número de hospitalizações e que elimina a necessidade de tentativas repetidas de cardioversão.

Assim, é sugerido que o controlo da resposta ventricular pode constituir uma estratégia inicial aceitável em doentes com FA e ICC.

Os autores realçam ainda que estas conclusões não devem ser aplicadas a doentes com IC e função ventricular esquerda mantida.

Por fim, importa referir que, uma vez mais, a limitada eficácia da terapêutica antiarrítmica pode ter contribuído para os resultados obtidos no grupo controlo do ritmo.

Dado que o antiarrítmico preferencialmente administrado, neste grupo, foi a amiodarona e possivelmente, pela sua neutralidade em termos de sobrevivência, nos doentes com ICC,^{39,40} pensa-se que esta não tenha sido suficientemente eficaz para demonstrar a superioridade da estratégia de controlo do ritmo.⁴¹

Vários têm sido os esforços no sentido de desenvolver novos fármacos mais eficazes e seguros no tratamento de doentes com FA. Exemplo disso é a dronedarona, um novo antiarrítmico que tem sido continuamente alvo de investigação. Este fármaco foi testado em doentes com IC grave e disfunção sistólica

ventricular esquerda, não havendo, contudo, inclusão de doentes com FA. Neste estudo,⁴² pretendeu-se determinar se a dronedarona seria eficaz na redução da mortalidade por qualquer causa ou na diminuição das hospitalizações por agravamento da insuficiência cardíaca. O ensaio foi precocemente interrompido pela elevada mortalidade no grupo onde foi administrada a dronedarona, facto que foi atribuído essencialmente ao agravamento da IC.

Em doentes com FA, a dronedarona tem revelado melhores resultados clínicos.

Um recente estudo (*ATHENA*), que envolveu 4628 doentes com FA/flutter auricular, pretendeu determinar a eficácia da dronedarona na prevenção da hospitalização por eventos cardiovasculares ou na mortalidade de qualquer causa. Os resultados deste ensaio foram apresentados nas Sessões Científicas da Associação Americana de Cardiologia em 2008.⁴³ Foi demonstrada uma redução significativa na incidência e duração das hospitalizações nos doentes aos quais foi administrada a dronedarona, quando comparada com o grupo placebo. Confirmou-se ainda as propriedades deste fármaco na manutenção do ritmo sinusal assim como na redução da frequência cardíaca, já demonstradas em estudos anteriores.^{44,45}

Outros fármacos, não antiarrítmicos, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), os antagonistas do receptor da angiotensina II (ARAs) e as estatinas parecem promissores na abordagem da FA, inclusive nos doentes com IC concomitante.

As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias das estatinas parecem reduzir o “remodeling auricular” em termos eléctricos.⁴⁶ Um recente estudo coorte demonstrou que as estatinas reduzem significativamente o desenvolvimento de FA em doentes com doença coronária.⁴⁷

Pensa-se que a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) contribua para o “remodeling auricular” em termos eléctricos e estruturais.⁴⁸ Uma recente meta-análise, englobando 11 ensaios clínicos randomizados, com um total de 56 308 doentes, demonstrou que o bloqueio do SRAA reduziu o risco de FA em 28%. Estes resultados foram semelhantes, quer tenham sido utilizados os IECAs ou os ARAs. Contudo este benefício parece ser limitado a doentes com disfunção ventricular sistólica esquerda ou hipertrofia ventricular esquerda.⁴⁹ Melhores resultados foram demonstrados, individualmente, nos

estudos *CHARM*⁵⁰ e *Val-HeFT*⁵¹ com uma diminuição global de 44% do risco de FA em doentes com IC.

Os possíveis mecanismos biológicos que explicam a prevenção da FA com o bloqueio do SRAA incluem: redução da dilatação auricular esquerda (redução do stress e pressão na parede, aumento do período refractário dos canais iónicos); melhoria na função hemodinâmica ventricular esquerda (diminuição do “afterload” e do stress da parede durante a sístole e inibição da regurgitação mitral); inibição da fibrose induzida pela angiotensina II (inibição do TGF- β 1 e a proliferação dos fibroblastos, redução da resposta inflamatória mediada pela angiotensina II) e por último, a acção directa nos canais iónicos (correntes de K⁺ e Ca⁺⁺). Assim, tem sido sugerido que a inibição do SRAA talvez seja útil na prevenção da FA, particularmente nos doentes com hipertrofia ou insuficiência ventricular esquerda.⁵²

GUIDELINES

As orientações de 2006 da ACC/AHA/ESC para o tratamento da FA não recomendam a cardioversão em todos os doentes nem referem o controlo da frequência ventricular, como uma adequada estratégia terapêutica de primeira linha em todos os doentes.

Recomendam para terapêutica inicial da FA sintomática, com duração de algumas semanas, o controlo da resposta ventricular associado a anticoagulação, enquanto que a meta de longo prazo deverá ser o restabelecimento do ritmo sinusal.

Se o controlo da resposta ventricular não oferecer alívio sintomático, a cardioversão deverá ser tentada, especialmente se a FA causar hipotensão ou agravamento da IC. O controlo do ritmo constitui ainda a abordagem mais adequada em doentes jovens, especialmente naqueles com FA isolada paroxística.

Em doentes mais velhos com FA persistente e HTA ou doença cardíaca subjacente, o controlo da resposta ventricular pode ser a estratégia terapêutica inicial mais apropriada.¹

As recomendações do *American College of Physicians/American Academy of Family Physicians* (2003) sugerem o controlo da frequência ventricular e anticoagulação crónica para a maioria dos doentes com FA. O controlo do ritmo está indicado em situações especiais, dependendo da sintomatologia dos doentes, tolerância ao exercício e preferência pessoal.⁵³

No Reino Unido, as recomendações nacionais²² para o tratamento da FA persistente sugerem o con-

trola farmacológico da frequência cardíaca como opção terapêutica inicial em indivíduos com mais de 65 anos, em casos de doença coronária, doentes com contra-indicação para antiarrítmicos, naqueles cuja cardioversão não é bem sucedida e em doentes sem ICC. Por outro lado, a cardioversão (farmacológica ou eléctrica) deve ser preferida em doentes mais jovens (< 65 anos), com doença sintomática, indivíduos que se apresentam pela primeira vez com FA isolada, na FA secundária a causa reversível e em doentes com ICC.

DISCUSSÃO

Apesar da heterogeneidade da população estudada, não existe evidência suficiente que sugira que a cardioversão da FA, em indivíduos hemodinamicamente estáveis, esteja associada a melhores resultados, inclusive nos doentes com ICC.

Pelo contrário, o controlo do ritmo tem sido associado a um maior número de hospitalizações pela dificuldade em manter os doentes em ritmo sinusal e pelo potencial proarrítmico dos fármacos actualmente disponíveis.

Por outro lado, o controlo da resposta ventricular, associado a terapêutica antitrombótica, tem sido referido como uma estratégia inicial aceitável em alguns doentes com FA persistente e recorrente. Quando comparada com a cardioversão, apresenta resultados semelhantes em termos de mortalidade e morbidade, com menor ocorrência de efeitos adversos farmacológicos. O grande inconveniente advém da necessidade de anticoagulação de longo prazo, que acaba por ser igualmente necessária na cardioversão, pela imprevisibilidade de episódios paroxísticos.

Importa não esquecer que uma abordagem individual do doente permanece importante. A escolha da terapêutica mais adequada deve ter em conta a natureza, intensidade e frequência dos sintomas, a existência ou não de comorbilidades e a preferência dos doentes. A avaliação e ponderação dos riscos e benefícios, associados a cada estratégia, também devem ser considerados na decisão.

O controlo da frequência ventricular é considerada uma boa estratégia terapêutica em doentes pouco sintomáticos, com elevado risco para recorrência, com contra-indicação para antiarrítmicos, doentes mais velhos, com FA persistente e doença cardíaca subjacente, hipertensiva ou outra.

Contudo, importa salientar que tais observações não fazem do controlo do ritmo uma opção redundan-

te, continuando a ser preferida nos doentes jovens, na FA de início recente, na FA isolada ou paroxística e nos doentes em que o controlo da resposta ventricular não é suficiente para minimizar a sintomatologia. Nos doentes com hipotensão sintomática, angina ou agravamento da ICC, a cardioversão também deve ser considerada.

Por fim, é de grande importância lembrar que, nestes estudos, a limitada eficácia assim como o potencial proarrítmico dos fármacos antiarrítmicos, possivelmente sobrepuseram-se aos benefícios do controlo do ritmo na FA.

Deste modo, os esforços devem ser dirigidos no sentido de desenvolver novos fármacos antiarrítmicos, com maior eficácia e segurança, o que possivelmente será suficiente para tornar o controlo do ritmo uma abordagem superior.

O investimento em fármacos como a dronedarona, com menos efeitos adversos que os antiarrítmicos convencionais e com acção combinada na cardioversão e diminuição da frequência ventricular, promete um grande avanço no tratamento dos doentes com FA.

Da mesma forma, o desenvolvimento de fármacos que possam inibir o *remodeling* auricular e, portanto, impedir o início ou perpetuação da FA, também merece especial atenção na abordagem destes doentes. ■

Bibliografia

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. 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. *Eurospace* 2006;8:651-745.
2. Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050.
3. 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;285:2370-2375.
4. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74:236-241.
5. Bajpai A, Savelieva I, Camm AJ. Epidemiology and Economic Burden of Atrial Fibrillation. *US Cardiovascular Disease* 2007;14-17.
6. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DI et al. Population, prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86:516-521.
8. 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;98:476-484.
9. Wolf P, Benjamin EJ, Belanger AJ et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996;131: 790-795.
 10. Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BI. Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective. *Prog Cardiovas Dis* 2005;48:1-8.
 11. 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;9:3028-3035.
 12. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369-382.
 13. Wolf PA, Kannel WB, McGee DI, Meeks SL, Bharucha NE, MsNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1983;14:664-667.
 14. Salieva I, Paquette M, Dorian P et al. Quality of life in patients with silent AF. *Heart* 2001;85:216-217.
 15. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V et al. Influence of age, sex and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J* 2006; 152:1097-1103.
 16. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001; 285 (22):2864-2870.
 17. Grimm RA. Transoesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation. *Echocardiography* 2000;17:383-392.
 18. Roijer A, Eskilsson J, Olsson B. Transoesophageal-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. A selection of low risk group for immediate cardioversion. *Eur Heart J* 2000;20:837-847.
 19. Iqbal MB, Taneja AK, Lip GY, Flather M. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ* 2005;33:238-243.
 20. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000;86:950-953.
 21. Joseph AP, Ward MR. A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of sotalol, amiodarone, and digoxin for the reversion of newonset atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 2000;36:1-9.
 22. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial Fibrillation: National clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians 2006. (www.nice.org.uk/CG036).
 23. Gallagher MM, Yap YG, Padula M et al. Arrhythmic complications of electrical cardioversion: relationship to shock energy. *Int J Cardiol* 2007;123 (2008):307-312.
 24. de Paola AA, Figueiredo E, Sesso R et al. Effectiveness and costs of chemical versus electrical cardioversion of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2003;88(2-3): 157-163.
 25. Valencia MJ, Climent P, V, Marin O et al. The efficacy of scheduled cardioversion in atrial fibrillation: comparison of two schemes of treatment: electrical versus pharmacological cardioversion. *Revista Espanola de Cardiologia* 2002; 55(22-3):113-120.
 26. Sulke N., Sayers F, Lip GY. Rhythm control and cardioversion. *Heart* 2007;93:29-34.
 27. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003;139:1018.
 28. Farshi R, Kistner D, Sarma JS et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304-310.
 29. Falk RH, Leavitt JI. Digoxin for atrial fibrillation: a drug whose time has gone? *Ann Intern Med* 1991;114:573-575.
 30. Lairikyengbam S, Anderson M, Davies A. Present treatment options for atrial fibrillation. *Postgrad Med J* 2003;79:67-73.
 31. Nieuwlaar R., Capucci A. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26(22):2422-2434.
 32. Saxonhouse SJ, Curtis AB. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003;91:27D-32D.
 33. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000;356:1789-1794.
 34. 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 Cardiol* 2003; 41:1690-1696.
 35. Hagens VE, Ranchar AV, Van SE et al. Effect of rate control or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241-247.
 36. Sherman DG, Kim SG, Boop BS et al. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1509-1513.
 37. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126:476-486.
 38. 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(25):2667-2676.
 39. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-237.
 40. Massie BM, Fisher SG, Radford M et al. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996; 93:2128-2134.
 41. Cain M., Curtis A. Rhythm Control in Atrial Fibrillation - One Setback after Another. *N Engl J Med* 2008; 358(25):2725-2727.
 42. Kober L, Torp-Pedersen C., McMurray J et al. Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358(25):2678-2687.
 43. Sanofi-Aventis. Dronedarone (Multaq) reduced the incidence and duration of hospitalization in patients with atrial fibrillation. American Heart Association Scientific Sessions; November 11, 2008; New Orleans, LA. http://en.sanofi-aventis.com/Images/080515_multaq_en_tcm24-20861.pdf.
 44. Singh B., Connolly S., Crijns H et al. Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. *N Engl J Med* 2007;357 (10): 987-999.
 45. Davy JM, Herold M et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156(3):527.e1-527.e9.
 46. Shiroshila-Takeshita A, Schram G, Lavole J et al. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004;110:2313-2319.
 47. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379-1383.
 48. Boos CJ, Lip GY. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathophysiology to clinical trials. *J Hum Hypertens* 2005;19:855-859.
 49. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-1839.
 50. Swedberg K et al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan: results from the CHARM study *J Am Coll Cardiol* 2004;23(Suppl A):222A.
 51. Maggioni AP et al. Val-HeFT Investigators. 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;149:548-557.
 52. Ehrlich J, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart Journal* 2006; 27, 512-518.
 53. Snow V, Weiss K., LeFevre M et al. Management of Newly Detected Atrial Fibrillation: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians *Annals of Internal Medicine* 2003;139(12):1009-1018.