

## **Resumos do Simpósio de Fibrilação Atrial de Barcelona realizado nos dias 18-19 de março de 2005 em Barcelona, Espanha - Parte 2**

### **DROGAS PARA O CONTROLE DE FIBRILAÇÃO ATRIAL: DIRETRIZES E PRÁTICA ATUAL**

A. Cappucci FESC, FACC; GQ Villani FESC

*Departamento de Cardiologia, "Guglielmo da Saliceto"  
Hospital, Piacenza, Itália*

A fibrilação atrial (FA) é a taquiarritmia recorrente que ocorre com mais frequência, estando associada com insuficiência cardíaca e complicações tromboembólicas. Apesar de uma quantidade considerável de pesquisa estar sendo atualmente realizada para desenvolver opções eficazes de tratamento para pacientes com FA, seu tratamento atual ainda está longe de ser ótimo. A terapia farmacológica é debatida em termos de sua utilização na conversão para ritmo sinusal e prevenção de recorrências.

#### **1) Tratamento de FA de começo recente**

O tratamento de controle do ritmo continua sendo a meta principal da terapia em pacientes com fibrilação atrial (FA) de começo recente. Desde sua introdução na prática clínica, as drogas de Classe 1C flecainida e propafenona, administradas intravenosamente, mostraram ser seguras e eficazes para converter FA para ritmo sinusal, especialmente em pacientes sem insuficiência cardíaca e bloqueio AV. Sua taxa de sucesso é de 70-85% dentro de 8 horas. Uma única dose oral de agentes de Classe 1C foi proposta como uma alternativa válida à administração IV, a fim de permitir um controle ambulatorial de pacientes selecionados de uma população, reduzindo, assim, seu custo/eficácia.

Atualmente, a terapia oral com Classe 1C dentro do hospital pode ser considerada como uma primeira opção de tratamento para FA de começo recente, em pacientes selecionados sem doença cardíaca estrutural, sem sinais de insuficiência cardíaca ou distúrbios maiores de condução.

Recentemente, a reprodutibilidade, a eficácia e a segurança dessa abordagem terapêutica em todos os pacientes com FA foram confirmadas em estudos clínicos, permitindo uma possível extensão dessa terapia oral para tratamento fora do hospital, mesmo em casos de recorrências de arritmia (a chamada abordagem "pílula no bolso").

#### **2) Controle do Ritmo**

O tratamento profilático para muitos pacientes com FA permanece insatisfatório. A droga antiarrítmica ideal para a prevenção de recorrências de FA após cardioversão e de FA paroxística recorrente está longe de ser encontrada. A FA possui uma alta propensão de recorrência e somente um quarto dos pacientes submetidos a uma cardioversão bem sucedida permanece em ritmo sinusal, depois de 1 ano, se nenhuma terapia adicional for utilizada. Além disso, as Drogas Antiarrítmicas Disponíveis (DADs) não estão associadas com nenhuma sobrevivência melhorada, o que sugere que quaisquer efeitos antiarrítmicos benéficos das DADs são contrabalançados por seus efeitos adversos, conforme mostrado pelo Estudo AFFIRM da análise "em tratamento".

Atualmente, a amiodarona é a droga mais eficaz aos dois anos, comparada ao sotalol ou a agentes de Classe I, para a estratégia de manutenção do ritmo sinusal sem cardioversão. A adição do verapamil pode melhorar a eficácia das drogas antiarrítmicas de Classe I ou III em situação de pós-cardioversão (estudo PAFAC).

Além disso, dados recentes (EURIDIS, ADONIS) demonstraram que a dronedarona, uma droga nova derivada da amiodarona, é um tratamento seguro e eficaz e pode ser considerado como uma terapia alternativa para o controle do ritmo de pacientes com FA.

Novos dados advindos de estudos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina fornecem evidência que o sistema renina-angiotensina-aldosterona executa uma função de mediador da remodelagem atrial na fibrilação atrial e reduz a incidência de recorrências de FA, particularmente em pacientes hipertensos.

### **PERSPECTIVAS FUTURAS: NOVAS DROGAS ANTIARRÍTMICAS**

J. Y. Le Heuzey

*Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, França*

Nenhuma nova droga antiarrítmica utilizável por via oral no tratamento de fibrilação atrial foi lançada na Europa nos últimos 20 anos.

Os métodos não farmacológicos têm obtido sucessos reais, mas, na maioria dos casos, não é possível utilizá-los em populações muito grandes. Assim, ainda há necessidade de novas drogas antiarrítmicas no tratamento de fibrilação atrial.

Muitas direções são exploradas para encontrar drogas antiarrítmicas com uma boa proporção benefício/risco que poderiam ser prescritas para pacientes com fibrilação atrial. As drogas antiarrítmicas clássicas de classe I foram propostas com uma lenta formulação de liberação: Flecainida LP, Propafenona SR (estudos RAFT ou ERAFT). Em relação às drogas de classe III, a Dofetilida demonstrou nos estudos DIAMOND uma eficácia no tratamento de fibrilação atrial. A autorização mercadológica foi obtida junto à FDA e EMEA, mas a droga não é comercializada na Europa. Em relação à Azimilida, o desenvolvimento dessa droga em arritmias supra-ventriculares foi interrompido. Os resultados foram parcialmente positivos. Em relação à Dronaderona, a droga demonstrou uma boa eficácia em dois estudos de fibrilação atrial, o ADONIS e o EURIDIS. Infelizmente, será provavelmente impossível utilizá-la em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que um estudo de segurança feito com esses pacientes não foi positivo (ANDROMEDA). A meta principal do desenvolvimento destas diferentes drogas antiarrítmicas de classe III é obter uma boa eficácia com um risco pró-arrítmico baixo ('torsades de pointes'). Ainda existe a necessidade de uma droga que possa ser utilizada em pacientes com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca, e que possa apresentar uma segurança extracardíaca melhor que a Amiodarona.

Entre as novas drogas antiarrítmicas de classe III, até o momento, a grande esperança está nos bloqueadores I<sub>Kr</sub> (corrente ultra-rápida de potássio). Essa corrente é mais propriamente específica do átrio. O desenvolvimento de algumas destas drogas está agora em um estágio clínico, como a RSD 1235, que demonstrou sua habilidade para restaurar o ritmo sinusal em pacientes com fibrilação / flutter atrial. Outras drogas desta classe são testadas em estudos pré-clínicos ou de fase I, como a AZD 7009, AVE 0118, S 9947 ou S 20951.

Muitas outras direções podem ser exploradas, mas, até o momento, a maioria destas drogas tem sido utilizada somente em estudos pré-clínicos e não especificamente em modelos de fibrilação atrial. Estas drogas pertencem a diferentes classes: (venenos de aranhas, por exemplo), bloqueadores do canal NaH, bloqueadores do canal NaCa, bloqueadores do receptor 'stretch' ou moduladores de conexão. A possibilidade de utilizar um antagonista do receptor 5HT<sub>4</sub> foi explorada com o Piboserod, mas, infelizmente, o primeiro estudo piloto não foi positivo.

## FIBRILAÇÃO ATRIAL: CONTROLE DE FREQUÊNCIA É A TERAPIA DE ESCOLHA

JC. Deharo

*Groupe Hospitalier de la Timone, Marselha, França*

A abordagem mais comum para a Fibrilação Atrial (F.A.) é a conversão para o ritmo sinusal e sua manutenção. A justificativa para esta abordagem é que ela deve reduzir sintomas, aumentar o débito cardíaco e a tolerância ao exercício, baixar o risco de AVC e embolismo, reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida. Entretanto, esta estratégia tradicional é associada a uma significativa taxa de insucesso e efeitos colaterais. Tem sido confrontada, em novos ensaios, comparando a estratégia de manutenção do ritmo sinusal com a de controle de frequência e anticoagulação. Os resultados destes ensaios têm demonstrado consistentemente que, em pacientes predispostos à recorrência de F.A., o controle da frequência é, pelo menos, tão aceitável quanto o controle do ritmo. Não resta dúvida que o ritmo espontâneo é melhor que a F.A. mas deve ser enfatizado que "tentativa de controle do ritmo" não é o mesmo que "ritmo sinusal". Para restabelecer e manter o ritmo sinusal, cardioversões elétricas, drogas antiarrítmicas, e outros tratamentos invasivos são necessários. Isto acarreta o risco de efeitos adversos incluindo a pro-arritmia, disfunção do nó sinusal, insuficiência cardíaca e outros riscos iatrogênicos. Ademais, apesar de todos estes esforços, a taxa de recorrência continua alta em muitos pacientes. Conforme demonstrado por Van Gelder et al., o sucesso da manutenção do ritmo sinusal a longo prazo através de cardioversões repetidas e tratamento serial com drogas antiarrítmicas em pacientes com F.A. persistente é pobre (aproximadamente 30% após 6 anos). Além disto, o restabelecimento do ritmo sinusal não garante a descontinuidade da terapia de anticoagulação oral. Uma análise recente de 4 grandes estudos demonstrou que a estratégia de controle do ritmo foi associada a uma maior incidência de AVC. Este resultado adverso está provavelmente relacionado ao fato de que anticoagulação oral não deve ser interrompida em pacientes aparentemente mantendo ritmo sinusal quando estão presentes fatores de risco para AVC.

O controle da frequência ventricular é muito mais fácil de conseguir, implica menos risco de efeitos adversos e resulta em menos hospitalização. A frequência é considerada controlada quando fica entre 60 e 80 batimentos por minuto em repouso, e entre 90 e 115 batimentos por minuto durante exercício moderado. A adequação do controle de frequência durante F.A. pode ser simplesmente determinado através de sintomas clínicos e gravação de um ECG. Como a digoxina é incapaz de controlar a frequência cardíaca durante exercício, deve ser geralmente combinada com betabloquea-

dores ou bloqueador do canal de cálcio. Anticoagulação adequada também é essencial.

Em conclusão, como não está disponível um tratamento 100% efetivo e seguro para restabelecer e manter o ritmo sinusal, o controle da frequência cardíaca e anticoagulação permanece como terapia de escolha na grande maioria dos pacientes.

## **FIBRILAÇÃO ATRIAL: CONTROLE DO RITMO É A TERAPIA DE ESCOLHA**

I. van Gelder

*Academic Hospital Groningen, Holanda*

Recentemente, 4 estudos demonstraram que o controle de frequência é tão bom quanto o controle do ritmo para o tratamento da fibrilação atrial. Portanto, o controle da frequência pode, atualmente, ser a primeira escolha para o tratamento da F.A. Estes estudos investigaram diferentes "endpoints". No AFFIRM, o "endpoint" primário foi mortalidade por todas as causas, enquanto que no RACE foi um composto de mortalidade vascular, complicações tromboembólicas, insuficiência cardíaca, hemorragia, eventos adversos severos das drogas antiarrítmicas, e implante de marcapasso. No estudo PIAF, melhora dos sintomas foi o "endpoint" primário. Apesar de estes estudos não terem mostrado nenhum benefício para o controle do ritmo, devemos ter em mente quais pacientes foram incluídos e quais foram excluídos nestes estudos. Os pacientes que foram incluídos foram típicos de F.A. persistente (somente o AFFIRM incluiu pacientes de FA paroxística). Eles já tinham sofrido um episódio de F.A. prévio, tinham uma idade média de 70 anos, e a maioria tinha uma doença cardíaca moderada subjacente. Nestes pacientes, tipicamente, a doença cardíaca subjacente e não a estratégia do tratamento nem o ritmo é que determina mortalidade e morbidade. Pacientes (mais jovens) severamente sintomáticos e pacientes com insuficiência cardíaca severa nunca foram incluídos nestes estudos. Sub-análises dos estudos revelaram que, em pacientes que mantiveram ritmo sinusal durante o seguimento, foi observada uma melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Portanto, os dados destes estudos não podem ser aplicados a pacientes mais jovens sintomáticos. No presente, especialmente, sintomas e qualidade de vida devem ser consideradas razões para escolher o controle do ritmo. Estratégias não farmacológicas para controle do ritmo são promissoras para estes pacientes. Se isto também se aplica para pacientes com insuficiência cardíaca severa ainda é incerto até o momento. Provavelmente, estes pacientes também podem se beneficiar de um tratamento para controle do ritmo com sucesso. Entretanto, novas estratégias de tratamento devem ser aguardadas para viabilizar a manutenção do ritmo sinusal a

longo prazo. Finalmente, a prevenção primária do ritmo sinusal é a mais importante estratégia de controle do ritmo que merece mais atenção. Neste respeito, fatores de risco para FA devem ser reconhecidos o mais precoce possível e tratado adequadamente. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina parecem muito promissores para esta estratégia.

## **ABLAÇÃO EM F.A.: ANATOMIA E ELETROFISIOLOGIA**

Mattias Duytschaever, MD, PhD

*Department of Cardiology, University Hospital Gent, Bélgica*

Em anos recentes a ablação por catéter das veias pulmonares (VP) surgiu como uma nova estratégia de tratamento em pacientes com fibrilação atrial (F.A.) paroxística e sintomática. Para assegurar a eficácia e segurança do procedimento, é obrigatória a integração de anatomia tridimensional (3D) do átrio esquerdo no procedimento. Muitas ferramentas estão disponíveis para visualizar a anatomia do átrio esquerdo durante a ablação das VP circunferencial ou segmentar. Angiografia seletiva de veia pulmonar é um método rápido e confiável para visualização das veias pulmonares. Entretanto, este método necessita fluoroscopia e administração de contraste, e a imagem obtida é bidimensional e não em tempo real. Além disto, devido à geometria complexa do óstio da veia pulmonar, o diâmetro ífero-superior projetado pode ser não confiável. Eco transesofágico (ETE) ou intracardiaco (EIC) são outras ferramentas minimamente invasivas para integrar a anatomia do átrio esquerdo durante ablação por catéter. Ambos os métodos são úteis para guiar a punção transeptal, para identificação imediata de complicações, e para visualizar a ponta do catéter e estruturas relevantes do átrio esquerdo (apêndice atrial, veias pulmonares...).

No momento, ambas as técnicas têm a desvantagem de oferecer imagens em 2D e necessitar uma configurações especiais, particularmente a anestesia geral (no caso de ETE) ou um acesso vascular extra (no caso de EIC). As mais recentes e valiosas técnicas para incorporar a anatomia atrial no procedimento de ablação são baseadas no princípio do mapeamento eletro-anatômico (CARTO, NavX). Com sensores especiais incorporados a um catéter de eletrofisiologia convencional, estas ferramentas de mapeamento podem gerar ativação elétrica ou mapas de voltagem, projetados em uma reconstrução de superfície matemática da câmara cardíaca relevante. As maiores vantagens do mapeamento eletro-anatômico em ablação de VP são: 1) reconstrução da anatomia atrial 3D em tempo real, 2) correlação direta eletro-anatômica

e, 3) navegação intuitiva do catéter. Os últimos avanços até tornam possível integrar imagens 3D de TC e RM dentro do mapa eletro-anatômico (CARTO Sync.). Nossa experiência preliminar mostra que este método melhora ainda mais a eficácia e segurança da ablação de VP. Facilita ao investigador aplicar lesões de RF em sítios difíceis (tronco da VP esquerda, istmo mitral...) Além disto, pode ajudar a evitar aplicações dentro de uma VP estreita em forma de funil, ou em partes da parede posterior em contato íntimo com o esôfago.

### MODIFICAÇÃO DO SUBSTRATO DE FA

Prashanthan Sanders, MBBs, PhD, FRACP

*Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Bordeaux, França*

Sabe-se que uma fibrilação atrial (FA) clínica resulta da interação complexa de acionadores com os perpetuadores e o substrato que, então, mantêm os átrios em fibrilação. Enquanto uma quantidade de estruturas é considerada como fonte potencial dos acionadores de início, as veias pulmonares (VP) são reconhecidas como a fonte dominante, com descargas focais da musculatura das VPs, sendo responsáveis pelo início de 60 a 94% dos paroxismos de FA. Embora tenha se reconhecido que, em um pequeno sub-conjunto de pacientes, os acionadores focais das VPs podem servir como condutores que mantêm os átrios em fibrilação, recentemente observamos, em pacientes com FA paroxística submetidos a isolamento da VP durante FA, um prolongamento progressivo do comprimento do ciclo de FA que culmina na terminação da FA em até 75% dos casos. Além disso, após o isolamento da VP, 54% dos pacientes não pôde mais manter FA induzida, sugerindo que, nesta população significativa de pacientes com FA paroxística, as VPs formam o substrato que mantém a FA.

No entanto, apesar da exclusão desta fonte dominante de acionador/perpetuador de FA, por isolamento da VP, a maioria dos pacientes com FA persistente ou permanente e aproximadamente 20 a 40% dos pacientes com FA paroxística apresentam episódios extras de FA. Nesses pacientes, a melhora dos resultados da ablação recai na modificação adicional do substrato. A base conceitual para modificação do substrato pela divisão dos átrios em compartimentos está baseada na hipótese de Moe et al. das múltiplas ondas pequenas, que sugeriu que a FA é mantida por múltiplas ondas pequenas reentrantes propagando-se simultaneamente nos átrios e que uma massa mínima de miocárdio eletricamente contínuo deve estar presente para manter as pequenas ondas em reentrância.

Mais recentemente, outras técnicas de modificação do substrato também têm sido avaliadas com

base na ablação em locais de fragmentação ou de atividade de alta frequência. Todas essas técnicas podem ser associadas com um aumento nos riscos do procedimento em termos de desenvolvimento de tamponamento pericárdico, derrame, fístula átrio-esofágica ou uma consequência pró-arrítmica no ajuste de espaços incompletos ou recuperados.

Assim, defendemos veementemente a necessidade de uma abordagem racionalizada visando o indivíduo ao invés de uma abordagem do tipo "um tamanho se ajusta a todos" para modificação do substrato. Se tal abordagem baseia-se na recorrência clínica de FA após o isolamento da VP ou na capacidade de indução de FA mantida após isolamento da VP está sendo investigado. O importante é a necessidade de identificar pacientes que tenham um bom resultado clínico com o isolamento da VP sozinho.

### NOVAS TECNOLOGIAS DE ABLAÇÃO: SÃO ELAS QUENTES OU FRIAS?

J. Christoph Geller

*Zentralklinik Bad Berka, Alemanha*

Apesar da ablação por radiofrequência (RF), aplicada focalmente para eliminar os focos acionadores nas veias pulmonares (VP) ou de maneira circunferencial para isolar a VP do átrio esquerdo, ter resultado na cura da fibrilação atrial (FA) em 50 a 70% dos pacientes, a recorrência de condução tem sido observada nos pacientes com recorrência de arritmia e a necessidade de mais de um procedimento em um número de pacientes.

Em adição, lesões criadas por aquecimento têm o potencial para (1) rompimento do tecido aumentando o risco de complicações tromboembólicas e (2) fibrose densa não homogênea e encolhimento do tecido levando à estenose da VP. O risco potencial de complicações tromboembólicas torna-se particularmente relevante nos procedimentos realizados no lado esquerdo, necessitando de lesões extensas como ablação de FA.

Portanto, novas fontes de energia para ablação com cateter, que não estejam associadas com essas desvantagens, são bem vindas. Uma dessas novas fontes de energia é a crioenergia que tem sido utilizada para o tratamento cirúrgico de arritmias cardíacas (taquicardia supraventricular e TV). Ao contrário das lesões por RF, a injúria criotérmica do tecido é caracterizada pela preservação da arquitetura fundamental do tecido e mínima formação de trombo. As lesões resultantes mantêm uma boa resistência elástica e são minimamente tromboembólicas.

A crioablação intra-operatória, durante uma cirurgia de coração aberto, tem se mostrado segura e eficaz. Lesões transmuralis bem delineadas, homo-

gêneas e sem inflamação podem ser criadas. Em adição, a estabilidade do cateter durante a entrega de energia pode ser uma vantagem. As tentativas iniciais para a introdução da crioenergia na ablação com cateter tiveram.

Um sucesso limitado por causa da espessura do cateter, dirigibilidade limitada do cateter e incapacidade de registrar sinais intracardíacos.

Mais recentemente, novos sistemas de entrega por crioablação transcaterter têm sido introduzidos na prática clínica para ablação de taquicardias supraventriculares. Utilizando um sistema de crioablação transvenoso de 10 F (CryoCor™) ou de 7 F (Cryo-cath), as taxas de sucesso agudo e de longo prazo (> 6 meses) são similares às da ablação por RF em pacientes com FA paroxística e a tomografia computadorizada (TC) revelou a ausência completa de estenose da VP relacionada com a crioablação.

Uma das limitações iniciais da crioablação foi os longos tempos de aplicação de energia, aproximadamente 5 minutos (temperaturas < -70°C), duas vezes em cada um dos locais alvo; esses

eram os tempos inicialmente recomendados. No entanto, mais estudos recentes mostraram que as aplicações unitárias por 2 minutos resultaram em lesões de tamanho e profundidade similares, em comparação com as aplicações mais longas e repetidas, levando a um encurtamento significativo dos tempos de aplicação e procedimento.

**Conclusões:** A crioablação com cateter transvenoso é um método alternativo seguro e eficaz para o isolamento da VP em pacientes com FA paroxística, podendo oferecer vantagens exclusivas se comparada à ablação por RF. As taxas de sucesso agudo são similares às da ablação por RF, o risco de complicações tromboembólicas parece ser menor e, até aqui, não há nenhuma evidência de desenvolvimento de estenose da VP com a crioablação. No entanto, apesar das vantagens teóricas da crioablação, mais melhorias na tecnologia com cateter (área maior de superfície da ponta e/ou modificações nos parâmetros do gás refrigerante) são necessárias para que a crioablação se torne a primeira opção em fonte de energia para ablação com cateter de FA.