

Novas Idéias Sobre os Mecanismos Eletrofisiológicos da Fibrilação Atrial e suas Implicações Terapêuticas

Guilherme FENELON⁽¹⁾ Angelo A. V. DE PAOLA⁽²⁾

Reblampa 78024-257

Fenelon G. De Paola A A V. Novas idéias sobre os mecanismos eletrofisiológicos da fibrilação atrial e suas implicações terapêuticas. Reblampa 2000; 13(1): 5-12.

RESUMO: A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na prática clínica e está associada a morbidade e mortalidade significativas. Nos últimos anos, houve grandes progressos no entendimento dos vários mecanismos eletrofisiológicos envolvidos na gênese e perpetuação dessa arritmia. Observou-se que a FA pode ser desencadeada por mecanismos focais, localizados principalmente nas veias pulmonares. Evidências experimentais e clínicas sugerem que a FA promove alterações anatômicas e elétricas nos átrios que favorecem a sua perpetuação. Esses novos conceitos têm redirecionado a abordagem terapêutica dos pacientes com FA. Vários métodos não farmacológicos para o tratamento da FA estão em desenvolvimento, incluindo ablação por cateter com radiofrequência, marcapassos com dupla estimulação atrial e desfibriladores atriais implantáveis. Apesar de promissores, o valor e a aplicabilidade clínica desses métodos ainda não foram definidos. A associação de modalidades terapêuticas com o objetivo de obter um efeito sinérgico pode contribuir favoravelmente para o tratamento da FA. Este artigo revisa os novos conceitos fisiopatológicos da FA e analisa o impacto desses avanços na abordagem terapêutica de pacientes com essa arritmia.

DESCRITORES: fibrilação atrial, mecanismos, eletrofisiologia, ablação por radiofrequência.

INTRODUÇÃO

Fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na prática clínica. Nos Estados Unidos, estima-se que essa arritmia acometa dois milhões de habitantes. Na população geral, a prevalência da FA aumenta progressivamente com a idade, evoluindo de 0,5% na sexta década até aproximadamente 10% em octogenários. A probabilidade de desenvolver FA é cerca de 50% maior nos homens do que nas mulheres. A FA está associada a aumento

significativo da morbidade e mortalidade, resultando em custos médico-hospitalares expressivos. Essa observação tem sido atribuída às consequências hemodinâmicas adversas geradas pela perda da contração atrial e por frequências cardíacas não controladas e, sobremaneira, aos eventos tromboembólicos, principalmente cerebrais¹.

A FA é uma arritmia complexa, com diversas apresentações clínicas. Ela afeta pacientes com ou sem cardiopatia estrutural clinicamente detectável. No

(1) Médico do Setor de Eletrofisiologia Clínica da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo.

(2) Chefe do Setor de Eletrofisiologia Clínica da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo.

Estudo realizado no Setor de Eletrofisiologia Clínica do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

Endereço para correspondência: Dr. Guilherme Fenelon. UNIFESP - Escola Paulista de Medicina. Hospital São Paulo - Setor de Eletrofisiologia Clínica. Rua Napoleão de Barros, 593. São Paulo - SP - CEP: 04024-002. Tel: (11) 570-8255. Fax: (11) 573-3572.

Trabalho recebido em 02/2000 e publicado em 03/2000.

último caso, a FA é dita **solitária** ou **idiopática**. Quanto à duração, tradicionalmente a FA é classificada em **paroxística**, quando os episódios persistem por segundos até 6 meses, ou **crônica**, quando a arritmia está presente por mais de 6 meses. Buscando uma caracterização temporal mais abrangente dos episódios de FA, uma nova classificação (Tabela 1) tem sido proposta². Nela, a FA pode ser **aguda**, ou seja, durante o episódio inicial, ou **crônica**. A FA crônica pode ser: a) **permanente**, quando a restauração do ritmo sinusal não é mais possível; b) **paroxística**, quando os episódios terminam espontaneamente; e c) **persistente**, quando os episódios persistem até que alguma medida terapêutica os interrompa. Caracteristicamente, há uma tendência de os episódios de FA se tornarem mais frequentes e duradouros até que a arritmia se torne permanente. Essa evolução provavelmente resulta de alterações atriais que facilitam a perpetuação da arritmia.

Apesar dos vários métodos farmacológicos e não-farmacológicos - muitas vezes curativos - hoje disponíveis para o manuseio das arritmias cardíacas, o impacto do tratamento antiarrítmico na história natural da FA permanece modesto^{3,4}. Na ausência de fatores precipitantes identificáveis e corrigíveis, a recorrência da FA é comumente observada. Dessa forma, a redução da frequência e/ou duração das recorrências tem sido considerada um resultado terapêutico satisfatório. Esses resultados desapontadores refletem a complexidade do(s) substrato(s) responsáveis pelo desenvolvimento da FA.

Os pesados custos sociais e econômicos associados à FA, aliados à ausência de tratamentos comprovadamente eficazes para essa condição, desencadearam intensas investigações clínicas e experimentais visando elucidar os mecanismos envolvidos na gênese e perpetuação da FA. O entendimento desses processos tem proporcionado o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas bastante promissoras, que têm o potencial de revolucionar o tratamento da FA. Este artigo faz uma breve revisão dos novos conceitos fisiopatológicos da FA e analisa o impacto desses avanços na abordagem terapêutica de pacientes com essa arritmia.

TABELA 1
NOVA CLASSIFICAÇÃO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Tipo	Característica
Aguda	Primeiro episódio de FA
Crônica	Quando há recorrência da FA
- Paroxística	Episódios terminam espontaneamente
- Persistente	Episódios terminam após intervenção
- Permanente	Término da FA não é mais possível

FA = Fibrilação atrial

ELETROFISIOLOGIA DA FA

Formação de circuitos reentrantes

Existem evidências sólidas de que a FA se baseia em reentradas intra-atriais múltiplas e contínuas^{5,6}. Diversas ondas de ativação independentes trafegam contínua e aleatoriamente através do miocárdio disponível (despolarizável) circundando regiões onde há bloqueio funcional da condução que, por sua vez, também se “deslocam” randomicamente (Figura 1). Dependendo das propriedades eletrofisiológicas do tecido atrial, essas ondas de ativação poderão manter-se indefinidamente, ou, por outro lado, extinguir-se, interrompendo o processo fibrilatório. No primeiro caso, as ondas de ativação sempre encontram tecido em condições de ser despolarizado, ao passo que no último, há poucas regiões despolarizáveis disponíveis, levando à colisão entre as ondas e sua consequente extinção.

Para que um circuito reentrante se forme, é necessário que ocorra bloqueio unidirecional da condução, e o tempo de recirculação do impulso até o local de origem precisa ser mais longo que o período refratário do segmento proximal do circuito. Caso esse tempo seja mais curto, o impulso chegará ao local de origem durante a refratariedade do segmento proximal do circuito e a reentrada não se completará. Em outras palavras, o comprimento anatômico do circuito precisa ser igual ou mais longo do que a distância percorrida pela onda de ativação durante o período refratário. Esse conceito define o chamado comprimento de onda, que equivale ao produto do período refratário e da

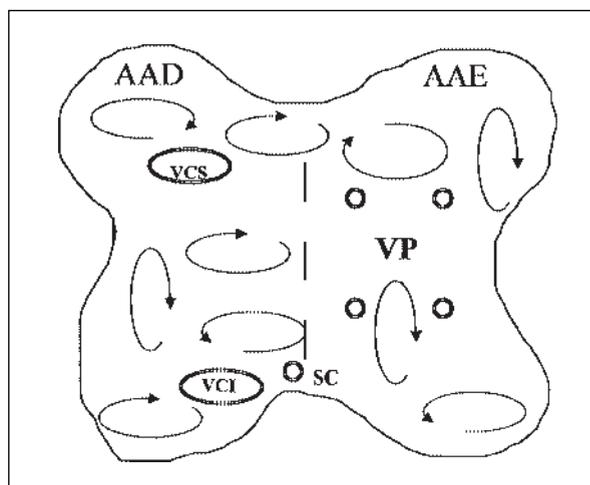


Figura 1 - Desenho esquemático dos átrios ilustrando o mecanismo da fibrilação atrial baseado em múltiplas reentradas intra-atriais. As setas representam ondas de ativação. O pontilhado representa o septo interatrial. Explicação no texto. AAD = apêndice atrial direito; AAE = apêndice atrial esquerdo; SC = seio coronariano; VCI = veia cava inferior; VCS = veia cava superior; VP = veias pulmonares.

velocidade de condução⁷. Para uma mesma massa de tecido, comprimentos de onda curtos, sejam resultantes de períodos refratários curtos, velocidades de condução lentas, ou ambos, são mais propícios a desenvolverem circuitos reentrantes do que comprimentos de onda longos (Figura 2).

Em cães, a indutibilidade de FA se correlaciona mal com o período refratário e com a velocidade de condução isoladamente. Entretanto, o comprimento de onda apresenta forte correlação com a indutibilidade de FA⁶. O conceito do comprimento de onda parece se aplicar também a humanos, como sugerem dados sobre a indutibilidade de FA durante mapeamento intraoperatório de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de vias acessórias atrioventriculares⁸.

A gênese das arritmias cardíacas depende das interações complexas entre os componentes do Triângulo de Coumel, a saber, substrato, gatilhos (extrasístoles, mais frequentemente) e os fatores moduladores (sistema nervoso autônomo, eletrólitos, isquemia, etc.). Sob condições propícias, sejam elas espontâneas ou artificiais (estudos eletrofisiológicos) pode haver o desenvolvimento de FA. Basta que o comprimento de onda alcance valores críticos. Por isso, frequentemente há indução de episódios de FA durante estudos eletrofisiológicos, que, na sua maioria, terminam espontaneamente em segundos ou poucos minutos e geralmente são considerados não-específicos⁹. Todavia, os pacientes com FA espontânea apresentam peculiaridades nos componentes do Triângulo de Coumel que determinarão o início e a eventual perpetuação da arritmia. Essas alterações são discutidas a seguir.

Substratos da FA

O conceito de massa crítica. É intuitivo que quanto maior o tamanho dos átrios, maiores as chances de haver desenvolvimento e perpetuação de FA. De fato, um dos melhores preditores para o desenvolvi-

mento da FA é o tamanho dos átrios¹. Como o comprimento de onda é o maior determinante da indutibilidade de FA, para um mesmo comprimento de onda, quanto maior for a quantidade de tecido disponível, mais provável será a formação e a perpetuação de um circuito reentrante^{5, 6}. Portanto, quanto maior forem os átrios, maiores serão as chances de as ondas de ativação que constituem a FA encontrarem tecido em condições de ser despolarizado, dessa forma perpetuando a arritmia (Figura 3).

Além disso, o aumento das dimensões atriais que acompanha diversas cardiopatias resulta frequentemente no desenvolvimento de fibrose intersticial e desconexão elétrica entre os miócitos atriais^{10, 11}. Essas alterações provocam alentecimento da condução em vários segmentos de tecido, favorecendo o encurtamento do comprimento de onda e a indução e perpetuação da FA.

A remodelação atrial. A FA parece ter tendência de se auto perpetuar. Vários estudos demonstram que, quanto menor for a duração da FA, maior é a chance de sucesso na reversão química da arritmia^{3, 4}. Da mesma forma, há uma tendência de os episódios de FA paroxística evoluírem em frequência e duração até se tornarem permanentes². Portanto, suspeitava-se que a FA provavelmente desencadeava alterações atriais que facilitavam a sua perpetuação.

Estudos experimentais recentes^{12, 13} mostraram que a indução repetida de FA por meio de estimulação elétrica atrial de alta frequência (400 bpm), fazia com que os episódios induzidos de FA paroxística se tornassem progressivamente mais duradouros até que ficassem persistentes. Esse processo foi chamado de remodelação elétrica atrial¹² e, fundamentalmente, caracteriza-se pela redução dos períodos refratários atriais promovida pelas frequências atriais rápidas observadas durante os episódios de FA. Acredita-se que a remodelação elétrica seja mediada pelo acúmulo

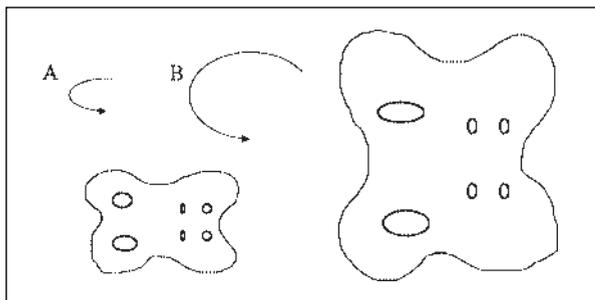


Figura 2 - Desenho esquemático ilustrando o conceito do comprimento de onda. As setas representam ondas de ativação. O tamanho das setas equivale ao comprimento de onda. A onda menor (A), por ter comprimento de onda curto, poderia provocar reentrada nos dois átrios representados. Contudo, a onda maior (B) só poderia desencadear reentrada no átrio grande. O átrio menor não possui massa suficiente para acomodar a onda B.

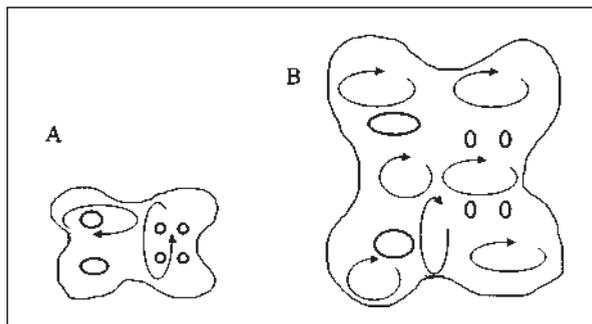


Figura 3 - Desenho esquemático ilustrando o conceito de massa crítica para a manutenção da FA. Estrutura semelhante à da figura 2. O átrio pequeno (A) só pode acomodar duas frentes de ativação, aumentando a possibilidade delas colidirem e se extinguírem. Essa possibilidade é mais remota no átrio grande (B), pois a quantidade de ondas é maior.

intracelular de cálcio. Corroborando essa hipótese, o pré-tratamento com verapamil parece atenuar a remodelação elétrica¹³. Trabalhos recentes sugeriram que pacientes com FA também apresentam remodelação elétrica atrial^{14, 15}. Esses resultados sugerem que, pela redução da refratariedade atrial, a FA promove o encurtamento do comprimento de onda favorecendo a sua própria manutenção.

Um outro mecanismo pode ser operativo na autopropagação da FA. Um estudo ecocardiográfico prospectivo¹⁶ sugere que a FA, por si só, pode resultar em crescimento dos átrios, conseqüentemente aumentando a massa de tecido disponível para a perpetuação da arritmia. Ademais, evidências experimentais¹⁷ revelaram que a FA causa alterações ultra-estruturais, principalmente em mitocôndrias, muito similares às observadas no miocárdio hibernante, que podem resultar em morte celular. Dessa forma, além da remodelação elétrica, a FA pode promover remodelação anatômica.

Gatilhos da FA

Uma vez iniciado o episódio de FA, sua perpetuação dependerá das características do substrato. Em átrios aumentados e fibrosados, a chance da FA persistir é grande. Já nos átrios sem anormalidades detectáveis - FA solitária - os episódios tendem a ser paroxísticos¹⁸. No primeiro caso, o início da FA não chega a ser surpreendente, já que uma única extra-sístole atrial pode induzir bloqueio unidirecional numa região em que haja alentecimento da condução e desencadear uma reentrada. Contudo, nos átrios "normais" a probabilidade de uma extra-sístole atrial isolada iniciar um episódio de FA é bem menor, ainda mais considerando o caráter recorrente da FA solitária. Essas peculiaridades foram parcialmente esclarecidas com a investigação dos gatilhos que iniciam os episódios de FA.

FA focal. O primeiro modelo experimental de FA foi desenvolvido em 1947¹⁹. A colocação de aconitina em um sítio atrial criava um foco automático que disparava a uma frequência tão rápida que o restante dos átrios não conseguia manter uma ativação sincrônica, ou seja, criavam-se áreas com condução lenta e áreas com bloqueio da condução. Como resultado, havia o desenvolvimento da chamada condução fibrilatória que gerava padrão eletrocardiográfico de FA (Figura 4). O isolamento do foco de aconitina interrompia a FA, restaurando-se o ritmo sinusal. Em 1959, o advento da hipótese da FA baseada em múltiplas reentradas intra-atriais⁵ fez com que o conceito de FA focal fosse pouco explorado.

Estudos recentes envolvendo pacientes com FA paroxística levaram à redescoberta do conceito de FA focal^{20, 21}. Pôde ser demonstrado que, em casos selecionados, a FA era iniciada por focos automáticos

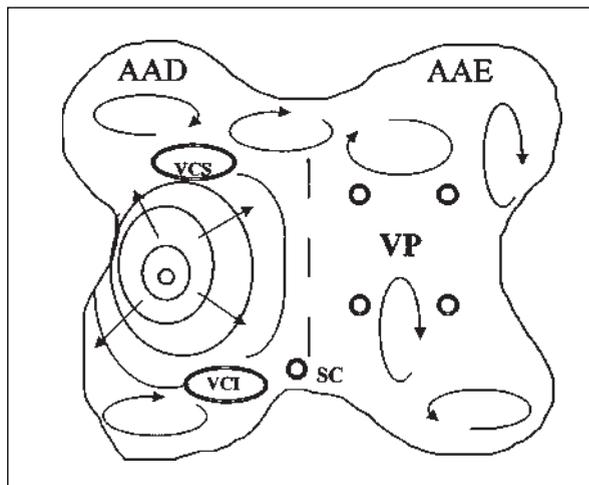


Figura 4 - Desenho esquemático ilustrando o conceito de FA focal. Estrutura e abreviaturas iguais à da figura 1. Ondas de ativação radiais (setas retas) se propagam a partir de foco automático no átrio direito (ponto cheio). Explicação no texto.

que geravam condução fibrilatória e padrão eletrocardiográfico de FA. Mapeamento endocavitário detalhado revelou que esses focos se localizam predominantemente nas veias pulmonares, principalmente nas superiores. Menos frequentemente, esses focos podem ser encontrados no átrio direito, ao longo da *crista terminalis* (Figura 5). A criação de lesões puntiformes com energia de radiofrequência no sítio de origem desses focos foi capaz de interromper a FA, confirmando o caráter focal da arritmia. É importante salientar que esses estudos envolveram pacientes

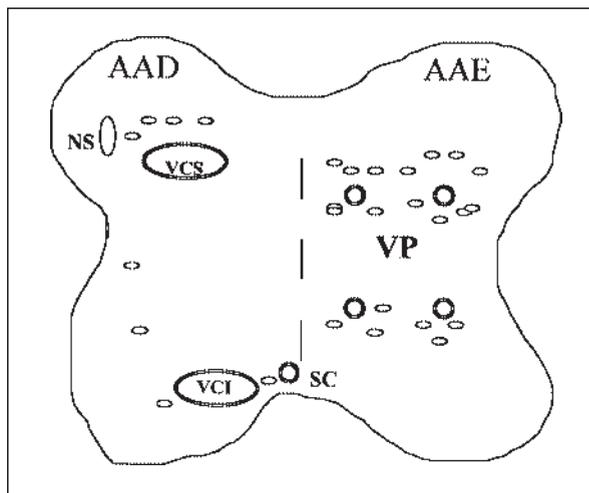


Figura 5 - Desenho esquemático com estrutura e abreviaturas iguais às da figura 1, ilustrando os sítios de origem da FA focal. A quantidade de pontos cheios representa aproximadamente a incidência desses focos em cada local. Nota-se que os focos se concentram principalmente nas veias pulmonares, e, no átrio direito, ao longo da crista terminalis. Explicação no texto. NS = nódulo sinusal.

com coração estruturalmente normal. Portanto, não se sabe se os mecanismos focais descritos se aplicam a pacientes com cardiopatia estrutural.

Explorando a eletrofisiologia atrial de cães com insuficiência cardíaca congestiva induzida pela estimulação ventricular rápida (240 bpm) durante 3 semanas, nosso grupo desenvolveu um novo modelo experimental de arritmias atriais²². Resultados preliminares mostram que o desenvolvimento da insuficiência cardíaca promove a indutibilidade de taquicardia atrial focal. Tipicamente, essas arritmias se originam no átrio direito em toda a extensão da *crista terminalis*, e, menos frequentemente, nas veias pulmonares²³. Esses focos automáticos se mostram passíveis de ablação por radiofrequência utilizando técnicas convencionais. Digno de nota é o fato de que se pôde demonstrar que, dependendo da frequência de disparo do foco, há o desenvolvimento de condução fibrilatória, resultando em padrão intracavitário e eletrocardiográfico de FA. A exemplo da FA focal observada clinicamente, um episódio de FA persistente pôde ser interrompido com a ablação de um foco ectópico na veia pulmonar inferior. Esses resultados sugerem que a insuficiência cardíaca promove alterações eletrofisiológicas atriais que favorecem o surgimento de focos ectópicos que, eventualmente, podem desencadear episódios de FA. Essa hipótese necessita de confirmação clínica.

Moduladores da FA

Sistema nervoso autônomo. Há muito se reconhece, experimentalmente, que a estimulação vagal facilita o desencadeamento e a manutenção da FA. A estimulação colinérgica, obtida pela estimulação elétrica do nervo vago, ou com a administração de drogas como a acetilcolina e adenosina, consistentemente reduz os períodos refratários atriais, dessa forma encurtando significativamente o comprimento de onda. Posteriormente, investigações em pacientes com FA paroxística solitária, identificaram um subgrupo cujas características sugerem a participação do vago na gênese da arritmia²⁴. Nesses pacientes, os episódios de FA são geralmente precedidos por bradicardia sinusal e, frequentemente, ocorrem durante períodos em que se observa tônus vagal acentuado, como durante o sono, estado pós-prandial e na fase de relaxamento após esforços físicos intensos.

A atuação do sistema nervoso simpático na gênese da FA não é bem conhecida, podendo ocorrer por sua ação no substrato e pela estimulação de gatilhos (focos ectópicos). Em alguns pacientes com FA paroxística²⁴, os episódios arrítmicos ocorrem na vigência de tônus adrenérgico acentuado, como no período matutino, durante exercício ou estresse psicológico. De forma semelhante, a ativação do sistema nervoso simpático parece contribuir para o desenvolvimento de FA no hipertireoidismo e no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Processos inflamatórios. Sabe-se que processos inflamatórios cardíacos, tais como pericardite, miocardite e pós-operatório de cirurgia cardíaca, podem cursar com episódios de FA. Recentemente, achados de biópsia em pacientes com FA paroxística solitária, sugeriram que em alguns casos a arritmia seria causada por uma miocardite atrial isolada²⁵. Apesar de interessante, essa observação precisa ser confirmada em casuísticas maiores.

Fatores genéticos. Uma pesquisa recente, avaliando três famílias do norte da Espanha com FA familiar (21 de 49 membros tinham FA), identificou uma mutação no cromossoma 10q nos indivíduos afetados²⁶. A localização dessa mutação é a mesma dos genes que codificam os receptores alfa e beta-adrenérgicos, sugerindo que a FA familiar pode ser causada por alterações do automatismo cardíaco. Deve-se ressaltar, contudo, que a ocorrência de FA familiar é muito rara. Portanto, são necessários estudos adicionais para que se determine até que ponto defeitos genéticos podem constituir fatores de risco para FA.

Implicações Terapêuticas

Por um longo tempo, o tratamento da FA ficou restrito às drogas antiarrítmicas³. O avanço na elucidação das bases eletrofisiológicas da FA modificou profundamente a abordagem terapêutica dos pacientes com essa arritmia. Nos últimos anos, uma série de métodos não-farmacológicos vêm sendo investigados visando o tratamento curativo da FA. Paralelamente, novas aplicações de drogas antiarrítmicas estão sendo avaliadas. Essas novas técnicas buscam atuar mais especificamente nos elementos envolvidos na gênese da FA.

FA Permanente

Cirurgia. O reconhecimento de que a gênese da FA permanente está associada a múltiplas reentradas intra-atriais e que sua manutenção requer uma quantidade mínima de tecido (massa crítica), levou à hipótese de que a compartimentalização cirúrgica dos átrios reduziria o tecido disponível para a propagação das ondas de ativação, restaurando o ritmo sinusal. A cirurgia do labirinto demonstrou que essa hipótese era correta²⁷. Pela criação de várias linhas de sutura em regiões específicas de ambos os átrios, havia restauração do ritmo sinusal e preservação da contratilidade atrial. Apesar de eficaz, essa cirurgia incorre em morbimortalidade relativamente elevadas, sendo reservada atualmente para pacientes selecionados que necessitam de cirurgia cardíaca por outras doenças.

Ablação. O sucesso da cirurgia do labirinto na restauração do ritmo sinusal, motivou a tentativa de replicação do procedimento utilizando ablação por cateter com energia de radiofrequência^{28,29}. Inicialmente, buscava-se criar lesões lineares em ambos os átrios.

Posteriormente, observou-se que as lesões no átrio direito tinham pouca relevância para a manutenção da FA, e a maior parte dos grupos restringiu as ablações ao átrio esquerdo²⁹. O grande entusiasmo com os bons resultados iniciais da técnica, foi abalado pelos altos índices de recorrências e complicações graves, incluindo acidentes vasculares cerebrais e hipertensão pulmonar secundária à estenose das veias pulmonares³⁰. Portanto, esse procedimento ainda se encontra em fase experimental, permanecendo restrito a centros de pesquisa. Com o desenvolvimento de novas tecnologias que permitam a criação de linhas de bloqueio de forma segura e precisa, espera-se que esse procedimento venha a ser mais utilizado.

FA Paroxística

A redescoberta do conceito de FA focal e a apreciação do fenômeno da remodelação atrial, criaram um novo paradigma para a FA paroxística. A partir de um foco de taquicardia atrial rápida, pode haver o desenvolvimento de paroxismos de FA. Esses episódios podem induzir remodelação elétrica, que, por sua vez, fará com que os episódios de FA se tornem progressivamente mais duradouros. Com a progressão da remodelação atrial, a FA poderia se tornar persistente, ou seja, não necessitaria mais do foco ectópico para sua manutenção (Figura 6). Apesar de ainda não estar inteiramente comprovado, este paradigma tem norteado a pesquisa de novos tratamentos para a FA paroxística.

Ablação. A eliminação por radiofrequência dos focos ectópicos geradores de FA contempla a possibilidade de cura da arritmia, e por isso tem sido intensamente investigada. Apesar dos resultados iniciais serem promissores, com sucesso a longo prazo em torno de 60%, as casuísticas e o seguimento clínico

ainda são limitados^{20, 21,30}. Ademais, há dificuldades técnicas para o mapeamento dos principais sítios de origem dessas taquicardias - veias pulmonares- e complicações graves, como hipertensão pulmonar devido a estenose de veias pulmonares, têm sido relatadas. Um outro problema é que a recorrência da arritmia após a ablação pode ser causada por novos focos ectópicos. Para superar essas dificuldades, várias técnicas e tecnologias estão em desenvolvimento buscando isolar, eletricamente, as veias pulmonares do átrio esquerdo³⁰. Dessa forma, a ativação dos focos ectópicos não poderia alcançar os átrios e induzir FA. A ablação dos gatilhos da FA tem o potencial de revolucionar o tratamento dessa arritmia. Contudo, é um procedimento ainda em investigação e deve ser reservado a centros de pesquisa.

Marcapasso e desfibrilador. Distúrbios da condução intra-atrial, extra-sístoles e, em alguns pacientes, bradicardia, favorecem o desenvolvimento de reentradas que podem desencadear FA. No intuito de neutralizar esses fatores, marcapassos atriais têm sido avaliados em pacientes com FA paroxística. A estimulação atrial convencional, em um único sítio atrial, não se mostrou eficaz na prevenção de recorrências. Contudo, a estimulação atrial em dois sítios³¹, átrio direito alto e seio coronário, provavelmente por reduzir o tempo de ativação atrial, tem se mostrado promissora na redução de recorrências. Dois grandes ensaios prospectivos estão em andamento e poderão definir o valor da estimulação atrial em dois sítios na FA paroxística.

O funcionamento do desfibrilador atrial implantável³² é algo diferente do desfibrilador ventricular. Como a FA raramente necessita de cardioversão imediata, a programação do aparelho é muito flexível, possibilitando a adequação da terapia a cada paciente. Geralmente, ao reconhecer o início da FA, o aparelho alerta o paciente emitindo um sinal auditivo. A liberação do choque para restaurar o ritmo sinusal só ocorre após um intervalo de tempo pré-programado, suficiente para que o paciente se prepare para receber a terapia. O desfibrilador atrial tem o potencial de reduzir as internações hospitalares para reversão de FA e, teoricamente, ao reduzir a duração dos episódios, atenuar a remodelação elétrica, facilitando a manutenção do ritmo sinusal. Esse aparelho se mostrou muito seguro, com sistemas que previnem que o choque seja liberado sobre a onda T. A eficácia na restauração do ritmo sinusal também é bastante satisfatória. A maior limitação dessa terapia é a dor provocada pelos choques, que dificulta sua aceitação pelos pacientes. Analgésicos de curta duração estão sendo desenvolvidos para atenuar esse problema. Acredita-se que a adição de outras formas de terapia ao desfibrilador, tais como o desfibrilador ventricular e o marcapasso com estimulação atrial em dois sítios, possa expandir a aplicabilidade clínica do aparelho.

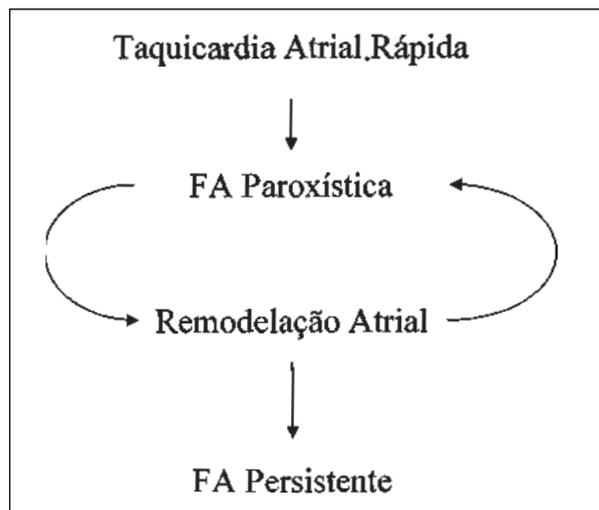


Figura 6 - Algoritmo ilustrando o paradigma proposto para a FA paroxística. FA = fibrilação atrial.

Drogas. A elucidação dos mecanismos eletrofisiológicos dos gatilhos da FA e da remodelação elétrica poderá resultar no desenvolvimento de drogas antiarrítmicas mais específicas e eficazes para o seu tratamento. Um ensaio clínico recente sugere que o verapamil favorece a manutenção do ritmo sinusal em pacientes com FA paroxística¹⁵. Postulou-se que esse resultado decorreu da redução da remodelação elétrica durante a FA. Essa promissora observação preliminar precisa de validação em ensaios mais amplos.

Terapia genética. Com o recente interesse na investigação das bases genéticas da FA, é possível especular que, futuramente, a terapia genética poderá contribuir no tratamento dessa arritmia.

Associação de terapias. Como previamente discutido, o tratamento da FA ainda é insatisfatório. No estágio atual de desenvolvimento, qualquer modalidade terapêutica aplicada isoladamente alcança resultados modestos. Nesse contexto, ganha em importância a associação de várias terapias no intuito de obter um efeito sinérgico. Alguns estudos apontam que o controle das recorrências de FA com drogas antiarrítmicas melhorou após a criação de lesões lineares no átrio direito com energia de radiofrequência³³. Corroborando esses dados, a ablação do istmo da valva tricúspide para tratamento do flutter atrial comum parece reduzir as recorrências de FA nos pacientes que apresentam as duas arritmias³⁴. Resultados semelhantes com a ablação do istmo foram obtidos em pacientes com FA que desenvolveram flutter atrial durante tratamento com drogas do grupo IC³⁵ (flecainida e propafenona). Ademais, o marcapasso com estimulação atrial em dois sítios facilitou o controle farmacológico da FA³¹. Essas observações sugerem que a associação de terapias pode ser uma opção atraente para potencializar a eficácia dos métodos atualmente disponíveis (Figura 7).

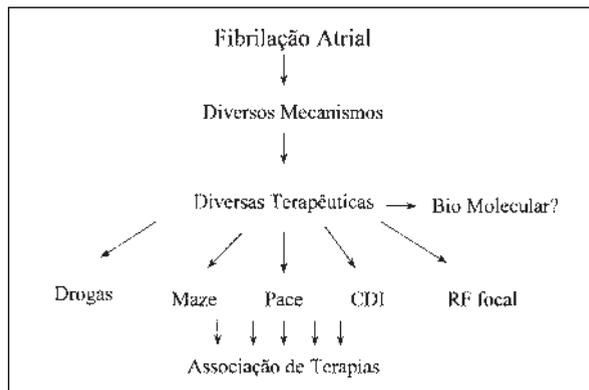


Figura 7 - Algoritmo ilustrando as várias terapêuticas em desenvolvimento para o tratamento da FA. Bio = biologia; CDI = desfibrilador atrial; Maze = procedimento do labirinto através de cirurgia ou ablação por radiofrequência. Pace = marcapasso atrial com estimulação em dois sítios; RF = ablação por radiofrequência. Explicação no texto.

CONCLUSÃO

A FA é uma síndrome complexa, com diversas apresentações clínicas e vários mecanismos envolvidos na sua gênese e perpetuação. Os últimos anos registraram progressos notáveis no entendimento da fisiopatologia da FA, que inspiraram o desenvolvimento de vários métodos terapêuticos não-farmacológicos para essa arritmia. Apesar de promissores, o valor e a aplicabilidade clínica desses métodos na população geral de pacientes com FA ainda estão por ser definidos. A elucidação dos mecanismos eletrofisiológicos relacionados ao substratos, moduladores e gatilhos da FA poderá facilitar o desenvolvimento de terapias mais específicas e eficientes para a FA.

Reblampa 78024-257

Fenelon G. De Paola A A V. Electrophysiologic mechanisms of atrial fibrillation: new concepts and therapeutic implications. Reblampa 2000; 13(1): 5-12.

ABSTRACT: Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia and is associated with substantial morbidity and mortality. Recent studies have provided major contributions to the understanding of the complex electrophysiological mechanisms involved in the genesis and perpetuation of AF. It could be demonstrated that focal triggers, predominantly located in the pulmonary veins, may initiate AF. In addition, it has been recognized that AF causes atrial electrophysiological and morphological changes that contribute to the progression of the disease. In other words, experimental and clinical evidence support the concept that AF begets AF. Promising nonpharmacological therapies such as radiofrequency catheter ablation, dual-site atrial pacing and atrial defibrillators are currently being developed for the treatment of AF. However, the value and limitations of these therapies have yet to be determined. The combination of treatment modalities has been recently proposed. This so called concept of "hybrid therapy" may be a reasonable approach to achieve a synergistic effect. The novel pathophysiological concepts of AF are reviewed in this article. The therapeutic implications of this knowledge are also discussed.

DESCRIPTORS: atrial fibrillation, mechanisms, electrophysiology, radiofrequency ablation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Kannel W B. Wolf P A. Benjamin E J. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N.
- 2 Gallagher M. Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 18N-28N.
- 3 de Paola A A V. Veloso H H. Figueiredo E. et al. Fibrilação atrial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1998; 1: 46-56.
- 4 de Paola A A V. Veloso H H. for the SOCESP Investigators. Efficacy and safety of sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1033-7.
- 5 Moe G K. Abildskov J A. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70.
- 6 Rensma P. Alessie M. Lammers W. et al. The length of the excitation wave as an index for the susceptibility to reentrant atrial arrhythmias. *Circ Res* 1988; 62: 395-410.
- 7 Wiener N. Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch Inst Cardiol Mex* 1946; 16: 205-65.
- 8 Konnings K T. Alessie M. Mapping of atrial fibrillation in man. *New Trends in Arrhythmias* 1991; 7: 81-4.
- 9 Fenelon G. Brugada P. What can be learned from electrophysiological studies of atrial fibrillation? *EUR.J.C.P.E.* 1995; 5: 97-100.
- 10 Falk R. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol* 1998; 82:10N-17N.
- 11 Li D. Fareh S. Leung T K. et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95.
- 12 Wijffels M C. Kirchhof C. Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954-68.
- 13 Tieleman R G. De Langen C. Van Gelder I C. et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95: 1945-53.
- 14 Daoud E G. Knight B P. Weiss R. et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997; 96: 1542-50.
- 15 Tieleman R G. Van Gelder I C. Crijs H J. et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 167-73.
- 16 Sanfilippo A J. Abascal V M. Sheehan M. et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82: 792-7.
- 17 Goette A. Honeycutt C. Langberg J J. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968-74.
- 18 Kopecky S. Gersh B. McGoon M. et al. The natural history of lone atrial fibrillation: A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-74.
- 19 Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Exp Biol Med* 1947; 64: 233-9.
- 20 Jais P. Haissaguerre M. Shah D C. et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-6.
- 21 Haissaguerre M. Jais P. Shah D. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
- 22 Stambler B S. Shepard R K. Turner D A. Fenelon G. Chronic atrial dilatation induces prolongation of atrial refractoriness and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 63A (Abstract).
- 23 Fenelon G. Shepard R K. Turner D A. et al. Evidence of a focal origin as the mechanism of atrial tachycardia in dogs with ventricular pacing-induced congestive heart failure. *PACE* 1997; 20: 1095 (Abstract).
- 24 Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk R, Podrid PJ, ed. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. New York: Raven Press; 1992. pp. 109-26.
- 25 Frustaci A. Chimenti C. Bellocci F. et al. Histologic substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-4.
- 26 Brugada R. Tapscott T. Czernuszewicz G Z. et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-11.
- 27 Cox J L. Sundt T M III. The surgical management of atrial fibrillation. *Annu Rev Med* 1997; 48: 511-23.
- 28 Swartz J F. Perrersels G. Silvers J. et al. A catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90: I-335 (Abstract).
- 29 Haissaguerre M. Shah D. Jais P. et al. Role of catheter ablation for atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 18-23.
- 30 Guerra P G. Lesh M D. The role of nonpharmacologic therapies for the treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 450-60.
- 31 Saksena S. Delfaut P. Prakash A. et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 687-94.
- 32 Heisel A. Jung J. The atrial defibrillator: a stand-alone device or part of a combined dual-chamber system? *Am J Cardiol* 1999; 83: 218D-226D.
- 33 Lesh M D. Kalman J M. Roithinger F X. et al. Potential role of "hybrid therapy" for atrial fibrillation. *Semin Interv Cardiol* 1997; 4: 267-71.
- 34 Nabar A. Rodriguez L M. Timmermans C. et al. Effect of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation: observations in four patient groups having type I atrial flutter with or without associated atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 1441-5.
- 35 Nabar A. Rodriguez L M. Timmermans C. et al. Radiofrequency ablation of "class IC atrial flutter" in patients with resistant atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 785-7.