

Remodelagem Atrial Elétrica Reversa após Cardioversão de Fibrilação Atrial Isolada de Longa Duração

Reversal Atrial Electrical Remodeling Following Cardioversion of Long-Standing Lone Atrial Fibrillation

Eduardo Correa Barbosa, Paulo Roberto Benchimol-Barbosa, Alfredo de Souza Bomfim, Plínio José da Rocha, Sílvia Helena Cardoso Boghossian, Denilson Campos de Albuquerque

Departamento de Cardiologia - Seção de Eletrofisiologia Cardíaca e Unidade de Arritmia - Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) isolada promove mudanças eletrofisiológicas, chamadas de “remodelamento elétrico”, facilitando sua recorrência e manutenção. Há evidência de que o processo de remodelamento seja reversível após a recuperação do ritmo sinusal (RS). Entretanto, o momento para a recuperação das propriedades eletrofisiológicas ainda não foi definido.

Objetivo: O objetivo desse estudo foi avaliar a ativação elétrica atrial usando o eletrocardiograma de alta resolução de onda P (P-ECCGAR) pós-cardioversão da FA de longa duração, concentrando-se no processo de remodelamento reverso para identificar o momento da estabilização do processo.

Métodos: Indivíduos com FA isolada persistente, candidatos à cardioversão com conversão bem-sucedida ao RS, foram incluídos no estudo. A P-ECCGAR foi realizada imediatamente após a reversão ao ritmo sinusal e repetida após 7 e 30 dias.

Resultados: Dentre os 31 indivíduos, 9 apresentaram recorrência precoce da FA, todos nos primeiros 7 dias após a cardioversão, e 22 permaneceram em RS por pelo menos um mês; o ECCGAR foi obtido no sétimo e no trigésimo dias após a cardioversão. No 30º dia, a duração da onda P progressivamente diminuiu do primeiro para o terceiro ECCGAR (duração da onda P: $185,5 \pm 41,9$ m/s vs $171,7 \pm 40,5$ m/s vs $156,7 \pm 34,9$ m/s, respectivamente, 1º, 2º e 3º ECCGAR; $p < 0,001$ para todas as comparações). Na análise de domínio de frequência, a turbulência espectral não foi aparente no ECCGAR imediatamente após a cardioversão, mas aumentou de forma aguda no 7º dia e permaneceu inalterada no 30º dia.

Conclusão: O presente estudo sugere que os primeiros sete dias pós-cardioversão, após FA de longa duração, são críticos para o processo de remodelamento reverso e recorrência da arritmia. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3):213-220)

Palavras chave: Eletrocardiografia, arritmias cardíacas, fibrilação atrial, cardioversão elétrica.

Summary

Background: Atrial fibrillation (AF) itself promotes electrophysiological changes, termed “electrical remodeling”, facilitating its recurrence and maintenance. There is evidence that the remodeling process is reversible after restoration of the sinus rhythm (SR). However, the timing for the recovery of electrophysiological properties is still undefined.

Objective: The aim of this study was to assess the atrial electrical activation using P-wave signal-averaged electrocardiogram (P-SAECC) post-cardioversion of long-standing AF, focusing on the reversal remodeling process to identify the timing of the process stabilization.

Methods: Subjects with lone persistent AF, eligible for cardioversion and successfully converted to SR, were enrolled at the study. SAECC was performed immediately after reversion to SR and repeated on days seven and thirty.

Results: Of 31 subjects, nine presented early recurrence of atrial fibrillation, all of them in the first seven days post-cardioversion; 22 remained in SR for at least one month and SAECC was obtained on days seven and thirty after cardioversion. In the latter, P wave duration progressively abated from the first to the third SAECC (P-wave duration: 185.5 ± 41.9 ms vs 171.7 ± 40.5 ms vs 156.7 ± 34.9 ms, respectively, first, second and third SAECC; $p < 0.001$ for all matches). In the frequency domain analysis, spectral turbulence was not apparent in SAECC immediately post-cardioversion, but sharply increased on day seven and remained unchanged on day thirty.

Conclusion: This study suggests that the first seven days post-cardioversion of long standing AF are critical for reversal remodeling process and arrhythmia recurrence. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3):199-205)

Key words: Electrocardiography; arrhythmias, cardiac; atrial fibrillation; electric countershock.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Eduardo Correa Barbosa •

Rua Alzira Cortes, 5/101, Botafogo, 22.260-050, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Email: barbosa.md@hotmail.com

Artigo recebido em 16/06/08; revisado recebido em 14/07/08; aceito em 17/07/08.

Introdução

A fibrilação atrial (FA) tem sido descrita como uma arritmia auto-perpetuante, que promove mudanças eletrofisiológicas no tecido atrial, facilitando sua recorrência e manutenção¹⁻⁵. A FA persistente geralmente progride para uma forma permanente e a restauração bem sucedida e manutenção do ritmo sinusal depende amplamente da duração da arritmia, sendo que a FA de longa duração é mais resistente à cardioversão e tem maior chance de apresentar recorrência⁶⁻⁹. Ambas, a resistência à cardioversão e tendência de apresentar recorrência, estão fortemente relacionadas ao desenvolvimento de substratos eletrofisiológicos caracterizados por um período refratário efetivo atrial mais curto^{2,4,5,10-13}, condução lenta no miocárdio atrial^{10,11,14-16} e dispersão de refratariedade^{4,13,17,18}. Essas mudanças podem ser induzidas pelo ritmo atrial rápido e pela FA em si, e foram chamadas de “remodelamento elétrico”². A anormalidade eletrofisiológica resultante é a presença de múltiplas ondas ao redor dos átrios, algumas das quais circulam de volta sobre eles, criando múltiplos circuitos de reentrada, como proposto por Moe e cols.^{19,20} em 1962 e 1964, e depois confirmado por Allesie e cols.²¹ em 1985.

Em modelos animais, tem sido demonstrado que o processo de remodelamento é reversível após a restauração do ritmo sinusal e é caracterizado por um aumento progressivo da velocidade de condução atrial e refratariedade (remodelamento reverso)^{1,2,10,11,13,22}. A recuperação também tem sido demonstrada em átrios humanos^{3,23-26}. Por outro lado, uma incrível vulnerabilidade para recorrência durante o período pós-cardioversão tem sido observada enquanto o remodelamento reverso ainda está incompleto²³. Entretanto, o tempo necessário para restaurar completamente as propriedades eletrofisiológicas atriais, especialmente a velocidade de condução, ainda não foi definido.

Os métodos empregados para a análise eletrofisiológica são geralmente invasivos^{23-25,27} e fazem com que a análise consecutiva do mesmo indivíduo seja difícil, gerando limitações para determinar o momento do remodelamento reverso completo. Além disso, pouco se sabe sobre os efeitos de drogas antiarrítmicas sobre o processo de remodelamento, especialmente a amiodarona, frequentemente usada a fim de facilitar a cardioversão e manter o ritmo sinusal²⁸. O objetivo do presente estudo foi avaliar a ativação elétrica atrial pós-cardioversão de indivíduos com FA de longa duração, a fim de descrever o momento do remodelamento reverso.

Métodos

População do estudo

Indivíduos com FA isolada e persistente com duração > 2 meses, elegíveis para cardioversão foram incluídos no estudo. A FA isolada foi definida com base no histórico (para excluir a síndrome do coração pós-feriado), exame físico, eletrocardiografia convencional, raio-X de tórax, ecocardiografia, teste de esforço (quando apropriado) e testes de função tireoidiana. Os critérios de exclusão planejados para o estudo foram contra-indicação à anticoagulação ou amiodarona, gravidez, átrio esquerdo $\geq 5,5$ cm ou idade > 80 anos. Critérios adicionais de exclusão foram uso prévio de bloqueadores beta-

adrenérgicos, inibidores de ECA, bloqueadores de receptor de angiotensina e antagonistas de cálcio. Os indivíduos deram seu consentimento livre e informado e o Comitê de Ética local aprovou o protocolo do estudo.

Protocolo do estudo

Todos os indivíduos receberam anticoagulação terapêutica com Warfarina antes da cardioversão com Razão Normalizada Internacional entre 2,0 e 4,0 durante três semanas consecutivas. Depois disso, amiodarona oral em doses diárias de até 800 mg, foi iniciada. Se o ritmo sinusal não fosse obtido nos sete dias posteriores, uma cardioversão elétrica por corrente direta era realizada. Se o ritmo sinusal fosse restaurado, uma dose diária de 200 mg de amiodarona era mantida por um mês. O protocolo de cardioversão consistia de: 1) anestesia geral IV com propofol 2 mg/kg; 2) choque com forma de onda sinusoidal monofásica sincronizada DC com colocação das pás em região ápex-anterior; 3) iniciar com energia de 200J, variando até 360J, se necessário.

Eletrocardiograma de alta resolução da onda P

O eletrocardiograma de alta resolução de onda P (P-ECCGAR) foi realizado imediatamente após a reversão para ritmo sinusal (primeiro P-ECCGAR) e repetido no 7º (segundo P-ECCGAR) e no 30º dia (terceiro P-ECCGAR) após a cardioversão bem sucedida. O P-ECCGAR foi registrado com um equipamento Predictor IIc System (ART Corazonix, Austin), aplicando-se uma montagem ortogonal modificada de três eletrodos bipolares. O eletrodo X foi padronizado no segundo espaço intercostal na borda esternal direita e na borda inferior esquerda da costela na linha hemiclavicular para mostrar ondas P mais altas e maiores, como descrito anteriormente. O eletrodo Y foi assim colocado no 5º espaço intercostal nas linhas axilares médias esquerda e direita e o eletrodo Z foi colocado ao nível do 4º espaço intercostal na borda esternal esquerda e sua projeção nas costas. Os eletrodos de referência positivos foram colocados nas regiões inferior, esquerda e anterior, respectivamente, relativamente aos eletrodos X, Y e Z. A frequência de amostra foi selecionada em 2.0 kHz. O ponto fiducial foi mudado para a direita e a onda P e o segmento PR foram expostos na janela de média. A média de ruído foi avaliada dentro de uma janela de 50 ms colocada no segmento T-P. A média foi conduzida utilizando-se uma técnica iniciada por R com uma janela de correlação de 40 ms colocada no membro ascendente da onda P e um coeficiente de correlação de 0,99. O limiar para a estimativa de ruído médio final máximo foi estabelecida em 0.3 μ V. Um observador treinado analisou o P-ECCGAR em todos os indivíduos.

Após a média do sinal, os pontos de início e de término da região analítica foram derivados da análise de domínio de tempo da magnitude do vetor da onda P, representada pela raiz quadrada da soma dos eletrodos XYZ filtrados de forma independente, usando um filtro de menor quadrado com uma janela de encaixe de 100 ms. Os pontos limitantes da magnitude do vetor da onda P foram determinados através de inspeção visual, permitindo a identificação da duração da onda P e a determinação da região analítica do eletrodo X.

A região analítica foi pré-processada para extrair-se o primeiro derivativo e assim submetê-lo a mapeamento tempo-frequência por transformação de Fourier de curta duração. Cada segmento de dados foi limitado em 16 ms, com um intervalo de 2 ms entre sucessivos segmentos para assegurar tempo-resolução adequado, diminuído gradualmente por uma janela de Blackmann-Harris após remoção média e completada com zeros (*zero-padded*) até 512 pontos. A demarcação da região analítica (até 200 ms) foi colocada 16 ms antes do início da onda P e em um ponto sobre o segmento PR.

A turbulência espectral foi analisada usando-se 4 parâmetros previamente relatados na literatura: a média (CEM) e o desvio-padrão (CEDP) da correlação espectral (CE) inter-segmentar e a média (BDM) e o desvio-padrão (BDDP) da banda de frequência (BD) delimitadora (*edge track*) da concentração de energia do sinal elétrico.

A correlação entre estimativas força-espectrais sucessivas foi calculada na faixa de 0 a 300 Hz. Foi estudada por que se espera que uma condução absolutamente uniforme do sinal elétrico durante a ativação atrial resulte em uma perfeita correlação, enquanto a presença de componentes de alta frequência de condução fragmentada será refletida por decaimento na média da correlação e aumento do desvio-padrão.

Para evitar que os baixos valores da correlação devido à ausência do sinal de despolarização e/ou a presença de ruído branco (*white noise*) de banda limitada interferissem com a análise, a razão entre as áreas de baixa (0-30Hz) e alta (> 30Hz-100Hz) frequência foi utilizada para verificar se a região era sinal ou ruído.

A contaminação por ruído faz com que a distribuição do conteúdo de energia espectral seja igual entre as áreas de baixa e alta frequência. Um segmento de ruído foi definido quando o valor da razão do ruído (baixo-alto) não alcançou um limiar. Devido ao baixo conteúdo de energia da onda P, um acordo ideal entre a superestimação do ruído e avaliação do conteúdo de energia foi obtido quando a razão do ruído foi estabelecida em 30. Quando o limiar não foi alcançado, incluindo os segmentos antes e depois da onda P, a correlação foi estabelecida em 1. As séries de tempo geradas pelos valores de correlação sucessivos ao longo da região analítica é então usada para extrair o CEM e o CEDP.

A banda de frequência delimitadora foi estabelecida para detectar a frequência que limita a energia de cada estimativa de energia espectral a 80% do total. Os parâmetros BDM e BDDP correspondem à média e ao desvio-padrão das séries de tempo das frequências de banda e são expressos em Hz.

Concluiu-se que a presença de atividade elétrica intensamente fragmentada nos átrios resultaria em aumento dos valores de CEDP, BDM e BDDP e diminuiria os valores de CEM.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas como médias \pm DP e comparadas nos segmentos do seguimento com teste t de Student pareado ou não-pareado, quando apropriado. A normalidade da função de densidade de probabilidade estimada das variáveis foi avaliada pelos testes padrões de assimetria para validar os testes para comparações de médias. Todas as variáveis demonstraram ajuste apropriado à

distribuição normal. CEM e CEDP foram multiplicados por 100 antes da análise. A correlação das variáveis entre os segmentos de seguimento foi calculada pelo coeficiente de Pearson e testada usando ANOVA aplicada à correlação. Variáveis discretas foram expressas como razão ou porcentagem e analisadas pelos testes de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando apropriado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Resultados

Em uma coorte de 581 indivíduos consecutivos, com todas as formas de FA, com tratamento marcado na Unidade de Controle de Arritmia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Hospital Memorial Universitário, Rio de Janeiro, Brasil) entre Março 2001 e Abril 2006, 37 indivíduos com fibrilação atrial isolada de longa duração (7 ± 5 meses; variando de 2 a 24 meses) e de acordo com os critérios de exclusão planejados, foram elegíveis para o estudo. Seis indivíduos foram posteriormente excluídos por que a cardioversão foi ineficaz na restauração do ritmo sinusal. Trinta e um indivíduos, 16 homens, com idade média de 57 ± 12 anos, obtiveram reversão a ritmo sinusal com sucesso e foram incluídos no estudo. Um indivíduo apresentou conversão química cinco dias após o início do uso de amiodarona oral e trinta apresentaram conversão elétrica ($262,6 \pm 64,7$ Joules). O P-ECCAR foi tentado imediatamente após a cardioversão em todos os pacientes, exceto um. Nesse paciente, que foi submetido à conversão química, o P-ECCAR foi realizado dois dias após a recuperação do ritmo sinusal. Nove indivíduos apresentaram recorrência precoce da FA (Grupo I), todos nos primeiros sete dias pós-conversão. Vinte e dois indivíduos (Grupo II) permaneceram em ritmo sinusal por pelo menos 1 mês e o P-ECCAR foi realizado no 7º e 30º dias após a cardioversão. Nenhum episódio de tromboembolismo foi observado durante o mês de seguimento. A Tabela 1 mostra as variáveis clínicas e demográficas dos indivíduos. Nenhuma diferença significativa em relação a sexo, idade, tamanho do átrio esquerdo ou fração de ejeção foi observada entre os Grupos I e II. Os indivíduos no Grupo I precisaram de uma maior potência de energia para a conversão adequada da arritmia do que os indivíduos no Grupo II ($304,4 \pm 65,4$ Joules vs $240,0 \pm 50,3$ Joules; $p=0,006$) e apresentavam duração mais longa da FA ($9,9 \pm 6,4$ meses vs $4,9 \pm 2,8$ meses; $p=0,02$).

Tabela 1 – Características clínicas dos indivíduos nos grupos I e II*:

Grupo (n)	I (9)	II (22)	p**
Sexo M/F	4/5	12/10	NS
Idade (anos)	62,5 \pm 6,9	55,5 \pm 14,3	NS
Duração da FA (meses)	9,9 \pm 6,4	4,9 \pm 2,8	0,02
Maior energia por choque (Joules)	304,4 \pm 65,4	240,0 \pm 50,3	0,006
Átrio esquerdo (mm)	41,1 \pm 14,5	41,3 \pm 4,7	NS
Fração de ejeção (%)	61,0 \pm 6,3	64,6 \pm 8,5	NS

* média \pm DP. ** valor de p entre os grupos I e II.

Análise do P-ECCGAR

A Figura 1 mostra os parâmetros da onda P analisados no primeiro (Grupos I e II), segundo e terceiro P-ECCGAR.

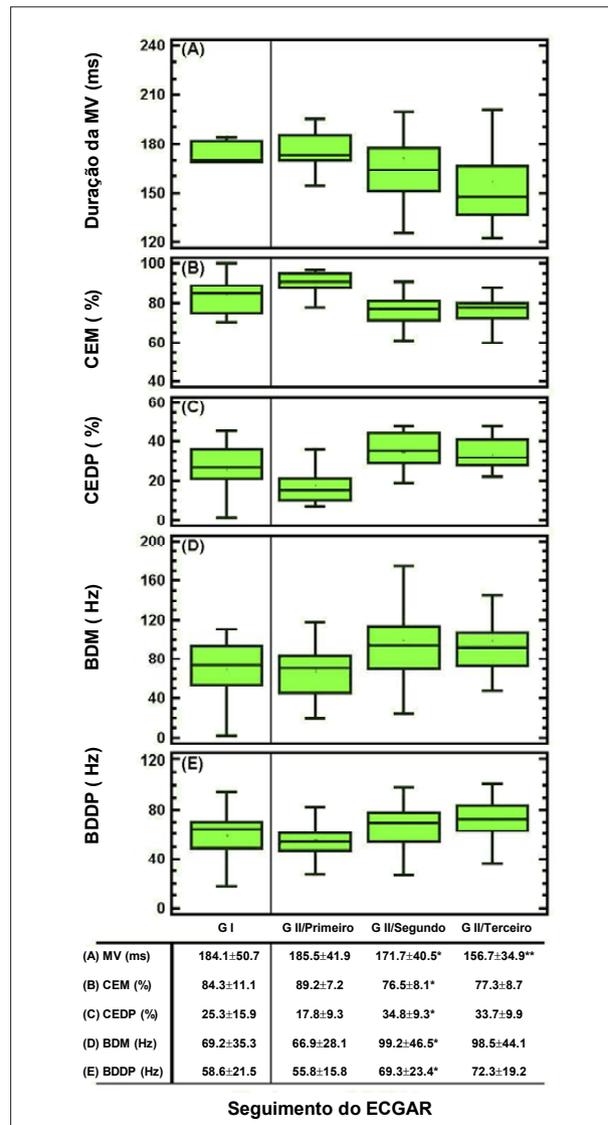


Fig. 1 – De cima para baixo, Box-and-Whisker plots de todos os parâmetros analisados no P-ECCGAR nos Grupos I e II, após cardioversão bem sucedida de FA para o ritmo sinusal. Os P-ECCGAR foram realizados imediatamente após a cardioversão nos Grupos I e II (Primeiro) e no sétimo (Grupo II/Segundo) e no trigésimo (Grupo II/Terceiro) dias. Na Tabela abaixo, são apresentadas as comparações estatísticas e respectivos parâmetros P-ECCGAR (média±DP) durante o seguimento. Nenhuma diferença foi encontrada entre os Grupos I e II/Primeiro. No Grupo II, note uma redução significativa da duração da magnitude de vetor da onda P (MV) do primeiro para o segundo P-ECCGAR, em paralelo com um aumento na turbulência espectral caracterizada por: i) significativa redução da correlação espectral média intra-segmento (CEM, B) e ii) aumentos no desvio-padrão da correlação espectral inter-segmento (CEDP, C) e média (BDM, E) e o desvio-padrão (BDDP, F) da banda de frequência (BD) delimitadora. Do segundo para o terceiro P-ECCGAR, uma diferença significativa na MV indicou um encurtamento contínuo da duração da onda P até o 30º dia após a cardioversão quando o seguimento foi descontinuado. ** Representa $p < 0,05$ entre o primeiro e o segundo P-ECCGAR no Grupo II. *** Representa $p < 0,05$ entre o segundo e terceiro P-ECCGAR no Grupo II.

Os parâmetros do primeiro P-ECCGAR não foram diferentes entre os Grupos I e II (Figura 1; $p = NS$). No Grupo-II, a duração da onda P diminuiu significativamente do primeiro para o terceiro P-ECCGAR. Isso foi observado na duração da onda P da magnitude de vetor filtrada (duração da magnitude de vetor da onda P: $185,5 \pm 41,9$ ms; $171,7 \pm 40,5$ ms e $156,7 \pm 34,9$ ms, para respectivamente o primeiro, segundo e terceiro P-ECCGAR; $p < 0,001$ para todas as combinações). Na análise da turbulência espectral, os valores de CEM diminuíram para todos os pacientes, do primeiro para o segundo P-ECCGAR, mas não do segundo para o terceiro (CEM: $89,2 \pm 7,2$ vs $76,5 \pm 8,1$ vs $77,3 \pm 8,7$ para, respectivamente, o primeiro, segundo e terceiro P-ECCGAR; primeiro vs. segundo: $p < 0,001$; primeiro vs. terceiro: $p < 0,001$; segundo vs. terceiro: $p = 0,34$). Os parâmetros BDM e BDDP mostraram comportamento similar. A Figura 2 mostra o P-ECCGAR sequencial do Grupo II realizado imediatamente após a bem sucedida cardioversão e uma semana depois.

Discussão

No presente estudo, foram incluídos somente indivíduos com FA isolada. O termo FA isolada descreve essa arritmia na ausência de doença cardíaca subjacente demonstrável.

A maioria dos estudos sobre remodelamento atrial elétrico em humanos foi realizada com indivíduos com ou sem doença cardiovascular evidente^{23-25,27}. Embora as alterações atriais microestruturais tenham sido observadas na FA isolada²⁹, alterações anatômicas macro e ultra-estruturais devido à doença cardíaca subjacente, como fibrose, podem persistir indefinidamente, a despeito do retorno ao ritmo sinusal e podem ser responsáveis por anormalidades eletrofisiológicas persistentes. Portanto, acreditamos que um modelo de FA isolada seria mais representativo do processo de mudanças eletrofisiológicas devido ao fenômeno de remodelamento elétrico.

A FA de longa duração é mais resistente à cardioversão e tem maior chance de apresentar recorrência³⁰. Nesse cenário, a amiodarona tem se mostrado mais eficaz do que outros medicamentos antiarrítmicos para a manutenção do ritmo sinusal³¹. Em indivíduos com AF de duração > 3 meses, o uso prévio da amiodarona antes da cardioversão aumenta a probabilidade de restauração do ritmo sinusal e evita a recorrência precoce da arritmia²⁸. Embora possa ser razoável aceitar que a amiodarona promove mudanças nas propriedades eletrofisiológicas durante a ativação atrial, os indivíduos em nosso estudo foram avaliados sob o uso do medicamento por que essa abordagem já é usual na prática clínica. Entretanto, a fim de minimizar a variação inter-individual, tentamos padronizar a dose de amiodarona de acordo com o peso corporal.

Em estudos anteriores, demonstramos que a turbulência espectral do P-ECCGAR identifica indivíduos em risco de recorrência precoce ou frequente de fibrilação atrial após cardioversão elétrica bem sucedida e evolução para a forma permanente da arritmia^{6,32}. Outros estudos demonstraram uma forte correlação entre eletrogramas endocárdicos fracionados e episódios de FA^{33,34}. A ativação ventricular fragmentada detectada pelos eletrogramas endocárdicos já foi correlacionada com sinais de baixa amplitude e alta frequência detectados no ECCGAR de superfície corporal^{35,36}. Assim, é

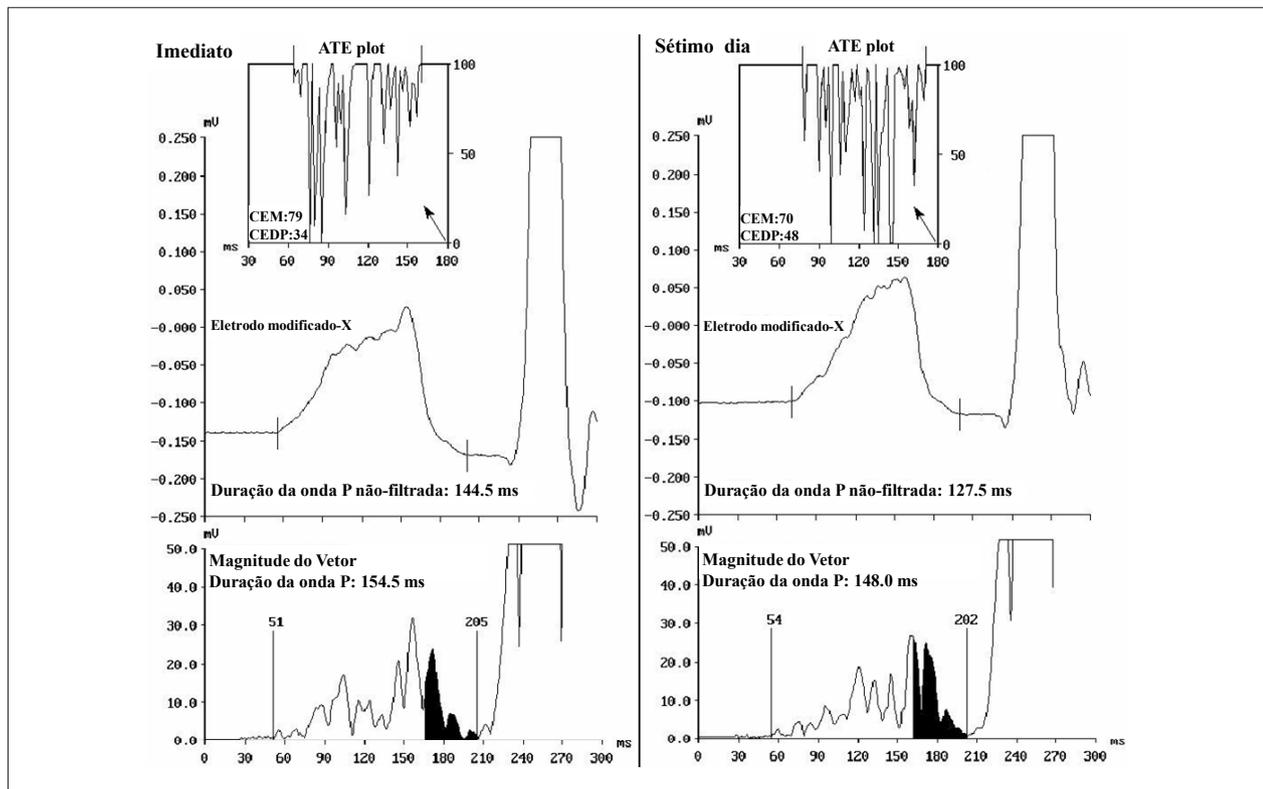


Fig. 2 – A frequência e a análise do domínio de tempo do P-ECGAR. Na coluna da esquerda, de cima para baixo, análise da turbulência espectral (ATE plot), eletrodo modificado X não filtrado e magnitude de vetor (MV) filtrada do P-ECGAR imediatamente após a conversão da FA para ritmo sinusal. Na coluna da direita, o ECGAR do mesmo indivíduo sete dias após a conversão. Note o encurtamento da onda P (não-filtrada: 144,5 ms vs 127,5 ms e MV: 154,5 ms vs 148,0 ms) e aumento da turbulência espectral (CEM: 79 vs 70 e CEDP: 34 vs 48), demonstrando o desenvolvimento de intensa atividade elétrica intra-atrial de alta frequência. Na inserção, (unidades à direita representam porcentagens) setas escuras apontam para regiões que correspondem à porção terminal da onda P. Note o aumento na turbulência espectral na segunda metade do P-ECGAR registrado no sétimo dia, quando comparado àquela registrada imediatamente após a conversão para ritmo sinusal. CEM - correlação espectral média; CEDP - desvio-padrão da correlação espectral.

razoável associar a turbulência espectral do P-ECGAR com a presença de ativação atrial fragmentada intracavitária.

No presente estudo, a duração da onda P progressivamente declina durante o primeiro mês após a restauração do ritmo sinusal, em paralelo ao desenvolvimento da turbulência espectral. Durante a primeira semana em ritmo sinusal, intensa turbulência espectral na atividade elétrica atrial progressivamente se sobressai, sugerindo a recuperação inicial da ativação atrial é caracterizada pela condução anisotrópica não-uniforme, que permanece inalterada até o final do primeiro mês. É interessante notar que, em nossa população, a turbulência espectral começando durante os primeiros sete dias em ritmo sinusal, estava em sua maior parte concentrada na porção terminal (segunda metade, Figura 2) da onda P.

A relação temporal de conteúdo de alta frequência detectado na onda P no presente estudo está de acordo, pelo menos em parte, com a fragmentação de alta frequência registrada no átrio esquerdo durante a fibrilação atrial por Kalifa e cols.³³.

Por outro lado, no presente estudo, todas as recorrências ocorreram na primeira semana após a restauração do ritmo sinusal. Estudos anteriores, usando dispositivos implantáveis para monitorar indivíduos submetidos a cardioversão elétrica de FA, mostraram taxas de recorrência >50%, especialmente na primeira semana. Tieleman e cols.³⁷ acompanhou 61

indivíduos (média de 7 meses em FA) através de monitoração trans-telefônica após a restauração do ritmo sinusal e observou que 22 (36%) apresentaram recorrência em até cinco dias após a cardioversão bem sucedida, após progressiva e substancial redução nos episódios diários de recorrência. Em indivíduos com FA de média e longa duração, a primeira semana após a conversão ao ritmo sinusal é caracterizada por acentuada vulnerabilidade à recorrência da arritmia. Essa vulnerabilidade tem sido atribuída, pelo menos em parte, ao remodelamento atrial elétrico reverso^{24,38}.

A duração da magnitude de vetor do P-ECGAR tem sido aceita como um índice da velocidade de condução intra-atrial^{3,24,39} e um marcador de FA⁴⁰. Sato e cols.³⁹ não observaram alterações significantes na duração da onda P entre uma e 24 horas após a cardioversão bem sucedida de FA de longa duração. Yu e cols.³ relataram que a duração da onda P e os tempos de condução inter e intra-atrial eram mais longos em indivíduos com FA do que em controles; entretanto, nenhuma redução de tempo de condução foi observada de imediatamente depois até 4 dias após a restauração do ritmo sinusal. Guo e cols.⁴¹ analisaram prospectivamente 60 pacientes com FA persistente submetidos a cardioversão elétrica bem sucedida e acompanhados através de ECGAR realizado imediatamente após ou 7, 30, 90 e 180 dias depois

da restauração do ritmo sinusal. Os autores descobriram que em pacientes que permaneceram em ritmo sinusal durante o seguimento, a duração do P-ECCGAR filtrado era mais curta e mostrava encurtamento mais rápido da onda P do que naqueles que eventualmente apresentavam recorrência. Em contraste com Guo e cols.⁴¹, que observaram redução da duração do P-ECCGAR após a primeira semana de restauração do ritmo sinusal, em nosso estudo a redução na duração do P-ECCGAR foi mais acentuada durante a primeira semana.

Essas diferenças poderiam ser explicadas pelos diferentes perfis de arritmia na população. Enquanto em nosso estudo todos os pacientes apresentavam FA isolada e o uso de medicamentos anti-arrítmicos era uniforme e controlado, no estudo de Guo e cols.⁴¹, a maioria dos pacientes tinha cardiomiopatia estrutural e estavam tomando diferentes medicamentos anti-arrítmicos.

Por outro lado, Chalfoun e cols.⁴² acompanhou 60 indivíduos com FA persistente submetidos a cardioversão bem sucedida durante 30 dias. Eles não observaram diferenças significantes na duração do P-ECCGAR imediatamente após a cardioversão entre aqueles que permaneceram em ritmo sinusal (22 pacientes, 37%) e aqueles que apresentaram recorrência no período de seguimento. Uma redução significativa na duração do P-ECCGAR entre 30 dias e imediatamente após a restauração do ritmo sinusal foi relatada naqueles que permaneceram em ritmo sinusal.

Entretanto, Chalfoun e cols.⁴² descobriram que o tamanho do átrio esquerdo no início do estudo estava diretamente correlacionado com a duração do P-ECCGAR imediatamente após a restauração do ritmo sinusal somente naqueles que permaneciam em ritmo sinusal após um mês de seguimento, sugerindo que diversos mecanismos patofisiológicos podem ter papéis relevantes na recorrência da FA. Os únicos preditores da FA eram a presença de hipertrofia ventricular esquerda e duração anterior da FA.

Em nosso estudo, a duração da onda P progressivamente declinou a partir da restauração imediata do ritmo sinusal até o 30º dia, com redução acentuada observada na primeira semana. No estudo de Yu e cols.³, embora não estatisticamente significativa, a duração média da onda P diminuiu de 144 ms para 138 ms. Raitt e cols.²⁴ demonstraram uma redução significativa na duração da onda P em indivíduos com fibrilação atrial com duração maior que 12 meses, quando comparados com o período imediatamente pós-cardioversão e sete dias depois. Healey e cols.⁴³ detectaram um encurtamento significativo da onda P do período imediatamente pós-cardioversão até 3 dias após a reversão bem sucedida da FA. É digno de nota que em vários estudos^{3,24,39} nenhuma extensão significativa do tempo de condução na parede lateral do átrio esquerdo foi observada durante os episódios de FA, em oposição ao tempo de condução inter-atrial (entre a parede lateral do átrio direito e um eletrodo distal distante no seio coronariano), o que significativamente aumenta durante a FA e progressivamente reduz após a retomada do ritmo sinusal.

O encurtamento do período refratário após o estabelecimento da fibrilação atrial e aumento adicional após a restauração do ritmo sinusal já foi demonstrado em humanos e modelos animais^{2-5,10-13,23-25}. Entretanto, após a conversão de FA de longa duração para o ritmo sinusal, tanto

o aumento quanto a adaptação da frequência do período refratário mostram uma recuperação não-uniforme, tempo-dependente nos átrios, tendo sido observados mais cedo no átrio direito (horas) do que no esquerdo (dias), dessa forma predispondo à dispersão da refratariedade atrial.

Em nosso estudo, a análise da ativação atrial por P-ECCGAR demonstrou um aumento progressivo da turbulência espectral após a cardioversão, mais acentuadamente observado após 7 dias de retomada do ritmo sinusal. Considerando que a primeira semana após a restauração do ritmo sinusal coincide com: 1) aumento do período refratário e elevação da velocidade de condução; 2) aumento da dispersão de refratariedade intra-atrial e 3) taxas mais altas de recorrência de fibrilação atrial, postulamos que a elevação na velocidade de condução em contraste com o aumento não-homogêneo do período refratário fornece condições para anisotropismo não-uniforme e desenvolvimento de barreiras funcionais na condução atrial. Essas alterações são a razão para o progressivo aumento na turbulência espectral observada no P-ECCGAR.

Limitações

Em nossa população, seis pacientes (16%) foram excluídos devido à falha na cardioversão elétrica. A falta de um cardioversor elétrico bifásico pode ter contribuído para a presente taxa de cardioversões que não foram bem sucedidas. Evidências de estudos de mapeamento intracavitário comparando a presença de regiões de fragmentação de alta frequência intra-atrial com o conteúdo de alta frequência do P-ECCGAR ainda estão faltando. Os autores especulam que as fontes de conteúdo de alta frequência detectadas no P-ECCGAR podem estar em paralelo com a atividade endocárdica atrial fragmentada, embora estudos invasivos para apoiar essa teoria nos átrios ainda sejam necessários.

Conclusão

Após a restauração do ritmo sinusal, em indivíduos com FA de longa duração, há um encurtamento progressivo na duração da onda P observado durante o primeiro mês, especialmente na primeira semana, em paralelo com o aumento da atividade elétrica de alta frequência no 7º dia, que permaneceu inalterado até o 30º dia. Os mecanismos intrínsecos responsáveis pelos presentes achados ainda precisam ser elucidados.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Eduardo Correa Barbosa pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Referências

- Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation*. 1996; 94: 2968-74.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954-68.
- Yu WC, Lee SH, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res*. 1999; 42: 470-6.
- Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998; 98: 2202-9.
- Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, et al. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 1998; 98: 2860-5.
- Barbosa PR, de Souza Bomfim A, Barbosa EC, Ginefra P, Boghossian HCS, Destro C, et al. Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2006; 107: 307-16.
- Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie-A-Huen L, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 1722-7.
- Waris E, Kreuz KE, Salokannel J. Factors influencing persistence of sinus rhythm after DC shock treatment of atrial fibrillation. *Acta Med Scand*. 1971; 189: 161-6.
- Crijns HJGM, van Wijk LM, van Gilst WH, Herre Kingma J, van Gelder IC, Lie KI. Acute cardioversion of atrial fibrillation for sinus rhythm: clinical efficacy of flecainide acetate. Comparison of two regimens. *Eur Heart J*. 1998; 9: 634-638.
- Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995; 91: 1588-95.
- Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs: electrophysiological remodeling. *Circulation*. 1996; 94: 2953-60.
- Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 1999; 42: 298-308.
- Lee SH, Lin FY, Yu WC, Cheng JJ, Kuan P, Hung CR, et al. Regional differences in the recovery course of tachycardia-induced changes of atrial electrophysiological properties. *Circulation*. 1999; 99: 1255-64.
- Calò L, Pandozi C, Lamberti F, Riccardi R, Loricchio ML, Castro A, et al. Electrophysiology of atrial fibrillation: evolving insights. *Ital Heart J*. 2000; 1: 521-531.
- Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation*. 1997; 96: 4027-35.
- Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, Seifert MJ, Beswick P, Zebede J, et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay: relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1996; 94: 384-9.
- Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res*. 1976; 39: 168-77.
- Boutjdir M, Le Heuzey JY, Chauvaud S, Guize J, Cousin MT. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1986; 9 (6 Pt 2): 1095-100.
- Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of AF. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1962; 140: 183-8.
- Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964; 67: 200-20.
- Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of AF. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Orlando: Grune and Stratton; 1985. p. 265-75.
- Todd DM, Fynn SP, Walden AP, Hobbs WJ, Arya S, Garratt CJ. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 109: 1434-9.
- Hobbs WJ, Fynn S, Todd DM, Wolfson P, Galloway M, Garratt CJ. Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2000; 101: 1145-51.
- Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15: 507-12.
- Spurrell P, Kamalvand K, Higson M, Sulke N. Temporal changes in atrial refractoriness following DC cardioversion of persistent atrial fibrillation in man. *Europace*. 2004; 6: 229-35.
- Raitt MH, Kusumoto W, Giraud GD, McAnulty JH. Electrophysiologic predictors of the recurrence of persistent atrial fibrillation within 30 days of cardioversion. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 107-10.
- Yu WC, Chen SA, Lee SH, Tai CT, Feng AN, Kuo BI, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation*. 1998; 97: 2331-7.
- Manios EG, Mavrakis HE, Kanoukakis EM, Kallergis EM, Dermitzaki DN, Kambouraki DC, et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17: 31-9.
- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997; 96: 1180-4.
- Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001; 24: 238-44.
- Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 47-50.
- Barbosa EC, Barbosa PR, Ginefra P, de Souza Bomfim A, Boghossian SH, da Rocha PJ, et al. The frequency analysis of signal-averaged ECG of P wave as predictor of efficacy of class III antiarrhythmic drugs to maintain sinus rhythm in recurrent idiopathic atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001; 6: 43-9.
- Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, Warren M, Vaidyanathan R, Auerbach D, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 2006; 113: 626-33.
- Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K. Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 403-8.
- Aihara N, Ohe T, Shimomura K. Time-domain and frequency-domain analyses of the signal-averaged ECG in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia and nonischemic heart diseases. *J Electrocardiol*. 1994; 27 (Suppl): 194-201.
- Sasaki Y, Furihata A, Suyama K. Endocardial fragmented electrogram and prediction of ventricular tachycardia by body surface signal-averaged electrocardiographic mapping. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995; 18: 1479-86.
- Tieleman RG, van Gelder IC, Crijns HJ, de Kam PJ, Van den Berg MP, Haaksma 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.

38. Van Wagoner DR. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26 (Pt 3): 1572-5.
39. Sato T, Mitamura H, Kurita Y, Takeshita A, Shinagawa K, Miyoshi S, et al. Recovery of electrophysiological parameters after conversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2001; 79: 183-9.
40. Moreira JO, Moffa PJ, Uchida AH, Tobias NM, Grupi CJ, Luna Filho B, et al. The signal-averaged electrocardiogram of atrial activation in patients with or without paroxysmal atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87: 564-9.
41. Guo XH, Gallagher MM, Poloniecki J, Yi G, Camm AJ. Prognostic significance of serial P wave signal-averaged electrocardiograms following external electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 299-304.
42. Chalfoun N, Harnick D, Pe E, Undavia M, Mehta D, Gomes JA. Reverse electrical remodeling of the atria post cardioversion in patients who remain in sinus rhythm assessed by signal averaging of the P-wave. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30: 502-9.
43. Healey JS, Theoret-Patrick P, Green MS, Lemery R, Birnie D, Tang AS. Reverse atrial electrical remodelling following atrial defibrillation as determined by signal-averaged ECG. *Can J Cardiol.* 2004; 20: 311-5.