

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Fisiopatologia da Fibrilhação Auricular

Ana Cláudia Mendes Duarte

M

2018



Título: Fisiopatologia da Fibrilhação Auricular

Estudante:

Nome Completo: Ana Cláudia Mendes Duarte

Endereço de correio eletrónico: anaduarte1112@hotmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Nome Completo: António Almerindo Carvalho Pinheiro Vieira

Grau Académico: Assistente Convidado de Cardiologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Título Profissional: Assistente Graduado de Cardiologia no Centro Hospitalar do Porto

Maio de 2018

Assinatura Estudante

Ana Duarte

Assinatura do Orientador

APinheiro

31 de Maio 2018

Agradecimentos

Queria agradecer ao meu orientador e Professor, Dr. Pinheiro Vieira por toda a sua sabedoria, dedicação, interesse e disponibilidade, fundamentais para a elaboração do meu trabalho.

Também queria agradecer à minha família, particularmente à minha mãe, a quem dedico o meu trabalho, pelo acompanhamento ao longo de todo o meu percurso académico. Aos meus amigos que me acompanharam durante estes 6 anos

Por último, agradeço à Universidade do Porto, nomeadamente, ao Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, a todos os professores, por terem contribuído para a minha formação profissional e pessoal.

Resumo

A fibrilhação auricular é a arritmia sustentada mais comum em adultos, constituindo uma importante causa de morbidade¹. É uma arritmia complexa envolvendo múltiplos mecanismos que ainda não estão completamente esclarecidos.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na geração e manutenção da fibrilhação auricular incluem *triggers* – focos de iniciação localizados, geralmente, nas veias pulmonares, que podem iniciar a arritmia, assim como um substrato anatómico e eletrofisiológico complexo que contribui para a manutenção da arritmia².

Existem várias teorias propostas para a gênese desta arritmia. A teoria dos fenómenos de reentrada defende a presença de um único circuito de reentrada ou múltiplas ondas de reentrada, que se propagam de forma caótica e desorganizada com ativação simultânea da aurícula.

A teoria dos focos automáticos segundo a qual existem focos ectópicos rápidos nas veias pulmonares ou tecido auricular, com resposta descoordenada.

A teoria dos rotores em que a arritmia é desencadeada por uma explosão de focos ectópicos localizados nas veias pulmonares originando ondas que, ao alcançar a curvatura da junção venoauricular, fragmentam-se e originam dois vórtices em rotação com direções opostas. Um deles estabiliza na parede posterior e gera um rotor, que possui atividade fibrilhatória, ativando o tecido local a altas frequências, e produzindo frentes de onda que se podem, por sua vez, fragmentar e propagar em todas as direções⁴.

Alguns dos fatores que parecem desempenhar um papel importante nos mecanismos da fibrilhação auricular são o sistema nervoso autónomo, inflamação, pressão arterial, estiramento da parede auricular e fatores genéticos⁵⁻⁸.

A presente dissertação do tipo revisão bibliográfica tem como principal objetivo a análise e revisão dos conhecimentos atuais sobre os diferentes mecanismos fisiopatológicos da fibrilhação auricular, da influência das propriedades anatómicas e eletrofisiológicas do tecido auricular na arritmogénese e manutenção da fibrilhação auricular, bem como da sua relação com o sistema nervoso autónomo.

Foi elaborada através da pesquisa e análise crítica de artigos científicos, ensaios clínicos, estudos, registos e meta-análises, maioritariamente na língua inglesa, utilizando como palavras-chave: “fibrilhação auricular”, “mecanismos fisiopatológicos da fibrilhação auricular” e “remodelagem auricular” entre Novembro de 2017 e Maio de 2018.

Para uma estratégia terapêutica eficaz é fundamental o conhecimento dos

mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo início e manutenção desta arritmia, contudo, apesar das diversas investigações desenvolvidas nesta área, estes ainda permanecem não completamente compreendidos.

Palavras-chave: Fibrilhação auricular; Fisiopatologia; *Trigger*; Mecanismo de reentrada; Rotores; Remodelagem auricular.

Abstract:

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia in adults, constituting an important cause of morbidity¹. It is a complex arrhythmia involving multiple mechanisms that remain poorly understood.

The pathophysiological mechanisms involved in the initiation and maintenance of atrial fibrillation include triggers - foci generally located in the pulmonary veins, which may initiate the arrhythmia, as well as a complex anatomical and electrophysiological substrate that contributes to the maintenance of the arrhythmia².

There are many theories thought to be behind the genesis of atrial fibrillation. Presence of a reentry circuit or multiple reentry waves, which propagate chaotic and disorganized with simultaneous activation of the atrium (reentry phenomena).

The theory of automatic foci according to which there are rapid ectopic foci in the pulmonary veins or atrial tissue, with uncoordinated response³.

The theory of rotors in which the arrhythmia is triggered by a burst of ectopic foci located in the pulmonary veins giving rise to waves that fragment on arrival at the curvature of the venoatrial junction. The process originates two vortices in rotation with opposite directions. One of these vortices stabilizes in the posterior wall and generates a rotor, which has fibrillatory activity, activating the local tissue at high frequencies, and producing wave fronts that can, in turn, fragment and propagate in all directions⁴.

Some of the factors that may play an important role in atrial fibrillation mechanisms are autonomic tone, inflammation, blood pressure, stretching of the atrial wall and genetic factors⁵⁻⁸.

The main objective of this dissertation is to analyze and review current knowledge about the different pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation, the influence of the anatomic and electrophysiological properties of the atrial tissue in arrhythmogenesis and maintenance of atrial fibrillation, as well as its relation with the autonomic nervous system.

The review was elaborated through the research and critical analysis of scientific articles, clinical trials, studies, registries and meta-analyzes, mainly in the english language, using as keywords "atrial fibrillation", "pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation" and "atrial remodeling and atrial fibrillation" between November 2017 and May 2018.

For an effective therapeutic strategy, it is essential to know the pathophysiological mechanisms responsible for the onset and maintenance of this arrhythmia, however, despite the various investigations developed in this area, these still remain not fully understood.

Keywords: Atrial fibrillation; Physiopathology; Trigger; Reentry mechanism; Rotors; Atrial remodeling

Lista de Abreviaturas:

DAD: Pós-despolarização Tardia

DPA: Duração do Potencial de Ação

EAD: Pós-despolarizações Precoces

FA: Fibrilhação Auricular

FIRM: Focal Impulse and Rotor Modulation

ICaL: Canal de Cálcio do tipo L

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IK1: Correntes de Potássio Retificadoras

IKACH: Canais de Potássio Sensíveis à Acetilcolina

IKR: Correntes de Potássio de Ativação Rápida

IKS: Correntes de Potássio de Ativação Lenta

IKur: Correntes de Potássio Ultrarrápidas

INa: Correntes de Sódio

Ito: Correntes Transitórias de Potássio

PRE: Período Refratário Efetivo

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

VCS: Veia Cava Superior

VPs: Veias Pulmonares

Índice

1.Agradecimentos	i
2.Resumo.....	ii
3.Abstract.....	iv
4.Lista de Abreviaturas.....	vi
5.Índice	vii
6.Lista de Tabelas	viii
7.Lista de Figuras.....	ix

1.Introdução	1
2.Objetivos	5
3.Métodos	6
4.Mecanismos eletrofisiológicos: Triggers e Substratos	7
4.1Triggers.....	7
4.2Manutenção da arritmia.....	9
4.2.1Remodeling auricular	10
4.2.1.1Remodeling auricular estrutural	11
4.2.1.2Remodeling auricular elétrico	13
5.Papel do Sistema Nervoso Autónomo	15
6.Conclusão	18
7.Anexos	20
8.Referências Bibliográficas	24

Lista de Tabelas:

Tabela I: Tipos clínicos de Fibrilhação Auricular20

Lista de Figuras:

Figura 1: Estrutura básica da fibrilhação auricular	21
Figura 2: Fisiopatologia da fibrilhação auricular	22
Figura 3: Sistema nervoso autónomo e fibrilhação auricular	23

Introdução

A fibrilhação auricular (FA) foi, pela primeira vez, descrita por William Harvey em 1628 como “movimento auricular não ondulatório, precedendo a morte...”^{9, 10}. Mais tarde, esta arritmia foi reconhecida como um pulso irregular, refletindo uma condução cardíaca anormal¹¹. Em 1921, Lewis explicou a “natureza” da FA. Desde então, tornou-se numa das arritmias mais estudadas^{9, 10}.

A FA é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada por uma ativação auricular rápida, desorganizada e irregular, com conseqüente perda da contração da aurícula. Associa-se a uma resposta ventricular irregular determinada pelo nó auriculoventricular, sendo tendencialmente rápida^{3, 12}.

É a arritmia cardíaca sustentada mais comum e aumenta significativamente com a idade¹. Em 2010, de acordo com o estudo FAMA, a prevalência de FA na população portuguesa com idade superior a 40 anos era de 2,5% e estima-se que duplique nos próximos 50 anos, com o envelhecimento da população¹³. Os homens têm um risco superior de desenvolver FA, independentemente da idade, comparativamente às mulheres e também é mais prevalente na raça caucasiana relativamente à raça negra^{1, 3, 14}.

A FA é uma causa de morbidade e mortalidade significativas, particularmente pelos fenómenos tromboembólicos a que está associada^{1, 11, 14}. Esta arritmia está relacionada com a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e redução da qualidade de vida secundária a sintomas como palpitações, dispneia, dor torácica e fadiga. Alterações hemodinâmicas, incluindo redução do débito cardíaco, insuficiência das válvulas auriculoventriculares, redução da contribuição auricular para o enchimento ventricular, e aumento da pressão auricular esquerda contribuem, adicionalmente, para a morbidade da FA. Muitos destes efeitos hemodinâmicos adversos, secundários a fatores como perda da sincronia auriculoventricular, ritmo ventricular irregular são independentes da frequência cardíaca³. A FA também mostrou ser um fator independente para demência e disfunção cognitiva e para a mortalidade global¹⁴.

Nos países desenvolvidos, a hipertensão arterial e a doença arterial coronária são as condições mais frequentemente associadas à FA. Adicionalmente, a doença cerebrovascular, ICC, doença valvular cardíaca, miocardiopatias, diabetes mellitus, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crónica, apneia do sono ou outras causas potencialmente reversíveis como o hipertireoidismo e a ingestão excessiva de álcool também têm uma relação bem estabelecida com esta arritmia. Existem evidências que relacionam a cafeína e bebidas energéticas com o desenvolvimento de FA, contudo, são necessários mais estudos para as

esclarecer¹⁵. Por fim, sabe-se que a FA é mais comum em indivíduos com um familiar de primeiro grau que desenvolveu esta arritmia em idade jovem ¹⁶.

Segundo a *European Society of Cardiology*, a FA pode ser classificada quanto ao seu padrão em: FA “de novo”, uma arritmia que não tinha sido diagnosticada anteriormente, independentemente da sua duração ou presença e gravidade de sintomas associados; FA paroxística, quando é autolimitada, na maioria dos casos num período de 48 horas podendo manter-se até 7 dias (os episódios de FA que são cardiovertidos até 7 dias após o seu início devem ser considerados paroxísticos); FA persistente, quando tem duração superior a 7 dias, incluindo episódios terminados por cardioversão, elétrica ou farmacológica, após 7 ou mais dias; FA persistente de longa duração, que corresponde a uma FA contínua com duração maior ou igual a 1 ano, desde que seja decidida uma estratégia de controlo de ritmo. Por fim, esta arritmia é classificada como permanente quando é aceite pelo doente e pelo médico, e as intervenções de controlo de ritmo não são, por definição adotadas. Se for escolhida uma estratégia de controlo de ritmo, a arritmia deve ser reclassificada como FA persistente de longa duração³.

O mecanismo fisiopatológico da arritmia pode variar independentemente do padrão, portanto, o mesmo padrão não significa que o mecanismo subjacente seja o mesmo, variando substancialmente entre doentes³. A FA paroxística frequentemente precede a FA persistent. Isto sugere que, para além de outros fatores predisponentes, a FA pode desempenhar um papel importante na sua própria história natural¹⁷.

Para além do padrão, esta arritmia pode ser classificada segundo o seu tipo clínico: FA secundária a doença cardíaca estrutural, focal, pós-operatória, em doentes com estenose mitral ou próteses valvulares, em atletas, entre outros (Tabela I). Os diferentes tipos clínicos podem estar sobrepostos no mesmo doente e os seus mecanismos fisiopatológicos podem ser explicados por várias teorias³.

Os mecanismos exatos através dos quais a idade e as condições referidas anteriormente aumentam a propensão para o desenvolvimento de FA são complexos e ainda mal compreendidos. Contudo, estas podem, por um lado, envolver os *triggers* (focos de disparo rápido comumente localizados nas veias pulmonares (VPs) que, por sua vez, podem iniciar a FA) ou, por outro lado, o substrato (estrutura mecânica e anatómica da aurícula na qual a FA pode ocorrer) que contribui para a manutenção da arritmia, estando amplamente relacionado com o tamanho da aurícula e extensão da fibrose. Alguns dos fatores que podem desempenhar um papel importante nos mecanismos da FA incluem o sistema nervoso autónomo (SNA), inflamação, genética, pressão auricular e stress da parede auricular¹⁸

Assim, os mecanismos fisiopatológicos desta arritmia envolvem uma interação dinâmica entre *triggers* e anormalidades do substrato. É provável que os episódios de FA de curta duração sejam devidos a *triggers* específicos mediados por disfunção autonômica, descargas focais, circuitos de reentrada específicos nas VPs e efeitos do estiramento, enquanto que a inflamação, dilatação, fibrose, alterações na repolarização e distúrbios de condução permitam a perpetuação dos episódios de FA. Alterações fisiopatológicas na estrutura e função da aurícula vão ocorrendo à medida que a FA vai evoluindo de episódios paroxísticos para estadios crônicos¹⁹.

As propriedades eletrofisiológicas do tecido auricular normal e com FA têm sido exaustivamente estudadas. Os cardiomiócitos são caracterizados por propriedades fundamentais: automatismo, excitabilidade e condutibilidade. O miocárdio auricular é composto por tecidos de “resposta rápida”. Em condições normais, tem características particulares tais como um potencial de ação de curta duração, período refratário curto (permitindo que a reativação celular ocorra rapidamente, ao contrário das fibras de *Purkinje* e musculo ventricular) que encurta com o aumento da frequência cardíaca e condução elétrica muito rápida²⁰.

Após a despolarização da membrana celular, o impulso propaga-se através do miocárdio, e as *gap junctions* e conexinas desempenham um papel fulcral para que este processo seja eficaz e rápido²⁰.

A fase 0 do potencial de ação (início da despolarização celular) depende das correntes de sódio (INa). Esta fase do potencial de ação é determinante na velocidade de condução do impulso elétrico. A despolarização celular desencadeia uma inativação crescente dos canais de sódio e a abertura dos canais de cálcio. A fase 2 *plateau* depende da corrente de ativação rápida (IKR), corrente retardada de efluxo de ativação lenta (IKS) e do canal de cálcio tipo L (ICaL). Diversas correntes interferem nas fases de repolarização precoce (fase 1): correntes de potássio ultrarrápidas (IKur), correntes de potássio transitórias (Ito), bem como nas fases de repolarização tardia (fase 3): correntes de potássio retificadoras (IK1), IKS e IKR. Estas correntes culminam com o restabelecimento do potencial de repouso membranar, para possibilitar um novo ciclo de excitabilidade celular. O potencial de repouso celular depende das IK1²¹.

O conhecimento básico dessas propriedades é fundamental para compreender os mecanismos fisiopatológicos que estão envolvidos no início e perpetuação da FA. Essas propriedades eletrofisiológicas conferem padrões de condução muito complexos e uma frequência auricular extremamente rápida, como observado na FA.

A melhor compreensão da etiologia e fisiopatologia da FA é fundamental no aparecimento de tratamentos cada vez mais seguros e eficazes.

Objetivos

A presente dissertação do tipo revisão bibliográfica, realizada no âmbito da unidade curricular “Dissertação/Projeto/Relatório de Estágio”, tem como principal objetivo a revisão dos conhecimentos atuais sobre os diferentes mecanismos fisiopatológicos da fibrilhação auricular.

O tema proposto nesta dissertação tem ainda como objetivos rever os fatores de risco associados a esta arritmia e compreender a influência das propriedades anatómicas e eletrofisiológicas do tecido auricular no aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento e perpetuação desta arritmia. Adicionalmente, visa estabelecer a sua relação com o sistema nervoso autónomo. Por fim, um último objetivo é relacionar os mecanismos fisiopatológicos conhecidos com as opções terapêuticas existentes na prática clínica, enfatizando a importância de continuar a sua investigação.

Métodos

Para a realização desta dissertação, foi feita a pesquisa, análise crítica e comparativa de artigos científicos, meta-análises, ensaios clínicos e estudos atuais e relevantes sobre os mecanismos da fibrilhação auricular, publicados em revistas indexadas. Foram selecionados aqueles que satisfaziam as seguintes condições: serem maioritariamente posteriores a 2002 (nos últimos 15 anos), em língua inglesa ou portuguesa e que incluíssem no título ou resumo as palavras-chave pretendidas: “Fibrilhação auricular”, “Fisiopatologia”, “*Trigger*”, “Mecanismo de reentrada”, “Rotores”, “Remodelamento auricular”.

A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida utilizando a base de dados *Medical Subject Headings* para MEDLINE®, foi efetuada entre Novembro de 2017 e Março de 2018, utilizando motores de busca como *PubMed*, *UptoDate*, *Science Direct* e *Cochrane*. As guidelines e recomendações foram obtidas através das plataformas eletrónicas das sociedades de cardiologia europeia e americana.

Mecanismos da Fibrilhação Auricular:

1. Mecanismos eletrofisiológicos: *Triggers* e Substratos

Os mecanismos fisiopatológicos da FA são complexos e multifatoriais e envolvem uma interação dinâmica entre *triggers* e um substrato anormal do tecido auricular capaz de manter a arritmia^{22, 23}. Essa interação pode ser esquematizada pelo triângulo de *Coumel* com vértices formados pelo fator desencadeante, substrato arritmogénico auricular e múltiplos fatores moduladores²⁴.

O *remodeling* estrutural e/ou eletrofisiológico contribuem sinergicamente para alterações do tecido auricular, interferindo com a formação e propagação dos impulsos elétricos através da aurícula. A FA representa um fenótipo final da interação de vários mecanismos fisiopatológicos parcialmente compreendidos (Figura 1)^{3, 25}.

Apesar da FA constituir uma das arritmias mais estudadas, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na iniciação e manutenção desta arritmia ainda estão por esclarecer e têm sido alvo de debate nos últimos anos³.

1.1 *Triggers*:

Um foco de disparo rápido na aurícula pode constituir um *trigger* para a FA²⁶. Atualmente, sabe-se que o local mais comum da localização desses focos são as VPs (que apresentam extensões de tecido auricular). Tais focos de descargas de alta frequência podem iniciar uma FA paroxística²⁷.

Inicialmente, a aurícula não apresenta alterações estruturais e elétricas e o ritmo sinusal pode ser restaurado espontaneamente. À medida que vão ocorrendo processos de remodelação, esta arritmia pode deixar de ser cardiovertida espontaneamente denominando-se FA persistente. Se a extensão destes processos de remodelação continuar a aumentar, a dificuldade de reverter a arritmia aumenta e pode tornar-se permanente²⁷.

As propriedades anatómicas e eletrofisiológicas únicas das VPs fazem com que estas tenham um papel central na fisiopatologia da FA, através de mecanismos de automaticidade ou atividade deflagrada. Foi realizado um estudo das características eletrofisiológicas dos cardiomiócitos das VPs de cães sem FA. Este estudo demonstrou maior densidade de correntes elétricas IKS e IKR, menor densidade de Ito e ICaL relativamente aos cardiomiócitos do restante tecido auricular. Por outro lado, as correntes INa, o permutador de iões sódio/cálcio INCX e as correntes elétricas ICaT eram semelhantes aos cardiomiócitos auriculares^{28, 29}. Os cardiomiócitos das VPs têm um potencial de membrana em repouso

menos negativo, uma velocidade de ascensão do potencial de ação mais lenta e menor duração do potencial de ação (DPA)²⁸. A menor velocidade de ascensão do potencial de ação juntamente com a menor DPA podem contribuir para uma maior propensão para a ocorrência de fenômenos de reentrada nos cardiomiócitos das VPs^{28, 29}.

Os cardiomiócitos localizados nas VPs também têm demonstrado atividade *pacemaker-like*, resultando em despolarizações espontâneas de alta frequências e/ou circuitos de microreentrada. Este tecido miocárdico, com características eletrofisiológicas distintas, interfere com o período refratário e velocidade de condução através da aurícula resultando numa atividade elétrica irregular^{3, 30-32}. Foram identificadas células intersticiais e melanócitos nas VPs, podendo representar uma fonte de atividade elétrica anormal^{33, 34}.

Para além das particularidades eletrofisiológicas, as fibras musculares localizadas nas VPs também apresentam características distintivas na sua anatomia e geometria. Em estudos realizados em modelos com cães, após a estimulação auricular rápida durante três a cinco meses, as VPs evidenciaram um aumento do volume da matriz extracelular de forma heterogênea³⁵. Parece existir uma relação entre a estrutura das VPs e a presença de FA, havendo uma significativa variabilidade anatômica entre indivíduos^{36, 37}. Os doentes com a arritmia evidenciaram fibras musculares com espessura superior, mais fibrose e irregularidades relativamente aos doentes com ritmo sinusal³⁶. Estas propriedades anatômicas podem contribuir para a ocorrência de fenômenos de reentrada^{36, 37}.

O estiramento pode aumentar a propensão para a atividade deflagrada nas VPs como resultado da ativação de canais iônicos sensíveis ao estiramento. Pensa-se que o mecanismo de estiramento auricular possa ajudar a explicar a associação entre FA e insuficiência mitral, assim como com a ICC¹⁸.

Um importante fator na patogénese da FA, como referido adiante, é o aumento da atividade parassimpática. Apesar do tónus adrenérgico simpático regular a manutenção da FA, evidências recentes sugerem que a iniciação da FA é atribuída à estimulação colinérgica³⁸. A atividade parassimpática é mediada por fibras autonómicas que enervam a aurícula e são estimuladas pelo aumento do tónus vagal. Estas fibras autonómicas podem ser afetadas por várias patologias, tais como insuficiência cardíaca congestiva e doença valvular mitral, as quais aumentam as pressões na aurícula esquerda levando ao estiramento auricular^{3, 22, 38, 39}.

Com menor frequência, a FA pode ser deflagrada por focos com outras localizações, incluindo tecido miocárdico próximo das VPs, parede auricular direita ou esquerda, apêndices, septo interauricular, ligamento de *Marshall*, veia cava superior (VCS) e seio coronário ou por outras arritmias supraventriculares, nomeadamente, taquicardia por reentrada nodal

auriculoventricular, taquicardia reentrante auriculoventricular ortodrômica e flutter auricular^{25, 40, 41}.

A taquicardia auricular, flutter auricular e outras taquiarritmias supraventriculares podem iniciar FA em doentes com predisposição para tal. A interação destas arritmias com a FA ainda não é bem compreendida mas o flutter auricular e FA comumente coexistem. Em algumas situações, a eliminação do flutter auricular diminui e/ou elimina os episódios de FA. A ablação do circuito de reentrada na aurícula direita, responsável pelo flutter típico frequentemente não interfere com a predisposição para a FA que comumente envolve o tecido auricular esquerdo na grande maioria dos doentes. Vários estudos têm demonstrado que doentes submetidos a ablação por cateter de flutter auricular típico têm elevada probabilidade de vir a desenvolver FA nos 5 anos seguintes¹⁶.

O metabolismo anormal do cálcio intracelular também pode desempenhar um papel importante na ocorrência de FA, devido à saída de cálcio do retículo sarcoplasmático durante a diástole, o que pode atuar como *trigger* para pós-despolarizações tardias⁴², como referido adiante⁴³⁻⁴⁶.

1.2 Manutenção da arritmia:

Após a arritmia ser iniciada pode ser mantida por uma ou mais anormalidades no tecido auricular. Com efeito, essas anomalias na aurícula explicam a recorrência da arritmia em alguns doentes submetidos à ablação por cateter com isolamento das veias pulmonares. Nesses casos, a ablação permite a eliminação dos *triggers*, contudo, os fenômenos que sustentam a fibrilhação permanecem (Figura 2)¹⁶.

O *remodeling* auricular contribui para a manutenção da FA. Existem várias hipóteses propostas para esclarecer a perpetuação da FA: múltiplos circuitos de reentrada independentes associados a condução e refratariedade heterogêneas; um ou mais focos de descargas de alta frequência e um ou mais rotores ou circuitos de reentrada em espiral^{39, 47-51}.

O papel dos rotores elétricos e dos impulsos focais localizados (FIRM - Focal Impulse and Rotor Modulation) na iniciação e manutenção da FA foi, pela primeira vez, demonstrado pelo estudo CONFIRM. Este estudo coorte prospectivo incluiu 92 doentes com FA paroxística ou persistente (72%) candidatos a ablação por cateter. Os doentes foram divididos em 2 grupos (distribuição não randomizada). Através de sistemas computadorizados de mapeamento foram identificados os FIRM. Num dos grupos, os doentes foram submetidos a ablação das regiões identificadas no mapeamento seguida de ablação por cateter convencional e no outro

grupo os doentes apenas foram submetidos a ablação convencional (isolamento elétrico das VPs). Estas fontes arritmogénicas foram localizadas em 97% dos doentes (70% Rotores e 30% impulsos focais). Após 273 dias, a ablação das fontes identificadas no mapeamento seguida de ablação convencional eliminou ou retardou a recorrência da FA em 82,4 % dos doentes (vs 44,9% dos doentes submetidos apenas a ablação convencional)⁵¹.

Conclusões semelhantes foram descritas noutros estudos, indicando que *driver domains*, localizados em áreas específicas da aurícula favorecem a formação de circuitos de reentrada que perpetuam a arritmia em doentes com FA persistente⁵².

Contudo, os rotores não são a única explicação para a perpetuação da arritmia. Noutro estudo, foi feito o mapeamento epicárdico biauricular de doentes com FA persistente e persistente de longa duração que iam ser submetidos a cirurgia cardíaca e verificou-se a presença de focos localizados sem fenómenos de reentrada, em ambas as aurículas de 11 ou 12 doentes com 2-4 focos por doente mas, mais comumente, na parede livre da aurícula esquerda que, provavelmente, atuam como mecanismos desencadeantes e perpetuadores da arritmia. Assim, neste caso, os fenómenos de reentrada mostraram não ser o único mecanismo responsável. Deste modo, provavelmente o substrato para a manutenção da FA é uma combinação de circuitos de reentrada com *triggers* focais⁵³.

1.2.1 **Remodeling** auricular:

O *remodeling* auricular pode ser desencadeado por doença cardiovascular concomitante ou pela própria arritmia e envolve alterações estruturais, como a fibrose, e elétricas como modificações no período refratário dos miócitos auriculares⁵⁴. Em algumas situações, as alterações estruturais e elétricas podem ocorrer simultaneamente⁴¹.

Estes processos podem criar ou facilitar a ocorrência de circuitos de reentrada ou originar *triggers* que podem culminar com o aparecimento desta arritmia^{41,55}. Para além disso, a própria presença da FA desencadeia várias transformações nas aurículas para permitir a sua adaptação à atividade fibrilatória, nomeadamente, nas suas correntes iónicas e propriedades eletrofisiológicas – remodelamento auricular - o que explica o conceito bem conhecido “*FA begets FA*”, facilitando não só a recorrência como a perpetuação da arritmia^{27,56}. Assim, quanto mais tempo o doente permanecer com esta arritmia, menor a probabilidade desta reverter espontaneamente e mais difícil é a cardioversão e manutenção do ritmo sinusal¹⁷.

1.2.1.1. *Remodeling* auricular estrutural:

Qualquer modificação na estrutura das aurículas pode traduzir-se num aumento da suscetibilidade para FA. As anomalias estruturais promovem, agravam e perpetuam o substrato arritmogénico. A fibrose é considerada o *hallmark* do *remodeling* estrutural arritmogénico^{57, 58}. É um processo multifatorial que envolve complexas interações entre mediadores celulares e neuro-hormonais⁵⁹. Desempenha um papel na redução da velocidade de condução, ao interferir com o acoplamento entre os miócitos, representando um substrato irreversível para a FA. Modificações estruturais adicionais observadas na FA incluem processos inflamatórios, depósitos de amiloide, apoptose, necrose, hipertrofia, redistribuição das *gap junctions*, mudanças microvasculares e remodelação endocárdica⁵⁴.

A cardiopatia associada à hipertensão arterial, doença arterial coronária, valvulopatias, miocardiopatias e ICC podem levar ao aumento da pressão e dilatação da parede auricular esquerda, com alterações concomitantes como inflamação, fibrose e hipertrofia³.

No entanto, doentes sem cardiopatia estrutural conhecida, com FA paroxística, apresentam infiltrados inflamatórios consistentes com miocardite e fibrose nas suas biópsias do tecido auricular. A própria arritmia, constitui um estímulo rápido e prolongado que eleva a suscetibilidade para FA, conduzindo à perda de miócitos auriculares por alterações nas *gap junctions*, depósitos de glicogénio e alterações mitocondriais, com apoptose e necrose celular. Este *remodeling* estrutural proporciona uma condução de impulsos elétricos e/ ou refratariedade heterogénea, constituído, assim, um substrato para que esta arritmia se possa perpetuar³.

A fibrose é considerada especialmente importante na criação de substrato para FA, no contexto de dilatação auricular crónica causada pela ICC. As biópsias de aurículas de doentes com FA mostram mais fibrose intersticial quando comparadas com aurículas em ritmo sinusal⁶⁰. Adicionalmente, um estudo com modelos animais com ICC demonstrou um aumento progressivo da indução de FA com o aumento da fibrose⁵⁷. Acredita-se que um aumento da heterogeneidade da condução observada nestes modelos desempenha um papel importante na formação de circuitos de reentrada nas aurículas dilatadas^{61, 62}.

A duração da arritmia correlaciona-se com o grau de fibrose. Quanto maior a duração da FA, mais acentuada é a fibrose. O volume e a composição da matriz extracelular correlacionam-se com a persistência da FA. Estas conexões enfatizam a associação conhecida entre fibrose e FA⁶³.

Ainda é discutível se a fibrose é causa ou consequência da FA, vários estudos propõem a fibrose como causa da FA e que a fibrose induzida pela arritmia pode fazer parte

do ciclo vicioso. Efetivamente, a prevenção ou reversão da fibrose previne a FA. Num modelo de rato transgênico com fibrose no tecido auricular demonstrou-se a presença de substrato de FA na ausência de qualquer anormalidade eletrofisiológica. Já foi demonstrado que a estimulação auricular rápida dos miócitos cardíacos constitui um estímulo para os fibroblastos e conseqüente fibrogênese⁶³. O *pacings* ventricular em cães induz ICC por taquimiocardiopatia e promove fibrose intersticial auricular comparável com os achados patológicos encontrados em doentes com FA⁵⁷.

Os doentes com FA exibem aumento do conteúdo de tecido fibroso auricular, juntamente com o aumento da expressão de colágeno I e III, bem como *up-regulation* da proteína *Matrix Metalloproteinase-2* (MMP-2) e *down-regulation* do inibidor específico da metaloproteinase 1 (TIMP-1)⁶⁴. A expressão da forma ativa da *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) e de proteína quimiotática de monócitos 1, um mediador inflamatório, é aumentada em doentes com FA⁶⁵. O tecido fibrótico constitui uma acumulação de depósitos de fibrilhas de colagénio que, na maioria das vezes, é um processo reativo, com substituição dos miócitos lesados e expansão do componente intersticial⁶⁶. A parede livre da aurícula esquerda à volta da área da veia pulmonar apresenta fortes alterações fibróticas intersticiais⁶⁷⁻⁶⁹.

Embora os mecanismos moleculares subjacentes que conduzam ao desenvolvimento da fibrose auricular sejam complexos, o trabalho recente sugere que a via do TGF- β (Fator de Transformação de Crescimento β) pode ser um contribuinte importante para o desenvolvimento da fibrose (especialmente no contexto de estiramento/ dilatação auricular resultante da ICC)⁷⁰⁻⁷².

O sistema renina-angiotensina-aldosterona e o TGF- β 1 parecem desempenhar um papel importante na fibrose auricular dos doentes com FA e ICC^{3, 72, 73}. A angiotensina II e o TGF- β 1 estão regulados positivamente em resposta ao estiramento e à ICC (independentemente do estiramento)^{74, 75}. Verificou-se que a inibição da sinalização do TGF- β 1 previne a fibrose em modelos animais e *in vitro*⁷². Adicionalmente, fibrose auricular e FA foram demonstradas em modelos animais com TGF- β 1 sobre-expresso. Além disso, parece que fibrose induzida pelo TGF- β 1 é restrita à aurícula (na ausência de isquemia ou enfarte) nos modelos animais com ICC^{70, 76}. Modelos animais evidenciam diferenças nas regiões em que ocorre a remodelagem estrutural, nomeadamente fibrose, sugerindo que as aurículas são mais sensíveis aos estímulos pró-fibróticos e têm um número superior de fibroblastos comparativamente aos ventrículos^{70, 76}. Foi demonstrado recentemente que em corações humanos com ICC, ocorre expressão do TGF- β 1 elevada no tecido auricular mas não nos ventrículos e, este fenómeno precede o desenvolvimento de FA⁷⁷.

1.2.1.2 *Remodeling* auricular elétrico:

A dinâmica e regulação dos fenômenos eletrofisiológicos implícitos no aumento da suscetibilidade para FA ainda são apenas parcialmente compreendidos. Ainda estão por clarificar as modificações funcionais relacionadas com o início e perpetuação da FA⁷⁶.

A FA paroxística frequentemente precede a FA persistente. Deste modo, tem sido proposta a hipótese de que a ocorrência desta arritmia, e a exposição do tecido auricular a frequências rápidas, pode induzir alterações eletrofisiológicas transitórias nos miócitos auriculares – nomeadamente, encurtamento do período refratário efetivo (PRE) e aumento da dispersão espacial da refractariedade que constituem substrato para uma atividade fibrilatória mais complexa característica da FA persistente⁷⁸.

Vários substratos eletrofisiológicos (isolados ou em combinação) têm sido observados e estudados *in silico*, em modelos animais e humanos com FA. Estes substratos incluem o PRE auricular, perda da adaptação do PRE (e DPA), diminuição da velocidade de condução auricular, condução heterogênea e aumento da dispersão da refractariedade. Estes substratos eletrofisiológicos podem ocorrer através de uma grande variedade de alterações ou *remodeling* da aurícula⁷⁹.

Estudos realizados com culturas de células de murinos revelaram modificações na expressão de genes que codificam canais iônicos no tecido auricular remodelado, nomeadamente, diminuição do SCN5A, CACN1C, KCND3 e GJA1 e aumento do KCNJ2⁸⁰. Adicionalmente, também correlacionaram o *remodeling* anatômico auricular com a dinâmica do rotor e verificou-se que a complexidade da arritmia era superior nas culturas analisadas após 9,7±0,5 dias da iniciação da FA, comparativamente às culturas estudadas mais precocemente 3,1 ± 1,3 dias. As primeiras, apresentavam diminuição da distância percorrida por cada rotor ao longo do tempo e aumento na curvatura das *wavefronts*, o que permitia a formação simultânea de um número superior de rotores. Este fenômeno está geralmente associado a curtos potenciais de ação e períodos refratários, o que é consistente com a redução do I_{CaL} e aumento das I_{K1} observados⁴.

O *remodeling* elétrico desempenha um papel na iniciação da arritmia por *triggers*⁸¹. Tem sido demonstrado que ocorre diminuição dos I_{CaL}, I_{to} e I_{Kur}, bem como aumento da expressão de canais I_{K1}, canais de potássio sensíveis à acetilcolina (I_{KACH}) e canais I_{KS}⁸¹⁻⁸³.

A sobrecarga de cálcio é importante para o *remodeling* do substrato verificando-se que, à medida que a célula é exposta ao aumento das concentrações celulares de cálcio em microdomínios do coração, aumenta a frequência da FA⁸⁴. Esta elevação na concentração de

cálcio é importante para a ativação da calcineurina dependente de cálcio e do sistema cálcio/calmodulina quinase II (CAMKII) envolvidos no *remodeling* elétrico e na iniciação de vias de morte celular⁸⁴⁻⁸⁷.

Para além das alterações verificadas no interior das células, a forma como estas estão interligadas entre si também contribui para a manutenção da FA. As conexinas são proteínas estruturais transmembranares especializadas localizadas nas *gap junctions*, que asseguram a comunicação rápida e eficaz entre os cardiomiócitos. As conexinas 40, 43 e 45 são as mais expressas no tecido auricular⁸⁸. A hipofosforilação da conexina 43 e a sua redistribuição para os limites laterais da célula (correlacionada com a fibrose) foram demonstradas em estudos com modelos animais (cães) com ICC induzida após 3 a 4 semanas de estimulação ventricular rápida⁸⁹. Estes achados interferem com a condução do impulso elétrico através da aurícula, diminuindo a velocidade de condução, e proporcionam um substrato para o início e perpetuação da FA⁸⁹⁻⁹³.

2. Papel do Sistema Nervoso Autônomo

Tem sido proposta a hipótese de que a atividade do SNA, simpático e parassimpático, possa influenciar propriedades eletrofisiológicas das aurículas, nomeadamente, PRE, velocidade de condução e automatismo, constituindo, assim, um modulador da fisiopatologia da FA^{61, 94, 95}. Estudos epidemiológicos recentes sugerem que a FA induzida pelo exercício parece estar relacionada com o tónus simpático e o sistema nervoso parassimpático parece estar relacionado com a FA em jovens sem cardiopatia estrutural⁹⁵.

A FA paroxística em aproximadamente 50% dos casos é idiopática⁹⁶. Pensa-se que, particularmente neste subtipo de arritmia idiopática, o SNA esteja implicado na génese, manutenção e interrupção dos episódios de FA paroxística^{95, 97-99}. De facto, a presença de PRE não uniformes em vários locais da aurícula pode ser importante no aumento da suscetibilidade para desenvolver esta arritmia¹⁰⁰⁻¹⁰².

O SNA pode promover alterações eletrofisiológicas heterogéneas na aurícula e induzir taquiarritmias supraventriculares, incluído taquicardia auricular e FA. O encurtamento dos PRE auriculares e o aumento da sua dispersão espacial promovem um substrato eletrofisiológico para a reentrada de múltiplas ondas de propagação (*wavelets*), proporcionando uma maior vulnerabilidade para a recidiva e manutenção da arritmia^{17, 103}. Deste modo, uma vez que a estimulação parassimpática encurta de modo heterogéneo o PRE auricular e a estimulação simpática aumenta a atividade *trigger*, facilitado a ocorrência de despolarizações rápidas repetitivas e reduzindo a refratariedade auricular, sem efeito significativo nos índices de heterogeneidade, o SNA parece estar influenciado na patogénese desta arritmia^{95, 97, 98, 104}.

A heterogeneidade da refratariedade auricular correlaciona-se melhor com a vulnerabilidade para a FA do que o comprimento da onda (*wavelength*), dependente do PRE e da velocidade de condução¹⁰⁰. Assim, o aumento da dispersão da refratariedade auricular, considerando a distribuição espacial não uniforme dos PRE, pode desempenhar um papel central na fisiopatologia da FA¹⁰⁵.

Estudos baseados na avaliação das variações da frequência cardíaca têm evidenciado que flutuações significativas no equilíbrio entre o simpático e parassimpático precedem o início de FA espontânea¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Desta forma, variações do tónus do SNA podem ser decisivas para a ocorrência de episódios de FA.

A importância do papel do SNA na arritmogénese é reiterada pela variação circadiana da incidência de FA sintomática em humanos¹⁰⁹. Em alguns doentes com corações estruturalmente normais, a FA parece ser desencadeada por condições de tónus

parassimpático elevado (ex: durante o sono, após refeições) sendo designada por FA mediada por tónus vagal¹¹⁰.

Existe evidência de que os episódios de FA paroxística são frequentemente precedidos por flutuações do balanço autonómico^{107, 108, 111}. Estratégias que diminuem a inervação autonómica têm demonstrado reduzir a incidência de arritmias auriculares espontâneas ou induzidas, sugerindo que a neuromodulação pode ser importante no controlo desta arritmia¹¹²⁻¹¹⁶. Estudos demonstraram que o bloqueio autonómico com atropina 0,04 mg/kg e propanolol 0,15 mg/kg aumenta, de forma significativa, o PRE no seio coronário distal (refletindo a refractariedade no tecido auricular esquerdo) e a dispersão da refractariedade¹¹⁷. Assim, estas observações salientam a intervenção do SNA como modulador nas variações da refractariedade auricular¹⁰⁵.

Há uma associação entre a inervação autonómica anormal e FA em modelos animais e humanos, que pode intervir nos mecanismos da FA¹¹⁸⁻¹²². Em modelos com cães demonstrou-se que as arritmias eram proporcionadas por alterações da atividade autonómica e respetiva influência nas VPs e VCS¹²³. Adicionalmente, no mesmo modelo, a estimulação parassimpática e simpática também mostrou ser responsável pelo encurtamento dos PRE auriculares e facilitação dos circuitos de reentrada¹²⁴.

A modulação autonómica tem efeitos significativos nos canais iónicos cardíacos. A ativação induzida por acetilcolina dos IKACH leva ao encurtamento do potencial de ação e hiperpolarização da membrana celular². Além disso, uma série de canais iónicos e respetivas correntes, são influenciados pelo tónus adrenérgico. Os mais importantes são os ICaL, IKS e IK1¹²⁵.

O acoplamento de adrenalina aos recetores β -adrenérgicos induz um influxo de iões através dos ICaL. Contudo, as IKS também aumentam (via ativação da PKA - Proteína quinase A) após estímulo adrenérgico prevenindo, assim, pós-despolarizações precoces (EADs), que ocorrem tipicamente durante a fase de *plateau* da repolarização¹²⁶. As IK1 são importantes na manutenção do potencial de repouso e são tipicamente inibidas pela estimulação dos recetores α -adrenérgicos¹²⁷.

A ativação adrenérgica pode promover atividade focal através de vários mecanismos celulares: aumento da automaticidade, EADs, ou DADs associadas a atividade *trigger*. Os fenómenos de automaticidade são potenciados pela redução das IK1 que, por sua vez, pode resultar da estimulação α -adrenérgica ou aumento das correntes *Funny* produzido pela ativação β -adrenérgica¹²⁸.

Por outro lado, a ativação β -adrenérgica aumenta o *plateau* I_{CaL} (via fosforilação PKA/CaMKII), aumentando a probabilidade de EAD, favorecendo a automaticidade e atividade iniciadora de FA. Se houver combinação das descargas do simpático (que aumenta o cálcio intracelular) e vagais (que ativam os I_{KACH}), o potencial de ação é encurtado e as correntes de cálcio prolongadas. O encurtamento do potencial de ação e as correntes cálcio proporcionam a ocorrência de EADs na fase 3 tardia que, por sua vez, podem induzir atividade deflagrada e despoletar FA^{88, 129}. Uma vez que as VPs caracteristicamente apresentam potenciais de ação curtos, são locais particularmente propensos para desenvolver estas arritmias (Figura 3)^{118, 120, 130}.

Conclusão:

O aumento da esperança média de vida e o tratamento cada vez mais eficaz das doenças cardíacas, tem levado a um aumento do número de doentes com FA. Em 2030, estima-se que haja 14 – 17 milhões de doentes com FA na União Europeia, com 120 000 – 215 000 novos casos diagnosticados por ano³.

Apesar dos grandes avanços no estudo dos mecanismos fisiopatológicos da FA, estes ainda são apenas parcialmente compreendidos e a prevenção e tratamento dos doentes com esta arritmia ainda está longe de ser o ideal. Estão disponíveis tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para controlar o ritmo da arritmia, a frequência, prevenir fenómenos tromboembólicos e diminuir os sintomas.

O tratamento médico convencional com antiarrítmicos tem uma eficácia limitada e apresenta efeitos laterais e complicações associados, nomeadamente, efeito pró-arrítmico¹³¹.

Entre as medidas não farmacológicas, é possível incluir a ablação cirúrgica e a percutânea. A ablação da FA por radiofrequência via cirúrgica ou percutânea, inicialmente realizada para o tratamento da FA paroxística, tem uma eficácia inferior no tratamento da FA persistente e está potencialmente associada a um número considerável de efeitos laterais. É importante continuar a investigação da fisiopatologia da FA para que possa contribuir para o aperfeiçoamento técnico e adequação à patologia.

Alterações funcionais e na estrutura da aurícula podem aumentar a suscetibilidade para o desenvolvimento de FA por vários mecanismos que podem incluir inflamação, fibrose, alterações em canais iónicos, apoptose, modificações nas *gap-junctions* e conexinas, hipertrofia celular, alteração no tónus simpático e parassimpático. O melhor conhecimento dos fatores que iniciam e perpetuam a FA irá permitir um tratamento mais dirigido e eficaz para cada paciente.

Intervenções terapêuticas que previnem a fibrose podem ser importantes para evitar a recorrência da FA. A compreensão dos mecanismos envolvidos na fibrogénese é relevante para delinear estratégias de prevenção do *remodeling* estrutural e, assim, da perpetuação da arritmia. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina parecem diminuir a fibrose e normalizar as alterações que ocorrem na conexina 43^{74, 132-135}.

As propriedades eletrofisiológicas das aurículas de doentes com FA são influenciadas pelo SNA, sendo a modulação autonómica uma potencial estratégia terapêutica da FA. O tratamento pode incluir ablação do plexo ganglionar, deservação simpática renal, terapias biológicas, entre outras¹³⁶.

O *remodeling* anatômico e eletrofisiológico da aurícula ocorre em fases relativamente precoces da doença. Tendo em conta a percentagem significativa de doentes com FA assintomática, a intensificação do rastreio naqueles que apresentam múltiplos fatores de risco cardiovasculares e alterações cardíacas estruturais poderia ser uma medida útil, de forma a evitar que ocorram as alterações estruturais e funcionais nas aurículas e, conseqüentemente, que a arritmia se torne persistente.

Tem vindo a ser desenvolvida intensa investigação no domínio do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos desta arritmia, o que poderá impulsionar uma melhoria da prevenção no sentido de contrariar a alta incidência e diminuir a prevalência de FA.

No tratamento desta arritmia complexa e multifatorial é importante não só a ablação por radiofrequência dos *triggers*, impedir os mecanismos de *remodeling* auricular, mas também prevenir os fatores de risco associados à FA. É importante continuar a investigação para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta arritmia, que irá permitir identificar novos alvos terapêuticos e, assim, um tratamento mais dirigido e eficaz, com melhoria da qualidade de vida dos doentes. É necessário o desenvolvimento de novas terapias específicas destinadas a prevenir ou reverter a FA, bem como controlar o *remodeling* a que está associada.

O objetivo de todas estas investigações é a esperança de uma cura para a FA, ou uma estratégia para prevenir a o desenvolvimento de *triggers* e substratos. Prevê-se que, para quem tem FA, o sucesso das ablações continue a aumentar na FA paroxística e que este também se estenda para as formas persistentes. Também é de suma importância a divulgação das *guidelines*, em constante atualização, para o tratamento da FA, que considerem as novas evidências e estudos que têm sido publicados.

Anexo 1:

Tabela I: Tipos clínicos de fibrilhação auricular. Adaptado das *guidelines* ESC 2016³

FA: fibrilhação auricular; VE: ventrículo esquerdo; HTA: hipertensão arterial; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tipo de FA	Apresentação clínica	Fisiopatologia possível
FA secundária a doença cardíaca estrutural	FA em doentes com disfunção VE sistólica ou diastólica, com HTA de longa duração, com HVE e/ou outra doença cardíaca estrutural.	Aumento da pressão auricular e <i>remodeling</i> auricular estrutural, ativação do SRAA e do sistema nervoso simpático.
FA focal	Doentes com extrassístoles auriculares repetitivas e episódios curtos e frequentes de FA Paroxística. Comumente são doentes jovens, sintomáticos, com ectopia auricular, e/ou taquicardia auricular que degenera em FA.	Na maioria dos casos a FA é iniciada por <i>triggers</i> localizados nas veias pulmonares. Também podem estar envolvidos um ou múltiplos circuitos de reentrada.
FA poligénica	Doentes portadores de genes associados ao início precoce de FA	Em investigação
FA pós-operatória	FA de novo (geralmente auto-limitada) depois de cirurgia <i>major</i> em doentes em ritmo sinusal antes da cirurgia e sem história prévia de FA	Inflamação, stress oxidativo auricular, tónus simpático elevado, alterações hidroeletrolíticas e sobrecarga de volume, que podem interagir com um substrato pré-existente.
FA em doentes com estenose mitral ou com próteses valvulares	FA em doentes com estenose mitral, após cirurgia valvular mitral e em alguns casos de outras doenças valvulares.	A pressão auricular esquerda (estenose) e a sobrecarga de volume (devido à insuficiência valvular) são os principais responsáveis pela dilatação auricular e <i>remodeling</i> estrutural.
FA em atletas	Habitualmente é FA paroxística relacionada com a duração e intensidade do treino	Aumento do tónus vagal e do volume auricular
FA monogénica	FA em doentes com miocardiopatias hereditárias, incluindo canalopatias	Os mecanismos arritmogénicos responsáveis pela morte súbita contribuem, provavelmente, para a ocorrência de FA nestes doentes

Anexo 2:

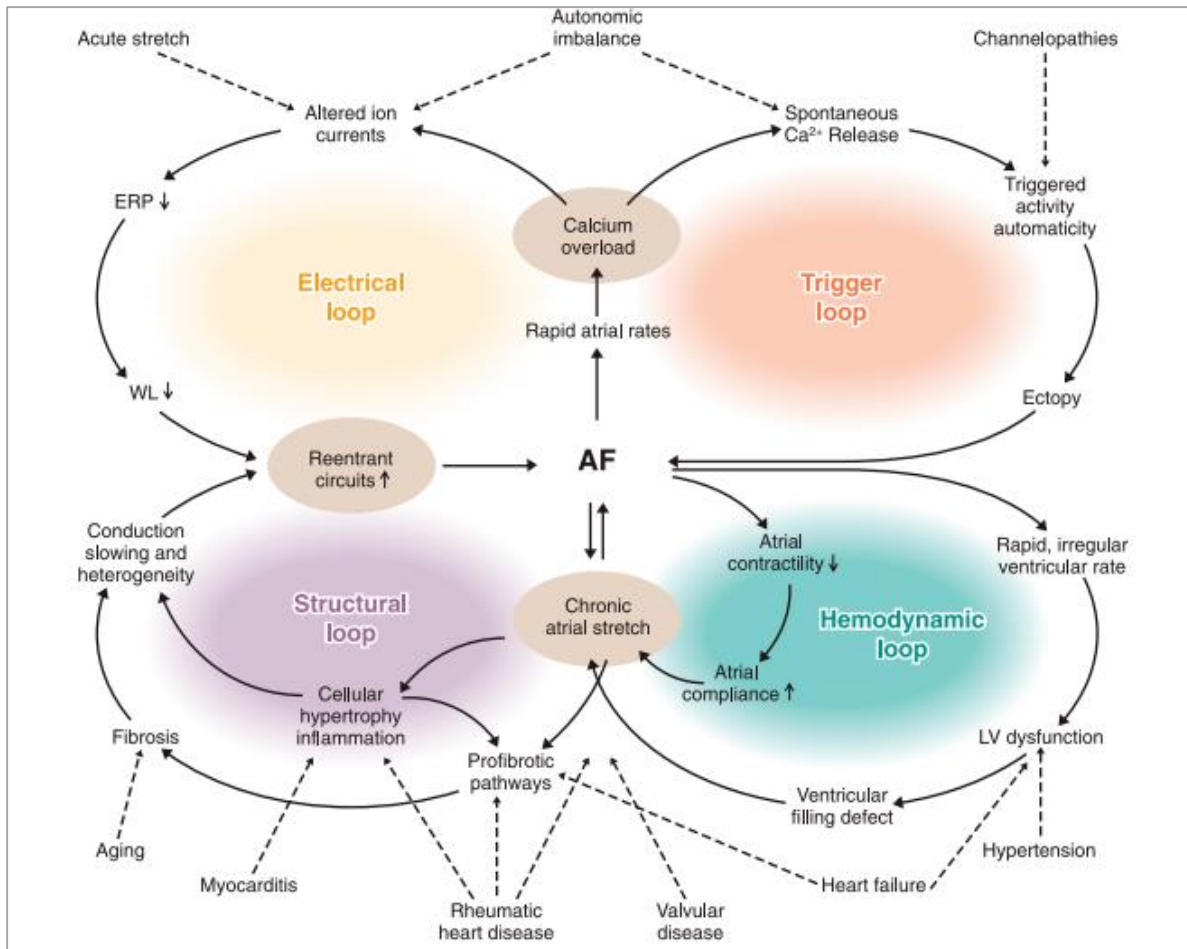


Figura 1: Fisiopatologia da Fibrilhação Auricular. Adaptado Schotten et al²⁵.

Anexo 3:

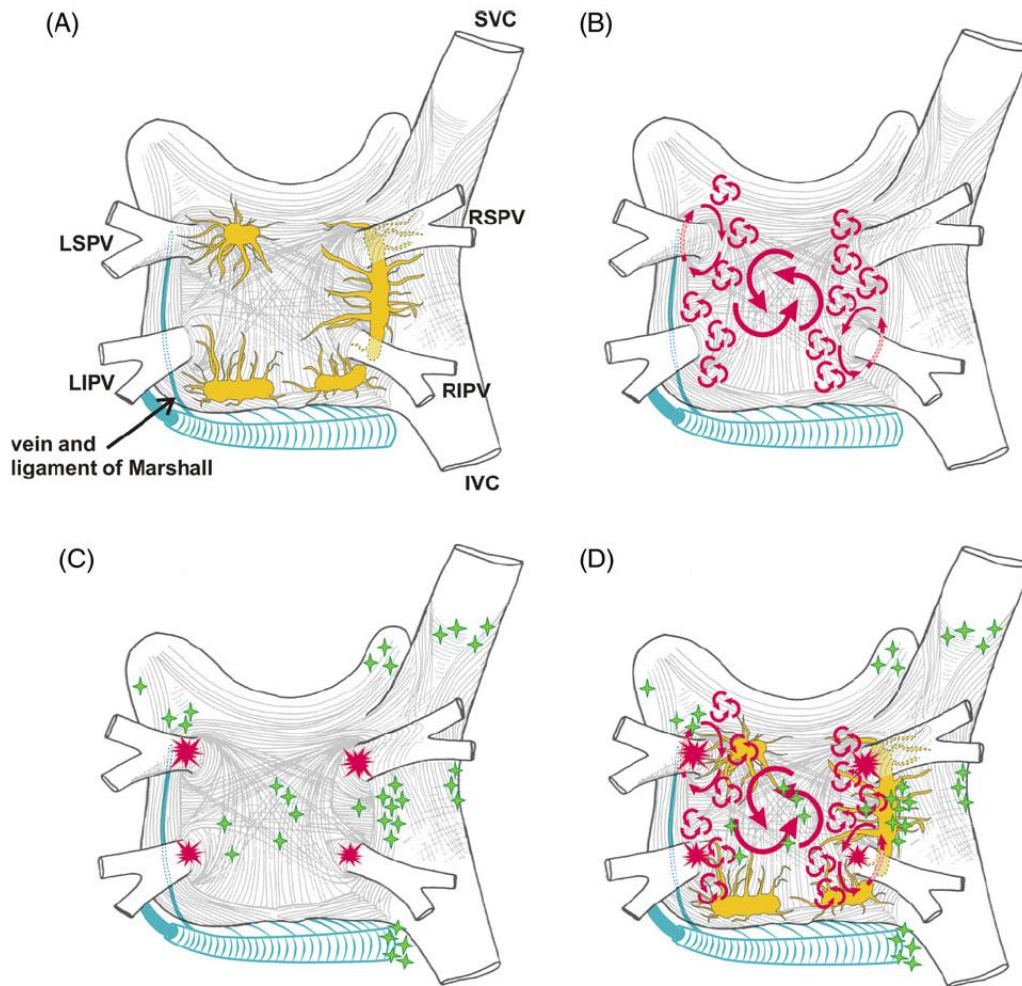


Figura 2: Estrutura básica da fibrilhação auricular. (A) Visão posterior da aurícula esquerda e direita. Encontra-se representada a extensão das fibras musculares auriculares até às veias pulmonares (VPs). Os quatro principais plexos ganglionares encontram-se representados a amarelo. A azul encontra-se o seio coronário, circundado por fibras musculares que têm conexões com as aurículas. O ligamento de *Marshall* também se encontra representado a azul. (B) Ondas de reentrada responsáveis pela iniciação e perpetuação da FA. (C) A vermelho mostra a localização mais comum dos *triggers* das VPs e a verde outros locais comuns de origem dos *triggers* além das VPs. (D) Representação anatómica dos mecanismos arritmogénicos da FA. Adaptado de *Calkins et al*³⁹.

Anexo 4:

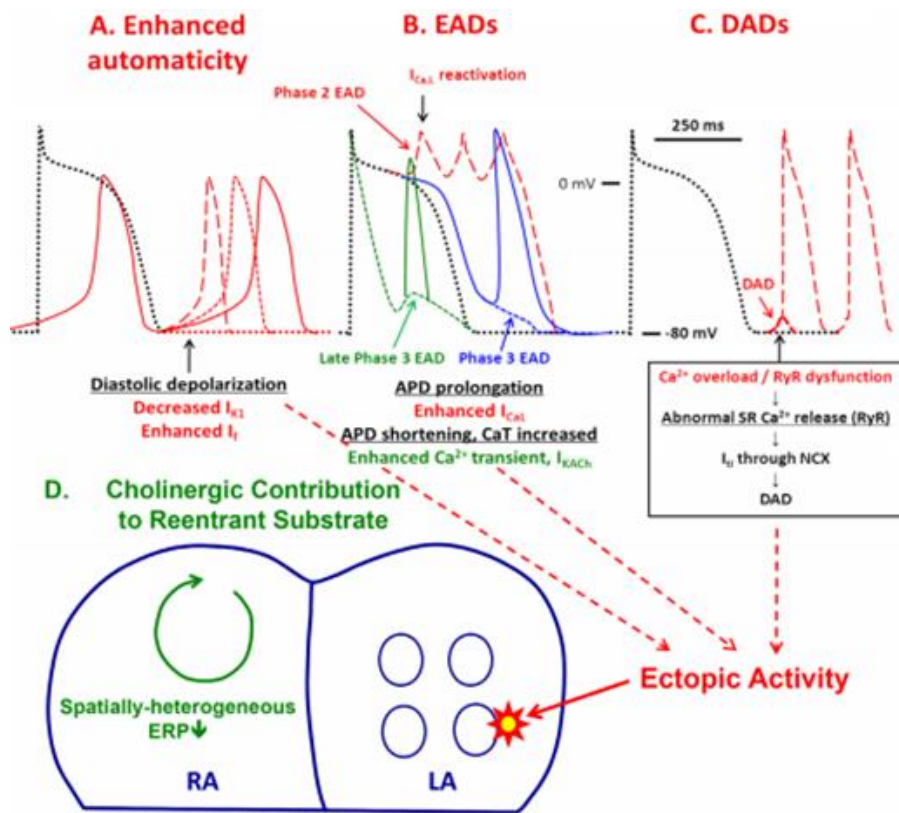


Figura 3: Sistema nervoso autónomo e fibrilhação auricular.

Topo: Modificações no potencial de ação demonstrando os mecanismos celulares através dos quais a ativação adrenérgica pode levar ao disparo de focos ectópicos. A linha tracejada preta corresponde aos potenciais de ação normais, de referência. **A.** Aumento da automaticidade. **B.** EADs. **C.** DADs. As contribuições da ativação adrenérgica estão ilustradas a tracejado vermelho, ao passo que as da ativação colinérgica (em combinação com a ativação adrenérgica) estão representadas por tracejado verde. A estimulação adrenérgica, prejudicando a repolarização pode causar EADs na fase 2 (tracejado vermelho em B). A maioria dos EADs da fase 3 também estão associados ao prolongamento do potencial de ação (APD; tracejado azul em B). A combinação de descargas adrenérgicas e vagais pode provocar EADs na fase 3 tardia (tracejado verde em B) devido ao aumento e prolongamento da entrada de cálcio que supera a repolarização induzida pelos I_{KACH} . **D.** Mecanismos da arritmia a nível tecidual, com atividade ectópica focal a contribuir para a manutenção da FA ou atuando como um substrato vulnerável a fenómenos de reentrada. As descargas do parassimpático mediadas por acetilcolina produzem potenciais de ação e encurtamento dos períodos refratários de forma espacialmente heterogénea que promovem a ocorrência e manutenção de fenómenos de reentrada. CaT (corrente de cálcio). LA (aurícula esquerda) NCX (trocaador de sódio/potássio) RA (aurícula direita) RyR (recetor de rianodina) SR (retículo sarcoplasmático). Adaptado *Chen et al*¹³⁶.

Referências Bibliográficas

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370-5.
2. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(1):62-73.
3. Members: ATF, Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *EP Europace*. 2016;18(11):1609-78.
4. Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circulation research*. 2013;112(5):849-62.
5. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *The American journal of medicine*. 1995;98(5):476-84.
6. Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, MacRae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Human genetics*. 2005;118(2):179-84.
7. Sheng X, Scherlag BJ, Yu L, Li S, Ali R, Zhang Y, et al. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(5):563-71.
8. Gutierrez A, Van Wagoner DR. Oxidant and inflammatory mechanisms and targeted therapy in AF: An update. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2015;66(6):523.
9. Flegel KM. From delirium cordis to atrial fibrillation: historical development of a disease concept. *Annals of internal medicine*. 1995;122(11):867-73.
10. Lüderitz B. History of the disorders of cardiac rhythm: Futura Publishing Company Armonk; 1995.
11. Khasnis A, Thakur RK. Atrial fibrillation: a historical perspective. *Cardiol Clin*. 2009;27(1):1-12, vii.
12. Malladi V, Naeini PS, Razavi M, Collard CD, Anton JM, Tolpin DA. Endovascular ablation of atrial fibrillation. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2014;120(6):1513-9.
13. Bonhorst D, Mendes M, Adragao P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2010;29(3):331-50.
14. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-25.
15. Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril AG, Alpert MA. Commonly consumed beverages in daily life: do they cause atrial fibrillation? *Clinical cardiology*. 2015;38(5):317-22.
16. Olshansky B, Arora R, Calkins H. Mechanisms of atrial fibrillation. *UpToDate* March. 2015.
17. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.
18. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(6):668-71.
19. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh Y-H. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiological reviews*. 2007;87(2):425-56.
20. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation*. 1996;94(11):2968-74.

21. Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circulation research*. 2002;90(9):939-50.
22. Atienza F, Jalife J. Reentry and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4(3):S13-S6.
23. Sawhney N, Feld GK. What have we learned about atrial arrhythmias from ablation of paroxysmal atrial fibrillation? *Heart rhythm*. 2008;5(6):S32-S5.
24. Kallergis EM, Goudis CA, Vardas PE. Atrial fibrillation: A progressive atrial myopathy or a distinct disease? *International journal of cardiology*. 2014;171(2):126-33.
25. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews*. 2011;91(1):265-325.
26. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1947;64(2):233-9.
27. Allesie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kléber AG, Legato MJ, Rosen MR, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103(5):769-77.
28. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *The Journal of physiology*. 2003;551(3):801-13.
29. Melnyk P, Ehrlich JR, Pourrier M, Villeneuve L, Cha T-J, Nattel S. Comparison of ion channel distribution and expression in cardiomyocytes of canine pulmonary veins versus left atrium. *Cardiovascular research*. 2005;65(1):104-16.
30. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):659-66.
31. Huang CX, Hu CL, Li YB. Atrial fibrillation may be a vascular disease: the role of the pulmonary vein. *Medical hypotheses*. 2007;68(3):629-34.
32. Chard M, Tabrizchi R. The role of pulmonary veins in atrial fibrillation: a complex yet simple story. *Pharmacology & therapeutics*. 2009;124(2):207-18.
33. Gherghiceanu M, Hinescu M, Andrei F, Mandache E, Macarie C, Fausone-Pellegrini MS, et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in myocardial sleeves of human pulmonary veins. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(5a):1777-81.
34. Levin MD, Lu MM, Petrenko NB, Hawkins BJ, Gupta TH, Lang D, et al. Melanocyte-like cells in the heart and pulmonary veins contribute to atrial arrhythmia triggers. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(11):3420-36.
35. CHIU YT, WU TJ, WEI HJ, CHENG CC, LIN NN, CHEN YT, et al. Increased Extracellular Collagen Matrix in Myocardial Sleeves of Pulmonary Veins: An Additional Mechanism Facilitating Repetitive Rapid Activities in Chronic Pacing-Induced Sustained Atrial Fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(7):753-9.
36. Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(6):1108-14.
37. Kholová I, Kautzner J. Morphology of atrial myocardial extensions into human caval veins: a postmortem study in patients with and without atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110(5):483-8.
38. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):483-90.
39. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College

- of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart rhythm*. 2012;9(4):632-96. e21.
40. 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(25):2860-5.
 41. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allesie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol*. 2000;9(1):17-28.
 42. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):363-8.
 43. Janse M. Propagation of atrial impulses through the atrioventricular node. *Etrial Arrhythmias Current Concepts and Management*. 1990;141.
 44. Daoud EG, Pariseau B, Niebauer M, Bogun F, Goyal R, Harvey M, et al. Response of type I atrial fibrillation to atrial pacing in humans. *Circulation*. 1996;94(5):1036-40.
 45. Hayano J, Sakata S, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Circadian rhythms of atrioventricular conduction properties in chronic atrial fibrillation with and without heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(1):158-66.
 46. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu L-F, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2005;112(6):789-97.
 47. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):802-9.
 48. Wakili R, Voigt N, Kääh S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(8):2955-68.
 49. He B, Scherlag BJ, Nakagawa H, Lazzara R, Po SS. The intrinsic autonomic nervous system in atrial fibrillation: a review. *ISRN cardiology*. 2012;2012.
 50. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel W-J, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(7):628-36.
 51. Narayan SM, Patel J, Mulpuru S, Krummen DE. Focal impulse and rotor modulation ablation of sustaining rotors abruptly terminates persistent atrial fibrillation to sinus rhythm with elimination on follow-up: a video case study. *Heart rhythm*. 2012;9(9):1436-9.
 52. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014:CIRCULATIONAHA. 113.005421.
 53. Lee S, Sahadevan J, Khrestian CM, Cakulev I, Markowitz A, Waldo AL. Simultaneous bi-atrial high density (510-512 electrodes) epicardial mapping of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation in patients: new insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation*. 2015:CIRCULATIONAHA. 115.017007.
 54. Schmidt C, Kisselbach J, Schweizer PA, Katus HA, Thomas D. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Vascular health and risk management*. 2011;7:193.
 55. Allesie MA. Atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans: what is the next step? : Elsevier Science; 1999.
 56. Oliveira MJM. Bases moleculares e eletrofisiológicas da influência da actividade autonómica na génese e manutenção da fibrilhação auricular paroxística. 2010.
 57. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100(1):87-95.
 58. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2002;54(2):230-46.

59. Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *The Lancet*. 2006;367(9506):262-72.
60. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004;90(4):400-5.
61. Nattel S, Li D, Yue L. Basic mechanisms of atrial fibrillation—very new insights into very old ideas. *Annual Review of Physiology*. 2000;62(1):51-77.
62. Derakhchan K, Li D, Courtemanche M, Smith B, Brouillette J, Pagé PL, et al. Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart: application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12(5):548-55.
63. Woods CE, Olgin J. Atrial fibrillation therapy now and in the future: drugs, biologicals, and ablation. *Circulation research*. 2014;114(9):1532-46.
64. Polyakova V, Miyagawa S, Szalay Z, Risteli J, Kostin S. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(1):189-208.
65. Pellman J, Lyon RC, Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;48(3):461-7.
66. Assayag P, Carré F, Chevalier B, Delcayre C, Mansier P, Swynghedauw B. Compensated cardiac hypertrophy: arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype. I. Fibrosis. *Cardiovascular research*. 1997;34(3):439-44.
67. Corradi D, Callegari S, Benussi S, Nascimbene S, Pastori P, Calvi S, et al. Regional left atrial interstitial remodeling in patients with chronic atrial fibrillation undergoing mitral-valve surgery. *Virchows Archiv*. 2004;445(5):498-505.
68. Corradi D, Callegari S, Benussi S, Maestri R, Pastori P, Nascimbene S, et al. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Human pathology*. 2005;36(10):1080-9.
69. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Bosio S, De Palma G, et al. Heme oxygenase-1 expression in the left atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease: its regional relationship with structural remodeling. *Human pathology*. 2008;39(8):1162-71.
70. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, Dittiè AS, Dembowski K, Jing S, et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor- β 1 transgene in the heart. *Circulation research*. 2000;86(5):571-9.
71. Lamirault G, Gaborit N, Le Meur N, Chevalier C, Lande G, Demolombe S, et al. Gene expression profile associated with chronic atrial fibrillation and underlying valvular heart disease in man. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2006;40(1):173-84.
72. Lee KW, Everett TH, Rahmutula D, Guerra JM, Wilson E, Ding C, et al. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Circulation*. 2006;114(16):1703-12.
73. Verheule S, Sato T, Everett T, Engle SK, Otten D, Rubart-Von Der Lohe M, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1. *Circulation research*. 2004;94(11):1458-65.
74. Shi Y, Li D, Tardif J-C, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovascular research*. 2002;54(2):456-61.
75. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, Cleutjens JP, Bohne-meier H, Tian X-L, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation*. 2004;110(19):3129-35.
76. Hanna N, Cardin S, Leung T-K, Nattel S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovascular research*. 2004;63(2):236-44.

77. Rahmutula D, Marcus GM, Wilson EE, Ding C-H, Xiao Y, Paquet AC, et al. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- β 1. *Cardiovascular research*. 2013;99(4):769-79.
78. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological Substrate of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease Clinical Perspective: Longitudinal Dissociation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(6):606-15.
79. Malcolme-Lawes LC, Lim PB, Wright I, Kojodjojo P, Koa-Wing M, Jamil-Copley S, et al. Characterisation of the left atrial neural network and its impact on autonomic modification procedures. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013:CIRCEP. 113.000193.
80. Climent AM, Guillem MS, Fuentes L, Lee P, Bollensdorff C, Fernández-Santos ME, et al. Role of atrial tissue remodeling on rotor dynamics: an in vitro study. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2015;309(11):H1964-H73.
81. Yeh Y-H, Wakili R, Qi X-Y, Chartier D, Boknik P, Kääh S, et al. Calcium-Handling Abnormalities Underlying Atrial Arrhythmogenesis and Contractile Dysfunction in Dogs With Congestive Heart Failure CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(2):93-102.
82. Cha T-J, Ehrlich JR, Chartier D, Qi X-Y, Xiao L, Nattel S. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation*. 2006;113(14):1730-7.
83. Luo X, Pan Z, Shan H, Xiao J, Sun X, Wang N, et al. MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(5):1939-51.
84. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:23-49.
85. Qi XY, Yeh Y-H, Xiao L, Burstein B, Maguy A, Chartier D, et al. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current. *Circulation research*. 2008;103(8):845-54.
86. Sossalla S, Maurer U, Schotola H, Hartmann N, Didié M, Zimmermann W-H, et al. Diastolic dysfunction and arrhythmias caused by overexpression of CaMKII δ C can be reversed by inhibition of late Na⁺ current. *Basic research in cardiology*. 2011;106(2):263-72.
87. Neef S, Maier LS. Novel aspects of excitation–contraction coupling in heart failure. *Basic research in cardiology*. 2013;108(4):360.
88. Burashnikov A, Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization–induced triggered activity. *Circulation*. 2003;107(18):2355-60.
89. Rucker-Martin C, Milliez P, Tan S, Decrouy X, Recouvreur M, Vranckx R, et al. Chronic hemodynamic overload of the atria is an important factor for gap junction remodeling in human and rat hearts. *Cardiovascular research*. 2006;72(1):69-79.
90. van der Velden HM, Jongsma HJ. Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovascular research*. 2002;54(2):270-9.
91. Akar FG, Spragg DD, Tunin RS, Kass DA, Tomaselli GF. Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation research*. 2004;95(7):717-25.
92. Kanagaratnam P, Cherian A, Stanbridge RD, Glenville B, Severs NJ, Peters NS. Relationship between connexins and atrial activation during human atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004;15(2):206-16.
93. Chaldoupi S-M, Loh P, Hauer RN, De Bakker JM, van Rijen HV. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2009;84(1):15-23.
94. Chen J, Wasmund SL, Hamdan MH. Back to the future: the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2006;29(4):413-21.
95. Chen P-S, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4(3):S61-S4.
96. Murgatroyd FD, Camm AJ. Atrial arrhythmias. *The Lancet*. 1993;341(8856):1317-22.

97. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1996;7(10):999-1007.
98. TAI CT. Role of autonomic influences in the initiation and perpetuation of focal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12(3):292-3.
99. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, García-Morán E, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case–control study. *International journal of cardiology*. 2006;108(3):332-7.
100. 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(20):2202-9.
101. Li Z, Hertervig E, Carlson J, Johansson C, Olsson SB, Yuan S. Dispersion of refractoriness in patients with paroxysmal atrial fibrillation: evaluation with simultaneous endocardial recordings from both atria. *Journal of electrocardiology*. 2002;35(3):227-34.
102. Oliveira M, da Silva MN, Timoteo AT, Feliciano J, Sousa L, Santos S, et al. Inducibility of atrial fibrillation during electrophysiologic evaluation is associated with increased dispersion of atrial refractoriness. *International journal of cardiology*. 2009;136(2):130-5.
103. Soylu M, Demir AD, ÖZDEMİR Ö, SOYLU Ö, Topaloğlu S, Kunt A, et al. Increased dispersion of refractoriness in patients with atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003;14(1):28-31.
104. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1997;273(2):H805-H16.
105. Oliveira MM, Nogueira da Silva M, Feliciano J, Timóteo A, Marques F, Santos S, et al. Influência da Estimulação e Bloqueio do Sistema Nervoso Autônomo na Refratariedade Auricular em Doentes com Fibrilhação Auricular Paroxística Idiopática. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2009;1429-32.
106. Klingenhoben T, Grönefeld G, Li YG, Hohnloser SH. Heart rate variability to assess changes in cardiac vagal modulation prior to the onset of paroxysmal atrial fibrillation in patients with and without structural heart disease. *Annals of noninvasive electrocardiology*. 1999;4(1):19-26.
107. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(23):2753-9.
108. Tomita T, Takei M, Saikawa Y, Hanaoka T, Uchikawa SI, Tsutsui H, et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003;14(6):559-64.
109. Viskin S, Golovner M, Malov N, Fish R, Alroy I, Vila Y, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10000 episodes. *European heart journal*. 1999;20(19):1429-34.
110. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114(9):876-85.
111. Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, Colombo F, Belletti S, Fiorentini C. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2004;25(14):1242-8.
112. Richer LP, Vinet A, Kus T, Cardinal R, Ardell JL, Armour JA. Neurally induced atrial arrhythmias are modified by alpha-adrenoceptor blockade. *The FASEB Journal*. 2007;21(6):A1266-A.
113. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, Song J, Chu M, Li H, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*. 2008;118(9):916-25.
114. Leiria TLL, Glavinovic T, Armour JA, Cardinal R, de Lima GG, Kus T. Longterm effects of cardiac mediastinal nerve cryoablation on neural inducibility of atrial fibrillation in canines. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2011;161(1):68-74.

115. Shen MJ, Shinohara T, Park H-W, Frick K, Ice DS, Choi E-K, et al. Continuous Low-Level Vagus Nerve Stimulation Reduces Stellate Ganglion Nerve Activity and Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias in Ambulatory Canines Clinical Perspective. *Circulation*. 2011;123(20):2204-12.
116. Wang X, Zhao Q, Huang H, Tang Y, Xiao J, Dai Z, et al. Effect of renal sympathetic denervation on atrial substrate remodeling in ambulatory canines with prolonged atrial pacing. *PloS one*. 2013;8(5):e64611.
117. Chen M-C, Guo GB-F, Chang H-W. Atrial electrophysiological properties evaluated by right and left atrial pacing in patients with or without atrial fibrillation. *Japanese heart journal*. 2002;43(3):231-40.
118. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart rhythm*. 2005;2(6):624-31.
119. Scherlag BJ, Patterson E, Po SS. The neural basis of atrial fibrillation. *Journal of electrocardiology*. 2006;39(4):S180-S3.
120. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, et al. Spontaneous Pulmonary Vein Firing in Man: Relationship to Tachycardia-Pause Early Afterdepolarizations and Triggered Arrhythmia in Canine Pulmonary Veins In Vitro. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007;18(10):1067-75.
121. Volders PG. Novel insights into the role of the sympathetic nervous system in cardiac arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1900-6.
122. Arora R. Recent insights into the role of the autonomic nervous system in the creation of substrate for atrial fibrillation: implications for therapies targeting the atrial autonomic nervous system. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(4):850-9.
123. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H, et al. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12(5):592-9.
124. Arora R, Ulphani JS, Villuendas R, Ng J, Harvey L, Thordson S, et al. Neural substrate for atrial fibrillation: implications for targeted parasympathetic blockade in the posterior left atrium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;294(1):H134-H44.
125. Zicha S, Tsuji Y, Shiroshita-Takeshita A, Nattel S. Beta-blockers as antiarrhythmic agents. *Handbook of experimental pharmacology*. 2006(171):235-66.
126. Han W, Wang Z, Nattel S. Slow delayed rectifier current and repolarization in canine cardiac Purkinje cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;280(3):H1075-H80.
127. Sato R, Koumi S. Modulation of the inwardly rectifying K⁺ channel in isolated human atrial myocytes by α 1-adrenergic stimulation. *The Journal of membrane biology*. 1995;148(2):185-91.
128. DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circulation research*. 2010;106(3):434-46.
129. Choi E-K, Chang P-C, Lee Y-S, Lin S-F, Zhu W, Maruyama M, et al. Triggered firing and atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis induced by overexpression of TGF- β 1. *Circulation Journal*. 2012;76(6):1354-62.
130. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li Y-H, et al. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca²⁺ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1196-206.
131. Nattel S, Carlsson L. Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006;5(12):1034.
132. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 2001;104(21):2608-14.
133. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung T-K, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and-independent pathways. *Cardiovascular research*. 2003;60(2):315-25.

134. Sakabe M, Fujiki A, Nishida K, Sugao M, Nagasawa H, Tsuneda T, et al. Enalapril prevents perpetuation of atrial fibrillation by suppressing atrial fibrosis and over-expression of connexin43 in a canine model of atrial pacing-induced left ventricular dysfunction. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2004;43(6):851-9.
135. Li Y, Li W, Yang B, Han W, Dong D, Xue J, et al. Effects of Cilazapril on atrial electrical, structural and functional remodeling in atrial fibrillation dogs. *Journal of electrocardiology*. 2007;40(1):100. e1-. e6.
136. Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, Lin S-F, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circulation research*. 2014;114(9):1500-15.