

# Fibrilação Atrial: Papel dos Antiarrítmicos Convencionais na Reversão das Crises e Prevenção de Recorrências

Dalmo A. R. Moreira<sup>(\*)</sup>

Reblampa 78024-253

Moreira D A R. Fibrilação atrial: papel dos antiarrítmicos convencionais na reversão das crises e prevenção de recorrências. Reblampa 1999; 12(4): 185-193.

**RESUMO:** A fibrilação atrial é a taquiarritmia supraventricular mais comum da clínica e sua sintomatologia está relacionada com a ausência da contração atrial, a irregularidade da resposta ventricular, a frequência ventricular e o estado da função ventricular. O restabelecimento do ritmo sinusal pode ser feito por meio da cardioversão química ou elétrica, precedida ou não de anticoagulação, na dependência dos fatores de risco do paciente para a formação de trombos ou da duração da arritmia. Provavelmente, a cardioversão da fibrilação atrial está indicada na maioria dos casos; entretanto, o perfil clínico do paciente que deve ser submetido a esta conduta ainda não foi identificado. A reversão química da fibrilação atrial pode ser realizada ambulatorialmente, utilizando-se fármacos dos grupos IA, IC ou III, cuja escolha é feita em bases clínicas. Mais recentemente, o emprego de propafenona e amiodarona vem aumentando devido à razoável eficácia e baixo risco de pró-arritmia, mais comum com fármacos do grupo I, particularmente a quinidina. Uma vez restaurado o ritmo sinusal, a prevenção de recorrências é necessária, de preferência com o mesmo agente que causou a reversão. Nos pacientes sem indicação para reversão ou naqueles nos quais não se pretende reverter (fibrilação atrial permanente), está indicado o controle da resposta ventricular com fármacos que retardam a condução nodal, associado à anticoagulação em pacientes de alto risco para tromboembolismo.

**DESCRITORES:** fibrilação atrial, tratamento, antiarrítmicos convencionais.

## INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial vem despertando o maior interesse dos eletrofisiologistas nos últimos anos, e graças a isto vem-se observando um notável avanço no entendimento de seus mecanismos eletrofisiológicos de origem e manutenção. Entretanto, pouco progresso foi observado no tratamento farmacológico, tanto para a reversão quanto para a manutenção do ritmo sinusal após a reversão, e isto talvez se deva aos múltiplos fatores desencadeantes, cardíacos e extra-cardíacos, que na maioria das vezes não são afetados pela medicação antiarrítmica.

A ineficácia da medicação em muitos casos, encontra explicação também nos resultados dos diferentes modelos experimentais propostos para o estudo da fibrilação atrial, pois são nestes que se baseiam muitos conhecimentos eletrofisiológicos recentes para origem e manutenção desta arritmia<sup>1</sup>. Laboratorialmente, ao contrário do que se pensava, os mecanismos propostos para a gênese da fibrilação atrial não são os mesmos nos diferentes protocolos, o que dificulta encontrar-se um modelo definitivo que apresente o seu correspondente clínico. Devido a estas dificuldades, a análise da forma de atuação de um agente

(\*) Chefe da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Departamento de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Endereço para correspondência: Av. Dante Pazzanese 500, Ibirapuera. São Paulo – SP. CEP: 04012-180 – Brasil.

Trabalho recebido em 10/1999 e publicado em 12/1999.

farmacológico sobre um determinado mecanismo, pode não se aplicar a outro.

A estratégia para o tratamento da fibrilação atrial ainda é debatida entre as diferentes especialidades médicas, envolvendo clínicos gerais, cardiologistas e eletrofisiologistas. Há um certo entendimento sobre a utilização de anticoagulação previamente à reversão e também quanto à utilização de medicamentos para controlar a frequência cardíaca em casos de fibrilação atrial permanente; entretanto, o restabelecimento do ritmo sinusal, a forma como este é obtido e a medicação para a manutenção do mesmo após a reversão ainda são assuntos bastante controversos<sup>2</sup>. Estes fatos se devem à própria confusão estabelecida pelas informações encontradas na literatura, à nossa ignorância com relação aos mecanismos eletrofisiológicos de origem e manutenção da arritmia, à multiplicidade de fatores envolvidos na sua gênese e, aos diferentes tipos clínicos em que esta arritmia pode-se manifestar. A ausência de estudos prospectivos e controlados envolvendo grande número de pacientes com o objetivo de fornecer informações definitivas, baseadas em evidências sólidas, visando-se estabelecer pelo menos um mínimo de uniformidade na forma de tratar, talvez seja uma das principais causas de heterogeneidade de opiniões e condutas.

Neste trabalho o nosso principal objetivo será discutir as estratégias de tratamento farmacológico e prevenção de recorrências da fibrilação atrial por meio do emprego de antiarrítmicos convencionais e tomando por base as informações atualmente disponíveis na literatura.

## TRATAMENTO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

O tratamento da fibrilação atrial tem três objetivos: aliviar os sintomas, prevenir tromboembolismo e prevenir insuficiência cardíaca. Um dos maiores dilemas em cardiologia é a reversão ou não da fibrilação atrial ao ritmo sinusal em todos os pacientes acometidos. Esta arritmia é responsável pelo surgimento de manifestações como: palpitações, desencadeamento de insuficiência cardíaca secundária à frequência cardíaca rápida e irregular; devido à ausência da contração atrial, há possibilidade de dilatação desta câmara, estase sanguínea e consequente formação de coágulos, acarretando o risco de tromboembolismo e o de aumento de morte em indivíduos acima de 65 anos. Ainda que obviando todas as condições citadas, a decisão da reversão dependerá de diversos fatores, tais como: a) do índice de sucesso da reversão, química ou elétrica; b) das complicações de ambos os procedimentos; c) da tolerância ao uso de antiarrítmicos para a manutenção do ritmo sinusal; d) do risco de efeito pró-arrítmico dos agentes antiarrítmicos.

Analisando-se as vantagens do restabelecimento do ritmo sinusal, teoricamente esta conduta reduz o

risco de miocardiopatia desencadeada pela frequência rápida e irregular (taquicardiomiopatia), de tromboembolismo e dá ao paciente uma sensação de bem-estar pelo alívio dos sintomas. Entretanto, o que está realmente comprovado nesta área? A redução e a regularização da resposta ventricular melhoram a performance ventricular e a fração de ejeção. Não há evidências definitivas de que o risco de embolia seja reduzido com o restabelecimento do ritmo sinusal pois a formação de trombos pode ser secundária à cardiopatia subjacente e não à arritmia propriamente. Um dado indireto que sugere ser a fibrilação atrial a causa da formação de trombos é a redução de acidente vascular cerebral em pacientes com síndrome "taquicardia-bradicardia" quando são tratados com implante de marcapasso e não mais apresentam fibrilação atrial paroxística.

A ausência de sintoma, ou a sensação de bem-estar são relatados quando os pacientes são tratados, quer com a redução da frequência cardíaca, quer com o restabelecimento do ritmo sinusal. A melhora da qualidade de vida, baseada em questionários que investigam vários aspectos da vida dos pacientes, é inegável.

Um aspecto da maior importância é a aplicabilidade prática da reversão e manutenção do ritmo sinusal em pacientes com história de fibrilação atrial crônica. Na nossa experiência, o índice de sucesso da reversão química ambulatorial da fibrilação atrial varia de 47 a 61% utilizando fármacos do grupo IA, IC ou III, isoladamente ou em associação. A cardioversão elétrica apresenta sucesso que varia entre 85 a 90% dos casos. O maior óbice, no entanto, é que não se consegue a manutenção do ritmo sinusal pós-reversão em todos os casos. Num estudo aberto, prospectivo, por nós realizado recentemente<sup>3</sup>, envolvendo 132 pacientes (idade média de 57±13 anos) com fibrilação atrial crônica (> 15 dias) que se submeteram à reversão química com quinidina ou amiodarona, a manutenção do ritmo sinusal foi de 56% para a primeira e de 51% para a segunda, com duração média de 16,4±14,8 meses. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas ( $p=0,67$ ). Em outras palavras, embora se consiga restaurar o ritmo sinusal em mais da metade dos casos, ao final de um a dois anos, apenas cerca da metade desta população terá conseguido sustentar este ritmo. Isto torna a conduta da reversão pouco prática e, teoricamente, de maior risco considerando-se os efeitos pró-arrítmicos de alguns medicamentos.

Deve-se ressaltar que ainda hoje faltam evidências conclusivas de que a conduta de reverter a fibrilação atrial a ritmo sinusal deva ser preconizada a todos os pacientes. É possível, no entanto, que alguns casos selecionados possam se beneficiar da reversão, mas o perfil clínico deste paciente ainda não foi estabelecido. Na tentativa de se estabelecer um protocolo

de reversão que beneficiasse a maioria dos pacientes, ou seja, os mantivesse o maior tempo possível em ritmo sinusal, Lawson-Mathew e cols.<sup>4</sup> definiram que o paciente ideal preencheria as seguintes condições: a) fibrilação atrial com duração menor que 48 horas, a qual seria submetido à cardioversão química e o paciente depois mantido com sotalol ou amiodarona; b) fibrilação atrial com duração maior que 72 horas, mas, menor que 12 meses, seria submetido à cardioversão elétrica e, posteriormente, o paciente seria mantido com os antiarrítmicos já citados; c) em ambas as condições os pacientes não deveriam ser portadores de valvopatia, tireoidopatia, disfunção ventricular e dimensão de átrio esquerdo maior que 50 mm. Com esta abordagem os autores observaram que a reversão global ao ritmo sinusal se deu em 91% dos pacientes e a probabilidade de manutenção deste ritmo aos 6, 12 e 24 meses foi de 0,92, 0,88 e 0,73, respectivamente. É importante ressaltar, contudo, que tal protocolo deixaria de fora um grande número de pacientes com diferentes tipos de cardiopatia e estado de função ventricular. Além disso, o tamanho do átrio esquerdo não deve ser um critério para se decidir pela cardioversão química ou elétrica da fibrilação atrial<sup>5</sup>.

#### CARDIOVERSÃO ELÉTRICA

O índice de sucesso de reversão da fibrilação atrial a ritmo sinusal varia de 85 a 90% com este método. Um protocolo por nós utilizado há vários anos consiste na aplicação sequencial de 100, 200, 300 e 300 joules, sendo interrompida quando o ritmo sinusal é restabelecido ou quando o protocolo é completado. As arritmias mais frequentes, após a cardioversão elétrica, são as extra-sístoles atriais, que duram de alguns segundos a alguns minutos, desaparecendo espontaneamente. Se persistirem, podem induzir novamente a fibrilação atrial. Outras alterações do ritmo são: bradicardia sinusal, bloqueio ou pausas sinusais com ritmo juncional de suplência. Estas não são raras em pacientes que fazem uso de beta-bloqueadores ou apresentam doença do nódulo sinusal.

A administração prévia de antiarrítmicos pode assegurar maior sucesso da cardioversão elétrica, embora isto não tenha sido definitivamente confirmado. A quinidina ou a disopirâmida nas doses terapêuticas habituais, podem ser administradas dois a três dias antes do procedimento. O objetivo é a prevenção de recorrência da arritmia quando há extra-sístoles atriais logo após a reversão. Na nossa experiência a administração de antiarrítmicos previamente à cardioversão elétrica não aumenta o índice de sucesso do procedimento<sup>6</sup>.

O uso de digital não contra-indica a cardioversão elétrica, não sendo necessária a sua suspensão previamente<sup>7</sup>. Esta só é justificada quando há suspeita de intoxicação digital. O risco de intoxicação digital é maior quando há uso concomitante de quinidina ou

amiodarona, ou quando ocorre hipopotassemia, por exemplo, em pacientes em uso de diuréticos.

De acordo com um estudo multicêntrico prospectivo sobre o tratamento da fibrilação atrial realizado no Estado de São Paulo, ficou claro que cargas iniciais de 200 joules reverteram a maioria dos casos de fibrilação atrial<sup>8</sup>.

#### CARDIOVERSÃO QUÍMICA

Infelizmente, as informações na literatura a respeito da cardioversão química da fibrilação atrial são confundidas com a utilização contínua de fármacos para a prevenção de recorrências. Poucas são as publicações direcionadas ao uso do antiarrítmico administrado por via venosa e, menos frequentemente ainda, por via oral, especificamente para a reversão da arritmia. Por outro lado, a maioria dos estudos incorpora em seus protocolos, fibrilação atrial de "início recente" sem especificar exatamente sua duração. É sabido que quando a duração da arritmia é menor que 48 horas, há elevada chance de reversão espontânea, sem que necessariamente o efeito tenha sido secundário à medicação.

A cardioversão química é um método simples e prático, mais barato, podendo ser realizado, ambulatorialmente<sup>9</sup>, com antiarrítmicos dos grupos IA, IC ou III (Tabela 1). De maneira geral, observa-se que o índice de sucesso não parece diferir significativamente entre os fármacos atualmente disponíveis, devendo-se considerar quando da escolha, a segurança e a conveniência do uso de um determinado medica-

**TABELA 1**  
EFEITOS DOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS EM  
PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

<b>Digoxina</b>
a) útil para controle da frequência cardíaca em repouso
b) diminui sintomas por redução da frequência cardíaca ou irregularidade ventricular
c) pode aumentar risco de aparecimento de fibrilação atrial
d) evitar seu uso quando possível, após o restabelecimento do ritmo sinusal
<b>Verapamil ou diltiazem</b>
a) úteis para controle da frequência cardíaca
b) verapamil pode reduzir o risco de remodelamento atrial
c) não são úteis para reversão ao ritmo sinusal
<b>Quinidina, procainamida, disopirâmida, propafenona</b>
a) úteis para reversão da fibrilação atrial ao ritmo sinusal
b) úteis na prevenção de recorrências de fibrilação atrial
c) risco de efeito pró-arrítmico, principalmente em pacientes com disfunção ventricular ou arritmia ventricular complexa
<b>Amiodarona, sotalol</b>
a) úteis para reversão ao ritmo sinusal e prevenção de recorrências
b) amiodarona é útil na fibrilação atrial associada a insuficiência cardíaca
c) sotalol é útil na fibrilação atrial associada a hipertensão e coronariopatia; promove menor frequência cardíaca nas recorrências

mento. A fibrilação atrial pode ser considerada até uma arritmia de baixo risco em comparação com o risco de se usar agentes com potencial pró-arrítmico elevado quando utilizado para sua reversão ou manutenção do ritmo sinusal. Devido ao não conhecimento detalhado dos mecanismos de origem e manutenção da arritmia, podendo estar um ou vários atuantes ao mesmo tempo em pacientes diferentes, faz sentido tentar-se um esquema sequencial ou progressivo de utilização de fármacos até se encontrar aquele no qual a reversão é obtida ou a prevenção de recorrências seja a mais eficaz possível. A escolha do agente inicial não deve ser baseada na arritmia em si, mas nas características clínicas dos pacientes.

#### QUINIDINA E PROCAINAMIDA

A quinidina associada ao verapamil apresenta eficácia que varia de 50 a 60% na reversão química da fibrilação atrial a ritmo sinusal, com manutenção deste por um período de até dois anos<sup>10</sup>. Num estudo prospectivo, no qual se comparou a eficácia de quinidina com a amiodarona na reversão química ambulatorial da fibrilação atrial, o sucesso global da conduta foi de 61% (80/132 pacientes com fibrilação atrial de duração maior que 15 dias)<sup>3</sup>. O índice de sucesso, no entanto, foi semelhante entre ambos os agentes (58% para amiodarona; 63% para quinidina, p=NS). Estes resultados não foram influenciados pela idade, sexo, tempo de duração da arritmia, tamanho de átrio esquerdo ou estado da função ventricular<sup>3</sup>.

A administração de altas doses de quinidina (200 mg a cada duas horas até a reversão da arritmia ou completar-se a dose de 1200-1600 mg) não deve ser utilizada devido aos riscos de complicações graves, como aparecimento de taquiarritmias ventriculares (*torsades de pointes*). Nesta situação, não se justifica o risco de transformar uma arritmia relativamente benigna, na maioria das vezes, em algo maligno com alto potencial para morte súbita.

A quinidina apresenta elevada eficácia na reversão e manutenção do ritmo sinusal de pacientes com fibrilação atrial, informação esta baseada em metanálise de seis estudos controlados<sup>11</sup>; no entanto, outros estudos mostram que este agente acarreta efeitos colaterais em 22% dos pacientes, com necessidade de suspensão do mesmo em cerca de 15%<sup>12</sup>. A mesma metanálise relata que a mortalidade em pacientes que fazem uso de quinidina é o dobro em comparação aos pacientes que fazem uso de placebo. Em pacientes com insuficiência cardíaca a mortalidade dos que fazem uso de medicação antiarrítmica, particularmente quinidina, é significativamente maior do que aqueles que não tomam o medicamento, indicando que o risco de morte causado pela medicação é maior que o benefício teórico de se tentar manter o ritmo sinusal com o mesmo<sup>13</sup>.

A procainamida apresenta índice razoável (cerca de 60%) de reversão de fibrilação atrial aguda, principalmente quando a arritmia é induzida no laboratório de eletrofisiologia. Em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White, tanto a procainamida como a propafenona são igualmente eficazes no tratamento da fibrilação atrial aguda; a reversão ao ritmo sinusal, contudo, é mais frequente com a primeira, enquanto que a redução da resposta ventricular é mais rapidamente obtida com a propafenona<sup>14</sup>. Segundo Kochiadakis e cols.<sup>15</sup>, a procainamida na dose de 1000 mg administrada em 30 minutos, por via intravenosa, seguida de infusão de 2 mg/min em uma hora, reverteu a fibrilação atrial em 69% dos pacientes cuja arritmia tinha duração menor que 48 horas, em comparação com 38% daqueles que receberam placebo. Em nenhum dos pacientes com fibrilação atrial de duração maior que 48 horas houve reversão com procainamida ou placebo.

#### DISOPIRAMIDA

As informações sobre a utilização da disopiramida na fibrilação atrial são escassas. É um agente altamente eficaz para reversão da fibrilação atrial quando administrada por via venosa<sup>16</sup>. Pode ser uma valiosa opção em pacientes que apresentam efeitos colaterais quando utilizam quinidina. Por outro lado, indivíduos com coração normal e fibrilação atrial idiopática de origem vagal podem beneficiar-se dos efeitos vagolíticos da disopiramida, muito superiores aos da quinidina, tanto para reversão quanto para manutenção do ritmo sinusal<sup>17</sup>. Na nossa experiência, a administração noturna de uma única dose diária reduz as recorrências da fibrilação atrial de origem vagal. Na fibrilação atrial de origem tireotóxica, Nakazawa e cols.<sup>18</sup> observaram que a reversão ao ritmo sinusal com a disopiramida ocorreu em 15% dos pacientes, sendo que a manutenção do ritmo sinusal, mesmo nos outros pacientes em que a reversão só se deu com cardioversão elétrica, foi observada em 76%, num seguimento de 64 meses.

#### PROPAFENONA

Na fibrilação atrial de recente começo, a propafenona causa a reversão ao ritmo sinusal em até 87% dos casos<sup>19</sup>. É um fármaco seguro, com baixa incidência de efeito pró-arrítmico na reversão de fibrilação atrial com duração menor que 48 horas<sup>20</sup>. Não raramente a fibrilação atrial se transforma em *flutter* atrial com condução atrioventricular variável. Estudos recentes têm demonstrado que nestes pacientes o *flutter* atrial é do tipo comum e que a ablação do circuito no istmo, entre a tricúspide e a cava inferior, abole as recorrências de fibrilação atrial, em comparação aos pacientes que não se submetem à ablação<sup>21</sup>. Em comparação ao placebo, a propafenona por via oral, na dose única de 500 mg, apresenta maior eficácia

na reversão precoce da fibrilação atrial de recente começo (45% *versus* 18% após três horas e, 76% *versus* 37% após 8 horas da administração;  $p < 0,001$ ). O índice de sucesso é maior entre os pacientes não cardiopatas, em comparação aos pacientes cardiopatas. Entretanto, mesmo entre os cardiopatas, o índice de reversão foi maior com a propafenona em comparação aos pacientes que tomaram placebo (81% *versus* 17%, respectivamente)<sup>22</sup>. Ao contrário da forma oral, a administração venosa de propafenona (2 mg/kg em 30 minutos) parece ser menos eficaz na reversão da fibrilação atrial persistente, apresentando eficácia semelhante ao placebo (29% *versus* 17%, respectivamente;  $p = 0,10$ ); entretanto, este fármaco, na dose oral de 450 mg ao dia é mais eficaz em comparação ao placebo na manutenção do ritmo sinusal (67% *versus* 35%;  $p < 0,001$ )<sup>23</sup>. A propafenona é equivalente à disopirâmida na prevenção de recorrências de fibrilação atrial, com a vantagem de ser melhor tolerada, com menor incidência de efeitos colaterais e menor risco de desencadeamento de insuficiência cardíaca<sup>24</sup>.

#### SOTALOL

Em pacientes com fibrilação atrial refratária a outros medicamentos, o sotalol foi eficaz na manutenção do ritmo sinusal após a reversão, em até 72% dos casos, durante período médio de observação de 6 meses<sup>25</sup>. O sotalol é equivalente à quinidina na manutenção do ritmo sinusal após a reversão da fibrilação atrial. As recorrências, nos pacientes em uso de sotalol, são melhor toleradas devido à maior redução da frequência cardíaca com o mesmo<sup>26</sup>.

Num estudo prospectivo para avaliar a eficácia da reversão química ambulatorial da fibrilação atrial, comparou-se a quinidina (dose de 600 e 800 mg/dia) com o sotalol (160 a 320 mg/dia), em 29 pacientes com a forma crônica da arritmia (duração maior que 15 dias). A quinidina reverteu a fibrilação atrial em 10/14 pacientes (71,4%) e o sotalol em 9/15 pacientes (60%), diferença não estatisticamente significativa<sup>27</sup>. Entretanto, houve tendência dos pacientes em uso de sotalol reverterem a fibrilação atrial em período mais curto (3 dias) do que a quinidina (acima de 3 dias).

O sotalol apresenta eficácia semelhante à da propafenona no tratamento de pacientes com fibrilação atrial paroxística sintomática, quer na prevenção de recorrências, quer na redução da sintomatologia durante as mesmas. No estudo de Fong e cols.<sup>28</sup>, o sotalol (dose média de  $200 \pm 57$  mg/dia) foi eficaz em 26/34 pacientes (76%) e a propafenona em 31/39 pacientes (79%); a incidência de efeitos colaterais não foi diferente com qualquer dos fármacos. Resultado similar foi observado por Reimold<sup>29</sup>, em 100 pacientes consecutivos, portadores de fibrilação atrial crônica refratária a outros agentes antiarrítmicos; a resposta terapêutica foi independente do tamanho do átrio es-

querdo, tempo de duração da arritmia ou etiologia da cardiopatia subjacente<sup>29</sup>.

#### AMIODARONA

Por via intravenosa, é o antiarrítmico que apresenta efeito mais rápido para reversão aguda da fibrilação atrial, embora, nestes casos, tenha menor eficácia em relação à quinidina administrada por via oral<sup>30</sup>. Ainda que não se consiga a reversão ao ritmo sinusal, a amiodarona diminui a resposta ventricular durante o *flutter* ou fibrilação atriais por sua ação depressora da condução no nódulo atrioventricular; entretanto, este efeito nem sempre é observado quando este agente é administrado por via intravenosa, devido aos reflexos simpáticos secundários ao seu efeito vasodilatador, que facilitam a condução pelo nódulo atrioventricular. A amiodarona tem eficácia que varia entre 95 e 100% dos casos no tratamento da fibrilação e *flutter* atriais e taquicardia supraventricular associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White<sup>31</sup>.

Na fibrilação atrial com duração menor que uma semana, não associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White, a amiodarona infundida na dose de 5 mg/kg em 30 minutos, seguida de administração contínua de 1200 mg em 24 horas, apresentou eficácia semelhante à solução salina na reversão ao ritmo sinusal (68% *versus* 60%, respectivamente;  $p = 0,532$ )<sup>32</sup>. O mesmo aconteceu com relação ao tempo de reversão ( $328 \pm 335$  *versus*  $332 \pm 359$  minutos para amiodarona e solução salina, respectivamente); entretanto, a frequência ventricular foi significativamente menor nos pacientes em uso de amiodarona ( $82 \pm 15$  *versus*  $91 \pm 23$  bpm;  $p = 0,022$ ). A recorrência da arritmia num período de 15 dias foi semelhante para ambos os grupos (12% *versus* 10% para amiodarona e solução salina, respectivamente;  $p = 0,861$ ). Os autores concluíram que os efeitos da amiodarona não foram significativamente diferentes da administração de solução salina<sup>32</sup>.

Quando administrada previamente à cardioversão elétrica, a pacientes com fibrilação atrial crônica refratária à reversão química ou elétrica, a amiodarona aumenta a eficácia do choque no restabelecimento do ritmo sinusal<sup>33</sup>. Assim, Opolski e cols.<sup>33</sup> estudaram, prospectivamente, a eficácia da cardioversão elétrica em 49 pacientes previamente refratários ao procedimento, após a administração de amiodarona, bem como a eficácia da mesma em manter o ritmo sinusal posteriormente. A amiodarona foi prescrita na dose oral de 15 mg/kg/dia até atingir-se a dose total de 6,0 g. A reversão da arritmia durante o uso da amiodarona ocorreu em 18% dos casos (9/49) e a cardioversão elétrica foi bem sucedida em 23/39 pacientes (59%). Após 12 meses de seguimento, o ritmo sinusal mantinha-se em 52% dos pacientes, com a dose oral de 200 mg/dia. Este estudo concluiu que a amiodarona foi eficaz na reversão da fibrilação atrial em 65% dos pacientes refratários a outros esquemas terapêuticos.

Em outro estudo, a amiodarona foi administrada na dose de 600 mg/dia via oral, por 4 semanas, previamente à cardioversão elétrica de fibrilação/flutter atriais em 129 pacientes, nos quais a arritmia se mostrou refratária a outros esquemas antiarrítmicos<sup>34</sup>. O sucesso da cardioversão química foi observado em 23/129 pacientes (18%) e esteve relacionado aos níveis plasmáticos de desetilamiodarona, uso concomitante de verapamil, tempo de duração da arritmia e tamanho do átrio esquerdo. O tratamento foi bem tolerado, sem efeitos colaterais que implicassem em suspensão do fármaco<sup>34</sup>. Em análise retrospectiva de 79 pacientes acompanhados por 10 anos, Lee e Taj<sup>35</sup> relataram que o controle satisfatório de taquiarritmias supraventriculares (redução da resposta ventricular abaixo de 100 bpm em casos de fibrilação atrial ou redução a menos de um episódio anual de taquiarritmias reentrantes) foi observado em 73%, 65% e 62% dos pacientes após 1, 2 e 3 anos, respectivamente, com doses baixas de amiodarona (impregnação de 600 mg ao dia por uma semana, seguida de dose média diária de 194±48 mg). Neste estudo, os autores preconizaram o uso de doses menores de amiodarona, pois a eficácia clínica pareceu ser similar a de doses maiores, com a vantagem de menor incidência de efeitos adversos.

Na fibrilação atrial secundária à insuficiência cardíaca, o prognóstico quanto à sobrevida é melhor quando os pacientes são tratados com amiodarona, em relação aos fármacos do grupo I. Em estudo prospectivo, a sobrevida em dois anos de pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial tratados com amiodarona e inibidores de enzima de conversão foi significativamente maior do que nos tratados com hidralazina e agentes do grupo I (66% *versus* 39%;  $p=0,001$ )<sup>36</sup>. Em comparação aos pacientes sem fibrilação atrial, a sobrevida dos indivíduos que não fizeram uso de amiodarona ainda foi pior (39% *versus* 55%;  $p=0,002$ ), enquanto que, nos tratados com amiodarona, a diferença não foi significativa (66% *versus* 75%;  $p=0,09$ ). Este estudo concluiu que o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial está melhorando com modificações na terapêutica e que os fármacos do grupo I devem ser evitados por piorarem a sobrevida.

Em outra população de pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrou-se que durante a utilização crônica de amiodarona pode ocorrer reversão da fibrilação atrial ao ritmo sinusal, e que os pacientes nos quais ocorreu reversão apresentaram menor índice de mortalidade em relação àqueles nos quais a reversão não se deu. Além disso, a amiodarona diminuiu a incidência de novos episódios de fibrilação atrial e reduziu a frequência ventricular nos pacientes em que a reversão não foi observada<sup>37</sup>.

Pacientes com disfunção ventricular importante e taquiarritmias supraventriculares (fibrilação ou flutter atriais) com elevada resposta ventricular acompanha-

da de queda da pressão arterial, podem ter a frequência cardíaca reduzida e a pressão arterial elevada após administração intravenosa de amiodarona. Estudo retrospectivo recém-publicado mostrou que a amiodarona (dose média de 242±137 mg em uma hora e 1137±280 mg em 24 horas [2 a 3 mg/kg de peso]), administrada a 38 pacientes com insuficiência cardíaca (fração de ejeção média de 40±16%), reduziu a frequência ventricular em 37±8 batimentos e aumentou a pressão sistólica em 24±6 mmHg<sup>38</sup>. Os pacientes haviam sido tratados com outros agentes (esmolol, diltiazem e digoxina), sem qualquer melhora hemodinâmica significativa. Os efeitos sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica foram observados nos primeiros 15 minutos após o início da infusão (146±18 *versus* 134±14 bpm; 90±7 mmHg *versus* 101±8 mmHg, respectivamente). A reversão ao ritmo sinusal foi observada em 18 pacientes, e em outros 11, foi necessária a cardioversão elétrica. O índice de manutenção do ritmo sinusal por mais de 24 horas foi de 76%<sup>38</sup>. A recorrência das arritmias após 24 horas foi observada em 14 pacientes, com frequência ventricular média de 89±9 bpm. Vinte pacientes receberam alta em ritmo sinusal e 15 faleceram ainda no hospital, secundariamente a infecções (7 casos), choque circulatório (5 casos), insuficiência respiratória (1 caso) e acidente vascular cerebral (1 caso). Nenhum caso de morte foi atribuído diretamente à amiodarona. Este estudo concluiu que a amiodarona, na dose utilizada, foi eficaz e segura neste grupo de pacientes com insuficiência cardíaca grave associada a taquiarritmias atriais com resposta ventricular rápida, hemodinamicamente mal tolerada<sup>38</sup>. O sucesso foi atribuído à ação antiadrenérgica e antagonista de canais de cálcio da amiodarona sobre o nódulo atrioventricular. Além disto, a possível ação do agente na redução da contratilidade ventricular e na vasodilatação periférica (que poderia causar ainda maior aumento da resposta ventricular) foi suplantado por sua ação benéfica na condução atrioventricular, com conseqüente melhora do enchimento diastólico e do débito cardíaco.

A amiodarona parece ser o fármaco mais eficaz e com menor risco de complicações quando administrada a pacientes com fibrilação atrial. O restabelecimento do ritmo sinusal seguido de tratamento com amiodarona, via oral, em dose baixa deve ser a terapêutica mais segura da fibrilação atrial crônica quando comparada a outras medidas, tais como: ausência de tratamento, utilização apenas de anticoagulantes ou cardioversão elétrica seguida de administração de quinidina<sup>39</sup>.

A **digoxina** não é mais eficaz que o placebo para reversão da fibrilação atrial<sup>40</sup>; entretanto, reduz o número de episódios sintomáticos, provavelmente pela diminuição da frequência ou da irregularidade da resposta ventricular durante as crises<sup>41</sup>. A digoxina pode aumentar a frequência e a duração das recorrências de fibrilação

atrial provavelmente devido à intensificação da vulnerabilidade tecidual causada pelo incremento da ação vagal sobre os períodos refratários atriais<sup>42</sup>. Em alguns casos pode ocorrer, inclusive, diminuição da chance de se restabelecer o ritmo sinusal.

**Verapamil e diltiazem** são úteis para redução da reposta ventricular nos casos de fibrilação atrial permanente. Raramente restabelecem o ritmo sinusal. Recentemente, demonstrou-se que o verapamil reduz o remodelamento atrial provocado pela estimulação atrial prolongada<sup>43</sup>.

### PREVENÇÃO DE RECORRÊNCIAS

Após a reversão ao ritmo sinusal, a manutenção deste pode ser conseguida pela utilização de fármacos que estabilizam os átrios. Se a arritmia aconteceu pela primeira vez e nenhum fator desencadeante foi identificado, orienta-se o emprego do medicamento por período mínimo de um mês. Quando os pacientes apresentam alta densidade horária de extra-sístoles atriais ao Holter de 24 horas, sabidamente gatilhos para novas crises da arritmia, existe alto risco de recorrências e, por este motivo, devem ser tratados cronicamente. O estabelecimento daquele período é empírico, mas, pode-se tentar justificá-lo pelo fato de que a grande maioria das recorrências acontece nos primeiros 30 dias. Caso o fator desencadeante seja identificado, ele deve ser afastado para que a arritmia não retorne.

O tempo de duração da fibrilação é um fator importante na determinação de recorrências. A manutenção do ritmo sinusal tem menor possibilidade de ser obtida em pacientes com fibrilação atrial de duração maior que um ano do que em pacientes cuja duração é igual ou menor que 3 meses<sup>44</sup>. Este fato indica que a longa duração da arritmia causou tantas modificações na matriz eletrofisiológica atrial que, praticamente, tornaria impossível a manutenção de um ritmo sinusal regular. Átrios dilatados podem apresentar diferentes respostas à medicação antiarrítmica, dependendo do tipo de modificação eletrofisiológica que ocorre nas fibras atriais. Tecidos de átrios dilatados que apresentam padrões do tipo resposta lenta são mais responsivos ao verapamil do que aos fármacos do grupo I, particularmente a procainamida<sup>45</sup>. Estes achados indicam que as características do potencial de ação do miócito atrial são um outro fator que influencia na resposta ao tratamento antiarrítmico da fibrilação atrial.

O risco de recorrências na fibrilação atrial é elevado nas cardiopatias que evoluem com átrio esquerdo dilatado e em pacientes com fibrilação atrial idiopática com crises recorrentes. Por estas razões, sua prevenção é necessária, utilizando-se medicamentos administrados cronicamente. Os antiarrítmicos mais empregados com este objetivo são: quinidina, disopiramida,

propafenona, sotalol e amiodarona. A amiodarona parece ser o agente antiarrítmico mais eficaz. Em um estudo envolvendo 68 pacientes com fibrilação atrial crônica ou paroxística, a amiodarona teve eficácia de até 79% a longo prazo (período médio de 21 meses de seguimento) na prevenção de recorrências, sendo superior aos medicamentos do grupo I<sup>46</sup>. O menor índice de sucesso (57%) foi observado em pacientes com fibrilação atrial com duração maior que um ano, enquanto que, idade, sexo, diâmetro atrial esquerdo e etiologia da fibrilação atrial não discriminaram sucesso ou falha do medicamento. O que limita o emprego deste fármaco é a intolerância ao mesmo ou aparecimento de efeitos colaterais em até 35% dos casos, o que obriga sua suspensão em até 10%<sup>46</sup>. Por este motivo, talvez se deva reservar a amiodarona para casos nos quais outros medicamentos falharam.

Pacientes com fibrilação atrial secundária à influências vagais, beneficiam-se do tratamento com medicamentos do grupo I (quinidina, disopiramida). O aumento da frequência de recorrências ou prolongamento da duração das crises podem ser observados quando os pacientes fazem uso de digital ou beta-bloqueador. Entretanto, quando a ação vagal é descartada ou a fibrilação atrial se origina por influências adrenérgicas, a administração de sotalol, amiodarona ou propafenona<sup>47</sup> reduz o risco de reaparecimento da arritmia.

Em algumas circunstâncias (consumo de álcool, estresse físico ou emocional, desidratação etc.) a prevenção das recorrências de fibrilação atrial não é necessária já que a causa é conhecida e pode ser removida. A terapêutica antiarrítmica preventiva só está indicada se as crises recorrerem com muita frequência<sup>7</sup>.

De maneira geral, a maioria dos medicamentos falha na prevenção das recorrências em pacientes com fibrilação atrial crônica com duração maior que um ano, mas, seguramente, o índice de recorrências é maior quando nenhum antiarrítmico é administrado após a reversão. Embora o tamanho do átrio esquerdo não seja um fator importante na manutenção do ritmo sinusal, o aumento progressivo desta câmara aumenta a chance de retorno das crises<sup>48</sup>. Crises repetitivas que aumentam ainda mais o átrio esquerdo, além de causarem alterações da eletrofisiologia atrial, predispõem a alterações anatômicas para a manutenção crônica da fibrilação atrial. Por esta razão, a prevenção das recorrências com medicamentos deve ser vigorosa.

Para se assegurar o sucesso do tratamento medicamentoso na prevenção de recorrências, os antiarrítmicos devem ser administrados na dose terapêutica máxima tolerada, devendo o esquema ser mudado somente quando se comprova o reaparecimento da arritmia em duas ou três ocasiões. O sucesso terapêutico é determinado pela redução do número de recorrências e não pelo reaparecimento de apenas um episódio.

Moreira D A R. Atrial fibrillation: role of conventional antiarrhythmic drugs in reversion and prevention of recurrences. Reblampa 1999; 12(4): 185-193.

**ABSTRACT:** Atrial fibrillation is one of the most common supraventricular tachyarrhythmias. It is frequently accompanied by symptoms, secondary to loss of atrial contraction, irregular ventricular response, fast ventricular rate and left ventricular systolic dysfunction. Reestablishing sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation can be attained with chemical or electrical cardioversion after preventive anticoagulation. Chemical reversion can be performed in ambulatory patients with class IA, IC or III antiarrhythmic drugs. The drug of choice depends on clinical judgment; however, class III and IC drugs have been most frequently utilized to prevent recurrences due to safety reasons and have a lower potential for proarrhythmic effects than class IA, particularly quinidine. After sinus rhythm has been achieved, it is necessary to prevent recurrences, usually with the same drug that caused reversion. In patients with no indication for reversion, heart rate control with drugs that slow conduction through the AV node (digoxin, beta-blockers, calcium channel blockers) associated with chronic anticoagulation is suggested in patients at high risk for systemic embolization.

**DESCRIPTORS:** atrial fibrillation, treatment, conventional antiarrhythmics.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Nattel S. Bourne G. Talajic M. Insights into mechanisms of antiarrhythmic drug action from experimental models of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 469-80.
- 2 Brodsky M A. Chun J G. Podrid P J. Douban S. Allen B J. Cygan R. Regional attitudes of generalists, specialists, and subspecialists about management of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2553-62.
- 3 Moreira D A R. Gizzi J. Moraes L R. et al. Reversão química da fibrilação atrial crônica: estudo comparativo entre amiodarona e quinidina. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69 (supl I): 67.
- 4 Lawson-Mathew P J. Ionescu A. McHugh P. Channer K S. Evaluation of a protocol to select patients of all ages for cardioversion from atrial fibrillation. *Age and Ageing* 1997; 26: 247-52.
- 5 Lip G Y H. Cardioversion of atrial fibrillation. *Postgrad Med J* 1995; 71: 457-65.
- 6 Moreira D A R. Gizzi J. Maienzo A L A. et al. A administração prévia de antiarrítmicos influencia os resultados da cardioversão elétrica da fibrilação atrial crônica? *Arq Bras Cardiol* 1997; 69 (supl I): 67.
- 7 Moreira D A R. Arritmias Cardíacas. Clínica, diagnóstico e terapêutica. São Paulo: Editora Artes Médicas, 1995; 406-34.
- 8 Figueiredo E. de Paola A A V. Investigadores da SOCESP – Estudo Multicêntrico de Fibrilação Atrial. Energias utilizadas na cardioversão elétrica da fibrilação atrial em adultos. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69 (supl I): 67.
- 9 Figueiredo E. de Paola A A V. Investigadores da SOCESP – Estudo Multicêntrico de Fibrilação Atrial. Efetividade, custos e benefícios das cardioversões elétricas e química da fibrilação atrial, em pacientes com e sem cardiopatia subjacente. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69 (supl I): 67.
- 10 Zehender M. Hohnloser S. Müller B. Meinertz T. Just H. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1054-9.
- 11 Coplen S E. Antman E M. Berlin J A. Hewitt P. Chalmers T C. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16.
- 12 De Nooijer C. Sparling C M. Quinidine treatment of chronic lone atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1990; 13: 711-4.
- 13 Flaker G C. Blackshear J L. McBride R. et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-32.
- 14 Boahene K A. Klein G J. Yee R. et al. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1408-14.
- 15 Kochiadakis G E. Igoumenidis N E. Solomou M C. et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 75-81.
- 16 Camm A J. Ward D E. Spurrell R A J. The effect of intravenous disopyramide phosphate on recurrent paroxysmal tachycardias. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 441-9.
- 17 Coumel P. Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1990; 13: 209-12.
- 18 Nakazawa H. Ishikawa N. Noh J. et al. Efficacy of disopyramide in conversion and prophylaxis of post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 215-9.
- 19 Weiner P. Ganam R. Ganem R. Zidan F. Rabner M. Clinical course of recent onset atrial fibrillation treated with oral propafenone. *Chest* 1994; 105: 1013-6.
- 20 Capucci A. Villani G Q. Aschieri D. Piepoli M. Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicentre study. *Int J Cardiol* 1999; 68: 187-96.



- 21 Achumacher B. Jung W. Lewalter T. Vahlhaus C. Wolpert C. Luderitz B. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 710-3.
- 22 Boriani G. Biffi M. Capucci A. et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 621-5.
- 23 Stroobandt R. Stiels B. Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997; 79:418-23.
- 24 Crijns H J. Gosselink A T. Lie K I. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. PRODIS Study Group. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 145-52.
- 25 Antman E M. Beamer A D. Cantillon C. et al. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter: a stage care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 668-73.
- 26 Jull-Moller S. Edvardsson N. Rehenqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 1932-9.
- 27 Borges L. Moreira D A R. Gizzi J C. et al. Reversão química da fibrilação atrial: estudo comparativo da eficácia entre quinidina e sotalol. *Arq Bras Cardiol* 1996; 68: 231.
- 28 Fong A N. Cheng J J. Chang M S. Comparison of oral propafenone and sotalol as an initial treatment in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 905-8.
- 29 Reimold S C. Clinical challenge. I: Control of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl C): 35-40.
- 30 Cesar L A M. Serrano C V. Pamplona D. et al. Fibrilação atrial aguda na unidade de emergência. Qual droga ideal para rápida reversão ao ritmo sinusal. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 481-4.
- 31 Rosenbaum M B. Chiale P A. Halpern M S. et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976; 38: 934-44.
- 32 Galve E. Rius T. Ballester R. et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1079-82.
- 33 Opolski G. Stanislawska J. Gorecki A. Torbicki A. Kraska T. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997; 20: 337-40.
- 34 Tieleman R G. Gosselink A T. Crijns H J. et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997; 79: 53-7.
- 35 Lee K L. Tai Y T. Long-term low-dose amiodarone therapy in the management of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias: efficacy and safety. *Clin Cardiol* 1997; 20: 372-7.
- 36 Stevenson W G. Stevenson L W. Middlekauff H R. et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1458-63.
- 37 Deedwania P C. Singh B N. Ellenbogen K. Fisher S. Fletcher R. Singh S N. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 2574-9.
- 38 Clemon H F. Wood M A. Gilligan D M. Ellenbogen K A. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 81: 594-8.
- 39 Disch D I. Greenberg M L. Holzberger P T. Malenka D J. Birkmeyer J D. Managing chronic atrial fibrillation: a Markov decision analysis comparing warfarin, quinidine, and amiodarone. *Ann Intern Med* 1994; 120: 449-57.
- 40 Falk R H. Knowlton A A. Bernard A S. Goteib N E. Battinelli N J. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomised, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 503-5.
- 41 Murgatroyd F D. Gibson S M. Baiyan X. et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2765-70.
- 42 Rawles J M. Metcalfe M J. Jennings K. Time of occurrence, duration and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. *Br Heart J* 1990; 63: 255-77.
- 43 Daoud E G. Knight B P. Weiss R. et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997; 96: 1542-50.
- 44 Dittrich H C. Erickson J S. Schneiderman T. Blacky A R. Savides T. Nicod P H. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 193-7.
- 45 Hodorf A J. Edie R. Malm J R. Hoffman B F. Rosen M R. Electrophysiologic properties and responses to pharmacologic agents of fibers from diseased human atria. *Circulation* 1976; 54: 774-9.
- 46 Gold R L. Haffajee C I. Charos G. Sloan K. Baker S. Alpert J S. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986; 57: 124-7.
- 47 Coumel P. Leclercq J F. Assayag P. European experience with the antiarrhythmic efficacy of propafenone for supraventricular and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1984; 60D-64D.
- 48 Gosselink A T. Crijns H J. Hamer H P. Hillege H. Lie H I. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1666-72.