

**ARRITMIA CARDÍACA: FIBRILAÇÃO ATRIAL**  
*CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIBRILLATION*

Otávio Ayres da Silva Neto \*

**RESUMO**

A fibrilação atrial é a alteração supraventricular do ritmo cardíaco mais comum e com uma incidência elevada progressivamente relacionada às idades mais avançadas. Existe um remodelamento atrial com mudanças estruturais (alargamento e fibrose intersticial), que promovem a desorganização rítmica. O tratamento farmacológico ou invasivo por cateteres visa a prevenção das complicações tromboembólicas e a evolução para taquicardiomiopatia numa tentativa de melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade.

Descritores: arritmias cardíacas, fibrilação atrial, tromboembolismo.

**ABSTRACT**

Atrial fibrillation is the most common supraventricular arrhythmia. Its prevalence increases with advanced ages. There is an atrial remodeling with structural modifications (enlargement and interstitial fibrosis) promoting disorganization of the cardiac rhythm. Both the pharmacological and the invasive treatment by catheter aims at the prevention of thromboembolism complications and tachycardiomyopathy to improve the quality of life and reduce morbimortality.

Key-words: cardiac arrhythmias, atrial fibrillation, thromboembolism.

**INTRODUÇÃO**

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada eletrocardiograficamente por oscilações de baixa amplitude da linha de base (ondas F) e um ritmo ventricular irregular. As ondas F têm uma frequência de 300 a 600 batimentos por minuto (bpm) e são variáveis em amplitude, forma e tempo (Figura 1).

Na derivação V1 as ondas F às vezes aparecem uniformes e podem mimetizar um *flutter* atrial (Figura 2).

A frequência cardíaca na fibrilação atrial se mantém entre 100 e 160 bpm em pacientes com WPW (Wolff-Parkinson-White), a frequência ventricular durante FA pode exceder 250 bpm devido à condução pela via acessória. Quando a frequência cardíaca durante a fibrilação atrial se torna muito rápida o grau de irregularidade diminui, podendo parecer regular.<sup>1</sup>

**Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 14, n. 3, p. 87 - 94, 2012**

\* Professor do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP.

Recebido em 28/5/2012. Aceito para publicação em 3/8/2012.

Contato: otavioayres@yahoo.com.br

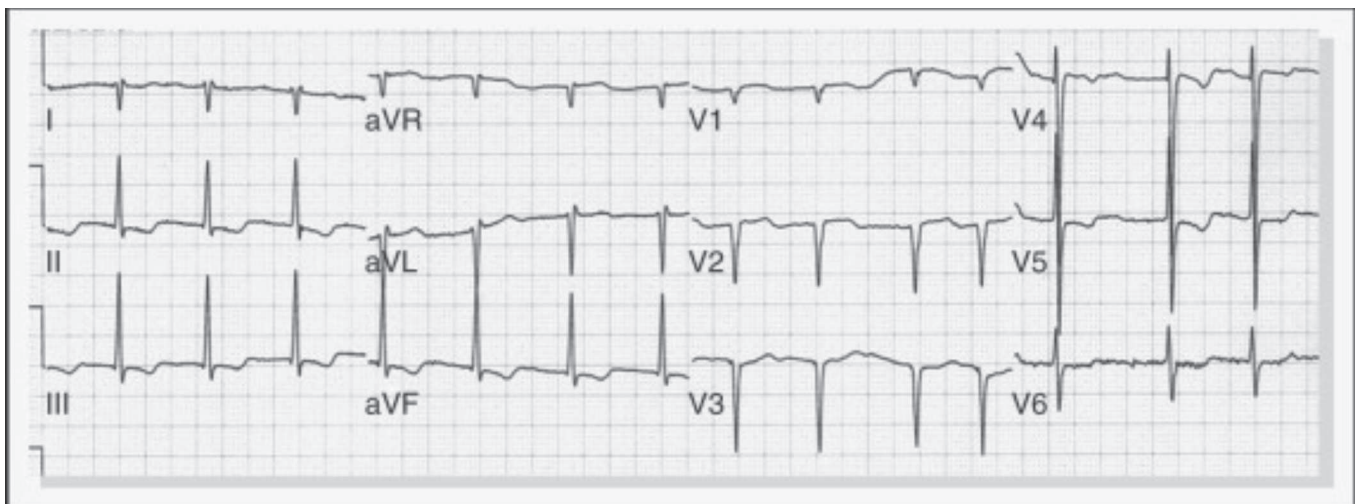


Figura 1. Eletrocardiograma de 12 derivações demonstrando ausência de onda P e irregularidade do intervalo RR compatível com fibrilação atrial.

Fonte: Bonow RO, editor. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th edn. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.



Figura 2. Fibrilação atrial com ondas F proeminente sem V1 mimetizando um flutter atrial.  
 Fonte: Bonow RO, editor. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9<sup>th</sup> edn. Philadelphia:Elsevier/Saunders; 2012.

## DISCUSSÃO

### Classificação da Fibrilação Atrial

#### Atrial Fibrillation – Forms and Mechanisms

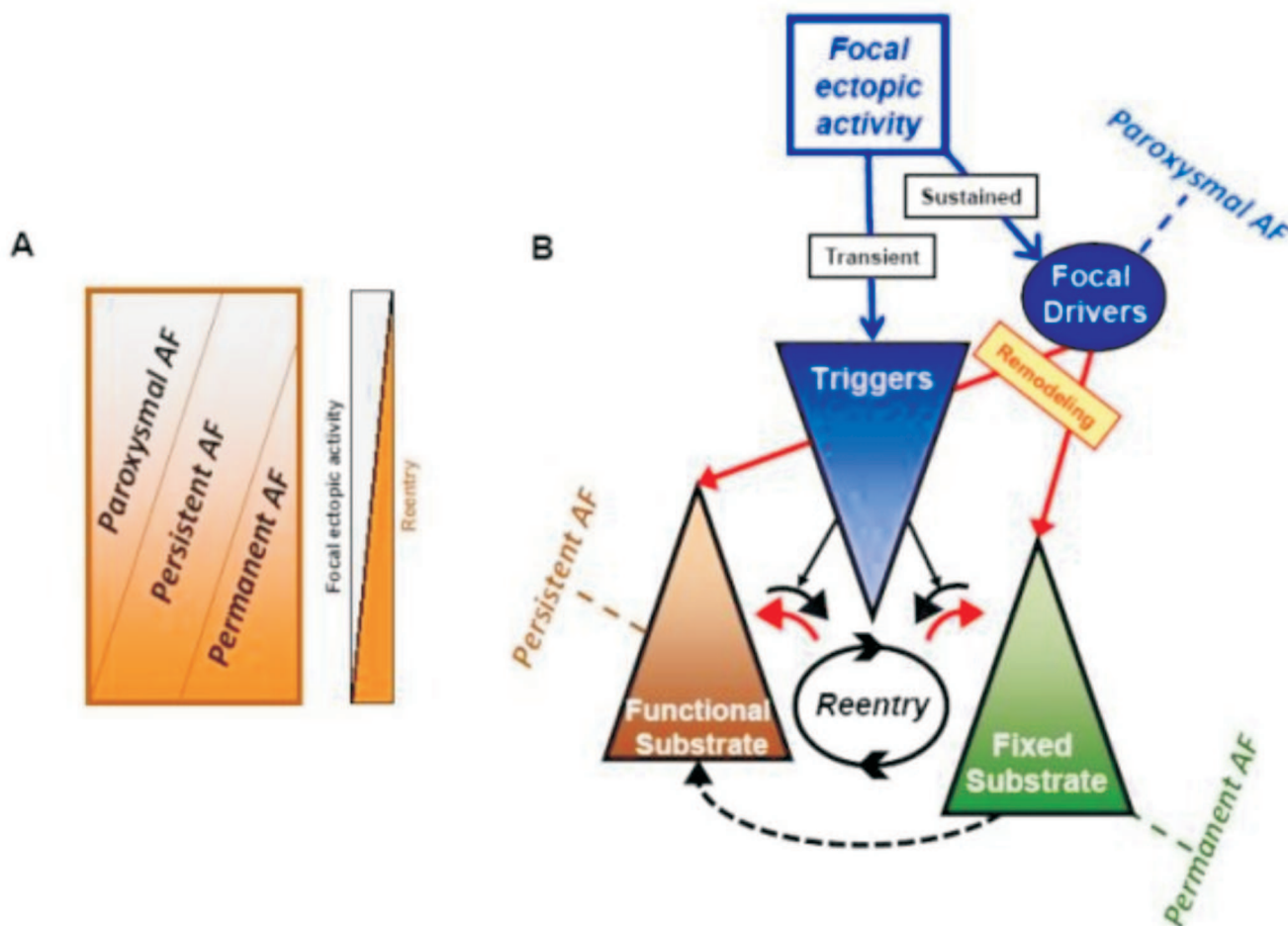


Figura 3. Formas clínicas e mecanismos da FA.  
 Fonte: Bonow RO, editor. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.

Paroxística – termina espontaneamente em torno de uma semana.

Persistente – duração acima de uma semana e necessita de cardioversão elétrica ou química.

Permanente – refratária à cardioversão elétrica ou decidido pela terapêutica de controle de frequência cardíaca.

Fibrilação atrial persistente por mais de um ano é denominada de longo prazo e se refratária à cardioversão é considerada permanente.

A ocorrência de FA em pacientes jovens abaixo de 60 anos e sem fatores de risco ou cardiopatia estrutural é chamada de FA isolada. Este tipo de FA apresenta baixo risco de complicações tromboembólicas, sem necessidade de anticoagulação oral.

A FA paroxística pode ser classificada de acordo com a manifestação autonômica em cerca de 25% dos pacientes nos quais a arritmia se manifesta em períodos vagotônicos noturnos ou durante o sono. Neste caso, a disopiramida pode ser a droga mais adequada na prevenção de eventos. A estimulação simpática por meio de atividade física intensa pode induzir a chamada FA adrenérgica em, aproximadamente, 10% a 15% dos casos, sendo tratados com betabloqueadores.<sup>1</sup>

**Epidemiologia da Fibrilação Atrial**

A FA é a arritmia mais comum na prática clínica e 33% das hospitalizações por distúrbios do ritmo cardíaco. A FA pode desenvolver insuficiência cardíaca e aumenta em cinco vezes o risco de acidente vascular encefálico e duas vezes a mortalidade total.<sup>2</sup>

Nos EUA estima-se atualmente uma incidência entre 2,3 a 5 milhões de pacientes acometidos por FA. Existe um aumento progressivo de acordo com a idade, em torno de 0,1%/ano abaixo dos 40 anos em mulheres, e até 2%/ano acima dos 80 anos principalmente em homens.

Existem fatores de risco independentes para a manifestação da FA como: insuficiência cardíaca congestiva, doença valvar aórtica e mitral, alargamento atrial esquerdo, hipertensão arterial e idade avançada. Outros fatores importantes são: obesidade, diabetes mellitus, acidente vascular encefálico e vasculopatia periférica.<sup>3,4</sup>

**Mecanismos da Fibrilação Atrial**

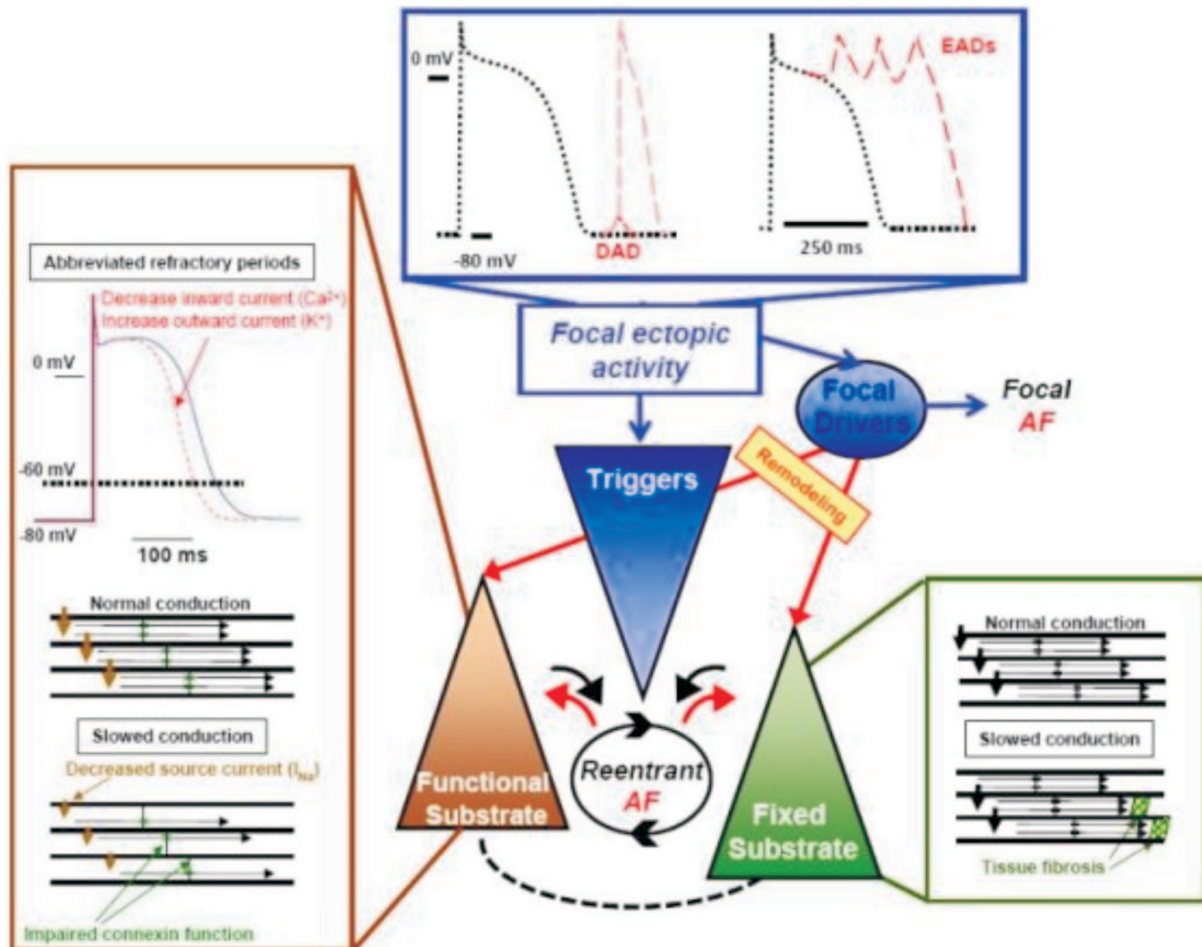


Figura 4. Mecanismos fundamentais de início e manutenção da Fibrilação atrial.

Fonte: Bonow RO, editor. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th edn. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.

## Atrial Fibrillation – Anatomical Determinants

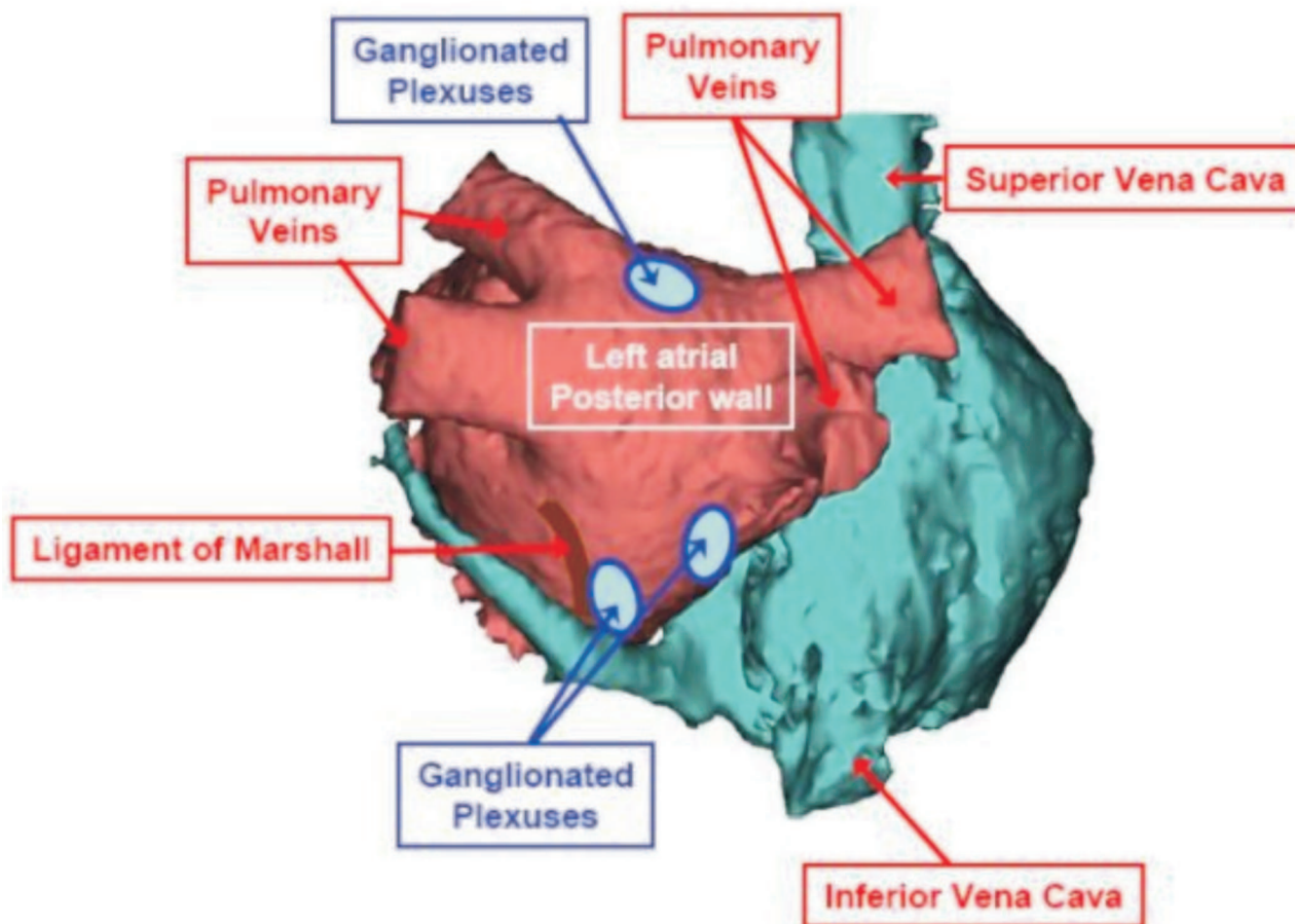


Figura 5. Determinantes anatômicos da fibrilação atrial. Átrio esquerdo em rosa e átrio direito em azul. Focos ectópicos em vermelho, reentrada em branco e regulação neural em azul.

Fonte: Bonow RO, editor. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th edn. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.

Os mecanismos eletrofisiológicos da FA podem apresentar-se como focos automáticos, atividade deflagrada e circuitos microrre-entrantes chamados de gatilhos ou *drivers*, propagando ondas que perpetuam a fibrilação.

Os prolongamentos dos potenciais de ação aumentam a vulnerabilidade para o início da FA, pioram a contratilidade e dilatação atrial e possuem efeitos pró-fibróticos.

Existe um remodelamento com moduladores que atingem o substrato atrial como a insuficiência cardíaca,

isquemia e alargamento atrial, interferências simpatovagais, processo inflamatório e fibrose intersticial.

Focos arritmogênicos nas veias pulmonares são os mais comuns agentes deflagradores e de perpetuação dessas arritmias, principalmente na FA paroxística.

O isolamento das veias por radiofrequência pode ser efetivo em cerca de 80% dos casos. Alterações no substrato atrial incluindo fibrose intersticial e eletrogramas complexos atriais fracionados podem ser associados a FA persistente.<sup>5-8</sup>

## Etiologia da Fibrilação Atrial

## Causes of Atrial Fibrillation

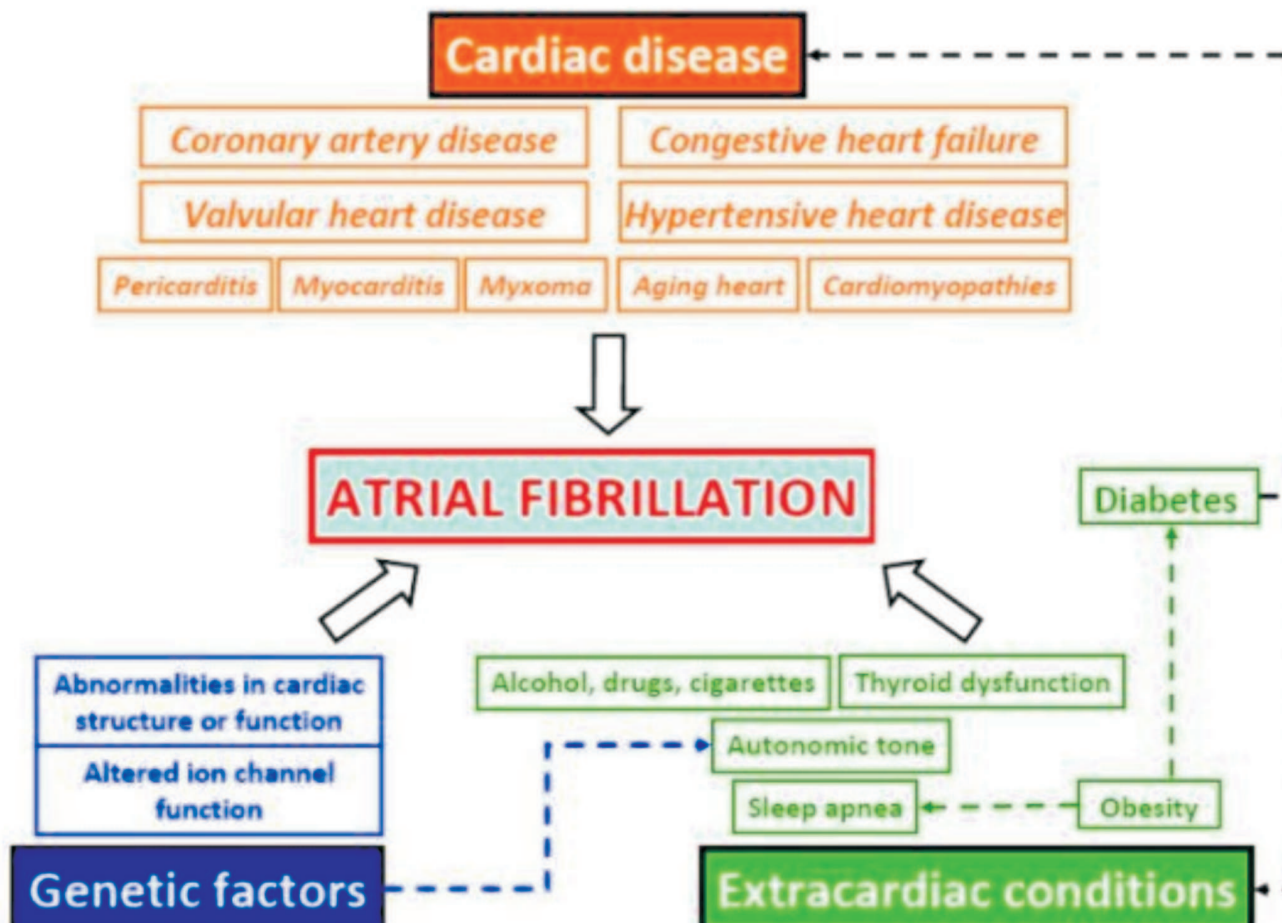


Figura 6. Fatores etiológicos da fibrilação atrial.

Fonte: Bonow RO, editor. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th edn. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.

Existem condições cardíacas que facilitam o aparecimento da FA, como: doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, doença valvar, hipertensão arterial, miocardites, pericardites, mixoma atrial, envelhecimento cardíaco, hipertensão pulmonar severa e cardiomiopatias.

Condições extracardíacas, como tireoidopatias, diabetes, alterações autonômicas, apneia do sono, tromboembolismo pulmonar, obesidade e situações temporárias como ingestão aguda de álcool e pós-operatório cardíaco também são associadas como causas de FA.<sup>4</sup>

### Implicações Clínicas

A interferência precoce no remodelamento atrial pode prevenir a evolução para estágios irreversíveis e auxiliar na terapêutica de controle do ritmo cardíaco.<sup>1</sup>

### Aspectos Clínicos

Os pacientes podem ser assintomáticos (25%, principalmente em idosos) ou evoluírem com sintomas

incapacitantes. Frequentemente apresentam: palpitações, fadiga, dispnéia, intolerância aos esforços, tonturas e alguns poliúria pela liberação do hormônio natriurético atrial. Síncopes são incomuns associadas à FA, exceto em presença de doença do nó sinusal.

O exame físico classicamente demonstra irregularidade no pulso arterial, venoso jugular e ausculta cardíaca de ritmo irregular.<sup>1</sup>

### Avaliação Diagnóstica

O eletrocardiograma (ECG) é essencial no diagnóstico da FA. Algumas vezes com sintomas de palpitações paroxísticas, o sistema holter (eletrocardiografia dinâmica de 24 horas) torna-se necessário para relacionar os sintomas às alterações no ECG.

Exames laboratoriais da função tireoidiana, hepática e renal são úteis na avaliação da FA. O ecocardiograma demonstra alterações estruturais e funcionais (fração de ejeção < 35% = prognóstico ruim). A radiografia de tórax pode revelar problemas pulmonares e o teste ergométrico a presença de isquemia miocárdica.<sup>1</sup>

### **Prevenção de Complicações Tromboembólicas**

O principal objetivo do tratamento da FA é prevenir complicações tromboembólicas como a isquemia cerebral e sequelas neurológicas irreversíveis.

Os anticoagulantes orais são mais efetivos que a aspirina, entretanto, deve-se avaliar os riscos de hemorragias.<sup>9</sup>

Os fatores de risco de acidente vascular encefálico (AVE) e tromboembolismo sistêmico são: insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, idade acima de 75 anos, diabetes e história de AVE prévia (chads2 - score). Os primeiros quatro fatores recebem 01 ponto e acidente vascular encefálico prévio = 02 pontos. A escala de chads2 > ou = 2 indica terapia com anticoagulante oral.<sup>10</sup>

A insuficiência renal também é um fator de risco independente para AVE em pacientes com FA, principalmente com uma taxa de filtração glomerular < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

O risco de complicações tromboembólicas é o mesmo em pacientes com FA paroxística ou persistente.<sup>10-13</sup>

### **Tratamento da Fibrilação Atrial**

Os principais objetivos da terapêutica da FA são evitar as complicações tromboembólicas, controle do ritmo ou da frequência cardíaca, prevenindo a insuficiência cardíaca.

### **Aspirina e Agentes Antitrombóticos**

A aspirina não previne as complicações tromboembólicas tão efetivamente quanto a varfarina na FA; para o escore chads2 = 0, pode ser usada a aspirina (81 a 325 mg/dia), entretanto, para chads2 = 1 deve-se avaliar se há contra-indicação para anticoagulação oral; e para chads2 > 1 a aspirina é inadequada. A combinação de aspirina com clopidogrel pode ser efetuada em pacientes com chads2 > 1 intolerantes à varfarina.

Atualmente outros anticoagulantes como apixaban, dabigatran e rivaroxaban têm sido usados superiormente à aspirina e com menores riscos de hemorragia.<sup>14-18</sup>

### **Varfarina**

A varfarina reduziu o risco de acidente vascular encefálico em pacientes com FA em 61% com o INR entre 2,0 - 3,0. A manutenção do INR entre 1,7 e 2,0 dobrou a incidência de AVE.

Alguns estudos indicam um maior risco de hemorragia intracraniana em pacientes com idade avançada, entretanto, dados recentes mostram vantagens da varfarina mesmo em pacientes acima de 75 anos (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study*). O risco anual de fenômenos tromboembólicos foi significativamente maior no grupo da aspirina (3,8%) em relação ao grupo da varfarina (1,8%).

Existem fatores genéticos que interferem na resposta ao uso da varfarina para a manutenção do INR entre 2,0 - 3,0.

No estudo rocket-AF a rivaroxaban foi superior à varfarina na prevenção de tromboembolismos e com menor sangramento intracraniano.

### **Heparina de Baixo Peso Molecular**

A heparina de baixo peso molecular tem uma vida média mais prolongada que a heparina não fracionada, sendo administrada de forma subcutânea (1mg/kg) duas vezes ao dia. Pode ser usada temporariamente na terapêutica de anticoagulação quando a

varfarina é iniciada ou suspensa por poucos dias antes e após procedimentos cirúrgicos ou dentários.

### **Excisão ou Fechamento do Apêndice Atrial Esquerdo**

O apêndice atrial esquerdo é responsável pela formação de trombos em 90% dos casos e a sua excisão ou fechamento poderia reduzir os riscos de tromboembolismos em pacientes com FA. Estudos mostram que a retirada do apêndice é mais efetiva que o fechamento cirúrgico por sutura.

A oclusão do apêndice atrial esquerdo pode ser realizada percutaneamente por meio de cateteres e implante de uma prótese (estudo Protect AF) com resultados semelhantes à varfarina e redução de 91% o risco de hemorragias com um método seguro e efetivo.<sup>1</sup>

### **Fibrilação Atrial Aguda**

A FA na emergência geralmente apresenta alta frequência ventricular e seu controle efetuado com diltiazem ou esmolol endovenoso. Instabilidade hemodinâmica requer cardioversão elétrica.

A FA aguda (< 48 h do início dos sintomas) permite que se faça uma cardioversão elétrica ou química sem anticoagulação prévia e de preferência com ecocardiograma transesofágico sem trombos intracavitários. A cardioversão elétrica pode ser iniciada com 200 j em aparelho monofásico ou 150 j (bifásico) e sincronizado.<sup>1</sup>

### **Fibrilação Atrial Crônica**

A FA acima de 48 horas de início de sintomas ou desconhecido, deve-se fazer a anticoagulação oral convencional por três semanas com INR entre 2,0 - 3,0 ou a realização de ecocardiograma transesofágico e, assim, tentar a reversão para ritmo sinusal com choque elétrico ou com drogas antiarrítmicas.<sup>1</sup>

A cardioversão elétrica é mais efetiva que a farmacológica se a duração da FA for superior a sete dias.

Drogas para a cardioversão farmacológica: ibutilide (fração de ejeção > 35%), procainamida e amiodarona (endovenosa). A propafenona (300 - 600 mg) pode ser usada em dose única sem cardiopatia estrutural.

A cardioversão elétrica transtorácica é eficaz em 95% dos casos. A recorrência imediata pode ser tratada com ibutilide para uma nova tentativa.<sup>19-23</sup>

### **Tratamento da FA a Longo Prazo**

Vários estudos randomizados têm comparado as estratégias de controle do ritmo e controle da frequência cardíaca. No estudo AFFIRM não houve diferença estatisticamente significativa entre estes grupos em relação à mortalidade total, AVCE ou qualidade de vida. A porcentagem de hospitalização e efeitos colaterais de drogas foi menor no grupo de controle da frequência cardíaca. O ritmo sinusal foi independentemente associado à menor mortalidade, entretanto, as drogas antiarrítmicas foram associadas com uma maior mortalidade.

A decisão da abordagem de controle do ritmo ou frequência deveria ser individualizada, de acordo com a presença de comorbidades, tamanho atrial esquerdo, sintomas e preferência do paciente.

O controle da frequência é preferível ao controle do ritmo em pacientes assintomáticos acima de 65 anos. O controle do ritmo deve ser tentado pelo menos uma vez em paciente abaixo de 65 anos e sintomáticos acima desta idade.

A duração da FA maior que um ano e átrios esquerdos maiores que 50 mm têm alta probabilidade de recorrência. A decisão da terapêutica pode depender da recorrência, duração e severidade dos episódios. O tratamento antitrombótico deve ser realizado em todos os pacientes com FA. Recorrente com aspirina e clopidogrel, varfarina ou antitrombóticos, de acordo com os fatores de risco para complicações tromboembólicas.

### Controle Farmacológico de Frequência

A FA de alta resposta ventricular mantida por semanas ou meses pode resultar em sintomas, redução da tolerância aos esforços e taquicardiomiopatia. Em repouso, a frequência cardíaca ideal é de 60 - 75 bpm, no esforço moderado = 90 - 115 bpm e esforço acentuado = 120 - 160 bpm.

As drogas usadas para controle de frequência são principalmente betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e digital (este não controla no esforço físico).

### Controle Farmacológico do Ritmo

As drogas antiarrítmicas possuem eficácia semelhante e são associadas a 50% - 60% de redução dos episódios de FA em um ano. A droga de maior eficácia é a amiodarona (60% a 70% mais efetiva que o sotalol ou drogas do grupo I), entretanto, existem efeitos colaterais, como tireoidopatias, pneumonites intersticiais, impregnação na córnea ou lesões de pele.

Proarritmia ventricular devido a drogas do grupo IA e grupo III é decorrente do aumento do intervalo QT e predisposição para taquicardia ventricular polimórfica (Torsades de Pointes). Fatores de risco para proarritmias são: sexo feminino, disfunção ventricular e hipocalemia. As drogas que mais resultam em proarritmia ventricular são quinidina, flecainida, sotalol e dofetilide.

As melhores opções terapêuticas dependem das comorbidades, por exemplo: hipertrofia VE leve pode-se usar flecainide, propafenona, sotalol e dronedarone como primeira escolha; na hipertrofia VE importante (> 13 mm) a amiodarona tem melhor eficácia. Pacientes coronariopatas podemos utilizar dofetilide, sotalol, dronedarone ou amiodarona; na insuficiência cardíaca: amiodarona ou dofetilide.

Os inibidores de enzima de conversão e inibidores de receptores de angiotensina apresentam efeitos favoráveis no remodelamento elétrico e estrutural na fibrilação atrial (redução de 28% de risco de FA em pacientes hipertróficos e com disfunção do VE). Alguns estudos sugerem a prevenção de FA por estatinas devido a efeitos anti-inflamatórios.

### Tratamento Não Farmacológico da Fibrilação Atrial

A utilização de marcapassos dupla câmara tem uma menor incidência de FA em relação à estimulação ventricular. Aparelhos portadores de mecanismos antitaquicardia são ineficazes para reversão de fibrilação atrial.<sup>24-32</sup>

### Ablação de Fibrilação Atrial

A terapêutica por cateter de FA é um procedimento

estabelecido para pacientes com refratariedade ao tratamento farmacológico e o sucesso (65% a 70%) varia na presença de hipertensão arterial, apneia do sono obstrutiva, remodelamento atrial, fatores inflamatórios, estruturais e genéticos. A ablação por radiofrequência é realizado com isolamento elétrico das veias pulmonares e outras regiões atriais ou nas veias cavas que possuam focos elétricos arritmogênicos. Os melhores resultados são encontrados na FA paroxística sem cardiopatia estrutural avançada. O risco de complicações e mortalidade é de 0,05% a 0,1%.

Atualmente outros métodos estão em desenvolvimento, como a crioblação, laser, mapeamentos eletroanatômicos e instrumentos robóticos.

### Ablação do Nó Atrioventricular (AV)

Pacientes portadores de FA com alta resposta ventricular, sintomáticos e sem controle farmacológico adequado ou insucesso na ablação de veias pulmonares são candidatos à ablação do nó AV e implante de marcapasso definitivo. Esta abordagem terapêutica melhora a fração de ejeção principalmente em casos evolutivos para taquicardiomiopatia, melhora a qualidade de vida, sintomas e capacidade funcional e pacientes com disfunção ventricular (FE < 30% - 35%) um marcapasso com desfibrilador pode ser mais apropriado. Atualmente existem estudos em andamento analisando a efetividade dos ressinchronizadores nesses casos.<sup>1</sup>

### Métodos Cirúrgicos para Fibrilação Atrial

O procedimento de Maze desenvolvido por Cox em 1987 envolve 12 incisões para isolar as veias pulmonares e realizar linhas de bloqueio nos átrios esquerdo e direito e geralmente durante cirurgias de trocas valvares ou revascularizações e eficácia em torno de 70% - 85%.<sup>33-38</sup>

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fibrilação atrial apresenta atualmente grande importância devido à sua maior incidência associada ao envelhecimento da população mundial. O reconhecimento das veias pulmonares na gênese da FA resultou num progresso significativo na compreensão e terapêutica na última década. O tratamento dos sintomas, a prevenção de complicações tromboembólicas, a disfunção ventricular e a redução da mortalidade são os desafios que envolvem centros de pesquisas na tentativa de equacionar estes fatores com maior efetividade.

### REFERÊNCIAS

1. Rubart M, Zipes DP. Arrhythmias, sudden death, and syncope. In: Bonow MD, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th edn. New York: Elsevier; 2012.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 124:e2-e220.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110:1042-6.
4. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident

- atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:565-71.
5. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force and the ESC Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:854-906.
  6. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2011; 121(8):2955-68.
  7. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011; 91(1):265-325.
  8. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008; 1(1):62-73.
  9. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2006; 118:321-33.
  10. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation.* 2004; 110:2287-92.
  11. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009; 119:1363-9.
  12. Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J.* 2008; 29:915.
  13. Akar JG, Jeske W, Wilber DJ. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1790.
  14. Van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med.* 2003; 163:936-43.
  15. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009; 151:297-305.
  16. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 360:2066-78.
  17. Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res.* 2006; 117:493-9.
  18. Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J Thromb Haemost.* 2008; 6:1647-54.
  19. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370:493-503.
  20. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al; International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 2009; 360:753-64.
  21. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation.* 2007; 116:2563-70.
  22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361:1139-51.
  23. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: The Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation.* 2004; 109:997-1003.
  24. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, Friedman PA, McNamara RL, Strickberger SA, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: Science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005; 111:240-3.
  25. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, et al. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace.* 2004; 6:371.
  26. Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004; 15:124-39.
  27. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007; 4:816-861. Erratum in: *Heart Rhythm.* 2009; 6(1):148.
  28. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008; 168:581-6.
  29. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation.* 2008; 118:2498-505. Erratum in: *Circulation.* 2009; 120(10):e83.
  30. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation.* 2005; 111:1100-5. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19:627.
  31. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:1798-803.
  32. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM 3rd, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: Long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126:1822-8.
  33. Ballaux PK, Geuzebroek GS, van Hemel NM, Kelder JC, Dossche KM, Ernst JM, et al. Freedom from atrial arrhythmias after classic maze III surgery: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132:1433-40.
  34. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, McCarthy PM, Rajeswaran J, Petterson G, et al. The Cox maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130:1653-60.
  35. Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS, Ishii Y, Boineau JP, Gleva MJ, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129:104.
  36. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27:258-65.
  37. Schneeberger EW, Osterday RM. Lateral placement of bipolar clamp facilitates pulmonary vein isolation. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84:1412-3.