

CAPÍTULO 1

PERSPECTIVAS E DESAFIOS DAS DROGAS ANTIARRÍTMICAS: MITIGANDO O RISCO DE PROARRITMIA

Ana Paula Porto Campos e Campos;
Bárbara Aparecida de Souza e Souza;
Diego Farias Costa;
Erica Bragato Pardini Elias;
Luciano Leandro da Silva;
Maria Yannick De Montreuil Carmona;
Saulo Peconick Ventura;
Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha;
Wesley Richer Carvalho Rodrigues.

RESUMO

As arritmias cardíacas continuam a ser uma importante fonte de morbidade e mortalidade e de aumento dos gastos com saúde nos países desenvolvidos. Apesar dos avanços nas terapias baseadas em cateteres e em procedimentos cirúrgicos, os medicamentos antiarrítmicos (DAAs) continuam sendo uma importante opção terapêutica para o tratamento agudo e crônico de muitas arritmias. No entanto, os medicamentos ativos na membrana têm eficácia limitada na supressão e prevenção de arritmias atriais e ventriculares, e muitos DAAs estão associados a toxicidade significativa. A eficácia na supressão da fibrilação atrial – a arritmia sustentada mais comum na prática clínica – é de cerca de 40 a 60%, com a possível exceção da amiodarona. A morte súbita cardíaca (MSC), que causa mais de 1 milhão de mortes/ ano somente nos Estados Unidos e na Europa, é mais comumente causada por fibrilação ventricular. Atualmente, não existem DAAs disponíveis que possam reduzir de forma confiável a mortalidade associada à MSC. Embora os cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI) reduzam a mortalidade, eles não previnem a MSC. A falta de terapias farmacológicas eficazes para fibrilação atrial e MSC está relacionada não apenas à falta de compreensão da fisiopatologia subjacente das síndromes e à heterogeneidade de ambos

os fenótipos, mas também à falha em direcionar a terapia para os mecanismos subjacentes.

Palavras-chave: Antiarrítmicos. Proarritmia. Farmacologia cardiovascular. Toxicidade de drogas. Eletrofisiologia cardíaca.

1. INTRODUÇÃO

Medicamentos antiarrítmicos (AADs) são prescritos para tratar arritmias sintomáticas ou com risco de vida, como arritmias supraventriculares e arritmias ventriculares. Embora a maioria dos AADs utilizados no tratamento de arritmias estejam disponíveis há décadas, ainda existem lacunas significativas de conhecimento na sua segurança comparativa^{1,2}. O efeito pró-arrítmico dos AADs é uma preocupação significativa no seu uso, que não foi estudado sistematicamente. Somente um número limitado de arritmias envolvendo AADs foi registrado em ensaios clínicos e relatórios^{3,4}.

Apesar do tipo de eventos pró-arrítmicos relatados em ensaios clínicos e das meta-análises diferirem entre os tratamentos de AAD, é quase improvável chegar a conclusões definitivas desses estudos sobre se um AAD tem maior probabilidade do que outro de resultar em uma maior incidência de arritmias³⁻⁵. A American Heart Association (AHA) divulgou uma declaração científica para avaliação clínica de arritmias induzidas por medicamentos, que não se concentrou sistematicamente na incidência de muitas arritmias gerais e específicas induzidas por AAD⁶.

Além disso, foi relatado que a interação medicamentosa (IM) afeta a segurança do uso de AAD, resultando em arritmias novas ou recorrentes e outros eventos adversos. Foi relatado que o uso concomitante de amiodarona com sofosbuvir causa casos graves de bradicardia, o que pode ser decorrente de tratamentos à base de sofosbuvir, que deslocam a amiodarona das proteínas de ligação plasmática e potencializam os efeitos bradicárdicos da amiodarona⁷.

Relatos de casos, por sua vez, sugerem que a administração concomitante de flecainida com inibidores do CYP2D6, como venlafaxina e citalopram, é capaz de causar arritmias graves. Ainda não está claro se alterações subsequentes nas concentrações plasmáticas de AAD devido à interação medicamentosa, em comparação com monoterapias com AAD, podem aumentar o relato de arritmias. A relação geral entre AADs e arritmias, fatores relacionados à morte, espectros de sinais potenciais, assim como

informações clínicas de arritmias relacionadas à AAD também permanecem desconhecidas⁸.

2. HISTÓRIA DOS MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS E SUAS LIMITAÇÕES

Os medicamentos antiarrítmicos foram inicialmente desenvolvidos em modelos de animais inteiros, por meio da triagem de seus efeitos na eletrofisiologia cardíaca normal. Porém, décadas se passaram antes do uso inicial de AADs mais antigos em humanos e da definição de seus mecanismos moleculares de ação. Os AADs são parcialmente eficazes e têm muitos efeitos adversos. O mais importante deles é o potencial de gerar novas arritmias potencialmente fatais (pró-arritmia). A crescente valorização das arritmias ventriculares como um marcador de doença cardíaca subjacente e, portanto, um alvo potencial para medicamentos, levou ao desenvolvimento de novos AADs no final da década de 1970 e início da década de 1980. Um dos primeiros modelos animais que foi usado para rastrear atividade antiarrítmica foi o “cachorro Harris”, que apresentava atividade ectópica ventricular de frequência extremamente alta após ligadura da artéria coronária em dois estágios⁹.

Como as arritmias ventriculares são sensíveis aos bloqueadores dos canais de Na⁺, a primeira onda de novos antiarrítmicos foram medicamentos derivados de estruturas existentes e demonstraram atividade neste e em outros modelos, ou seja, principalmente bloqueadores dos canais de Na⁺. O Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) representa um resultado marcante, não apenas para o desenvolvimento de AAD, mas para o desenvolvimento de medicamentos em geral. O CAST testou a hipótese de que a ectopia ventricular após infarto do miocárdio (IM) é um fator de risco para morte súbita cardíaca (MSC), sendo sua supressão capaz de reduzir a incidência de MSC⁹.

A mortalidade entre os pacientes randomizados para supressão ectópica ventricular com encainida ou flecainida no CAST foi aproximadamente 3 vezes maior do que a de pacientes randomizados para receber o placebo. Também destacou a importância de um ensaio randomizado, controlado por placebo, com um desfecho primário único, como a morte, em oposição a um desfecho substituto, como a supressão do batimento ectópico, com o objetivo de determinar se um medicamento é benéfico ou não. Os medicamentos testados no CAST se revelaram potentes agentes bloqueadores dos canais de Na⁺⁹.

Para pesquisadores interessados em mecanismos de arritmia, o resultado do CAST forneceu um forte impulso para trabalhos futuros que definiram a forma como a perda da função do canal de Na⁺ era arritmogênica. Considera-se que o bloqueio dos canais de Na⁺ aumenta o risco de MSC ao retardar a condução e/ou aumentar a heterogeneidade da repolarização, podendo ambos ser arritmogênicos, principalmente em corações doentes. Várias linhas de evidência agora apoiam a hipótese de que a perda da corrente de Na⁺ (I_{Na}) retarda a condução cardíaca e pode ser arritmogênica. Essa perda pode ser estrutural – a exemplo de mutações no gene SCN5A do canal de Na⁺ cardíaco levando à perda do pico de I_{Na} –, farmacológica ou refletir a ativação de sistemas de segundos mensageiros. Nesse último caso, foi relatado que a ativação da proteína quinase A (PKA) aumenta o pico de I_{Na}, em parte devido ao tráfico alterado, enquanto a ativação da proteína quinase C diminui o pico de I_{Na}¹⁰.

O desenvolvimento de medicamentos bloqueadores dos canais de Na⁺ foi rapidamente interrompido após o CAST, sendo substituídos pelos agentes prolongadores do intervalo QT. Assim como a procainamida e a lidocaína – considerados o ponto de partida estrutural para uma série de moléculas bloqueadoras dos canais de Na⁺ – 2 compostos com propriedades proeminentes de prolongamento do potencial de ação se tornaram conhecidos: o N-acetil procainamida (NAPA) e o sotalol. Esses compostos também não bloqueiam o canal de Na⁺ e deram origem a uma geração de medicamentos prolongadores do intervalo QT: d-sotalol, dofetilida, almocalan, sematilide, entre outros. O ensaio de triagem para desenvolver esses agentes geralmente dependia da duração do seu potencial de ação no músculo papilar de uma cobaia e, como acontece com os bloqueadores dos canais de Na⁺ mais recentes, esses compostos não foram sintetizados para interagir com um alvo molecular específico predefinido¹¹.

Porém, estudos posteriores identificaram o bloqueio de uma corrente de K⁺ específica, denominada IKr – componente rápido da corrente de K⁺ retificadora retardada cardíaca –, como o principal mecanismo subjacente ao prolongamento do intervalo QT pelos AADs. A IKr é codificada por KCNH2 e seu bloqueio gera o risco de prolongamento acentuado do intervalo QT e de uma forma distinta de taquicardia ventricular polimórfica, conhecida como Torsades de Pointes (TdP). Na realidade, os AADs bloqueadores dos canais de K⁺ foram testados em ensaios semelhantes aos do CAST e não preveniram mais mortes do que o placebo. Além disso, o mesmo mecanismo está subjacente ao desenvolvimento de TdP em resposta a medicamentos

não cardiovasculares, como certos anti-histamínicos, antibióticos e antipsicóticos¹¹.

3. CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS

Os primeiros esquemas de classificação de AADs eram baseados em eficácias e toxicidades compartilhadas. Alguns desses medicamentos compartilham propriedades eletrofisiológicas importantes, principalmente o bloqueio dos canais de Na⁺ ou da corrente de K⁺ IKr, que podem fornecer a base para prever ações e toxicidades compartilhadas ou de classe. O bloqueio ou aumento de outras correntes iônicas, como IKs, a corrente transitória de saída ou a corrente ativada por acetilcolina (IK-Ach) também podem contribuir com as ações clínicas dos AADs em alguns casos e geralmente não são considerados em esquemas de classificação amplos¹².

A classificação de Vaughan-Williams continua sendo o método mais popular e familiar de classificação de AADs¹². Recentemente, foi expandida para incluir AADs potenciais, enquanto AADs de classe I a IV continuam sendo a pedra angular do tratamento de distúrbios arrítmicos¹³. Outra abordagem para uma nova classificação de DAAs, chamada Sicilian Gambit, aumentou o nível de compreensão do mecanismo dos DAAs e dos parâmetros associados à vulnerabilidade às arritmias. Porém, não conseguiu obter ampla aceitação e uso clínico devido a sua complexidade¹⁴. Cada DAA conta com um mecanismo adicional de ação farmacológica além de seu principal modo de ação conhecido, conforme mostra a Tabela 1. Além disso, a interação entre DAAs e ambientes clínicos leva a uma diferença no grau de ações farmacológicas. O uso desses medicamentos sem uma compreensão detalhada de suas complexidades pode aumentar a ocorrência de reações adversas pró-arrítmicas^{14,15}.

Tabela 1. Classificação e propriedades farmacológicas dos principais DAAs¹⁵.

Class e	Medicament o	Bloqueio de canal					Bloqueio do receptor			
		Na ⁺			Ca ²⁺	K ⁺	α	β	M2	
		Rápid o	Médi o	Lent o						
I A	Disopiramida		•				⊗		○	

Class e	Medicament o	Bloqueio de canal					Bloqueio do receptor			
		Na ⁺			Ca ²⁺	K ⁺	α	β	M2	
		Rápid o	Médi o	Lent o						
	Procainamida		•				⊗			
	Quinidina		•				⊗	○	⊗	
BI	Lidocaína	○								
	Mexiletina	○								
CI	Flecainida			•						
	Propafenona			•	⊗				⊗	
III	Amiodarona	○			⊗	⊗	⊗	⊗		
	Dronedarona	○			⊗	⊗	⊗	⊗		
	Sotalol						•		•	

Legenda: A classificação dos antiarrítmicos (DAAs) segundo o sistema Vaughan-Williams e seus efeitos nos alvos de acordo com o sistema Sicilian Gambit. Os DAAs Classe I são subdivididos em três grupos de ações, caracterizadas por cinética de compensação rápida (IB), média (IA) e lenta (IC) para recuperação do bloqueio. A potência relativa é classificada como alta (círculo preenchido), moderada (círculo listrado) ou baixa (círculo aberto). α, α-adrenoceptor; β, β-adrenoceptor; M2, receptor muscarínico subtipo 2. Fonte: Dan et al¹⁵.

4. PRÓARRITMIA

A pró-arritmia é definida como a progressão de uma arritmia preexistente ou a ocorrência de uma nova arritmia resultante da terapia para controle arrítmico com medicação de concentração terapêutica e não tóxica¹⁶.

4.1 ARRITMIAS ESPECÍFICAS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS

4.1.1 Bradiarritmia

Manifestação mais comum de pró-arritmia resultante do uso de DAAs, a bradiarritmia pode ser decorrente da supressão da automaticidade do nó sinoatrial ou da capacidade de condução pelo nó atrioventricular (AV) e sistema His-Purkinje. A incidência de bradiarritmia devido a DAAs é desconhecida. Infarto do miocárdio (IM) prévio e idade avançada são considerados fatores de risco para bradiarritmia em pacientes submetidos ao controle do ritmo para fibrilação atrial, que, por ter uma incidência maior em idosos, normalmente exige o uso de DAAs para controle do ritmo em pacientes com fibrilação atrial paroxística sintomática e idade avançada¹⁷.

Mesmo na ausência de evidência de disfunção preexistente do sistema de condução, pacientes podem se queixar de desmaios ou síncope após o tratamento com DAAs. Suspeita-se, com isso, que eles possam causar síndrome do nódulo sinusal ou pausa pós-taquicardia. Sendo assim, os DAAs devem ser iniciados em dose baixa combinada com acompanhamento periódico, especialmente em pacientes mais idosos. A morte cardíaca devido a bradiarritmia é rara, mas pode ocorrer Torsade de Pointes dependente de pausa. Hemorragia traumática devido à perda de consciência é outra complicação fatal¹⁷.

4.1.2 Flutter atrial com condução atrioventricular 1:1

Ocasionalmente, pode ser observado flutter atrial com condução atrioventricular (AV) 1:1 na terapia de controle de ritmo em pacientes com fibrilação atrial. DAAs classe IC muitas vezes são usados em pacientes sem doença cardíaca estrutural para tratar fibrilação atrial ou taquicardia supraventricular. Sua taxa de incidência conhecida durante o tratamento de fibrilação atrial com flecainida ou propafenona é de cerca de 3,5 a 5%¹⁵.

Os DAAs classe I inibem a despolarização da fase 0, bloqueando os canais de sódio. Essas drogas tornam a velocidade de condução lenta no coração. Quando um agente de classe I é usado para tratar flutter atrial pode ocorrer redução na duração do ciclo de flutter em pacientes com fibrilação atrial, conforme a fibrilação atrial se organiza em flutter atrial. A condução AV pelo nó AV pode ser acelerada para condução AV 1:1 devido ao prolongamento da duração do ciclo de flutter atrial. DAAs de classe IC se ligam e dissociam do canal de sódio mais lentamente do que outros DAAs de classe I¹⁸.

Portanto, a dependência do uso é uma característica farmacológica dos DAAs de classe IC, e a aceleração da condução AV pode ocorrer mais facilmente do que em outros DAAs de classe I. Além disso, o efeito bloqueador dos canais de sódio também pode atrasar a condução ventricular pelo ramo e músculo. Estudo em animais indicam que o atraso de condução devido à flecainida é mais proeminente no miocárdio ventricular do que nas fibras de Purkinje¹⁸.

Essa condução intraventricular aberrante e retardada torna o complexo QRS largo e bizarro, resultando frequentemente em um padrão difícil de distinguir da taquicardia ventricular real. Dados de um relatório consideram que a deflexão inicial do complexo QRS na derivação V6 pode ser útil para distinguir entre essas arritmias. Devido ao risco pró-arrítmico, um agente bloqueador do nó AV deve ser administrado quando se tenta utilizar DAAs para controle do ritmo em casos de fibrilação ou flutter atrial¹⁹.

4.1.3 Taquicardia ventricular monomórfica sustentada

A taquicardia ventricular (TV) monomórfica sustentada pode ocorrer como complicação de qualquer tipo de DAA. Porém, o efeito de bloqueio da condução devido aos DAAs da classe IC é a fisiopatologia mais comum da TV monomórfica pró-arrítmica. Os preditores conhecidos de TV monomórfica sustentada são disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e histórico de controle do ritmo para taquiarritmia ventricular^{20,21}. Falk²², no entanto, relatou casos de TV sustentada relacionados ao uso de flecainida para controle do ritmo em pacientes com fibrilação atrial e função ventricular esquerda normal, enquanto Josephson²³ sugeriu que esse fenômeno era potencialmente TV reentrante, devido à condução lenta e à disparidade de refratariedade no uso de flecainida. Importante destacar que a depressão da condução dependente do uso associada a um encurtamento da refratariedade pode progredir como resultado do exercício ou uso de catecolaminas. Como resultado, a TV monomórfica sustentada poderia ser mais facilmente induzida nessas situações²³.

4.1.4 Torsades de pointes

Torsade de pointes (TdP) é uma taquiarritmia ventricular com risco de vida muito conhecida. Trata-se de TV polimórfica que ocorre no intervalo QT prolongado, apresenta características da morfologia do complexo QRS com polaridade e amplitude elétrica alternadas, e o pico do complexo QRS parece estar girando em torno da linha isoelétrica. O TdP geralmente tem vida curta. Porém, vários episódios de TdP podem resultar em fibrilação

ventricular²⁴. Entre os DAAs, os medicamentos de classe IA ou III, que bloqueiam as correntes de saída de potássio durante o período da fase 3 do potencial de ação, são comumente associados à TdP. Esses agentes levam ao prolongamento da duração do potencial de ação, especialmente o período de repolarização, e o prolongamento do intervalo QT é agravado no batimento seguinte, imediatamente após uma pausa pós-ectópica ou um longo intervalo RR^{25,26}.

Isso resulta em sobrecarga de cálcio intracelular devido à fase de platô prolongada, e o influxo aumentado de cálcio pode ter um papel relevante no mecanismo inicial da TdP, que é a atividade desencadeada pela pós-despolarização precoce²⁷. Quando outros fatores, como hipocalemia, hipomagnesemia, sexo feminino, bradicardia e insuficiência renal, são sobrepostos ao prolongamento do intervalo QT devido a DAAs, o risco de TdP aumenta. Portanto, geralmente são registrados casos de TdP em pacientes com condições de emaciação crônica que foram submetidos a tratamento em unidade de terapia intensiva, com uso frequente de diuréticos e DAAs para fibrilação atrial^{27,28}.

O risco de TdP em pacientes administrados com amiodarona, por sua vez, é relativamente baixo, apesar do grau de prolongamento do intervalo QT¹⁶. No entanto, para o sotalol, a incidência de TdP é 5% maior em doses superiores a 320 mg/dia²⁵. Isso significa que o mecanismo de prolongamento do período de repolarização pode ser mais importante do que o grau de prolongamento do intervalo QTc. Embora ainda não esteja claro, o baixo risco de TdP na amiodarona pode ser explicado por seus efeitos de bloqueio em múltiplas correntes iônicas e pelo incremento normal da dispersão do QT^{29,30}.

Além disso, a dependência reversa do uso é característica do sotalol, em contraste à amiodarona. O efeito β -bloqueador combinado com a dependência reversa do uso do sotalol pode provocar prolongamento acentuado do intervalo QT no período diastólico, especialmente durante a bradicardia, e elevar o risco de TdP. Por outro lado, o prolongamento do potencial de ação da amiodarona em frequências cardíacas normais e rápidas é semelhante, pois sua ação é menos dependente do tempo e da voltagem, ou seja, a dependência reversa do uso não é característica da amiodarona³¹.

A TdP autoterminada com síncope recorrente em pacientes administrados com quinidina para tratamento da fibrilação atrial foi relatada pela primeira vez por Selzer & Wray³², uma condição também conhecida como síncope de quinidina, que geralmente ocorre 1 a 3 horas após a última dose. A síncope com quinidina pode ser fatal e está associada a um

prolongamento significativo do intervalo QT. O prolongamento do intervalo QT pode ser agravado pela dependência reversa do uso de sua inibição da corrente externa de potássio³¹. A TdP também pode ocorrer em decorrência de uma reação idiossincrática em baixas dosagens e concentrações de quinidina²⁵. O uso de dronedarona – um DAA classe III – é outra possível causa de prolongamento do intervalo QT. Porém, o grau de prolongamento do intervalo QT é modesto com uma dose diária de 800 mg e os casos de TdP relatados são extremamente raros de acordo com os resultados de ensaios clínicos^{34,35}.

4.1.5 Fibrilação ventricular

A fibrilação ventricular (FV) durante o manejo do ritmo com DAAs foi avaliada intensivamente na década de 1980^{36,37}. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi identificada como um fator de risco para FV associada a DAA. Nesses estudos, os DAAs que provocaram FV foram agentes da classe IA, como procainamida, quinidina e disopiramida. Na atual prática clínica de tratamento da taquiarritmia, a indicação clínica dos AADs da classe IA é muito restrita³⁷.

Bloqueadores dos canais de sódio, incluindo classe IC, ajmalina e procainamida podem induzir eletrocardiografia (ECG) com padrão de Brugada em pacientes com ECG pré-tratamento normal. Um padrão de Brugada induzido por medicamentos pode ser observado com maior frequência durante o teste ergométrico, e os pacientes com essa alteração geralmente são assintomáticos. Porém, FV e morte cardíaca súbita ainda podem ocorrer. Por isso, o medicamento agressor deve ser descontinuado³⁸.

4.1.6 Interação com fatores estranhos

O risco de efeitos pró-arrítmicos dos DAAs pode ser aumentado em certos ambientes clínicos. A concentração sérica de DAAs varia de acordo com metabolismo do medicamento. Portanto, a excreção renal e/ou hepática de um medicamento específico ou numerosas interações medicamentosas podem elevar o risco de pró-arritmia. O sotalol, por exemplo, deve ser prescrito com cautela em pacientes com insuficiência renal, e o uso de lidocaína na presença de disfunção hepática grave pode elevar o risco¹⁶.

A presença concomitante de hipocalemia ou hipomagnesemia eleva o risco de TdP. A hipercalemia diminui a velocidade de condução e promove bradicardia decorrente da disfunção do nó sinoatrial e/ou nó AV. Durante uma frequência cardíaca rápida, o efeito farmacológico dos DAAs da classe IC é exagerado, devido a sua característica farmacocinética única, que é a ligação

lenta e a dissociação do canal de sódio³⁹. A dependência reversa do uso, por sua vez, é característica dos DAAs da classe IA e do sotalol. Por isso, o uso desses agentes deve ser evitado em pacientes com bradicardia avançada, para reduzir o risco de prolongamento do intervalo QT e TdP³¹. Além disso, todos os DAAs classe I devem ser evitados em pacientes com isquemia miocárdica para reduzir a mortalidade por arritmia⁴⁰.

5. RECENTES AVANÇOS NAS TERAPIAS DAAs

Já se passou mais de uma década desde que um novo DAA foi comercializado para terapia de fibrilação atrial e atualmente poucos DAAs estão em desenvolvimento. Por outro lado, existem vários desenvolvimentos promissores relacionados com novas formulações de DAA já aprovados, assim como com o reaproveitamento de medicamentos utilizados para outras indicações para o regime de terapia antiarrítmica⁴¹.

5.1 NOVAS METAS DAA

5.1.1 Canais K⁺ (SK) ativados por Ca²⁺ de pequena condutância

Canais de K⁺ (SK) ativados por Ca²⁺ de pequena condutância ganharam interesse nas últimas 2 décadas no tratamento da fibrilação atrial devido a sua aparente seletividade atrial. Embora expressos no tecido atrial e ventricular, em condições fisiológicas normais, os canais SK desempenham um papel na repolarização atrial, mas não na repolarização ventricular^{42,43}. Estudos pré-clínicos demonstraram efeitos antiarrítmicos da inibição do canal SK no término da fibrilação atrial, assim como na prevenção da reindução da arritmia decorrente do prolongamento da duração do potencial de ação e do período refratário efetivo⁴⁴⁻⁴⁷, mesmo na presença de formas relativamente avançadas de fibrilação atrial refratárias à cardioversão por DAAs, sendo atualmente aprovados e considerados bastante eficazes⁴⁷.

Estudos recentes demonstraram que a corrente SK é regulada positivamente em pacientes com fibrilação atrial persistente, ocasionada por uma regulação positiva funcional, resultante da desfosforilação da calmodulina-Thr80, dependente da fosfatase-2A e do aumento do tráfego do canal SK para o sarcolema. O encurtamento da duração do potencial de ação causado pela corrente aprimorada dos canais SK promove a reentrada e fibrilação atrial, reforçando a importância do desenvolvimento adicional de bloqueadores dos canais SK para cardioversão e manutenção de SR em pacientes com fibrilação atrial⁴⁸. Nos ensaios clínicos de Fase 1, o bloqueador dos canais SK AP30663 se mostrou seguro e bem tolerado quando

administrado por via intravenosa. Além dos efeitos colaterais relacionados ao local de infusão, que foram leves e temporários, o bloqueador induziu um prolongamento pequeno e transitório do intervalo QTc – de aproximadamente 18 ms –, sem gerar preocupações sérias⁴⁹.

A Acesion Pharma anunciou que os parâmetros de eficácia e segurança para cardioversão farmacológica avaliados no ensaio clínico de Fase 2 para AP30663 foram bem-sucedidos em pacientes com fibrilação atrial recente. Esse novo bloqueador do canal SK mostrou um efeito dose-dependente e excedeu 50% da taxa de cardioversão para SR dentro de 90 minutos do início da infusão. O estudo incluiu 63 pacientes que foram acompanhados por 30 dias. Não foram observados eventos adversos graves, incluindo arritmias ventriculares. O ensaio clínico de Fase 1 do composto de chumbo oral de 2ª geração AP31969 da Acesion Pharma, indicado para manutenção de SR, teve início em 2023⁵⁰.

5.1.2 Retificador interno ativado por acetilcolina K + bloqueadores de canal

O sistema nervoso autônomo desempenha um papel crítico na fisiopatologia da fibrilação atrial⁵¹ e a corrente K + retificadora interna dependente de acetilcolina (I K, ACh) demonstrou ser ativa durante a inibição da cafeína fosfodiesterase (cAF)^{52,53}. O I K, ACh ativo foi atribuído ao aumento da fosforilação da proteína quinase C tipo épsilon (PKC ϵ), aumento da atividade do nucleosídeo difosfato quinase B e alterações na estequiometria do canal⁵⁴⁻⁵⁶. Apesar dos efeitos antiarrítmicos promissores para a cardioversão aguda da fibrilação atrial em vários modelos animais de grande porte⁵⁷⁻⁵⁹, os efeitos clínicos dos bloqueadores I K, ACh em seres humanos ainda não foram comprovados.

5.1.3 HSY244

HSY244 é um novo DAA com mecanismo de ação não revelado. O medicamento tem sido investigado em um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia para cardioversão de fibrilação atrial, segurança, tolerabilidade e farmacocinética em pacientes com fibrilação atrial⁴¹.

5.1.4 Bloqueador multicanal

HBI-3000 é um bloqueador multicanal investigado em um ensaio de Fase 2 para cardioversão intravenosa aguda de pacientes com fibrilação atrial recente. In vitro, o HBI-3000 mostrou efeitos inibitórios sobre I Na, peak , I

Na, late , I Ca, L e I Kr em cardiomiócitos ventriculares⁶⁰. O HBI-3000 foi bem tolerado no ensaio clínico de Fase 1 e não mostrou efeitos pró-arrítmicos, apesar das alterações no ECG dependentes da dose (QRS prolongado, duração da onda P, intervalo PR (NCT04680026).

5.2 NOVAS FORMULAÇÕES DAA

5.2.1 Flecainida

Flecainida é um bloqueador de Na + aprovado para prevenção de arritmias atriais e ventriculares e cardioversão de fibrilação atrial de início recente em pacientes sem doença cardíaca estrutural relevante conhecida⁶¹. A taxa de cardioversão da flecainida intravenosa é de 51 a 55% e a flecainida oral em altas doses está disponível como uma abordagem de comprimido no bolso para cardioversão farmacológica mais conveniente^{61,62}. Recentemente, o acetato de flecainida inalado foi desenvolvido se tornar um método de administração superior, capaz de produzir concentrações plasmáticas mais rápidas e mais altas para cardioversão farmacológica aguda do que a flecainida administrada por via oral⁶³.

Um estudo de escalonamento de dose avaliou a viabilidade, tolerabilidade e eficácia do acetato de flecainida inalado, administrado em doses de 30, 60, 90 e 120 mg para cardioversão de pacientes com fibrilação atrial de início recente. As taxas de conversão foram dependentes da dose e correlacionadas com as concentrações plasmáticas. Os pacientes que receberam a dose mais alta de flecainida que atingiram uma concentração plasmática > 200 ng / mL tiveram uma taxa de cardioversão de 50% em 90 minutos. A administração de flecainida por inalação oral pode fornecer uma alternativa segura e eficaz à cardioversão intravenosa ou de comprimido no bolso, reduzindo a necessidade de internações hospitalares de pacientes com fibrilação atrial⁶³.

5.2.2 Etripamil

O etripamil é um bloqueador de Ca 2+ tipo L – para o término da taquicardia supraventricular paroxística dependente do nó atrioventricular (TVSP) – que ainda está em desenvolvimento. O ensaio de Fase 3 do estudo Efficacy and Safety of Intranasal MSP-2017 (Etripamil) for the Conversion of PSVT to Sinus Rhythm (NODE-301) que avaliou o uso de spray nasal de 70 mg durante PSVT sustentado sistemático não atingiu o desfecho primário, que foi cardioversão em 5 horas. Porém, em alguns momentos (30 minutos, por exemplo), a cardioversão avaliada atingiu 53,7% em comparação com

34,7% com placebo⁶⁴. A administração nasal de etripamil foi avaliada como segura e bem tolerada, mas estudos adicionais são necessários para identificar opções eficazes e convenientes para cardioversão de pacientes com PSVT⁶⁵.

5.2.3 Bisoprolol

O bisoprolol é um bloqueador seletivo dos receptores β_1 , utilizado no tratamento da hipertensão. Em um estudo retrospectivo, incluindo 61 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca tratados com adesivos transdérmicos de bisoprolol, 77% foram cardiovertidos para ritmo sinusal dentro de 24 horas após o desenvolvimento de fibrilação atrial pós-operatória. A principal limitação foi a falta de um grupo de controle confirmando que essa alta taxa de cardioversão não se devia em parte à cardioversão espontânea em alguns pacientes⁶⁶.

Em um estudo retrospectivo sobre a diferença na fibrilação atrial pós-operatória entre bisoprolol administrado por via oral e adesivos transdérmicos em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, os pesquisadores observaram que apenas 24% dos pacientes tratados com adesivos transdérmicos desenvolveram fibrilação atrial, em comparação com 46% dos pacientes tratados⁶⁷. Ambos os estudos foram retrospectivos e incluíram um número relativamente baixo de pacientes, portanto ainda não foi validado se os adesivos de bisoprolol fornecem uma opção terapêutica para prevenção de fibrilação atrial pós-operatória⁶⁶⁻⁶⁷.

5.2.4 Amiodarona

A amiodarona é o DAA mais eficaz até o momento e está disponível em formulações orais e intravenosas. Embora ainda em fase pré-clínica, a aplicação epicárdica de adesivos eluidores de amiodarona é uma alternativa possivelmente benéfica para administração direcionada de medicamentos em pacientes com risco de desenvolver fibrilação atrial pós-operatória. A administração direcionada permite atingir doses terapêuticas de amiodarona localmente no tecido atrial, minimizando a exposição sistêmica ao medicamento e seus efeitos extracardíacos adversos. Em cabras, a aplicação epicárdica de adesivos eluidores de amiodarona em duas camadas resultou em aumento do período refratário efetivo e do tempo de condução, assim como na redução da vulnerabilidade à arritmia atrial induzida por estimulação de explosão até 28 dias após a implantação dos adesivos⁶⁸.

5.3 REAPROVEITAMENTO DE AGENTES APROVADOS

5.3.1 Doxapram

Os canais K⁺ de dois poros ou canais K_{2P} estão entre os alvos terapêuticos descobertos mais recentemente para fibrilação atrial. Os canais K_{2P} são uma grande família de canais K⁺ responsáveis por uma corrente de vazamento instantânea e não inativadora⁶⁹. Os canais TASK-1 (K_{2P} 3.1) são expressos no tecido atrial e parecem ser regulados positivamente tanto na expressão quanto na função em pacientes com fibrilação atrial^{70,71}. Isso os torna um alvo seletivo atrial interessante na terapia de fibrilação atrial⁷².

O doxapram é um potente inibidor da TASK-1, geralmente usado como estimulante respiratório em pacientes com insuficiência ventilatória moderada a grave e em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica⁷². Porém, é raramente administrado nessas condições, devido ao desenvolvimento de outras abordagens farmacológicas. Estudos pré-clínicos mostraram seu potencial antiarrítmico em porcos⁷³. Atualmente, o medicamento está sendo investigado para cardioversão de fibrilação atrial não valvular paroxística ou persistente em pacientes no ritmo DOxapram Conversion TO Sinus (DOCTOS-Trial).

5.3.2 Toxina botulínica A

A toxina botulínica A é uma neurotoxina que reduz a liberação excitotóxica de acetilcolina das terminações nervosas, sendo comumente usada para tratamentos cosméticos, mas também para indicações médicas, como condições neurológicas e distúrbios da bexiga. Ensaio clínico investigaram o potencial antiarrítmico das injeções de toxina botulínica A nas almofadas de gordura enriquecidas com plexos ganglionares durante cirurgia de coração aberto para prevenção de fibrilação atrial pós-operatória⁷⁴. Embora os dois primeiros grandes ensaios clínicos randomizados tenham registrado um risco relativo reduzido e uma diferença absoluta na ocorrência de fibrilação atrial pós-operatória^{75,76}, apenas um dos estudos demonstrou uma diferença significativa entre as injeções de toxina botulínica A e o placebo⁷⁵⁻⁷⁸.

O ensaio de Fase 2 que investiga a toxina botulínica tipo A (AGN-151607) para a prevenção de fibrilação atrial pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de tórax aberto não encontrou diferenças na prevalência de fibrilação atrial pós-operatória após injeção de AGN-151607⁷⁹. Em uma análise de subgrupo, foram encontradas taxas mais baixas de

fibrilação atrial pós-operatória e reinternação em pacientes com mais de 65 anos de idade, submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio⁸⁰.

É importante mencionar que a toxina botulínica A não só chama a atenção para a prevenção da fibrilação atrial pós-operatória, mas também por ser indicada para a prevenção de arritmias ventriculares pós-infarto do miocárdio. Dados de um estudo pré-clínico indicaram que a injeção de toxina botulínica A no gânglio estrelado esquerdo em um modelo canino de infarto crônico do miocárdio levou à inibição da função do gânglio estrelado esquerdo, melhorando a variabilidade da frequência cardíaca e aliviando o remodelamento ventricular, além de otimizar a função cardíaca e prevenir arritmias ventriculares 30 dias após a indução do infarto do miocárdio. A injeção percutânea de toxina botulínica guiada por ultrassom não é invasiva e, portanto, constitui uma abordagem clinicamente relevante⁸¹.

5.3.3 Colchicina

A colchicina é um medicamento bem conhecido, usado há décadas no tratamento de gota e febre familiar do Mediterrâneo⁸². Devido às suas propriedades de interrupção dos microtúbulos, a colchicina é capaz de inibir a montagem e ativação do inflamassoma NLRP3^{83,84}. Foi demonstrado que sua administração em baixas doses é segura, sendo indicada para casos de aterosclerose, pericardite, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio⁸⁵. Além disso, é usada clinicamente como um DAA e foi especificamente testada para a prevenção de fibrilação atrial após cirurgia de coração aberto e ablação por cateter. Embora alguns ensaios tenham demonstrado resultados positivos^{86,87}, outros não foram capazes de reproduzir esses resultados^{88,89}.

5.3.4 Metformina

A metformina é um ativador de quinase ativado por monofosfato de 5'adenosina amplamente utilizado como medicamento antidiabético oral⁹⁰. Estudos observacionais consideram que o uso de metformina está associado a um menor risco de fibrilação atrial em comparação a outros antidiabéticos orais, como sulfonilureias⁹¹. Em um modelo de camundongo com fibrose pulmonar induzida por bleomicina, as propriedades antifibróticas da metformina foram demonstradas, porém não se sabe se os mesmos efeitos se aplicam à fibrose cardíaca⁹². A metformina foi incluída em uma análise de medicina de rede baseada em transcriptômica de assinaturas genéticas de medicamentos e análise funcional em cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes indutíveis humanas, identificados como candidatos

promissores para terapia de fibrilação atrial, reduzindo o risco de fibrilação atrial em comparação com a terapia antidiabética padrão^{93,94}.

5.3.5 Canacinumabe

Evidências sugerem o papel importante para a inflamação na fibrilação atrial. Biomarcadores inflamatórios séricos se correlacionam com baixas voltagens atriais em pacientes acometido⁹⁵. A infecção por Covid-19 causa fibrilação atrial⁹⁶, sendo um fator de risco para eventos cardiovasculares adversos importantes em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2⁹⁷. Um alvo anti-inflamatório promissor é o complexo proteico multimérico, inflamassoma NLRP3 (proteína 3 contendo domínio NACHT, LRR e PYD). A ativação aprimorada do inflamassoma NLRP3 específico de cardiomiócitos foi relatada recentemente em pacientes com fibrilação atrial⁹⁹ e também nos que desenvolvem fibrilação atrial pós-operatória⁹⁸, fato que estabeleceu o inflamassoma NLRP3 como um novo alvo potencial para fibrilação atrial^{99,100}.

Atualmente não há medicamentos inibidores do inflamassoma NLRP3 em desenvolvimento para prevenção da fibrilação atrial. Porém, os efeitos a jusante da ativação do NLRP3 podem ser direcionados. O canacinumabe é um anticorpo monoclonal IL-1 β que reduziu eventos cardíacos graves em pacientes com aterosclerose no estudo The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS)¹⁰¹.

Seus efeitos na fibrilação atrial foram investigados no ensaio clínico CONVERT-AF, que avaliou a taxa de recorrência de fibrilação atrial após cardioversão elétrica de pacientes com fibrilação atrial persistente, tratados com canacinumabe ou placebo. A recorrência de fibrilação atrial aos 6 meses foi de 77% no grupo placebo e 36% no grupo canacinumabe, mas isso não alcançou significância estatística convencional, provavelmente devido ao tamanho muito pequeno da amostra da população do estudo¹⁰².

5.3.6 Inibidores do cotransportador de glicose de sódio (SGLTi)

Considera-se que os inibidores do cotransportador de glicose de sódio (SGLTi) reduzem os resultados cardiovasculares, incluindo a mortalidade. Uma meta-análise incluindo 31 ensaios e 75.279 participantes revelou um risco moderadamente menor de eventos totais e graves associados à fibrilação atrial com SGLTi e um menor risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e mortes relacionadas a doenças cardiovasculares^{103,104}.

Estudos pré-clínicos, por sua vez, demonstraram um efeito direto do SGLT2i nos cardiomiócitos. Um estudo utilizando camundongos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada demonstrou que a empagliflozina SGLT2i reduz a corrente tardia de Na⁺ e previne o prolongamento do potencial de ação pró-arrítmico¹⁰⁵. Atualmente, seis ensaios clínicos em andamento investigam o efeito do SGLT2i em pacientes com fibrilação atrial persistente, fibrilação atrial e diabetes mellitus tipo 2 ou em pacientes submetidos à terapia de ablação por cateter para investigar a recorrência de fibrilação atrial.

5.3.7 Inibidor do receptor de angiotensina-nepirilina (ARNI)

Os inibidores do receptor da angiotensina-nepirilina (ARNIs), como a combinação de sacubitril e valsartan, parecem ter efeitos benéficos nas arritmias atriais e ventriculares, segundo os resultados obtidos em vários estudos¹⁰⁶. Embora alguns deles apontem para uma carga reduzida e recorrência de arritmias atriais em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr)^{107,108}, outros não registraram esse efeito^{109,110}. Porém, esses estudos não se concentraram na monitorização do ritmo, razão pela qual a carga da fibrilação atrial pode ser subestimada.

Estudos que mostram uma remodelação cardíaca revertida pelo tratamento com sacubitril/valsartan em termos de aumento da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e outras medidas funcionais ventriculares relataram uma menor incidência de arritmias ventriculares e morte cardíaca súbita¹¹¹⁻¹¹³. Estudos pré-clínicos demonstraram que sacubitril/valsartan pode reverter a redução da corrente de Ca²⁺ tipo L, o encurtamento do período refratário efetivo (ERP) atrial e ventricular, assim como a fibrose no cenário de fibrilação atrial induzida por estimulação atrial em um modelo de coelho¹⁰⁶. Juntos, esses dados sugerem que o ARNI pode reverter suficientemente o remodelamento cardíaco para mostrar eficácia antiarrítmica, sendo necessários mais estudos prospectivos para testar e validar o potencial antiarrítmico do ARNI em diferentes populações de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Viskin S, Chorin E, Viskin D, Hochstadt A, Halkin A, Tovia-Brodie O, et al. Quinidine-responsive polymorphic ventricular tachycardia in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2019;139(20):2304–2314.
2. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2018 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with

ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e190–e252.

3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.

4. Wharton JM, Piccini JP, Koren A, Huse S, Ronk CJ. Comparative safety and effectiveness of sotalol versus dronedarone after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e020506.

5. Singh JP, Blomstrom-Lundqvist C, Turakhia MP, Camm AJ, Fazeli MS, Kreidieh B, et al. Dronedarone versus sotalol in patients with atrial fibrillation: A systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2023;24011.

6. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-induced arrhythmias: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214–e233.

7. Mar PL, Horbal P, Chung MK, Dukes JW, Ezekowitz M, Lakkireddy D, et al. Drug interactions affecting antiarrhythmic drug use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(5):e007955.

8. Rajpurohit N, Aryal SR, Khan MA, Stys AT, Stys TP. Propafenone associated severe central nervous system and cardiovascular toxicity due to mirtazapine: A case of severe drug interaction. *S D Med*. 2014;67(4):137–139.

9. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321:406–412.

10. Murray KT, Hu NN, Daw JR, et al. Functional effects of protein kinase C activation on the human cardiac Na⁺channel. *Circ Res*. 1997;80:370–376.

11. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010;62:760–781.

12. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129–47.

13. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation* 2018;138:1879–96.

14. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991;84:1831–51.
15. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace* 2018;20:731–732.
16. Friedman PL, Stevenson WG. Proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):50N–58N.
17. Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC, Lee TH, Antman EM, Friedman PL, et al. Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Ann Intern Med* 1997;127:281–4.
18. Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984;24:387–423.
18. Ikeda N, Singh BN, Davis LD, Hauswirth O. Effects of flecainide on the electrophysiologic properties of isolated canine and rabbit myocardial fibers. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(2):303–10.
19. Kim M, Kwon CH, Lee JH, Hwang KW, Choi HO, Kim YG, et al. Right bundle branch block-type wide QRS complex tachycardia with a reversed R/S complex in lead V6: development and validation of electrocardiographic differentiation criteria. *Heart Rhythm* 2021;18:181–8.
20. Morganroth J. Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 1987;59:32E–37E.
21. Stanton MS, Prystowsky EN, Fineberg NS, Miles WM, Zipes DP, Heger JJ. Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: a study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:209–17.
22. Falk RH. Flecainide-induced ventricular tachycardia and fibrillation in patients treated for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1989;111:107–11.
23. Josephson ME. Antiarrhythmic agents and the danger of proarrhythmic events. *Ann Intern Med* 1989;111:101–3.
24. Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am* 2001;85:321–41.
25. Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1994;331:785–91.

26. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:806–17.
27. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:115–72.
28. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270:2590–7.
29. Meierhenrich R, Helguera ME, Kidwell GA, Tebbe U. Influence of amiodarone on QT dispersion in patients with life-threatening ventricular arrhythmias and clinical outcome. *Int J Cardiol* 1997;60:289–94.
30. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffmann J, Maisch B. Effect of amiodarone on QT dispersion in the 12-lead standard electrocardiogram and its significance for subsequent arrhythmic events. *Clin Cardiol* 1997;20:107–10.
31. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go: reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990;81:686–90.
32. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope: paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964;30:17–26.
33. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481–7.
34. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.
35. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597–605.
36. Ruskin JN, McGovern B, Garan H, DiMarco JP, Kelly E. Antiarrhythmic drugs: a possible cause of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1983;309:1302–6.
37. Minardo JD, Heger JJ, Miles WM, Zipes DP, Prystowsky EN. Clinical characteristics of patients with ventricular fibrillation during antiarrhythmic drug therapy. *N Engl J Med* 1988;319:257–62.

38. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e214–33.
39. Barekattain A, Razavi M. Antiarrhythmic therapy in atrial fibrillation: indications, guidelines, and safety. *Tex Heart Inst J* 2012;39:532–4.
40. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781–8.
41. Nattel S, Sager PT, Hüser J, Heijman J, Dobrev D. Why translation from basic discoveries to clinical applications is so difficult for atrial fibrillation and possible approaches to improving it. *Cardiovasc Res.* 2021;117(7):1616–31.
42. Skibsbye L, Poulet C, Diness JG, Bentzen BH, Yuan L, Kappert U, et al. Small-conductance calcium-activated potassium (SK) channels contribute to action potential repolarization in human atria. *Cardiovasc Res.* 2014;103(1):156–67.
43. Darkow E, Nguyen TT, Stolina M, Kari FA, Schmidt C, Wiedmann F, et al. Small conductance Ca²⁺-activated K⁺ (SK) channel mRNA expression in human atrial and ventricular tissue: comparison between donor, atrial fibrillation and heart failure tissue. *Front Physiol.* 2021;12: 650964.
44. Gatta G, Sobota V, Citerni C, Diness JG, Sørensen US, Jespersen T, et al. Effective termination of atrial fibrillation by SK channel inhibition is associated with a sudden organization of fibrillatory conduction. *Europace.* 2021;23(11):1847–59.
45. Fenner MF, Gatta G, Sattler S, Kuiper M, Hesselkilde EM, Adler DMT, et al. Inhibition of small-conductance calcium-activated potassium current (IK_{Ca}) leads to differential atrial electrophysiological effects in a Horse Model of persistent atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2021;12: 614483.
46. Saljic A, Soattin L, Trachsel DS, Boddum K, Jespersen T. In vivo knockdown of SK3 channels using antisense oligonucleotides protects against atrial fibrillation in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;147:18–26.
47. Diness JG, Skibsbye L, Simó-Vicens R, Santos JL, Lundegaard P, Citerni C, et al. Termination of vernakalant-resistant atrial fibrillation by inhibition of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in pigs. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(10):e005125.
48. Heijman J, Zhou X, Morotti S, Molina CE, Abu-Taha IH, Tekook M, et al. Enhanced Ca²⁺-dependent SK-channel gating and membrane trafficking in human atrial fibrillation. *Circ Res.* 2023;132(9):e116–33.
49. Gal P, Klaassen ES, Bergmann KR, Saghari M, Burggraaf J, Kemme MJB, et al. First clinical study with AP30663—a KCa₂ channel inhibitor in

development for conversion of atrial fibrillation. *Clin Transl Sci.* 2020;13(6):1336–44.

50. Acesion. Positive phase 2 data from atrial fibrillation clinical trial—primary endpoint met 2023. Available from: [https:// www.acesionpharm.com/ post/ positive-phase-2-data-from-atrial-fibrillation-clinical-trial-primary-endpoint-met](https://www.acesionpharm.com/post/positive-phase-2-data-from-atrial-fibrillation-clinical-trial-primary-endpoint-met).

51. Linz D, Elliott AD, Hohl M, Malik V, Schotten U, Dobrev D, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2019;287:181–8.

52. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, et al. The G protein-gated potassium current IK_{ACh} is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112(24):3697–706.

53. Voigt N, Maguy A, Yeh YH, Qi X, Ravens U, Dobrev D, et al. Changes in IK_{ACh} single-channel activity with atrial tachycardia remodelling in canine atrial cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2008;77(1):35–43.

54. Makary S, Voigt N, Maguy A, Wakili R, Nishida K, Harada M, et al. Differential protein kinase C isoform regulation and increased constitutive activity of acetylcholine-regulated potassium channels in atrial remodeling. *Circ Res.* 2011;109(9):1031–43.

55. Voigt N, Friedrich A, Bock M, Wettwer E, Christ T, Knaut M, et al. Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated IK_{ACh} channels in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2007;74(3):426–37.

56. Voigt N, Heijman J, Trausch A, Mintert-Jancke E, Pott L, Ravens U, et al. Impaired Na⁺- dependent regulation of acetylcholine activated inward-rectifier K⁺ current modulates action potential rate dependence in patients with chronic atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;61:142–52.

57. Walfridsson H, Anfinson OG, Berggren A, Frison L, Jensen S, Linhardt G, et al. Is the acetylcholine-regulated inwardly rectifying potassium current a viable antiarrhythmic target? Translational discrepancies of AZD2927 and A7071 in dogs and humans. *Europace.* 2015;17(3):473–82.

58. Sobota V, Gatta G, van Hunnik A, van Tuijn I, Kuiper M, Milnes J, et al. The acetylcholine-activated potassium current inhibitor XAF-1407 terminates persistent atrial fibrillation in goats. *Front Pharmacol.* 2020;11: 608410.

59. Fenner MF, Carstensen H, Dalgas Nissen S, Melis Hesselkilde E, Scott Lunddahl C, Adler Hess Jensen M, et al. Effect of selective IK_{ACh} inhibition by XAF-1407 in an equine model of tachypacing-induced persistent atrial fibrillation. *Br J Pharmacol.* 2020;177(16):3778–94.

60. Guo D, Liu Q, Liu T, Elliott G, Gingras M, Kowey PR, et al. Electrophysiological properties of HBI-3000: a new antiarrhythmic agent with

multiple-channel blocking properties in human ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(1):79–85.

61. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.

62. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martín A, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*. 2014;172(3):588–94.

63. Crijns H, Elvan A, Al-Windy N, Tuininga YS, Badings E, Aksoy I, et al. Open-label, multicenter study of flecainide acetate oral inhalation solution for acute conversion of recent-onset, symptomatic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(3): e010204.

64. Stambler BS, Plat F, Sager PT, Shardonofsky S, Wight D, Potvin D, et al. First randomized, multicenter, placebo-controlled study of self-administered intranasal etripamil for acute conversion of spontaneous paroxysmal supraventricular tachycardia (NODE-301). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(12): e010915.

65. Stambler BS, Dorian P, Sager PT, Wight D, Douville P, Potvin D, et al. Etripamil nasal spray for rapid conversion of supraventricular tachycardia to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(5):489–97.

66. Yasui T, Oka T, Shioyama W, Oboshi M, Fujita M. Bisoprolol transdermal patch treatment for patients with atrial fibrillation after noncardiac surgery: a single-center retrospective study of 61 patients. *SAGE Open Med*. 2020;8:2050312120907817.

67. Okamura H, Arakawa M, Miyagawa A, Adachi H. Incidence of postoperative atrial fibrillation in transdermal β -blocker patch users is lower than that in oral β -blocker users after cardiac and/or thoracic aortic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(12):1007–13.

68. Bolderman RW, Bruin P, Hermans JJ, Boerakker MJ, Dias AA, van der Veen FH, et al. Atrium-targeted drug delivery through an amiodarone-eluting bilayered patch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):904–10.

69. Goldstein SA, Bayliss DA, Kim D, Lesage F, Plant LD, Rajan S. International Union of Pharmacology. LV. Nomenclature and molecular relationships of two-P potassium channels. *Pharmacol Rev*. 2005;57(4):527–40.

70. Schmidt C, Wiedmann F, Voigt N, Zhou XB, Heijman J, Lang S, et al. Upregulation of K2P3.1 K⁺ current causes action potential shortening in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;132(2):82–92.
71. Schmidt C, Wiedmann F, Zhou XB, Heijman J, Voigt N, Ratte A, et al. Inverse remodelling of K2P3.1 K⁺ channel expression and action potential duration in left ventricular dysfunction and atrial fibrillation: implications for patient-specific antiarrhythmic drug therapy. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1764–74.
72. Kraft M, Büscher A, Wiedmann F, L’Hoste Y, Haefeli WE, Frey N, et al. Current drug treatment strategies for atrial fibrillation and TASK-1 inhibition as an emerging novel therapy option. *Front Pharmacol*. 2021;12: 638445.
73. Wiedmann F, Beyersdorf C, Zhou XB, Kraft M, Paasche A, Jávorszky N, et al. Treatment of atrial fibrillation with doxapram: TASK-1 potassium channel inhibition as a novel pharmacological strategy. *Cardiovasc Res*. 2022;118(7):1728–41.
74. Saljic A, Hansen MEH, Dobrev D. Botulinum toxin for prevention of post-operative atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023;396(3):385–8.
75. Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, Strelnikov A, Bayramova S, Sergeevichev D, et al. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):628–9.
76. Waldron NH, Cooter M, Haney JC, Schroder JN, Gaca JG, Lin SS, et al. Temporary autonomic modulation with botulinum toxin type A to reduce atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):178–84.
77. Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, Strelnikov A, Bayramova S, Sergeevichev D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: one-year follow up of a randomized pilot study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1334–41.
78. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, Bayramova S, Shabanov V, Losik D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: three-year follow-up of a randomized study. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):172–7.
79. Piccini JP, Ahlsson A, Dorian P, Gillinov MA, Kowey PR, Mack MJ, et al. Design and rationale of a phase 2 study of neurotoxin (botulinum toxin type A) for the PreVention of Post-Operative Atrial Fibrillation—the NOVA study. *Am Heart J*. 2022;245:51–9.
80. Abbvie. AbbVie announces late-breaking results from phase 2 exploratory NOVA trial of novel investigational neurotoxin AGN-151607 for the prevention of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients 2022. Available

from: <https://cardiology.novus.org/nova-no-significant-difference-in-rate-of-post-op-af-with-botulinum-toxin-vs-placebo/>.

81. Zhang S, Wang M, Jiao L, Liu C, Chen H, Zhou L, et al. Ultrasound-guided injection of botulinum toxin type A blocks cardiac sympathetic ganglion to improve cardiac remodeling in a large animal model of chronic myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2022;19(12):2095–104.

82. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(3):252–6.

83. Li N, Brundel B. Inflammasomes and proteostasis: novel molecular mechanisms associated with atrial fibrillation. *Circ Res*. 2020;127(1):73–90.

84. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454–60.

85. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745–60.

86. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the colchicine for the prevention of the postpericardiotomy syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290–5.

87. Deffereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):131–7.

88. Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am Heart J*. 2016;178:102–7.

89. Zarpelon CS, Netto MC, Jorge JC, Fabris CC, Desengrini D, Jardim Mda S, et al. Colchicine to reduce atrial fibrillation in the postoperative period of myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):4–9.

90. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014;20(6):953–66.

91. Ostropelets A, Elias PA, Reyes MV, Wan EY, Pajvani UB, Hripcsak G, et al. Metformin is associated with a lower risk of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias compared with sulfonylureas: an observational study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(3): e009115.

92. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA, Jiang S, Park DW, Bernard K, et al. Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model. *Nat Med*. 2018;24(8):1121–7.

93. Lal JC, Mao C, Zhou Y, Gore-Panter SR, Rennison JH, Lovano BS, et al. Transcriptomics-based network medicine approach identifies metformin as a repurposable drug for atrial fibrillation. *Cell Rep Med.* 2022;3(10): 100749.
94. Vinciguerra M, Olier I, Ortega-Martorell S, Lip GYH. New use for an old drug: metformin and atrial fibrillation. *Cell Rep Med.* 2022;3(12): 100875.
95. Kawaji T, Ono K, Sowa N, Aizawa T, Hojo S, Yaku H, et al. Association between serum inflammatory biomarkers and atrial low voltage in patients with atrial fibrillation: a phase 1 FIBMARK study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;37: 100904.
96. Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;30: 100631.
97. Cutler MJ, May HT, Bair TL, Crandall BG, Osborn JS, Miller JD, et al. Atrial fibrillation is a risk factor for major adverse cardiovascular events in COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;43: 101127.
98. Heijman J, Muna AP, Veleva T, Molina CE, Sutanto H, Tekook M, et al. Atrial myocyte NLRP3/CaMKII nexus forms a substrate for postoperative atrial fibrillation. *Circ Res.* 2020;127(8):1036–55.
99. Dobrev D, Heijman J, Hiram R, Li N, Nattel S. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: a novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(3):145–67.
100. Scott L Jr, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2019;287:195–200.
101. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–31.
102. Krisai P, Blum S, Schnabel RB, Sticherling C, Kühne M, von Felten S, et al. Canakinumab after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a pilot randomized trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(7): e008197.
103. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, Belley-Cote EP, Wang J, Oraili A, et al. Sodium-glucose co-transporter inhibitors and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(17): e022222.
104. Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M, Long W, Soni S, Byrne NJ, et al. Cardiac late sodium channel current is a molecular target for the sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Circulation.* 2021;143(22):2188–204.
105. Hegyi B, Mira Hernandez J, Shen EY, Habibi NR, Bossuyt J, Bers DM. Empagliflozin reverses late Na⁺ current enhancement and cardiomyocyte

proarrhythmia in a translational murine model of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2022;145(13):1029–31.

106. Sutanto H, Dobrev D, Heijman J. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) and cardiac arrhythmias. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16).

107. Guerra F, Pimpini L, Flori M, Contadini D, Stronati G, Gioacchini F, et al. Sacubitril/valsartan reduces atrial fibrillation and supraventricular arrhythmias in patients with HF_rEF and remote monitoring: preliminary data from the SAVE THE RHYTHM. *Eur Heart J*. 2020;41.

108. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Favorable effects of sacubitril/valsartan on the peak atrial longitudinal strain in patients with chronic heart failure and a history of one or more episodes of atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Clin Med Res*. 2020;12(2):100–7.

109. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, Van Herendael H, Vercammen J, Ceysens W, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(10):1074–82.

110. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.

111. Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, et al. Sacubitril/valsartan and sudden cardiac death according to implantable cardioverter-defibrillator use and heart failure cause: a PARADIGM-HF analysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):844–55.

112. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martín-Langerwerf DA, Sangio AD, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):395–402.

113. Valentim Gonçalves A, Pereira-da-Silva T, Galrinho A, Rio P, Moura Branco L, Soares R, et al. Antiarrhythmic effect of sacubitril-valsartan: cause or consequence of clinical improvement? *J Clin Med*. 2019;8(6).