

## Os Biomarcadores podem ser Utilizados para Prever Recorrência de Arritmia após a Ablação de Fibrilação Atrial Guiada pelo Ablation-Index?

*Can Pre-Ablation Biomarkers Be Used to Predict Arrhythmia Recurrence after Ablation Index-Guided Atrial Fibrillation Ablation?*

Andreia Palma,<sup>1</sup> Pedro A. Sousa,<sup>2</sup> Carolina Saleiro,<sup>2</sup> Sérgio Barra,<sup>3</sup> Natália António,<sup>2</sup> Luis Adão,<sup>4</sup> João Primo,<sup>5</sup> Ana Lebreiro,<sup>4</sup> Paulo Fonseca,<sup>5</sup> Luís Elvas,<sup>2</sup> Lino Gonçalves<sup>2</sup>

Hospital Pediátrico de Coimbra,<sup>1</sup> Coimbra – Portugal

Departamento de Eletrofisiologia e Estimulação – Centro Hospitalar e Universidade de Coimbra,<sup>2</sup> Coimbra – Portugal

Hospital da Luz Arrábida,<sup>3</sup> Vila Nova de Gaia – Portugal

Departamento de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário São João,<sup>4</sup> Porto – Portugal

Departamento de Cardiologia – Vila Nova de Gaia e Espinho Hospital,<sup>5</sup> Vila Nova de Gaia – Portugal

### Resumo

**Fundamento:** O software *ablation index* (AI) permitiu melhorar os resultados da ablação de fibrilação atrial (FA), mas as taxas de recorrência permanecem significativas. Biomarcadores séricos específicos têm sido associados a essa recorrência.

**Objetivos:** Avaliar se certos biomarcadores podem ser utilizados (individualmente ou combinados) para prever a recorrência de FA pós ablação guiada pelo AI.

**Métodos:** Estudo multicêntrico, observacional, prospectivo de pacientes consecutivos, encaminhados para ablação de FA de janeiro de 2018 a março de 2021. Hemoglobina, peptídeo natriurético cerebral (BNP), proteína C reativa, troponina I ultrasensível, *clearance* de creatinina, Hormônio Tiroestimulante (TSH), e Tiroxina livre (T<sub>4</sub>) foram avaliados quanto à capacidade de prever a recorrência de arritmias durante o acompanhamento. Valores de  $p < 0,05$  foram aceitos como estatisticamente significativos.

**Resultados:** Um total de 593 pacientes foram incluídos – 412 com FA paroxística e 181 com FA persistente. Durante o seguimento médio de  $24 \pm 6$  meses, 76,4% não apresentaram recidiva após ablação. Individualmente, os biomarcadores demonstraram um valor preditivo baixo ou nulo para recorrência. No entanto, TSH  $> 1,8 \mu\text{UI/mL}$  [HR=1,82 (IC95%, 1,89-2,80),  $p=0,006$ ] foi um preditor independente de recorrência. Avaliando-se a combinação de TSH, FT<sub>4</sub> e BNP, a adição de cada valor “anormal” foi associada a uma menor sobrevida livre de recorrência (87,1% se nenhum vs. 83,5% se um vs. 75,1% se dois vs. 43,3% se três biomarcadores,  $p < 0,001$ ). Doentes com três biomarcadores “anormais” apresentaram três vezes maior probabilidade de recorrência de FA, comparativamente aos que não apresentaram nenhum biomarcador “anormal” (HR=2,88 [IC95%, 1,39-5,17],  $p=0,003$ ).

**Conclusões:** Quando combinados, valores anormais de TSH, FT<sub>4</sub> e BNP podem ser uma ferramenta útil para prever a recorrência de FA pós ablação guiada pelo AI.

**Palavras-chave:** Biomarcadores; Ablação por Cateter; Fibrilação Atrial; Arritmias Cardíacas.

### Abstract

**Background:** Ablation Index (AI) software has allowed better atrial fibrillation (AF) ablation results, but recurrence rates remain significant. Specific serum biomarkers have been associated with this recurrence.

**Objectives:** To evaluate whether certain biomarkers could be used (either individually or combined) to predict arrhythmia recurrence after AI-guided AF ablation.

**Correspondência:** Andreia Palma •

Hospital Pediátrico de Coimbra - Avenida R. Dr. Afonso Romão Coimbra, 3000-602 - Portugal

E-mail: andreia.fmp91@gmail.com

Artigo recebido em 09/08/2023, revisado em 04/12/2023, aceito em 18/01/2024

Editor responsável pela revisão: Maurício Scanavacca

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20230544>

**Methods:** Prospective multicenter observational study of consecutive patients referred for AF ablation from January 2018 to March 2021. Hemoglobin, brain natriuretic peptide (BNP), C-reactive protein, high sensitivity cardiac troponin I, creatinine clearance, thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT<sub>4</sub>) were assessed for their ability to predict arrhythmia recurrence during follow-up. Statistical significance was accepted for p values of <0.05.

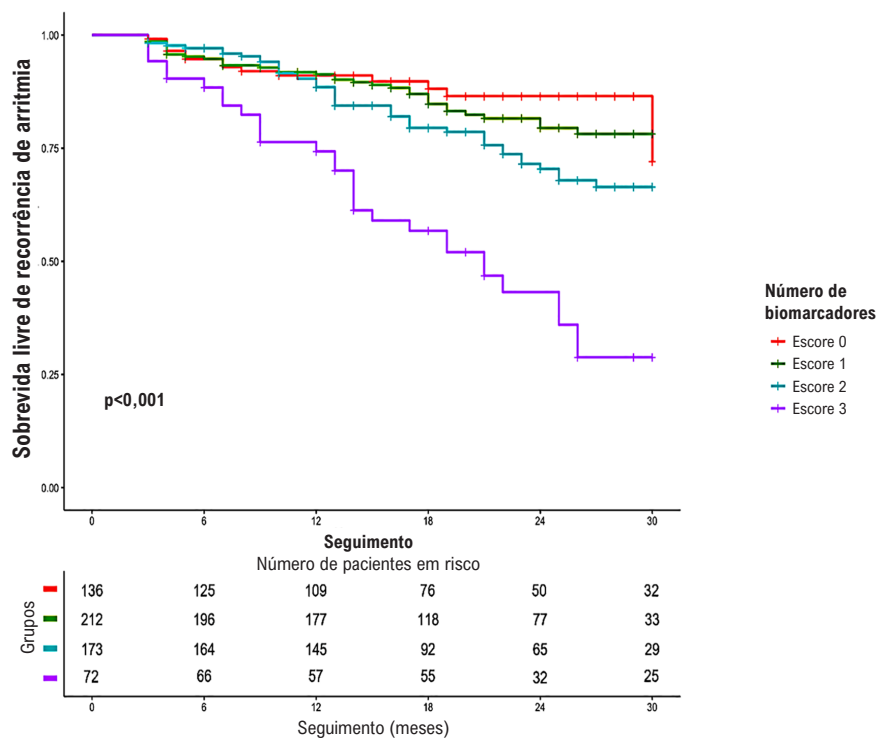
**Results:** A total of 593 patients were included - 412 patients with paroxysmal AF and 181 with persistent AF. After a mean follow-up of 24±6 months, overall single-procedure freedom from atrial arrhythmia was 76.4%. Individually, all biomarkers had no or only modest predictive power for recurrence. However, a TSH value >1.8 µUI/mL (HR=1.82 [95% CI, 1.89-2.80], p=0.006) was an independent predictor of arrhythmia recurrence. When assessing TSH, FT<sub>4</sub> and BNP values in combination, each additional “abnormal” biomarker value was associated with a lower freedom from arrhythmia recurrence (87.1 % for no biomarker vs. 83.5% for one vs. 75.1% for two vs. 43.3% for three biomarkers, p<0.001). Patients with three “abnormal” biomarkers had a threefold higher risk of AF recurrence compared with no “abnormal” biomarker (HR=2.88 [95% CI, 1.39-5.17], p=0.003).

**Conclusions:** When used in combination, abnormal TSH, FT<sub>4</sub> and BNP values can be a useful tool for predicting arrhythmia recurrence after AI-guided AF ablation.

**Keywords:** Biomarkers; Catheter Ablation; Atrial Fibrillation; Cardiac Arrhythmias.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

**Figura Central:** Os Biomarcadores podem ser Utilizados para Prever Recorrência de Arritmia após a Ablação de Fibrilação Atrial Guiada pelo Ablation-Index?



Arq Bras Cardiol. 2024; 121(4):e20230544

Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recorrência de arritmia, segundo o número biomarcadores em níveis “anormais” (87,1 % para nenhum biomarcador vs. 83,5% para um vs. 75,1% para dois biomarcadores vs. 43,3% para três biomarcadores, p<0,001).

## Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum e causa de elevados custos sociais e de saúde devido à utilização recorrente dos serviços de saúde para o manejo de sintomas e pela morbidade associada.<sup>1,2</sup> A prevalência da FA aumenta com a idade, variando de 0,5% em indivíduos com idade entre 50 e 59 anos a 8,8% em indivíduos com

idade entre 80 e 89 anos.<sup>3</sup> A ablação por radiofrequência (RF) surgiu como opção terapêutica para a FA, mas apesar dos avanços recentes, as taxas de recorrência continuam consideravelmente altas.<sup>4</sup> Recentemente, um novo software intitulado “Ablation Index” (AI, ou “Índice de Ablação”, Biosense Webster), que incorpora força de contato, tempo e potência em uma fórmula ponderada, tem sido associado

com menor ocorrência de reconexão da veia pulmonar, e sobrevida livre de arritmias, variando de 78% a mais de 90%.<sup>5-9</sup>

Identificar um maior risco de recorrência de arritmia pode ajudar médicos a selecionar pacientes para ablação, informá-los sobre os riscos e benefícios, e selecionar a melhor estratégia de ablação. Vários biomarcadores foram associados com recorrência de arritmia atrial após a ablação da FA. Porém, os resultados variaram substancialmente entre os estudos, e o valor preditivo desses biomarcadores foi baixo.<sup>10-18</sup> A maioria desses estudos avaliou o impacto dos biomarcadores individualmente em vez de incluí-los em um escore multiparamétrico. Além disso, com exceção de um estudo,<sup>19</sup> nenhum biomarcador foi avaliado no contexto da ablação guiada por um software desenvolvido para prever lesão transmural.

O objetivo deste estudo foi identificar biomarcadores séricos pré-ablação, associados com recorrência de arritmia, no contexto da ablação da FA guiada pelo software AI.

## Métodos

### Delineamento e local do estudo

Estudo observacional, prospectivo, multicêntrico de pacientes consecutivos encaminhados para ablação da FA entre janeiro de 2018 e março de 2021. Pacientes com FA paroxística ou persistente, encaminhados para ablação por cateter, foram submetidos a um protocolo específico de ablação. Dados clínicos basais e parâmetros da ablação foram obtidos dos bancos de dados do hospital. Valores séricos dos biomarcadores pré-ablação foram avaliados quanto à sua associação ou não com recorrência de arritmia durante o acompanhamento.

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional local.

### Critérios de elegibilidade dos pacientes

Os pacientes foram elegíveis para inclusão no estudo se preenchessem os seguintes critérios de inclusão: 1) pacientes com FA paroxística, persistente ou persistente de longa duração, com idade igual ou superior a 18 anos, refratários ou intolerantes à terapia com Drogas Antiarrítmicas (DAA), 2) pacientes submetidos à ablação por RF utilizando um cateter irrigado para ablação por força de contato, guiada pelo software AI. A FA paroxística foi definida como FA com término espontâneo ou tratada com cardioversão em sete dias; FA persistente foi definida como FA sustentada por mais de sete dias ou tratada com cardioversão após sete ou mais dias; e FA persistente de longa duração foi definida como FA contínua por um ano e com estratégia de controle do ritmo, de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2020, elaborada com a colaboração da Associação Europeia de Ritmo Cardíaco.<sup>20</sup>

Os critérios de exclusão foram: história de ablação da FA ou síndrome coronariana aguda clinicamente aparente, contraindicação para anticoagulação e presença de trombo intracardíaco detectado antes do procedimento de ablação. Hipertireoidismo e hipotireoidismo foram considerados contraindicação para ablação por cateter.

História conhecida de doença tireoidiana foi definida como história de tireoidite, tireoidectomia, ou em tratamento clínico para hipertireoidismo ou hipotireoidismo, independentemente dos níveis atuais de tiroxina (T<sub>4</sub>) livre.

### Procedimento de ablação

Detalhes do manejo periprocedural e técnicas individualizadas de ablação de FA persistente e paroxística realizados em nossa instituição foram publicados anteriormente,<sup>21-23</sup> e descritos detalhadamente no material suplementar.

### Medidas dos biomarcadores

Todos os biomarcadores séricos – Hemoglobina (Hb), Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP), Proteína C-reativa (PCR), Troponina Ultrassensível (Tn-us), Clearance de Creatinina (Cl Cr), Hormônio Tireoestimulante (TSH) e Tiroxina (T<sub>4</sub>) livre – foram medidos até 18 horas antes do procedimento (independente da frequência cardíaca), com o paciente em posição supina, seguindo-se protocolos locais. Para a medida da Tn-us sérica (expressa em ng/L), o plasma foi separado por centrifugação a 3500 rpm por 15 minutos e medido logo em seguida. Os níveis de Tn-us foram analisados usando o teste diagnóstico Alinity® (Abbot). O ponto de corte para o percentil 99 da Tn-us foi 16 ng/L. Os níveis plasmáticos de PCR foram medidos por um imunoensaio em látex (turbidimetria) (Alinity c CRP Vario, Abbott Diagnostics). Os valores de referência para PCR são abaixo de 0,5mg/dL, sendo o limite inferior de detecção pelo teste de 0,1 mg/dL, e o limite mais alto 48mg/dL. Os níveis de BNP (pg/mL) foram medidos com um autoanalisador (Alinity, Abbot Diagnostics) usando o imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência. O ponto de corte considerado normal foi <100pg/mL. Valores séricos de TSH e T<sub>4</sub> livre foram medidos por imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (Alinity, Abbott Diagnostics). Os valores laboratoriais de referência para T<sub>4</sub> livre e TSH foram 0,7 a 1,5 ng/dL e 0,4 a 4,0 μUI/mL, respectivamente. A creatinina sérica foi avaliada com um imunoensaio comercial com látex (Alinity, Abbott Diagnostics). Os níveis de creatinina (mg/dL) considerados normais foram entre 0,55 e 1,02 mg/dL (mulheres) e entre 0,72 e 1,18 mg/dL (homens). O Cl Cr foi calculado usando a equação de Cockcroft-Gault. Os níveis de Hb (g/dL) foram medidos por fotometria, utilizando um sistema de hematologia automático (Sysmex XN-9000, Sysmex) e o método SLS-Hgb (lauril sulfato de sódio, livre de cianeto). Entre os homens, os níveis de Hb entre 13,5 e 17,5 g/dL (18 a 49 anos de idade), 12,0 e 15,6 g/dL (49 a 65 anos) e entre 11,8 e 15,8 g/dL (>65 anos de idade) foram considerados normais. Nas mulheres, os valores de corte para Hb foram de 12,0 a 16,0g/dL (18 a 49 anos de idade), 12,0 a 15,6 g/dL (49 a 65 anos de idade) e de 11,8 a 15,8 g/dL (>65 anos).

### Desfechos do estudo

O objetivo primário foi avaliar se biomarcadores séricos, isolados ou combinados, podem ser usados para prever a recorrência de arritmia após a ablação da FA guiada pelo AI. A recorrência de arritmia foi definida como a documentação de pelo menos 30 segundos de arritmia atrial sustentada após um período de três meses (*blanking*), independentemente dos sintomas.<sup>24</sup>

## Acompanhamento

Após o procedimento índice, os pacientes foram acompanhados por um mínimo de 12 meses. Os pacientes foram avaliados antes da alta, e aos três, seis, 12, 18 e 24 meses após o procedimento. A ecocardiografia transtorácica e o monitoramento por Holter 24 horas foram realizados antes da alta. As informações coletadas durante o seguimento incluíram um eletrocardiograma de 12 derivações e um Holter 24 horas em cada visita. Um monitoramento por Holter por sete dias foi realizado no mínimo uma vez ao ano. Na alta, o uso de DAA foi interrompido nos pacientes com FA (exceto os betabloqueadores). Nos pacientes com FA persistente ou persistente de longa duração, a prescrição de DAA ficou à critério do médico. Os primeiros três meses após o procedimento foram considerados como um período de *blanking*, e recorrências após esse período não foram consideradas. A estratégia de anticoagulação após os três primeiros meses foi baseada no escore CHA2DS2Vasc.

## Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa IBM SPSS Statistics versão 25 (IBM, Armonk, Nova Iorque) e o programa MedCalc Ltd. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens, e as variáveis contínuas com e sem distribuição normal como média  $\pm$  desvio padrão e mediana e Intervalo Interquartil (IIQ), respectivamente. O teste  $\chi^2$  foi usado para avaliar diferenças entre variáveis categóricas e o teste *t* de Student e o teste Mann-Whitney-Wilcoxon foram usados para comparar as variáveis contínuas com e sem distribuição normal, respectivamente. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas. A área sob a curva ROC (AUC) foi usada para testar o desempenho discriminatório de cada biomarcador, ou de sua combinação, na predição da recorrência de arritmia. Para cada preditor, o valor com a melhor sensibilidade e a melhor especificidade foi definido de acordo com o Índice de Youden. Esse valor foi usado para dicotomizar os biomarcadores séricos como “normais” ou “anormais” e como uma variável dicotômica na análise de sobrevida. As curvas de Kaplan-Meier foram criadas para ilustrar a sobrevida livre de arritmia de acordo com as diferentes combinações de biomarcadores. Um modelo de riscos proporcionais de Cox com covariáveis dependentes de tempo para a mudança da combinação de biomarcadores e recorrência de FA foi construído para avaliar o efeito independente dessas combinações sobre os desfechos. Todas as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais consideradas a exercerem um impacto sobre a recorrência de FA foram testadas em análise univariada. As variáveis que atingiram significância estatística foram incluídas no modelo de análise multivariada. Além disso, realizou-se uma sub-análise para os pacientes com FA paroxística e pacientes com FA persistente. Valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

Dos 705 pacientes inicialmente submetidos à ablação da FA durante o período de recrutamento, 98 foram excluídos devido à história prévia de ablação da FA e 14 pacientes foram perdidos durante o seguimento (Figura S-1). A amostra final incluiu 593 pacientes, correspondendo a 412 pacientes

com FA paroxística e 181 pacientes com FA persistente e FA persistente de longa duração. Várias diferenças nas características basais foram encontradas entre os pacientes com FA paroxística e os pacientes com FA persistente (Tabela 1). Não foram observadas diferenças quanto à existência de doença tireoidiana conhecida ou ao tratamento prévio com amiodarona.

Valores dos biomarcadores anteriores à ablação são descritos com detalhe na Tabela 2. Os pacientes no grupo com FA persistente apresentaram níveis mais altos de TSH e BNP antes da ablação e comparação a pacientes com FA paroxística.

## Biomarcadores e recorrência de arritmia

O tempo de acompanhamento médio foi de  $24 \pm 6$  meses. Em geral, não houve ocorrência de arritmia atrial nos três meses (*blanking*) após o procedimento em 76,4% dos pacientes (78,2% dos pacientes com FA paroxística e sem DAA, e 72,4% dos pacientes com FA persistente, sendo 50% sem uso de DAA).

Os diferentes biomarcadores apresentaram poder preditivo modesto ou nulo para recorrência de arritmia quando usados isoladamente (Figura 1): BNP pré-ablação [AUC 0,61, IC95% (0,56-0,65),  $p < 0,001$ ], TSH pré-ablação [AUC 0,58, IC95% (0,54-0,62),  $p = 0,008$ ];  $T_4$  livre pré-ablação [AUC 0,57, IC95% (0,53-0,61);  $p = 0,17$ ]; Hb pré-ablação [AUC 0,55; IC95% (0,50-0,59),  $p = 0,11$ ], Hs-cTnI pré-ablação [AUC 0,53, IC95% (0,49-0,57),  $p = 0,19$ ], CI Cr pré-ablação [AUC 0,50, IC95% (0,46-0,54),  $p = 0,97$ ], PCR pré-ablação (AUC 0,50, IC95% (0,46-0,54),  $p = 0,99$ ). Ao considerar somente os biomarcadores com poder preditivo, os seguintes pontos de corte apresentaram melhores sensibilidade e especificidade combinadas e foram usados para análise subsequente: TSH de  $1,8 \mu\text{UI/mL}$  (especificidade de 72%, sensibilidade de 47%, valor preditivo positivo de 81%)  $T_4$  livre de  $1,1 \text{ ng/dL}$  (especificidade de 63%, sensibilidade de 52%, valor preditivo positivo de 31%, valor preditivo negativo de 80%), e valor de BNP de  $48 \text{ pg/mL}$  (especificidade de 50%, sensibilidade de 73%, valor preditivo positivo de 30%, valor preditivo negativo de 85%) (Figura S-2).

Na análise multivariada, hipertireoidismo,  $\text{TSH} > 1,8 \mu\text{UI/mL}$  e diâmetro atrial esquerdo foram preditores independentes de recorrência de arritmia, ao contrário de  $T_4$  livre e BNP (Tabela 3).

## Combinação de biomarcadores na predição de recorrência de arritmia

Os pacientes foram separados em diferentes grupos de acordo com o número de biomarcadores (0, 1, 2 ou 3) com valores anormais. Um número crescente de valores anormais de biomarcadores foi associado com menor sobrevida livre de recorrência de arritmia (87,1% para sem biomarcador vs. 83,5% para um vs. 75,1% para dois vs. 43,3% para três biomarcadores,  $p < 0,001$ ) (Figura Central). Após o ajuste quanto a outros fatores de confusão, os pacientes com três biomarcadores anormais apresentaram risco aumentado de recorrência de arritmia [HR=2,88 (IC95%, 1,39-5,17),  $p = 0,003$ ] (Tabela 4). Além disso, a presença de três valores

**Tabela 1 – Características basais dos pacientes com fibrilação atrial**

	Todos os pacientes (n=593)	FA paroxística (n=412)	FA persistente (n=181)	Valor p
Sexo masculino, n (%)	345 (58)	234 (57)	111 (61)	0,30
Idade, anos (média ± DP)	59 ± 12	58 ± 12	60 ± 13	0,07
IMC, Kg/m <sup>2</sup> (média ± DP)	27 ± 5	27 ± 5	27 ± 4	0,59
Hipertensão, n (%)	235 (40)	244 (59)	113 (62)	0,48
Diabetes mellitus, n (%)	376 (65)	268 (67)	108 (61)	0,16
História de AVC, n (%)	27 (5)	18 (4)	9 (5)	0,75
Insuficiência cardíaca congestiva, n (%)	132 (23)	60 (15)	71 (41)	<0,001
Doença cardíaca estrutural, n (%)	39 (7)	20 (5)	19 (11)	0,010
Apneia do sono, n (%)	44 (7)	32 (8)	12 (7)	0,63
História de doença tireoidiana, n (%)	121 (21)	77 (18)	44 (24)	
Hipotireoidismo, n (%)	77 (13)	51 (12)	26 (14)	0,21
Hipertireoidismo, n (%)	44 (7)	26 (6)	18 (10)	
Pacientes em uso de DAA classe IC ou Sotalol, n (%)	275 (46)	208 (51)	67 (37)	0,002
Pacientes em uso de amiodarona, n (%)	206 (35)	136 (33)	70 (39)	0,17
Escore CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (média ± DP)	1,8 ± 1,3	1,7 ± 1,3	2,0 ± 1,2	<0,001
Diâmetro AE (mm), (média ± DP)	44 ± 19	42 ± 6	49 ± 33	<0,001
FEVE, % (média ± DP)	57 ± 9	58 ± 8	54 ± 10	<0,001
Volume AE (angiotomografia), mL (média ± DP)	135 ± 51	123 ± 41	157 ± 61	<0,001
Índice de ablação (média ± DP)	457 ± 37	457 ± 40	459 ± 24	0,19
Presença de área de baixa voltagem, n (%)	154 (27)	58 (14)	96 (58)	<0,001

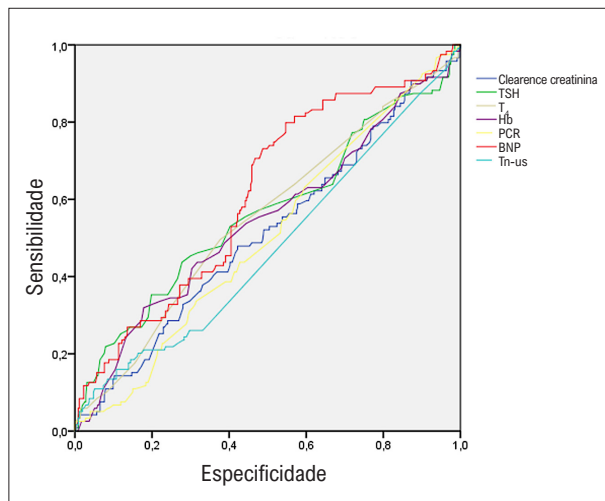
FA: fibrilação atrial; IMC: índice de massa corporal; AVC: acidente vascular cerebral; AE: atrial esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**Tabela 2 – Níveis dos biomarcadores nos pacientes com fibrilação atrial**

	Todos os pacientes (n=593)	FA paroxística (n=412)	FA persistente (n=181)	Valor p
Clearance de creatinina, mL/min (média ± DP)	95 ± 41	94 ± 43	96 ± 36	0,64
Hemoglobina, g/dL (média ± DP)	14,0 ± 1,5	14,0 ± 1,5	14,1 ± 1,5	0,87
TSH, µUI/mL (média ± DP)	1,8 ± 1,7	1,6 ± 1,4	2,1 ± 2,2	<0,001
T <sub>4</sub> , ng/dL (mediana, Q1-Q3)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	0,46
PCR, mg/dL (mediana, Q1-Q3)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,5)	0,17
BNP, pg/mL (mediana, Q1-Q3)	57 (25-120)	46 (22-10,2)	92 (47-167)	<0,001
Tn-us, ng/L (média±DP)	6 ± 20	5 ± 23	7 ± 13	0,37

FA: fibrilação atrial; TSH: hormônio tireoestimulante; T<sub>4</sub>: Tiroxina livre; PCR: Proteína C reativa; BNP: peptídeo natriurético cerebral; Tn-us: Troponina Ultrassensível.





**Figura 1** – Curva ROC ilustrando o poder discriminatório de cada biomarcador. TSH: hormônio tireoestimulante; T<sub>4</sub>: Tiroxina livre; Hb: Hemoglobina; PCR: Proteína C reativa; BNP: peptídeo natriurético cerebral; Tn-us: Troponina Ultrassensível.

anormais de biomarcadores apresentou um bom poder preditivo para recorrência de arritmia (AUC 0,78; IC95% [0,74-0,83],  $p < 0,001$ ) (Figura 2).

#### Sub-análise para pacientes com FA paroxística e FA persistente

Em relação aos pacientes com FA persistente, nenhum dos biomarcadores apresentou poder preditivo significativo. Para pacientes com FA paroxística, a combinação de três biomarcadores “anormais” (TSH, T<sub>4</sub> livre e BNP) pôde prever a recorrência de arritmia (Tabelas S-1 e S-2).

#### Discussão

Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar o impacto de vários biomarcadores sobre a ablação da FA guiada pelo AI. Nossos achados sugerem que, individualmente, cada biomarcador pré-ablação tem nenhuma ou pouca capacidade de prever a recorrência de arritmia (somente TSH foi independentemente associado com recorrência de arritmia durante o seguimento), mas a presença de múltiplos biomarcadores séricos anormais podem ajudar a prever a recorrência de arritmia após a ablação da FA guiada por AI.

Nos últimos anos, o manejo da FA melhorou substancialmente, sendo a ablação com cateter uma importante opção terapêutica. Contudo, apesar da melhoria dos desfechos após a ablação da FA, a recorrência de arritmia ainda não é incomum.<sup>4</sup> Os biomarcadores séricos foram propostos como sendo de uso potencial para identificar pacientes em alto risco de recorrência por serem de fácil acesso em comparação a outros métodos, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e exame por eletrofisiologia. Já foi demonstrado que os hormônios tireoidianos promovem um encurtamento da duração do potencial de ação e do período refratário, aumentando, assim, a automaticidade e atividade induzida nas veias pulmonares. Ainda, contribuem para o aumento da fibrose intersticial no átrio, estimulando o início

ou a manutenção da FA.<sup>25-29</sup> Essas mudanças fisiopatológicas provavelmente explicam a taxa mais alta de recidiva relacionada aos níveis de TSH em nosso estudo (o TSH foi um preditor independente de recorrência de arritmia), corroborando os achados observados por Morishima et al.,<sup>29</sup> em que o TSH foi um preditor de arritmia atrial mesmo na faixa normal de TSH. Um dado importante foi que, ao contrário do previamente relatado,<sup>30,31</sup> o valor anterior à ablação de TSH, mas não de T<sub>4</sub> livre foi preditor independente de recorrência de FA, provavelmente porque os níveis de TSH refletem com sensibilidade o *feedback* negativo do status tireoidiano.<sup>32</sup> Nossos resultados sugerem que um melhor controle da função tireoidiana seja importante antes da ablação, embora não exista ainda evidência clara que corrobore terapia adicional com hormônio tireoidiano,<sup>29</sup> e novos estudos sejam necessários para abordar esse tópico. No entanto, nossos dados sugerem que, no contexto de ablação guiada por AI, cada biomarcador tem pouco ou nenhum valor preditivo para recorrência de arritmia, incluindo o TSH.

Em relação ao BNP, a FA em si aumenta os níveis do peptídeo, o que está de acordo com nossos resultados, em que os pacientes com FA persistente apresentaram níveis mais altos de BNP antes da ablação que pacientes com FA paroxística. Entretanto, enquanto na FA paroxística, um valor de BNP de 48,3pg/mL na análise multivariada foi um preditor independente modesto de recorrência de arritmia (Tabela S-1), na FA persistente, nenhum dos biomarcadores, incluindo o BNP, apresentou significância estatística preditiva, mesmo quando combinados. A combinação de múltiplos biomarcadores (TSH, FT<sub>4</sub> e BNP) pode ajudar a prever a recorrência de arritmia na FA paroxística, mas não na FA persistente. Quando esses três biomarcadores eram “anormais”, a recorrência de arritmia foi quase três vezes mais alta que a ausência de biomarcadores “anormais” na FA paroxística. Com esses resultados, podemos levantar a hipótese de que, diferentemente da FA paroxística, na FA persistente, o remodelamento atrial, causado por estágios avançados da doença e outros fatores não testados em nosso estudo, podem exercer um papel significativo na recorrência de arritmia, o que pode explicar a incapacidade desses biomarcadores séricos em prever a recorrência de FA.

Foi demonstrado que o software AI estima a profundidade da lesão, permitindo, assim, que a ablação seja ajustada às diferentes espessuras de parede do átrio esquerdo, o que poderia, em teoria, reduzir a capacidade de alguns biomarcadores em prever a recorrência.<sup>5,33-35</sup> Portanto, principalmente na FA paroxística, o uso de múltiplos biomarcadores (TSH, T<sub>4</sub> livre e BNP) combinados pode ser de grande interesse.

Uma vez que esse simples escore de risco tem um poder preditivo razoavelmente bom, os médicos conseguem facilmente avaliar esses biomarcadores antes da ablação da FA guiada pelo AI, quando o remodelamento atrial ainda não está estabelecido. Na presença de três biomarcadores “anormais”, dado o risco mais alto de recorrência, os médicos devem ser mais cuidadosos em explicar o risco e o benefício da ablação, e considerar tratamento individualizado antes da ablação por cateter. Por exemplo, a terapia com hormônio tireoidiano foi proposta por alguns autores na presença de hipertireoidismo subclínico e FA; perindopril diminui o nível de angiotensina II e foi associado com uma redução de recorrência de FA após a ablação por cateter; e terapias para prevenção da degradação do peptídeo natriurético

Tabela 3 – Preditores de recorrência de arritmia

	Todos os pacientes (n=593)	Sem recorrência de arritmia (n=453)	Com recorrência de arritmia (n=140)	Análise univariada		Análise multivariada	
				HR, (IC95%)	Valor p	HR, (95% CI)	Valor p
FA persistente, n (%)	181 (31)	131 (29)	50 (38)	1,31 (0,93-1,85)	0,13		
Sexo masculino, n (%)	345 (58)	260 (57)	85 (61)	1,24 (0,88-1,74)	0,22		
Idade, anos (média ±DP)	59 ± 12	59 ± 13	58 ± 11	0,99 (0,98-1,00)	0,15		
BMI, Kg/m <sup>2</sup> (média ±DP)	27 ± 5	27 ± 4	28 ± 6	1,04 (0,99-1,08)	0,10		
Hipertensão, n (%)	357 (60)	266 (59)	91 (66)	1,22 (0,86-1,73)	0,27		
Diabetes mellitus, n (%)	376 (65)	284 (64)	92 (66)	1,19 (0,84-1,70)	0,33		
História de AVC, n (%)	27 (5)	24 (5)	3 (2)	0,54 (0,17-1,70)	0,29		
Insuficiência cardíaca congestiva, n (%)	135 (23)	97 (21)	38 (27)	1,27 (0,87-1,85)	0,22		
Doença cardíaca estrutural, n (%)	39 (7)	29 (6)	10 (7)	1,29 (0,68-2,45)	0,45		
Apneia do sono, n (%)	44 (7)	34 (8)	10 (7)	1,00 (0,53-1,91)	0,99		
História de doença tireoidiana							0,029
Hipotiroidismo	77 (13,0)	61 (13,5)	61 (13,5)	0,86 (0,51-1,46)	0,59	0,69 (0,35-1,34)	0,27
Hipertiroidismo, n (%)	44 (7,4)	17 (12,1)	17 (12,1)	1,74 (1,04-2,92)	0,034	2,05 (1,01-3,79)	0,022
TSH > 1,8 µUI/mL, n (%)	180 (33)	117 (28)	63 (40)	1,84 (1,31-2,56)	<0,001	1,82 (1,89-2,80)	0,006
T <sub>4</sub> > 1,1 ng/dL, n (%)	225 (40)	155 (37)	70 (52)	1,46 (1,04-2,05)	0,029	1,12 (0,743-1,71)	0,60
BNP>48,3 pg/mL, n (%)	348 (59)	244 (54)	104 (74)	2,05 (1,40-3,00)	<0,001	1,28 (0,82-2,00)	0,29
FEVE, % (média ±DP)	57 ± 9	57 ± 9	57 ± 9	1,00 (0,94-1,02)	0,72		
Diâmetro AE (mm), (média ±DP)	44 ± 19	43 ± 7	48 ± 39	1,01 (1,01-1,02)	<0,001	1,01 (1,01-1,02)	<0,001
Volume AE (angiotomografia), mL (média ± DP)	135 ± 51	132 ± 48	145 ± 49	1,00 (1,00-1,01)	0,18		
Índice de ablação (média ± DP)	457 ± 37	458 ± 39	456 ± 30	1,00 (1,00-1,01)	0,88		
Presença de área de baixa voltagem, n (%)	154 (27)	115 (26)	39 (29)	1,01 (0,70-1,47)	0,95		

FA: fibrilação atrial; IMC: índice de massa corporal; AVC: acidente vascular cerebral; AE: atrial esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TSH: hormônio tireostimulante; T<sub>4</sub>: Tiroxina livre; BNP: Peptídeo Natriurético Cerebral; Tn-us: Troponina Ultrassensível.

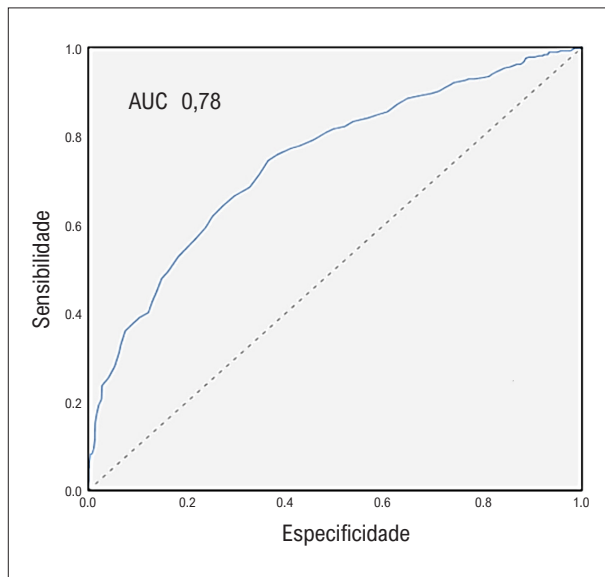
também foram propostas.<sup>11,36-38</sup> Embora essa informação seja nova, mais estudos são necessários para confirmar esses resultados e avaliar o papel de novos alvos para intervenção farmacológica antes da ablação por cateter.

Há várias limitações em nosso estudo. Primeiro, o nível de biomarcadores séricos pode ser afetado por doenças cardíacas e não cardíacas. Segundo, os pontos de corte usados para definir o biomarcador como “normal” e “anormal” em nosso estudo podem variar de acordo com as características dos pacientes e faixas de valores laboratoriais. Terceiro, o uso de amiodarona antes da ablação pode ter afetado os valores de TSH e T<sub>4</sub> livre. No entanto, nosso objetivo foi apresentar uma avaliação real desses biomarcadores na prática clínica, em que uma porcentagem considerável dos pacientes é tratada com amiodarona. Contudo, mesmo excluindo os pacientes com amiodarona, pacientes com três biomarcadores “anormais” ainda mantêm um risco mais alto de recorrência de arritmia em comparação aos pacientes sem nenhum biomarcador. Quarto, é provável que a taxa de recorrência relatada neste estudo esteja subestimada, dado que

Tabela 4 – Análise multivariada dos biomarcadores combinados para recorrência de arritmia

	Análise multivariada	
	HR, (IC95%)	Valor p
Diâmetro AE (mm)	1,01 (1,01-1,02)	<0,001
História de doença tireoidiana		0,050
Hipotiroidismo	0,71 (0,38-1,39)	0,32
Hipertiroidismo	1,88 (1,03-3,44)	0,040
Biomarcadores,0		<0,001
1	0,80 (0,43-1,50)	0,48
2	1,01 (0,54-1,89)	0,97
3	2,88 (1,39-5,17)	0,003

AE: atrial esquerdo.



**Figura 2** – Curva ROC ilustrando o poder discriminatório de três biomarcadores (hormônio tireoestimulante; tiroxina livre; e peptídeo natriurético cerebral) combinados com uma AUC de 0,78, IC95% [0,74-0,83],  $p < 0,001$ .

o monitoramento pós-ablação foi somente intermitente. O uso de monitores cardíacos implantáveis permitiria a documentação do real peso da arritmia. Porém, uma vez que o monitoramento foi idêntico em todos os pacientes, essa limitação não teve impacto sobre nossos resultados principais.

## Conclusão

Valores anormais de TSH,  $T_4$  livre e BNP, quando combinados, podem ajudar a prever a recorrência de arritmia após a ablação

## Referências

- Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, Zwimpfer L, Reichlin T, Beer JH, et al. Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20):e012554. doi: 10.1161/JAHA.119.012554.
- Johnsen SP, Dalby LW, Täckström T, Olsen J, Fraschke A. Cost of Illness of Atrial Fibrillation: A Nationwide Study of Societal Impact. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):714. doi: 10.1186/s12913-017-2652-y.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of Stroke: A Risk Profile from the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(3):312-8. doi: 10.1161/01.str.22.3.312.
- Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e004549. doi: 10.1161/JAHA.112.004549.
- Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Improving Procedural and One-year Outcome After Contact Force-guided Pulmonary Vein Isolation: The Role of Interlesion Distance, Ablation Index, and Contact Force Variability in the 'CLOSE'-Protocol. *Europace.* 2018;20(3):419-27. doi: 10.1093/europace/eux376.
- Hussein A, Das M, Chaturvedi V, Asfour IK, Daryanani N, Morgan M, et al. Prospective Use of Ablation Index Targets Improves Clinical Outcomes Following Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(9):1037-47. doi: 10.1111/jce.13281.
- Dhillon G, Ahsan S, Honarbakhsh S, Lim W, Baca M, Graham A, et al. A Multicentered Evaluation of Ablation at Higher Power Guided by Ablation Index: Establishing Ablation Targets for Pulmonary Vein Isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(3):357-65. doi: 10.1111/jce.13813.
- Solimene F, Lepillier A, De Ruvo E, Scaglione M, Anselmino M, Sebag FA, et al. Reproducibility of Acute Pulmonary Vein Isolation Guided by the Ablation Index. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(7):874-81. doi: 10.1111/pace.13710.
- Stabile G, Di Donna P, Schillaci V, Di Monaco A, Iuliano A, Caponi D, et al. Safety and Efficacy of Pulmonary Vein Isolation Using a Surround Flow Catheter with Contact Force Measurement Capabilities: A Multicenter Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(7):762-7. doi: 10.1111/jce.13227.
- Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, et al. Association of Inflammatory Factors with Occurrence and Recurrence of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):62-72. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.078.
- Jiang H, Wang W, Wang C, Xie X, Hou Y. Association of Pre-ablation Level of Potential Blood Markers with Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation: A Meta-analysis. *Europace.* 2017;19(3):392-400. doi: 10.1093/europace/euw088.

guiada por AI. Mais estudos são necessários para esclarecer se é necessário identificar valores ótimos desses biomarcadores antes da ablação.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Palma A, Sousa PA; Obtenção de dados: Palma A, Sousa PA, Saleiro C, Barra S, António N, Adão L, Primo J, Lebreiro A, Fonseca P; Análise estatística: Saleiro C; Redação do manuscrito: Palma A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Sousa PA, Barra S, António N, Adão L, Primo J, Lebreiro A, Fonseca P, Elvas L, Gonçalves L.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do CHUC sob o número de protocolo CHUC-095-20. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.



12. Boyalla V, Harling L, Snell A, Kralj-Hans I, Barradas-Pires A, Haldar S, et al. Biomarkers as Predictors of Recurrence of Atrial Fibrillation Post Ablation: An Updated and Expanded Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(6):680-91. doi: 10.1007/s00392-021-01978-w.
13. Meyre PB, Sticherling C, Spies F, Aeschbacher S, Blum S, Voellmin G, et al. C-reactive Protein for Prediction of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):427. doi: 10.1186/s12872-020-01711-x.
14. Letsas KP, Weber R, Bürkle G, Mihas CC, Minners J, Kalusche D, et al. Pre-ablative Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation: The Potential Role of Inflammation. *Europace.* 2009;11(2):158-63. doi: 10.1093/europace/eun309.
15. Sousa PA, Puga L, Barra S, Campos D, António N, Elvas L, et al. High-sensitivity Troponin I and Ablation Effectiveness Quotient After Ablation Index-guided Pulmonary Vein Isolation-markers of Arrhythmia Recurrence? *J Interv Card Electrophysiol.* 2022;65(1):115-21. doi: 10.1007/s10840-022-01229-6.
16. Sousa PA, Providência R, Albenque JP, Khoueiry Z, Combes N, Combes S, et al. Impact of Free Thyroxine on the Outcomes of Left Atrial Ablation Procedures. *Am J Cardiol.* 2015;116(12):1863-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.028.
17. Deng H, Shantsila A, Guo P, Zhan X, Fang X, Liao H, et al. Multiple Biomarkers and Arrhythmia Outcome Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: The Guangzhou Atrial Fibrillation Project. *J Arrhythm.* 2018;34(6):617-25. doi: 10.1002/joa3.12111.
18. Pillarisetti J, Reddy N, Biria M, Ryschon K, Nagarajan D, Murray C, et al. Elevated Brain Natriuretic Peptide Level in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation: Is it a Predictor of Failed Ablation or a Mere Function of Atrial Rhythm and Rate at a Point in Time? *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;40(2):161-8. doi: 10.1007/s10840-014-9898-7.
19. Sousa PA, Puga L, Barra S, Campos D, António N, Elvas L, et al. High-sensitivity Troponin I and Ablation Effectiveness Quotient After Ablation Index-guided Pulmonary Vein Isolation-markers of Arrhythmia Recurrence? *J Interv Card Electrophysiol.* 2022;65(1):115-21. doi: 10.1007/s10840-022-01229-6.
20. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
21. Sousa PA, Puga L, Adão L, Primo J, Khoueiry Z, Lebreiro A, et al. Two Years After Pulmonary Vein Isolation Guided by Ablation Index-a Multicenter Study. *J Arrhythm.* 2022;38(3):346-52. doi: 10.1002/joa3.12696.
22. Freitas AA, Sousa PA, Elvas L, Gonçalves L. Outcomes of Radiofrequency Catheter Ablation for Persistent and Long-standing Persistent Atrial Fibrillation. *Rev Port Cardiol.* 2022;41(8):637-45. doi: 10.1016/j.repc.2021.05.019.
23. Sousa PA, Barra S, Adão L, Primo J, Khoueiry Z, Puga L, et al. Assessment of the Need of a Waiting Period After Pulmonary Vein Isolation with the Ablation Index Software. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022;33(8):1725-33. doi: 10.1111/jce.15568.
24. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):275-444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
25. Machino T, Tada H, Sekiguchi Y, Yamasaki H, Kuroki K, Igarashi M, et al. Prevalence and Influence of Hyperthyroidism on the Long-term Outcome of Catheter Ablation for Drug-refractory Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2012;76(11):2546-51. doi: 10.1253/circj.cj-12-0340.
26. Ma CS, Liu X, Hu FL, Dong JZ, Liu XP, Wang XH, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients with Hyperthyroidism. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007;18(2):137-42. doi: 10.1007/s10840-007-9088-y.
27. Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The Effects of Early Antithyroid Therapy for Endogenous Subclinical Hyperthyroidism in Clinical and Heart Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1672-7. doi: 10.1210/jc.2002-021046.
28. Marrakchi S, Kanoun F, Idriss S, Kammoun I, Kachboursa S. Arrhythmia and Thyroid Dysfunction. *Herz.* 2015;40(Suppl 2):101-9. doi: 10.1007/s00059-014-4123-0.
29. Morishima I, Okumura K, Morita Y, Kanzaki Y, Takagi K, Yoshida R, et al. High-Normal Thyroid-Stimulating Hormone Shows a Potential Causal Association With Arrhythmia Recurrence After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14):e009158. doi: 10.1161/JAHA.118.009158.
30. Sousa PA, Providência R, Albenque JP, Khoueiry Z, Combes N, Combes S, et al. Impact of Free Thyroxine on the Outcomes of Left Atrial Ablation Procedures. *Am J Cardiol.* 2015;116(12):1863-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.028.
31. Tang RB, Liu DL, Dong JZ, Liu XP, Long DY, Yu RH, et al. High-normal Thyroid Function and Risk of Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Circ J.* 2010;74(7):1316-21. doi: 10.1253/circj.cj-09-0708.
32. Snyder PJ, Utiger RD. Inhibition of Thyrotropin Response to Thyrotropin-releasing Hormone by Small Quantities of Thyroid Hormones. *J Clin Invest.* 1972;51(8):2077-84. doi: 10.1172/JCI107014.
33. Das M, Loveday JJ, Wynn CJ, Gomes S, Saeed Y, Bonnett LJ, et al. Ablation Index, a Novel Marker of Ablation Lesion Quality: Prediction of Pulmonary Vein Reconnection at Repeat Electrophysiology Study and Regional Differences in Target Values. *Europace.* 2017;19(5):775-83. doi: 10.1093/europace/euw105.
34. Taghji P, El Haddad M, Philips T, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins With Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(1):99-108. doi: 10.1016/j.jacep.2017.06.023.
35. El Haddad M, Taghji P, Philips T, Wolf M, Demolder A, Choudhury R, et al. Determinants of Acute and Late Pulmonary Vein Reconnection in Contact Force-Guided Pulmonary Vein Isolation: Identifying the Weakest Link in the Ablation Chain. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(4):e004867. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004867.
36. Wang Q, Shang Y, Wang Z, Zhou D, Dong F, Qiu Y, et al. Perindopril for the Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation: One-year Experience. *Heart Rhythm.* 2016;13(10):2040-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.039.
37. Palacios SS, Pascual-Corrales E, Galofre JC. Management of Subclinical Hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab.* 2012 Spring;10(2):490-6. doi: 10.5812/ijem.3447.
38. Wiersinga WM. Should We Treat Mild Subclinical/Mild Hyperthyroidism? Yes. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):324-9. doi: 10.1016/j.ejim.2011.03.008.

### \*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons