

MANEJO DO HIPERTENSO COM FIBRILAÇÃO ATRIAL. O QUE MUDOU NA PRÁTICA MÉDICA?

HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION: RECENT ADVANCES

Juliana Filgueiras Medeiros¹, Cristiano de Oliveira Dietrich², Rafael Thiesen Magliari⁶, Fábio Martins Nardo Botelho³, Lucas Hollanda Oliveira⁴, Christian Moreno Luize⁴, Ricardo Sobral⁴, Alberto Borga Medeiros⁵, Angelo Amato Vicenzo de Paola⁶, Fernando Focaccia Póvoa⁶, Cláudio Cirenza⁶

RESUMO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica. Estima-se que 1 a 2% da população mundial seja acometida dessa arritmia e ainda se reconhece que este número está subestimado, dado que até um terço dos pacientes com FA são assintomáticos. Além dos fatores de risco clássicos como diabetes, doença valvar, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, obesidade e apneia obstrutiva do sono, a hipertensão tem um papel muito impactante no surgimento da FA pela sua alta prevalência, com isso sendo o fator de risco mais comum para o desenvolvimento de FA. O manejo adequado da HA é importante para prevenção da FA, controle do ritmo, insuficiência cardíaca e prevenção do acidente vascular cerebral (AVC). O tratamento deve ser integrado por equipe multidisciplinar, individualizando caso a caso, estando sujeito a mudanças ao longo do tempo, com o desenvolvimento de novos fatores de risco, sintomas, progressão da doença e com advento de novos tratamentos. Algumas drogas, tais como os BRAs e iECA parecem apresentar mecanismos específicos de atuação na redução do risco de arritmias. A ablação por cateter pode ser a estratégia mais eficaz para manutenção do ritmo sinusal, em paciente sintomáticos. O objetivo dessa revisão é resumir os dados atuais referente ao manejo do paciente hipertenso com fibrilação atrial.

Descritores: Fibrilação Atrial; Hipertensão Arterial; Anticoagulação.

ABSTRACT

Worldwide, AF is the most common sustained cardiac arrhythmia in adults. The currently estimated prevalence and incidence in the world are rising, owing to extended longevity and increased survival with chronic diseases. This multifactorial arrhythmia is intertwined with common concomitant cardiovascular diseases, which share classical cardiovascular risk factors, including hypertension, diabetes mellitus, heart failure (HF), coronary artery disease (CAD), chronic kidney disease (CKD), obesity, and obstructive sleep apnoea (OSA). The most common risk factor for AF in the general population is hypertension, and in these patients, left ventricular hypertrophy followed by left atrial enlargement creates the anatomical substrate for AF. Adequate management of hypertension is important for AF prevention, rhythm control, heart failure, and stroke prevention. Integrated management of AF patients requires a coordinated and agreed patient-individualized care pathway to deliver optimized treatment by an interdisciplinary team. The effect of some anti-hypertensives, such as RAAS Inhibitors seems to be superior to other antihypertensive treatment to prevent AF recurrences in hypertensive patients with paroxysmal AF beyond the BP reduction. Guidelines suggest a more prominent role for radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation (AF), including its use as first-line therapy in recurrent symptomatic paroxysmal or persistent AF in whom a rhythm control strategy is chosen. The objective of this review is to summarize current data on the hypertension in relation to AF, their management, and ongoing research in the field.

Keywords: Atrial Fibrillation; Hypertension; Anticoagulation.

1. Serviço de Eletrofisiologia da Angiocorpore – Santos, SP, Brasil.
2. Serviço de Eletrofisiologia do Instituto de Fibrilação atrial do Hospital Moriah, São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital do Coração do Brasil, Brasília, DF, Brasil.
4. Hospital São Rafael, Salvador, BA, Brasil.
5. Hospital Beneficência Portuguesa de Santos/Angiocorpore, Santos, SP, Brasil.
6. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Av. Conselheiro Nébias 754 sala 2304, CEP 11045-002, Boqueirão – Santos (Clínica Ritmocardiosantos). ritmocardiosantos@gmail.com
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803219-27>

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica.¹⁻³ Estima-se que 1-2% da população mundial seja acometida pela arritmia apesar de ainda subestimada, já que até um terço dos pacientes são assintomáticos. No Brasil, a prevalência de FA é de 1,5%.⁴

Existe uma clara tendência no aumento da incidência de FA com o passar dos anos e com envelhecimento da população.⁵⁻⁸ Além disso, é reconhecido que vários fatores, tais como hipertensão, diabetes, doença valvar, infarto do miocárdio, obesidade, apneia obstrutiva do sono e insuficiência cardíaca contribuem para aumentar o número de casos de FA. Krahan et al. avaliaram em um estudo longitudinal, 3983 homens por 44 anos, demonstrando que a hipertensão arterial (HA) aumentou o risco de desenvolver FA em 1,42 vezes.⁸ Embora este seja um aumento relativamente pequeno, a alta prevalência de HA e o desenvolvimento de doença cardíaca hipertensiva tornam os níveis anormais de pressão arterial como o principal fator de risco para FA.⁶ Pacientes hipertensos têm 1,7 vezes maior chance de desenvolver FA quando comparado a indivíduos normotensos e 1 em cada 6 casos de FA são atribuídos à HA.^{6,8-9} No Brasil, a HA acomete 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV).¹⁰

A HA tem impacto na patogênese, tratamento e prognóstico da FA. Os seguintes mecanismos são atribuídos ao desenvolvimento de FA em pacientes hipertensos: hipertrofia ventricular esquerda (HVE), aumento do tamanho do átrio esquerdo, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ativação do sistema nervoso simpático (SNS),

anormalidades elétricas e isquemia microvascular. A presença de HVE e FA aumenta em 3-4 vezes o risco de morte súbita, como demonstrado em análise secundária do estudo LIFE.¹¹

O adequado controle da HA é importante para evitar FA, insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular cerebral (AVC), além da manutenção do ritmo sinusal. Atualmente, o tratamento da FA deve ser multidisciplinar, individualizando caso a caso, enfatizando possíveis mudanças ao longo do tempo com aparecimento de novos fatores de risco, sintomas e progressão da doença.¹² O objetivo dessa revisão é resumir os dados atuais referente ao manejo do paciente hipertenso com FA.

MECANISMOS DE FIBRILAÇÃO ATRIAL RELACIONADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL

A fisiopatologia da FA ainda não é totalmente compreendida, mas provavelmente está relacionada a diferentes mecanismos diferentes que culminam no surgimento da arritmia. A HA, doenças cardiovasculares e condições inflamatórias são fatores de risco para o seu desenvolvimento.¹³ Independente da causa subjacente, a formação do substrato anômico secundário a alterações estruturais e funcionais dos átrios podem impactar na função elétrica levando a uma condição reconhecida como miopatia atrial. (Figura 1).

Alguns autores advogam a teoria de que a FA talvez seja um mero marcador de risco da miopatia atrial, baseado em dados de estudos que questionam a relação causal entre a arritmia e eventos tromboembólicos.^{14,15} Estados pró-inflamatórios como diabetes, espondilite anquilosante, obesidade e esclerose sistêmica, dentre outras, atuam

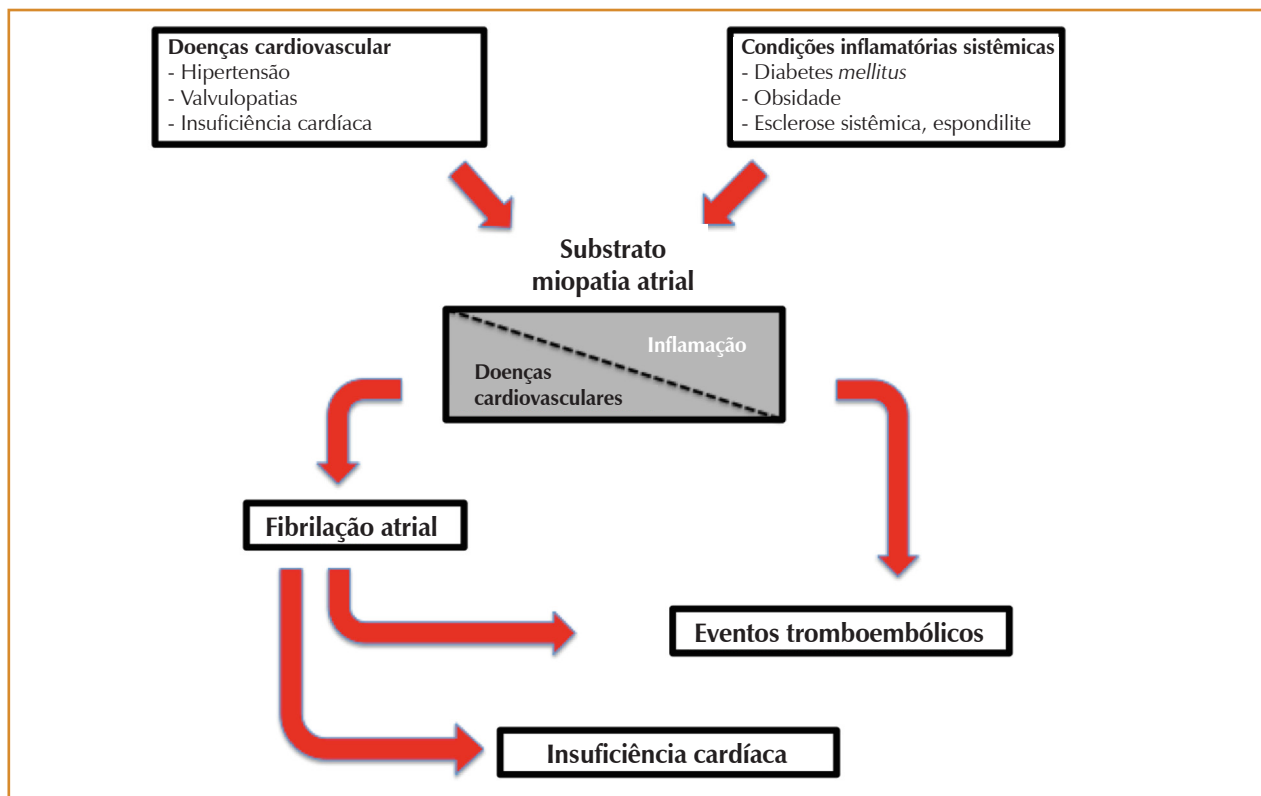


Figura 1. Racional para formação do substrato atrial (miopatia atrial).

através de uma via comum, levando a lesões na microcirculação coronária (culminando em fibrose atrial), ou ainda na promoção de alterações funcionais na gordura epicárdica. Esse comportamento anormal seria traduzido pela secreção de fatores pró-inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa, interleucinas 1- β e 6 que atuam de forma parácrina no átrio, levando à fibrose.

O desenvolvimento e progressão do substrato anatômico através da deposição de fibrose altera a arquitetura atrial, gerando um ciclo vicioso em que o aumento do substrato é acompanhado pelo desenvolvimento de mais arritmia, ao passo que a arritmia perpetua o substrato, criando a máxima de que “fibrilação atrial gera fibrilação atrial”.^{16,17} Os mecanismos que levam a fibrose atrial são complexos e refletem um processo adaptativo a estímulos mecânicos, químicos e elétricos levando à formação e redistribuição das fibras de tecido conectivo, alterando a geometria atrial. Os fibroblastos cardíacos têm papel central na formação da matriz extracelular e de modo oposto ao que acontece no coração saudável, em condições patológicas, há aumento na produção destas células através da sua diferenciação a partir de várias outras linhagens, incluindo monócitos, células endoteliais e células progenitoras circulantes da medula óssea.¹⁸ Esta diferenciação celular forma os miofibroblastos, um fenótipo com maior capacidade proliferativa, de síntese de matriz extracelular e citocinas pró-inflamatórias; além de maior responsividade a estímulos pró-inflamatórios e pró-fibróticos.¹⁷ Fatores de crescimento, citocinas e hormônios, bem como o estresse mecânico e hipóxia modulam a formação da matriz extracelular e a atividade do fibroblasto, determinando sua expressão gênica diferenciação e a quantidade de síntese do colágeno.¹⁹ De fato, o fibroblasto cardíaco exibe diferentes fenótipos a depender do micro ambiente circundante.²⁰

A angiotensina II e o fator transformador de crescimento Beta 1 (TGF- β 1) são os mais potentes moduladores da síntese de colágeno pelos fibroblastos cardíacos.²¹ Os efeitos pró-fibróticos da angiotensina II são amplamente mediados pelo TGF- β 1, que ao ligar-se ao receptor extracelular desencadeia uma cascata de reações de fosforilação ativando o complexo *Smad* que por sua vez transloca-se para o núcleo de células alvo, regulando a expressão de genes envolvidos na fibrogênese.^{17,22} A angiotensina II não é capaz de induzir hipertrofia e fibrose miocárdica na ausência de TGF- β 1, porém ela promove a síntese deste fator que por sua vez estimula a expressão do receptor tipo 1 de angiotensina II, amplificando seu efeito.¹⁶ Em conjunto com a aldosterona a angiotensina II promove estresse oxidativo e inflamação através da ativação do fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida oxidase (NADPH).²³

O sistema nervoso autônomo interfere no surgimento da FA através de uma extensa rede de fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas que acumulam informações dos barorreceptores localizados nos rins, grandes artérias e no próprio coração. Influxos simpáticos ou parassimpáticos são gatilhos para o início de arritmias: a ativação simpática via receptores β 1-adrenérgicos acarreta aumento do cálcio intracelular através dos canais de cálcio tipo-L e também pela liberação do íon pelo retículo sarcoplasmático via receptores rianodínicos. O cálcio excedente é removido de maneira ativa pela bomba sódio-cálcio através da troca de 3 íons sódio por 1 íon cálcio

gerando uma corrente elétrica responsável pelo surgimento dos pós potenciais tardios. Os efeitos parassimpáticos decorrem da ativação dos receptores muscarínicos que por sua vez promovem a inibição dos canais de cálcio tipo-L e a ativação da corrente de potássio dependente da acetilcolina, levando à redução da duração do potencial de ação e encurtamento refratário da célula atrial.²⁴

A hipertensão arterial além do seu efeito simpatomimético, ativa de forma persistente o eixo renina-angiotensina-aldosterona, levando a alterações estruturais nos leitos vascular e miocárdico, incluindo vasoconstrição, proliferação celular, hipertrofia e fibrose.²⁵ A hipertrofia ventricular esquerda e a alteração diastólica causada pela hipertensão, associadas à perda da complacência arterial pelo envelhecimento e doença hipertensiva, levam a um aumento das pressões de enchimento ventricular com consequente sobrecarga retrógrada, dilatação e estresse mecânico do átrio esquerdo. A soma dessas alterações comuns tanto à FA como à HA, perpetuam a proliferação do substrato e manutenção dos episódios fibrilatórios.²⁶

MANEJO INTEGRADO DO PACIENTE COM FA

O tratamento integrado do paciente com FA deve ser realizado por equipe multidisciplinar estruturada,¹² incluindo profissionais de saúde, paciente, familiares e/ou cuidadores. O médico deverá informar ao paciente as vantagens/limitações, além dos riscos e benefícios a serem considerados a despeito do tratamento proposto.

A diretriz europeia publicada recentemente sugere a sistematização do tratamento da FA através do “CC to ABC” (Figura 2), traçando uma abordagem sistematizada com foco na sintomatologia e prevenção de danos causados pela FA.¹²

Após confirmar diagnóstico de FA, avalia-se:

1. Risco de AVC, utilizando o escore de CHA₂DS₂VASc.
2. Sintomas, utilizando o escore de EHRA.
3. Carga da FA através de anamnese e duração.
4. Substrato (remodelamento atrial), conforme exames.

O próximo passo é tratamento através da anticoagulação, manutenção do ritmo sinusal e controle de fatores de risco e/ou doenças cardiovasculares associadas.

Quando comparado com os cuidados habituais, a implementação da abordagem “ABC” foi associada a menor risco de morte por todas as causas, desfecho composto de AVC/sangramento maior/morte cardiovascular e primeira hospitalização,²⁷ menores taxas de eventos cardiovasculares^{28,29} e menores custos relacionados a doença.³⁰ No ensaio clínico randomizado prospectivo mAFA-II, o desfecho composto foi significativamente reduzido com a implantação da abordagem quando comparado com cuidados habituais.³¹

TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO E CONTROLE DE FATORES DE RISCO

Várias doenças cardiovasculares e fatores clínicos, genéticos e comportamentais aumentam o risco de desenvolvimento de FA e as complicações associadas à arritmia. Os principais fatores de riscos estão listados na Tabela 1.

A presença de fatores de risco pode limitar o resultado das estratégias farmacológicas ou não-farmacológicas para

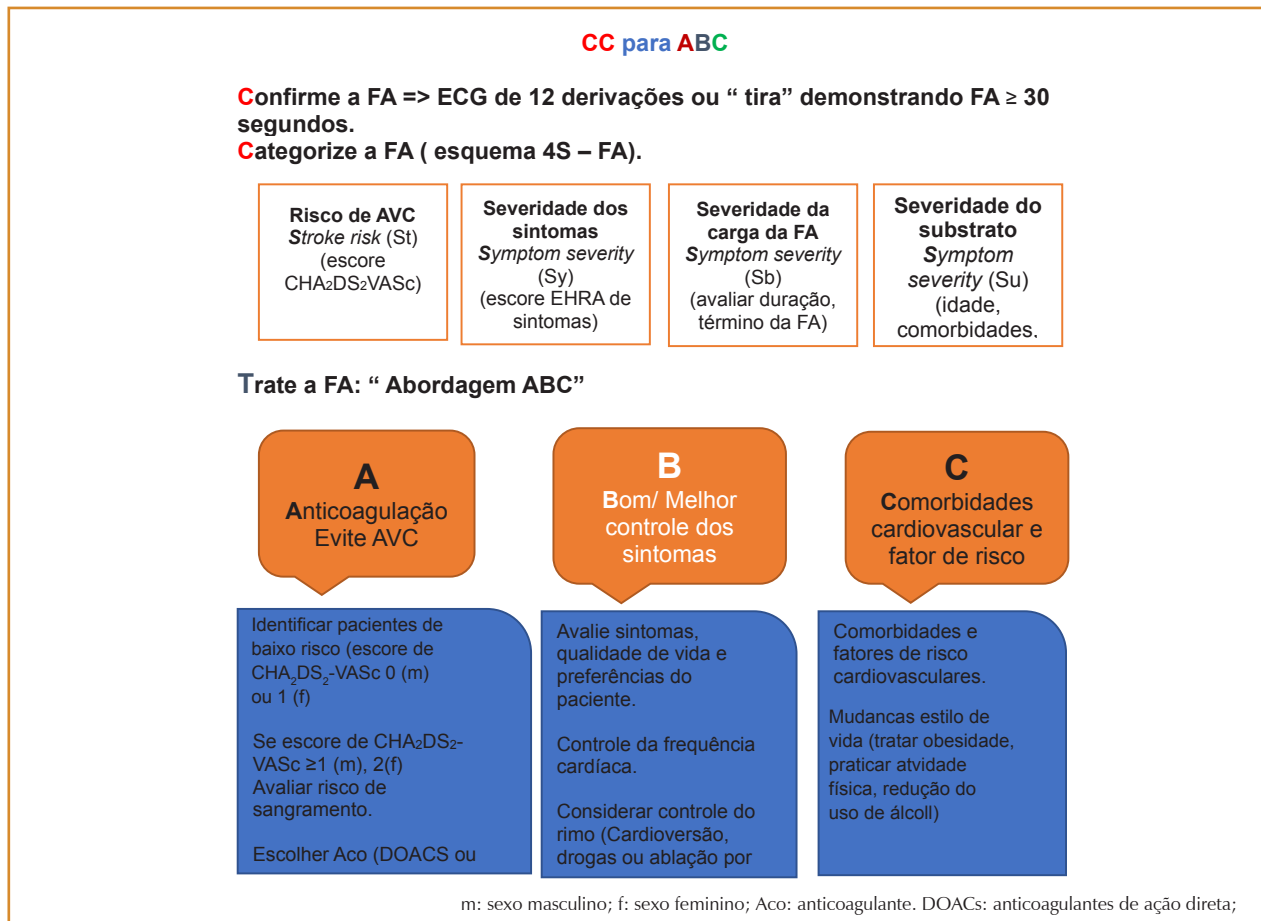


Figura 2. Abordagem adaptada do CC to ABC.¹²

Tabela 1. Tabela com os principais fatores de risco associados com FA.

Fatores de risco “clássicos”: Idade avançada; sexo (masculino); HA; diabetes *mellitus*, doença valvar, insuficiência cardíaca, cardiopatias (incluindo a doença arterial coronariana).

Outros fatores de riscos: obesidade; apneia obstrutiva do sono; estados inflamatórios sistêmicos; exercício físico extenuante; tabagismo; disfunção diastólica; variações genéticas; álcool (dose dependente); drogas estimulantes (cocaína e descongestionantes); sedentarismo; estresse; pós-operatório de cirurgias cardíacas; cafeína.

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

controle de ritmo e predispõe a maior recorrência de FA. Portanto, é fundamental a mudança do estilo de vida, com adoção de dieta adequada, atividade física regular, tratar comorbidades suspender tabagismo, evitar estresse, evitar sedentarismo e obesidade.

TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA NA FA

Pacientes portadores de FA apresentam nível elevado de angiotensina II, da enzima conversora de angiotensina, dos níveis de aldosterona e aumento dos receptores mineralocorticoides no músculo cardíaco.³²⁻³⁶ Drogas que inibam a enzima conversora de angiotensina, que bloqueiem os receptores de angiotensina II e os receptores de aldosterona são capazes de bloquear, em teoria, o remodelamento e a fibrose celular. As explicações plausíveis do efeito dos bloqueadores do sistema

renina angiotensina aldosterona (SRRA) sobre a diminuição de eventos de FA são decorrentes de ações contrárias ao remodelamento celular, elétrico e estrutural dos átrios.^{11,37,38}

O estudo TRACE³⁹ avaliou o uso de trandolapril *versus* placebo em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio com fração de ejeção reduzida demonstrando diminuição do risco de desenvolvimento de FA. Uma subanálise do estudo LIFE⁴⁰, que comparou uso de atenolol *versus* losartana em pacientes hipertensos e demonstrou menor morbidade e mortalidade em pacientes hipertensos, assim como menor chance de AVC e menor eventos de FA com uso de losartana. A subanálise do estudo SOLVD⁴¹ demonstrou redução da incidência de FA em 78% em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda tratados com enalapril.

Os estudos Val-HeFT⁴² e CHARM⁴³ também demonstraram efeitos comparáveis dos bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRA) em relação ao uso de betabloqueadores. Contudo, o estudo J-RHYTHM II⁴⁴ não demonstrou benefício do BRA na taxa de FA em relação aos antagonistas de canal de cálcio. Da mesma forma, o estudo GISSI-AF⁴⁵ não encontrou benefício do valsartana na ocorrência de FA.

Dentre os BRAs, a telmisartana apresenta maior afinidade aos receptores de angiotensina e meia-vida mais longa. Por afinidade ao receptor, os BRAs podem ser ordenados como temisartana > olmesartana > candesartana > valsartana > losartana.⁴⁶

Em relação a aldosterona, estudos experimentais têm demonstrado que promove hipertrofia muscular, fibrose e necrose atrial, bem como dano endotelial, causando síntese de colágeno tipo 1, colágeno tipo 3 e fibroblastos. Indiretamente, a aldosterona induz proliferação celular e fibrose por aumento do receptor AT1, além de ocasionar ações pró-arritmogênicas por alterar a inibição da recaptção de noradrenalina, diminuição dos níveis de potássio e magnésio, inadequado função dos barorreceptores, sensibilização as catecolaminas e redução da variabilidade do ciclo de frequência do ritmo sinusal por aumento da atividade simpática e decréscimo da atividade parassimpática.

Os antagonistas dos receptores de aldosterona como a espironolactona previnem esses efeitos deletérios com potencial benefício ao remodelamento reverso do miocárdio atrial e ventricular. O estudo EMPHASIS⁴⁷ demonstrou uma redução da incidência de novos episódios de FA e flutter com o uso de espironolactona em comparação ao placebo (OR 0.58, 95% CI 0.35-0.96; P=0.034).

O uso rotineiro dos antagonistas do receptor da aldosterona para prevenção de FA ainda não está totalmente indicado. Entretanto, alguns estudos^{48,49} sugerem benefício para pacientes de alto risco, como os portadores de IC de fração de ejeção reduzida sob terapia de betabloqueadores e inibidores da ECA.

Em relação aos beta-bloqueadores,⁵⁰⁻⁵³ as diretrizes atuais não recomendam como drogas de primeira linha para tratamento da HA. Nos pacientes com FA, estes são usados para controle da frequência cardíaca e/ou em associação de outros fármacos antiarrítmicos no controle do ritmo. Em revisão sistemática avaliando 12.000 pacientes com IC sistólica,⁵⁴ o uso de betabloqueadores promoveu redução significativa da incidência de novos episódios de FA quando comparado com placebo. Ressalta-se que no estudo LIFE⁴⁰ houve superioridade na taxa de FA com o uso de losartana em relação ao atenolol para pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensos.

Os bloqueadores do canal de cálcio não-dihidropiridínicos, como verapamil e diltiazem, são usados na prática médica da FA para controle de frequência e raramente como anti-hipertensivos. Entretanto, os dihidropiridínicos, como anlodipina, são efetivos como anti-hipertensivos, porém sem redução da taxa de FA em relação ao uso de iECA, BRA ou betabloqueadores.^{55,56} Fogariet al.⁵⁷ demonstraram em 391 pacientes tratados para HA que as reduções dos níveis pressóricos foram similares nos grupos telmisartana, anlodipina e ramipril, entretanto a taxa de recorrência de FA foi de 49% no grupo anlodipina, 25.5% no grupo ramipril e 12.9% no grupo telmisartana. Entretanto, o estudo RHYTHM II⁴⁴ demonstrou similar taxa de FA nos pacientes tratados com candesartana e anlodipina.

CONTROLE DA HIPERTENSÃO E MANUTENÇÃO DO RITMO SINUSAL

A despeito de estudos iniciais não demonstrarem benefício da estratégia farmacológica de controle do ritmo sobre o controle da resposta ventricular na redução de mortalidade de portadores de FA, há benefício da reversão ao ritmo sinusal em alguns cenários.^{58,59} Evidências atuais sugerem que a opção pelo controle do ritmo, seja por ablação por cateter

ou com drogas antiarrítmicas, em indivíduos com recente diagnóstico de FA (inferior a 12 meses) reduz os desfechos cardiovasculares.⁶⁰ Além disto, tem sido demonstrado que a FA em si, mesmo com a resposta ventricular controlada, é uma causa de insuficiência cardíaca (arritmiopatia) ou de piora da função sistólica ventricular, que é potencialmente reversível com o restabelecimento do ritmo sinusal, especialmente quando alcançado pela ablação por cateter.^{61,62} Não obstante, a FA tem sido implicada em insuficiência mitral funcional por desproporcional remodelamento dos folhetos valvares em relação ao anel mitral,^{63,64} acrescentando outra vantagem para restabelecimento do ritmo sinusal.¹²

A HA influencia significativamente na progressão clínica da FA, sendo considerada fator de risco importante na evolução da forma paroxística para persistente. Em análise multivariada de um grande banco de dados europeu, do qual se formulou o score HATCH, a HA mostrou-se fator de risco independente na progressão da FA paroxística para permanente (OR: 1,52 IC: 1.05-2.20; p= 0.024).⁶⁵ Por outro lado, a HA mal controlada constitui-se em fator de risco para sangramentos, fazendo parte do escore de risco HAS-BLED.¹⁰ Em ensaio clínico randomizado, o controle da hipertensão com uso de iECA ou BRAS e bloqueadores da aldosterona, associado ao controle da dislipidemia com uso de estatinas, reabilitação cardíaca e hábitos alimentares saudáveis, foi superior ao tratamento convencional para manutenção do ritmo sinusal em indivíduos com FA persistente (OR: 1,765 IC 95%: 1,021- 3,051; p=0,042).⁶⁷

PAPEL DOS ANTICOAGULANTES NOS HIPERTENSOS COM FA

A FA é um importante fator de risco para a ocorrência do AVC e sua presença aumenta este risco em até cinco vezes.⁶⁸ O risco de AVC não é homogêneo na população com FA e depende de outros cenários clínicos associados a doença. Os principais fatores de risco para AVC nos pacientes com FA estão resumidos no escore CHA₂DS₂-VASc (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥75 anos, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral, doença vascular, idade entre 65-74 anos e sexo feminino).

Pacientes com FA não-valvar e escore CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 pontos devem ser anticoagulados, enquanto os que pontuam ≥1 ponto podem preferencialmente receber a anticoagulação oral. Visto que todo hipertenso já possui pelo menos um ponto na escala, a anticoagulação é praticamente a regra com preferência ao uso dos anticoagulantes de ação direta (DOACs), reservando-se a varfarina aos pacientes com insuficiência renal terminal e/ou portadores de FA valvar (estenose mitral moderada a grave e/ou prótese metálica).

Devido a crescente utilização dos DOACs no manejo de FA, é importante compreender a relação da HA com os efeitos dessas drogas e a varfarina. No estudo RE-LY, os benefícios da dabigatrana em relação à varfarina não diferiram em pacientes portadores ou não de HA.⁶⁹ Quando analisada a dose usada de dabigatrana em pacientes hipertensos, não houve benefício estatístico na redução do risco de AVC ou embolia sistêmica com uso de 110mg 2x ao dia em relação ao uso de varfarina (HR, 0,81; IC 95%, 0,65-1,02; P para interação, 0,0547); enquanto, houve superioridade na redução desse

desfecho com uso da dose de 150 mg 2x ao dia.⁷⁰ Em outra análise do estudo RE-LY, a dose mais baixa de dabigatrana foi superior à varfarina na redução do desfecho primário em pacientes com FA com hipertrofia do VE no ECG (80% dos quais tinham hipertensão coexistente); no entanto, a dose mais alta de dabigatrana permaneceu superior à varfarina independente da presença de hipertrofia do VE.⁷¹ Esses dados sugerem que a dose mais baixa de dabigatrana é superior à varfarina na redução do risco de AVC ou tromboembolismo em pacientes hipertensos com hipertrofia do VE.

No estudo ROCKET-AF, no qual cerca de um terço dos pacientes tinham HA não-controlada, a taxa de desfecho primário (AVC isquêmico ou hemorrágico ou embolia sistêmica) aumentou com os níveis de PA sistólica na entrada, mas a eficácia e segurança relativas a rivaroxabana *versus* varfarina não mostraram qualquer interação com a PA.⁷² Nesta mesma análise, o risco ajustado de AVC e embolia sistêmica aumentou significativamente com PA sistólica.⁷² No estudo ARISTOTLE, no qual 87,5% dos pacientes tinham um histórico de hipertensão na entrada, o risco de desfecho primário (AVC ou embolia sistêmica) foi maior em pacientes com história de hipertensão, PA elevada na entrada ou PA elevada em qualquer momento durante o acompanhamento. História de hipertensão e PA elevada na entrada ou no acompanhamento foram associados com maior risco relativo de AVC hemorrágico. No entanto, o benefício relativo da apixabana *versus* varfarina foi consistente em pacientes com e sem histórico de hipertensão (p de 0,27) e PA elevada na entrada (p de 0,43) ou no acompanhamento (p de 0,97).⁷³ Também no estudo ENGAGE-AF, os benefícios relativos das doses mais altas (60/30mg 1x ao dia) e mais baixas (30/15mg 1x ao dia) de edoxabana *versus* varfarina não mostraram quaisquer interações significativas com o estado de hipertensão.⁷⁴

ABLAÇÃO POR CATETER PARA MANUTENÇÃO DO RITMO SINUSAL

A terapia invasiva da FA por meio de ablação por cateter, cada vez mais se torna uma importante opção terapêutica no arsenal do tratamento para a manutenção do ritmo sinusal e prevenção de recorrência, demonstrando ser seguro e superior ao tratamento medicamentoso.⁷⁵⁻⁸⁰ O estudo recentemente publicado denominado EAST-AFNET 4⁶⁰ demonstrou que uma estratégia precoce para controle do ritmo apresenta resultados superiores ao controle de FC para redução desfechos compostos, levando a uma mudança de paradigma com os resultados previamente demonstrados por estudos como o AFFIRM trial.⁸¹

Além do impacto na redução de sintomas e incremento na qualidade de vida, a ablação de FA tem demonstrado resultados positivos na taxa de AVC, hospitalizações por ICC e mortalidade. Entretanto, este impacto foi observado em estudos observacionais prospectivos, mas não validado pelo grande estudo randomizado CABANA trial.⁸⁰ No subselecionado grupo de pacientes com ICC e disfunção ventricular esquerda (FEVE reduzida), o estudo CASTLE-AF demonstrou redução da taxa de mortalidade ou hospitalizações por insuficiência cardíaca.⁸²

As diretrizes atuais recomendam a ablação por cateter como terapêutica de fibrilação atrial para pacientes com episódios recorrentes sintomáticos tanto nas formas paroxísicas como persistentes.¹² Ainda o procedimento pode ser considerado como primeira escolha, ou seja antes de tentar drogas antiarrítmicas, em pacientes com FA paroxística ou persistente. Para pacientes com fibrilação associada com disfunção ventricular sistólica, a ablação por cateter pode ser considerada na suspeita de taquicardiomiopatia ou para melhorar a sobrevivência e taxa de hospitalizações por ICC em portadores de doença cardíaca estrutural associada.

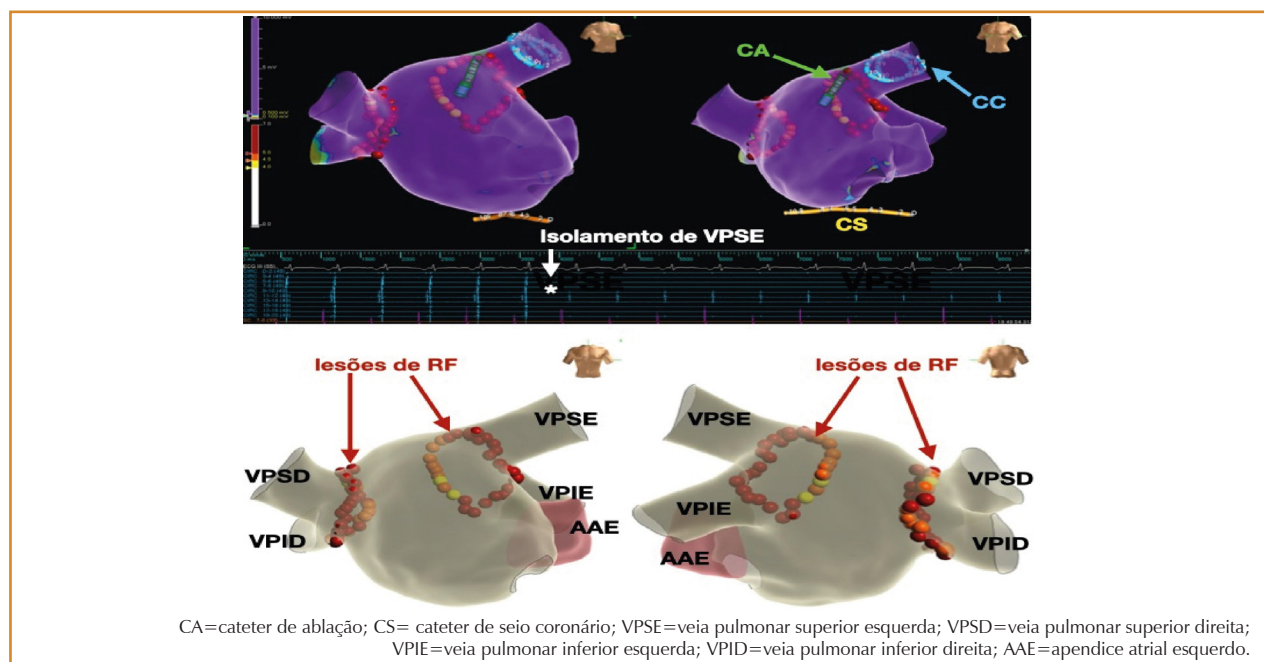


Figura 2. Ablação por cateter para tratamento de fibrilação atrial. O procedimento objetiva o isolamento completo das veias pulmonares através de lesões de radiofrequência (RF) ponto-a-ponto circundando os pares de VPs. A desconexão elétrica (*) é demonstrada pelo desaparecimento da atividade elétrica registrada no cateter circular posicionado no interior da veia pulmonar (CC).

DENERVAÇÃO RENAL

A denervação renal (DR) surgiu como opção de tratamento percutâneo para HA de difícil controle, utilizando-se ablação por radiofrequência nas artérias renais de forma ponto-a-ponto ou *single shot*. O benefício desse tratamento anti-hipertensivo é contraditório. Até o momento, o estudo SYMPPLICITY HTN-3 é o maior estudo controlado, mas sem demonstrar redução significativa da pressão arterial em relação ao tratamento medicamentoso.^{83,84} Novos ensaios clínicos randomizados com metodologia aprimorada têm observado reduções significativas da PA.⁸⁵

No contexto da FA, a DR pode reduzir a atividade simpática cardíaca, resultando em efeito antiarrítmico associado ao anti-hipertensivo. Entre os pacientes hipertensos com FA paroxística, a DR adicionada ao isolamento das veias pulmonares pela ablação por cateter aumentou significativamente a taxa livre de fibrilação atrial em 12 meses em comparação aos submetidos apenas ao isolamento das veias pulmonares (72.1% vs 56.5% HR = 0.57; 95% IC, 0.38-0.85).⁸⁶

A DR ainda não faz parte das recomendações contempladas em diretrizes para tratamento da FA, porém pode ser uma opção em pacientes com inadequado controle da PA.

REFERÊNCIAS

- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946.
- Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:371.
- Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014; 129:2371.
- Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, et al. II Diretrizes Brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106 (4Supl.2):1-22.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006; 27:949.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982; 306:1018.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997; 96:2455.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476.
- Gorenk B, Pelliccia A, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2017;19:190-225. doi: 10.1093/eurpace/euw242.
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3Supl.3):1-8.
- Gerdtz E, Oikarinen L, Palmieri V, et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The Losartan Intervention for endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension*. 2002;39: 739-43.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014; 114:1453-68.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J et al. Document Reviewers: Osmar A. Centurion (Paraguay), Karl-Heinz Kuck (Germany), Kristen K. Patton (USA), John L. Sapp (Canada), Martin Stiles (New Zealand), Jesper Hastrup Svendsen (Denmark), and Gaurav A. Upadhyay (USA); Review coordinator: Alena Shantsila (UK). EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterisation, and clinical implication. *Europace*. 2016; 32:247-78.
- Packer M. Characterization, Pathogenesis, and Clinical Implications of Inflammation-Related Atrial Myopathy as an Important Cause of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e015343.
- Dzeshka MS, Lip GY, Snehitskiy V, et al. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:943-959.
- Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GYH. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes. *Am J Hypertens*. 2017;30(8):733-55. doi: 10.1093/ajh/hpx013.
- Oka T, Komuro I. Molecular and cellular mechanisms of organ fibrosis [in Japanese]. *Nihon Rinsho*. 2012;70:1510-6.
- McDowell KS, Vadakkumpadan F, Blake R, et al. Mechanistic inquiry into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation. *Biophys J*. 2013;104: 2764-73.
- Krenning C, Zeisberg EM, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol*. 2010;225:631-7.
- Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFβ, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ Res*. 2010;106:1675-80.
- Greene RM, Nugent P, Mukhopadhyay P, et al. Intracellular dynamics of Smad-mediated TGFβ signaling. *J Cell Physiol*. 2003;197:261-71.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C82-97
- Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002; 105:2753-9.
- De Mello WC. Local renin angiotensin aldosterone systems and cardiovascular diseases. *Med Clin North Am*. 2017; 101:117-27.
- Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm*. 2010; 7:1282-90.
- Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med*. 2018;131:1359-66.e6.
- Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2019;19:1695-1703.

29. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, et al. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:1261-7.
30. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P et al. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHEROAF study. *Am J Med.* 2019;132:856-61.
31. Guo Y, Lane DA, Wang L, et al. mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1523-34.
32. Ogunsia AA, Shaikh AY, Ahmed M, et al. Atrial fibrillation and hypertension: mechanistic, epidemiologic and treatment parallels. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2015;11(4):228-34. doi: 10.14797/mdcj-11-4-228..
33. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res.* 2003 Nov 1;60(2):315-25.
34. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Nov 19;42(10):1785-92.
35. Milliez P, Gierard X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-8.
36. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):758-70.
37. Pan G, Zhou X, Zhao J et al. Effect of Telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Therapeutics.* 2014;(32):184-8.
38. Yu H, Gao J, Wang H, et al. Effects of the renin-angiotensin system on the current I (to) in epicardial and endocardial ventricular myocytes from the canine heart. *Circ Res.* 2000;86:1062-8.
39. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999 ;100(4):376-80.
40. Devereux RB, Dahlöf B. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):443-57. doi:10.1185/030079906X167435.
41. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation.* 2003;107(23):2926-31.
42. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J.* 2005;149:548-57.
43. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J.* 2006;152:86-92.
44. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace.* 2011;13:473-9.
45. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:1606-17.
46. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2005;25:41-7.
47. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598-603.
48. Yang SS, Han W, Zhou HY, et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin Med J.* 2008;121(1):38-42.
49. Shroff SC, Ryu K, Martovitz NL, et al. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(5):534-41.
50. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1482-9.
51. Messerli F, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA.* 1998;279:1903-7.
52. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2004;364:1684-9.
53. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:1545-53.
54. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007 ;28(4):457-62.
55. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):159-64.
56. Schaefer BA, Schneider C, Jick SS et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):78-84.
57. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effect of telmisartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and severity in hypertensive patients with metabolic syndrome and recurrent symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(1):34-43.
58. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33.
59. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1834-40.
60. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-16.
61. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction (CAMERA-MRI). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):1949-61.
62. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(18):2328-44.
63. Nakagima N, Hayashida A, Toki M, et al. Insufficient Leaflet Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation: Association With the Severity of Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3):e005451.
64. Delgado V, Bax JJ. Atrial Functional Mitral Regurgitation From Mitral Annulus Dilatation to Insufficient Leaflet Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e006239.
65. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, et al. Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation Clinical Correlates and Prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):725-31.
66. Hypertension and Atrial Fibrillation Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res.* 2018;122:352-68.
67. Riniestra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018 ;39(32):2987-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739..
68. Pisters R, Lane DA, Marin F, et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J.* 2012;76:2289-2304.
69. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361:1139-51.
70. Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, et al. Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY trial). *Am J Cardiol.* 2015; 116:1204-9.
71. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Dabigatran vs. warfarin in relation to the presence of left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation-the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy (RE-LY) study. *Europace.* 2018;20(2):253-62.
72. Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, et al. Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: results from the ROCKET AF trial. *Am Heart J.* 2016;178:74-84.
73. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, Thomas L, et al. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4:e002015.
74. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369:2093-104.

75. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-40.
76. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1713-23.
77. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1637-44.
78. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-45.
79. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1261-74.
80. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, et al. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J*. 2019;40:1257-64.
81. The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J*. 2002;143:991-1001.
82. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-27.
83. Esler MD, Krum H, Schlaich M et al. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2976-82.
84. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1393-401.
85. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, et al. Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J*. 2017;38:3272-81.
86. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(3):248-55.