

Concentrações Séricas de Potássio Encontram-se Inversamente Correlacionadas aos Níveis de D-Dímero em Pacientes com Fibrilação Atrial Aguda

Serum Potassium Levels Inversely Correlate with D-Dimer in Patients with Acute-Onset Atrial Fibrillation

Gianfranco Cervellin, Laura Bonfanti, Alessandra Picanza, Giuseppe Lippi

Academic Hospital of Parma - Itália

Resumo

Fundamento: Valores de D-dímero são frequentemente aumentada em pacientes com fibrilação atrial (FA) em comparação com indivíduos em ritmo sinusal. A hipocalemia desempenha um papel em várias doenças cardiovasculares, mas pouco se sabe sobre a associação com FA.

Objetivo: As concentrações de D-dímero encontram-se frequentemente aumentadas em pacientes com FA, quando comparados com indivíduos em ritmo sinusal. A hipopotassemia desempenha um papel importante nas doenças cardiovasculares, porém, pouco é conhecido sobre sua associação com a FA. O objetivo deste estudo foi investigar a correlação entre os níveis séricos de D-dímero e potássio na FA aguda (FAA).

Métodos: Para investigar a existência de uma potencial correlação entre os níveis séricos de potássio e D-dímero em pacientes com FAA, realizamos uma revisão retrospectiva de dados clínicos e laboratoriais relacionados a todas as visitas ao departamento de emergência devido à FAA, no ano de 2013.

Resultados: Entre os 271 pacientes com FAA, aqueles com hipopotassemia ($n = 98$) mostraram aumento significativo nos níveis de D-dímero, quando comparados com pacientes com concentrações normais de potássio (139 versus 114 ng/mL, $p = 0,004$). A taxa de pacientes com níveis de D-dímero excedendo o valor limiar de diagnóstico foi maior no grupo de pacientes com hipopotassemia, quando comparado com o grupo de pacientes com concentrações normais de potássio (26,5% versus 16,2%; $p = 0,029$). Detectamos uma correlação inversa e altamente significativa entre os níveis séricos de potássio e D-dímero ($r = -0,21$; $p < 0,001$), até mesmo após ajuste para idade e sexo (coeficiente beta $-94,8$; $p = 0,001$). O risco relativo de um valor positivo de D-dímero estar relacionado à hipopotassemia foi de 1,64 (95% CI, 1,02 to 2,63; $p = 0,040$). A correlação permaneceu estatisticamente significativa em pacientes livres de medicamentos hipertensivos ($r = -0,25$; $p = 0,018$), porém não nos pacientes em tratamento com bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da enzima conversora de angiotensina e diuréticos.

Conclusões: A correlação inversa existente entre os níveis séricos de potássio e D-dímero em pacientes com FAA fornece informações importantes sobre o risco de tromboembolismo nestes pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(3):181-184)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Hipopotassemia; Fibrinogênio / metabolismo; Tromboembolia; Potássio.

Abstract

Background: D-dimer values are frequently increased in patients with atrial fibrillation (AF) compared to subjects in sinus rhythm. Hypokalemia plays a role in several cardiovascular diseases, but little is known about the association with AF.

Objective: D-dimer values are frequently increased in patients with atrial fibrillation (AF) compared with subjects in sinus rhythm. Hypokalemia plays a role in several cardiovascular diseases, but little is known about the association with AF. The aim of this study was to investigate correlations between D-dimer and serum potassium in acute-onset AF (AAF).

Methods: To investigate the potential correlation between the values of serum potassium and D-dimer in patients with AAF, we retrospectively reviewed clinical and laboratory data of all emergency department visits for AAF in 2013.

Results: Among 271 consecutive AAF patients with D-dimer assessments, those with hypokalemia ($n = 98$) had significantly higher D-dimer values than normokalemic patients (139 versus 114 ng/mL, $p = 0.004$). The rate of patients with D-dimer values exceeding the diagnostic cut-off was higher in the group of patients with hypokalemia than in those with normal serum potassium (26.5% versus 16.2%; $p = 0.029$). An inverse and highly significant correlation was found between serum potassium and D-dimer ($r = -0.21$; $p < 0.001$), even after adjustments for age and sex (beta coefficient -94.8 ; $p = 0.001$). The relative risk for a positive D-dimer value attributed to hypokalemia was 1.64 (95% CI, 1.02 to 2.63; $p = 0.040$). The correlation remained statistically significant in patients free from antihypertensive drugs ($r = -0.25$; $p = 0.018$), but not in those taking angiotensin-receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, or diuretics.

Conclusions: The inverse correlation between values of potassium and D-dimer in patients with AAF provides important and complementary information about the thromboembolic risk of these patients. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(3):181-184)

Keywords: Atrial Fibrillation; Hypokalemia; Fibrinogen / metabolism; Tromboembolism; Potassium.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Gianfranco Cervellin •

Via Marocchi 5, Parma. CEP 43126, Parma – Itália

Email: gcervellin@ao.pr.it; gianfranco.cervellin@gmail.com

Artigo recebido em 04/08/14; revisado em 06/10/14; aceito em 06/10/14.

DOI: 10.5935/abc.20140187

Introdução

Sabe-se que a fibrilação atrial (FA) está relacionada a um aumento do risco de mortalidade e morbidade na população em geral e que a maior propensão a formação de trombos no apêndice atrial esquerdo representa a principal preocupação clínica nestes pacientes¹. Recentemente foi enfatizado que a presença de FA eleva o risco de acidente cerebrovascular de 2,6 para 4,5 vezes, independente da faixa etária².

A associação entre FA e hipercoagulabilidade é aceita há tempos³, porém, só recentemente cientistas vêm focando em biomarcadores associados ao tromboembolismo em pacientes com FA. O D-dímero é considerado o biomarcador sérico mais confiável para se determinar a presença de trombogênese e de turnover de trombos⁴. Vários estudos mostraram que os níveis de D-dímero encontram-se elevados em pacientes com FA, quando comparados com indivíduos em ritmo sinusal⁵⁻⁷. Além disso, sabe-se que pacientes com FA paroxística têm níveis intermediários de D-dímero, quando comparados com pacientes com FA crônica e indivíduos em ritmo sinusal, de acordo com o risco intermediário de tromboembolismo nestes pacientes⁵. Em um estudo anterior⁸, mostramos que a FA representa uma das principais causas de elevação dos níveis de D-dímero em um grupo de pacientes presentes no departamento de emergência por suspeita de tromboembolismo venoso.

Apesar do fato da hipopotassemia representar um fator comum e reversível na história natural da doença cardiovascular, pouco se sabe a respeito da associação entre as concentrações séricas de potássio e arritmias atriais⁹. A repolarização de cardiomiócitos depende do influxo de potássio e a hipopotassemia aumenta o potencial de ação e a dispersão do intervalo QT, refletindo assim, quebra de homogeneidade elétrica^{10,11}. O pré-tratamento intravenoso com soluções de magnésio e potássio é efetivo em diminuir os níveis de energia para a cardioversão elétrica externa usada na FA persistente^{12,13}. Só recentemente a associação entre os níveis de potássio e a incidência de FA foram demonstrados em um grupo de pacientes dinamarqueses¹⁴, apesar dos mecanismos responsáveis permanecerem desconhecidos. Portanto, realizamos uma análise retrospectiva para avaliar a existência de uma potencial correlação entre os níveis séricos de potássio e D-dímero em pacientes com FA aguda (FAA).

Métodos

Este estudo foi planejado para incluir todos os episódios de FAA registrados em um grande departamento de emergência urbano (90.000 visitas por ano, servindo uma área com uma população de aproximadamente 435.000 habitantes) no ano de 2013. Estes foram revisados retrospectivamente da base de dados do hospital. A análise foi limitada aos casos em que o início da FA foi registrado dentro de 48 horas a partir da entrada no hospital. Além disso, somente foram incluídos os pacientes que tiveram a análise de D-dímero requerida pelo médico, na tentativa de excluir a causa fundamental da FAA, ou seja, a presença de um êmbolo pulmonar, baseado principalmente no ensaio de Gestalt, e somente na minoria dos casos no score revisado de Genebra.

De acordo com as diretrizes atuais, a definição de FAA inclui tanto FA recém diagnosticada como FA paroxística (FAP)¹.

Em todos os pacientes, a concentração de D-dímero foi avaliada usando o HemosIL D-dímero HS for ACL TOP (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA), um imunoensaio turbidimétrico caracterizado pela alta precisão (94%), um limite de detecção de 21 ng/mL e um limiar de diagnóstico de 243 ng/mL. Os níveis de potássio sérico foram determinados com um eletrodo seletivo de íons (ESI) da Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter Inc., Brea CA, USA). De acordo com a prática local, espécimens hemolisados contendo hemoglobina livre em uma concentração de > 0,5 g/L foram sistematicamente rejeitados, assim amostras hipopotassêmicas devido a artefato não foram incluídas no estudo. A qualidade dos dados laboratoriais foi validada durante o período de estudo por procedimentos de controles de qualidade internos regulares (CQI) e participação em um esquema de controle de qualidade externo (CQE).

Os resultados dos testes foram expressos como mediana e intervalo interquartil (IIQ). A significância foi avaliada pelo teste de Mann-Whitney-Wilcoxon (para variáveis contínuas) e teste do qui-quadrado com correção de Yates para continuidade (para variáveis categóricas) usando o software Analyse-it (Analyse-it Software Ltd, Leeds, UK). Regressão linear simples e multivariada também foram utilizadas para identificar fatores associados aos valores de D-dímero (incluído como uma variável contínua). O risco relativo (RR) foi calculado usando MedCalc Versão 12.3.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). A investigação foi conduzida de acordo com a declaração de Helsinque e dentro da legislação local.

Resultados

No ano de 2013, 474 casos de FAA foram registrados no departamento de emergência. Destes, 271 (134 homens e 137 mulheres; idade média de 67 ± 12 anos) foram avaliados quanto aos níveis de D-dímero. Os 98 pacientes com hipopotassemia (i. e., níveis séricos de potássio < 4,0 mmol/L) mostraram concentrações de D-dímero significativamente maiores que os pacientes com níveis de potássio sérico $\geq 4,0$ mmol/L (139 ng/mL, IIQ 70-270 ng/mL versus 114 ng/mL, IIQ 58-195 ng/mL; $p = 0,004$) (Tabela 1). A porcentagem de pacientes com níveis de D-dímero excedendo o valor limiar do método (i.e., 243 ng/mL) também foi significativamente maior no grupo dos pacientes com FAA e hipopotassemia (26/98; 26,5%) do que naqueles com concentrações de potássio $\geq 4,0$ mmol/L (28/173; 16,2%; $p = 0,029$). Uma correlação inversa e altamente significativa foi encontrada entre os valores séricos de potássio e D-dímero ($r = -0,21$; $p < 0,001$), a qual permaneceu estatisticamente significativa após ajuste para idade e sexo (coeficiente beta $-94,8$; $p = 0,001$). O RR de D-dímero positivo atribuído à hipopotassemia foi de 1,64 (95% CI, 1,02 a 2,63; $p = 0,040$).

Os pacientes foram subsequentemente classificados de acordo com o tratamento farmacológico usado no momento da entrada no departamento de emergência. Um total de 147 pacientes encontravam-se livres de medicamentos anti-hipertensivos, dos quais 60 faziam uso de bloqueadores do receptor de angiotensina, 54 de inibidores da enzima

Tabela 1 – Dados demográficos e laboratoriais (mediana e intervalo interquartil) da população em estudo

	Potássio sérico		p
	< 4 mmol/L	≥ 4 mmol/L	
n	98	173	
Idade (anos)	69 (58-76)	68 (58-75)	0,35
Sexo (M/F)	43/55	91/82	0,21
D-dímero			
- Valor (ng/mL)	139 (77-270)	114 (58-195)	0,004
- Valor > limiar	26/98	28/173	0,029

conversora de angiotensina (ECA), 54 de diuréticos (37 tiazidas, 14 diuréticos de alca, 9 espironolactona; 6 associação de tiazida e espironolactona). Um total de 41 pacientes encontravam-se em terapia dupla e 3 pacientes em terapia tripla. Interessante notar que a correlação entre os níveis de potássio sérico e D-dímero permaneceram estatisticamente significativa em pacientes livres de medicamentos anti-hipertensivos ($r = -0,25$; $p = 0,018$), mas não naqueles fazendo uso de bloqueadores do receptor de angiotensina ($r = -0,06$; $p = 0,76$), inibidores de ECA ($r = -0,16$; $p = 0,39$) ou diuréticos ($r = -0,17$; $p = 0,21$).

Discussão

A raça humana passou milhares de anos alimentando-se com uma dieta rica em potássio e pobre em sódio (i.e., relação de ingestão potássio/sódio em um intervalo de 3 para 10), assim os sistemas biológicos desenvolveram uma condição de retenção de sódio e liberação de potássio^{15,16}. O código genético humano também evoluiu neste campo e os sistemas cardíaco e renal sofreram adaptações graduais para ter sucesso de sobrevivência nestas condições ancestrais. As notáveis mudanças ocorridas nos hábitos alimentares durante os último séculos, principalmente caracterizadas por uma troca para dietas ricas em sódio (i.e., relação de ingestão potássio/sódio em geralmente < 0,4), têm sido associadas à uma tendência de sobrecarga de sódio e esgotamento de potássio¹⁷, com eventos cardiovasculares adversos importantes⁹.

O risco de desenvolver FA aumenta concomitantemente com a idade e nos países ocidentais, está associado com hipertensão¹⁸. Apesar do risco de FA estar associado a uma variedade de fatores genéticos¹⁹, infecciosos (i.e., doença reumática)²⁰ e ambientais, nada se conhece sobre uma potencial associação entre a concentração de potássio sérico, o risco de desenvolver FA ou o risco de tromboembolismo em pacientes com FA já estabelecida²¹.

Evidências recentes de ensaios clínicos em hipertensão e falha cardíaca mostram que medicamentos atuando no sistema renina-angiotensina (i.e., inibidores de ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina) são efetivos na prevenção da FA, apesar dos benefícios parecerem limitados a pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda ou hipertrofia ventricular esquerda. Além disso, estes efeitos não estão claramente relacionados ao potássio²².

O resultado esta análise retrospectiva de 271 casos de FAA demonstra pela primeira vez que existe uma correlação inversa significativa entre os valores de potássio sérico e D-dímero, o qual é um biomarcador bem estabelecido para trombose e fibrinólise⁴. Este achado possui implicações clínicas importantes. Devido ao elevado risco de mortalidade e morbidade cardiovascular, a FA requer cuidados urgentes e apropriados. Mais especificamente, a FAA representa motivo frequente para visitas ao departamento de emergência. Assim, estratégias de cuidado adequadas devem incluir análise de risco de infarto, sangramento e morbidade cardiovascular. Juntamente às ferramentas de análise de risco convencionais como escores CHA2DS2-VASc e HAS-BLED e troponina¹, os níveis de D-dímero e potássio podem fornecer informações importantes sobre o risco trombótico e prognose destes pacientes, especialmente naqueles livres de medicamentos anti-hipertensivos. Também é digno de nota que o maior risco de hipercoagulabilidade observado nos pacientes com FAA e hipopotassemia, como evidenciado pela maior taxa de valores aumentados de D-dímero, pode fornecer uma base segura para o planejamento de estudos clínicos intervencionais para estabelecer se a correção da hipopotassemia ou mesmo a elevação moderada dos níveis de potássio sérico, seriam efetivas na diminuição do risco de complicações tromboembólicas nestes pacientes. Isto também é apoiado por dados experimentais que sugerem que o aumento das concentrações de potássio no sangue está associado a uma variedade de efeitos anti-trombóticos como a inibição da geração de radicais livres, redução da hiper-agregabilidade plaquetária e uma diminuição do potencial pro-trombótico endógeno²³.

Limitações potenciais deste estudo estão representadas pelo caráter retrospectivo deste e seu design monocêntrico.

Conclusões

A correlação inversa existente entre os níveis séricos de potássio e D-dímero em pacientes com FAA fornece (quando analisada juntamente com ferramentas convencionais de análise de risco como escores de CHA2DS2-VASc e HAS-BLED e troponina) informações importantes sobre o risco de tromboembolismo e prognose destes pacientes, especialmente nos pacientes livres de medicamentos anti-hipertensivos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cervellin G; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cervellin G, Picanza A, Lippi G; Análise estatística: Bonfanti L, Picanza A.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013;34(10):790. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2850-1.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-245. Erratum in: *Circulation*. 2013;127(23):e841.
3. Choudhury A, Lip GY. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(5-6):282-89.
4. Lippi G, Cervellin G, Franchini M, Favalaro EJ. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(4):459-71.
5. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J*. 1996;131(4):724-30.
6. Danese E, Montagnana M, Cervellin G, Lippi G. Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence. *Ann Med*. 2014;46(6):364-71.
7. Inoue H, Nozawa T, Okumura K, Jong-Dae L, Shimizu A, Yano K. Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism. *Chest*. 2004;126(3):687-92.
8. Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):45-8.
9. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):155-61.
10. Fisch C, Knoebel SB, Feigenbaum H, Greenspan K. Potassium and the monophasic action potential, electrocardiogram, conduction and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 1966;8(5):387-418.
11. Surawicz B, Braun HA, Crum WB, Kemp RL, Wagner S, Bellet S. Quantitative analysis of the electrocardiographic pattern of hypokalaemia. *Circulation*. 1957;16(5):750-63.
12. Sultan A, Steven D, Rostock T, Hoffmann B, Müllerleile K, Servatius H, et al. Intravenous administration of magnesium and potassium solution lowers energy levels and increases success rates electrically cardioverting atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(1):54-9.
13. Ho KM, Sheridan DJ, Paterson T. Use of intravenous magnesium to treat acute-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart*. 2007;93(11):1433-40.
14. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5411-5.
15. Dahl LK. Salt intake and salt need, 1st part. *N Engl J Med*. 1958;258(23):1152-7.
16. Dahl LK. Salt intake and salt need, 2nd part. *N Engl J Med* 1958;258(24):1205-8.
17. Meneely GR, Battarbee HD. High sodium-low potassium environment and hypertension. *Am J Cardiol*. 1976;38(6):768-85.
18. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51.
19. Olesen MS, Andreassen L, Jabbari J, Refsgaard L, Haunsø S, Olesen SP, et al. Very early-onset lone atrial fibrillation patients have a high prevalence of rare variants in genes previously associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(2):246-51.
20. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in etiology and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129(15):1568-76.
21. Comelli I, Ferro J, Lippi G, Comelli D, Sartori E, Cervellin G. Incidence of acute-onset atrial fibrillation correlates with air temperature: results of a nine-year survey. *J Epidemiol Glob Health*. 2014;4(3):151-7.
22. Healey JS, Baranchuck A, Crystal E, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1832-9.
23. Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanism. *Am J Physiol*. 1995;268(4 Pt 2):R825-37.