

Fibrilação Atrial e Doenças Não Cardiovasculares: Uma Revisão Sistemática

Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review

Cátia Ferreira^{1,2}, Rui Providência^{1,2}, Maria João Ferreira^{1,2}, Lino Manuel Gonçalves^{1,2}

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra¹; Serviço de Cardiologia – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra², Coimbra, Portugal

Resumo

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cardíaca mais comum e está associada a um prognóstico desfavorável, aumentando o risco de acidente vascular encefálico e a mortalidade. Apesar de tradicionalmente associada a doenças cardiovasculares, verifica-se atualmente uma elevada incidência de FA em pacientes portadores de doenças não cardiovasculares bastante prevalentes na população geral, como câncer, sepse, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome da apneia obstrutiva do sono e na doença renal crônica. Assim, cada vez mais um número considerável de doentes é afetado pela concomitância de tais doenças, acarretando um maior risco de desfechos adversos.

Os autores realizaram uma revisão sistemática da literatura buscando elucidar a interação entre essas condições.

Existem diversos mecanismos que parecem contribuir para a presença concomitante de FA e doenças não cardiovasculares. Comorbidades em geral, idade avançada, disfunção autonômica, distúrbio eletrolítico e inflamação são comuns a essas doenças e podem predispor à FA.

O tratamento de FA nesses pacientes constitui um desafio clínico, especialmente em relação à terapêutica antitrombótica, uma vez que os scores de estratificação de risco tromboembólico como o CHADS₂ ou CHADS₂DS₂VAS_c, bem como os de risco hemorrágico como o HAS-BLED, apresentam limitações quando aplicados nas doenças em questão.

As evidências nesta área ainda são escassas, sendo necessárias investigações futuras para esclarecer aspectos como a epidemiologia, a patogênese, a prevenção e o tratamento da AF nas doenças não cardiovasculares.

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é o distúrbio de ritmo cardíaco mais comum, ocorrendo em 1,5-2,0% da população geral¹. A presença de FA está associada a um prognóstico desfavorável. Além de se associar a um risco de acidente vascular encefálico (AVE) cinco vezes maior² e a uma

incidência três vezes maior de insuficiência cardíaca¹, a FA também contribui para um aumento da mortalidade. Mesmo na ausência de doenças cardíacas valvulares e doença cardiovascular pré-existente, a FA duplica a mortalidade em ambos os sexos (OR multivariado 2.4 [IC 95% 1,8-3,3] nos homens e 2,2 [IC 95% 1,6-3,1] nas mulheres)³. Esta evidência parece sugerir que a FA seja um marcador de prognóstico em doenças não cardiovasculares.

A doença não cardiovascular, embora frequentemente subvalorizada, está intrinsecamente ligada à FA, quer constituindo um fator de risco para o seu desenvolvimento⁴, quer constituindo uma causa de morte⁵. O objetivo desta revisão é apresentar a associação da FA a doenças não cardiovasculares, explicitando os mecanismos subjacentes e as suas implicações terapêuticas e prognósticas.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática utilizando as bases de dados Pubmed, abrangendo artigos publicados até Fevereiro de 2015. Foram realizadas pesquisas combinando o termo “atrial fibrillation” com algumas das doenças não cardiovasculares a que a FA frequentemente encontra-se associada ao material suplementar (MS).

Foi dada especial ênfase às doenças com maior prevalência e maior associação causal ao aumento da mortalidade em doentes com FA. Assim, cinco condições foram abordadas em maior extensão: câncer, sepse, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), e doença renal crônica (DRC).

Resultados

Uma grande variedade de condições são atualmente associadas à FA (Tabela 1)⁴. Dado o aumento da mortalidade que a FA impõe, é importante identificar não só os seus fatores de risco, como também as causas de morte específicas. Um estudo da mortalidade baseado nos participantes do ensaio clínico *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY)*⁵ verificou que a maioria das mortes em pacientes em uso de anticoagulantes não está mais relacionada com o AVE. As causas cardiovasculares continuam sendo as mais frequentes, porém as mortes não cardiovasculares representaram 35,8%. Nesta categoria, a causa mais frequente foi o câncer (13,9%), seguido de insuficiência respiratória (5,7%) e infecção (4,45%)⁵.

Assim, ao analisar os fatores de risco menos estabelecidos, surgem várias doenças não cardiovasculares, com destaque para câncer, sepse, DPOC, SAOS e DRC. Uma vez que existe um número limitado de doentes com as doenças

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fibrilação Atrial / mortalidade; Arritmia / uso terapêutico; Neoplasia.

Correspondência: Cátia Andreia dos Santos Ferreira •

Travessa do Cancelão, 9. CEP 3020-229, Coimbra – Portugal

E-mail: catiaspferreira@hotmail.com

Artigo recebido em 19/04/15; revisado em 31/05/15; aceito em 15/06/15.

DOI: 10.5935/abc.20150142

Tabela 1 – Fatores de risco associados à fibrilação atrial (adaptado de Kirchhof e cols.⁴)

| Fatores de risco convencionais |
|---|
| Idade avançada |
| Sexo masculino |
| Doença coronária |
| Hipertensão (> 140/90 mmHg) |
| Insuficiência cardíaca |
| Doenças cardíacas valvulares |
| Diabetes mellitus |
| Hipertireoidismo |
| Fatores de risco menos estabelecidos |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| Dilatação do átrio esquerdo |
| Atraso da condução atrial/intervalo PR |
| Hipertrofia do ventrículo esquerdo |
| Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo |
| Obesidade |
| SAOS |
| Fatores genéticos |
| Pressão arterial / pressão de pulso aumentada |
| Doença renal crônica |
| Inflamação |
| Peptídeos natriuréticos elevados |
| Exercício de resistência excessivo |
| Consumo de álcool excessivo |
| Altura |

selecionadas em estudos de larga escala, a maioria dos dados mencionados nas seções seguintes foram recolhidos de registros e estudos epidemiológicos.

Câncer

O câncer recentemente tem sido associado à FA, porém existem poucos estudos que estabeleçam tal ligação. Guzzetti e cols.⁶, um dos primeiros grupos a abordar esta associação, verificaram que a FA estava presente em 3,6% dos doentes com diagnóstico de câncer colorretal (CCR) ou câncer de mama e apenas em 1,6% dos controles. Desta forma, verificou-se uma probabilidade pelo menos duas vezes maior de ocorrer FA nos pacientes portadores de câncer ($p < 0,01$)⁶.

Posteriormente, um estudo coorte⁷ identificou 24 125 doentes com o diagnóstico recente de neoplasia e determinou a prevalência de FA no momento do diagnóstico (2,4%), bem como a porcentagem de doentes que desenvolveu FA depois do diagnóstico de câncer (1,8%)⁷. Erichsen e cols.⁸, em estudo caso-controle, verificaram que entre os doentes com o diagnóstico de FA, 0,59% tiveram o diagnóstico de CCR dentro de um período de 90 dias antes do diagnóstico de FA,

comparando com apenas 0,05% dos controles (OR ajustado 11,8, IC 95% 9,3–14,9).

A forma de FA associada ao câncer mais frequente e mais estudada é a FA pós-operatória. A cirurgia torácica, especialmente a ressecção pulmonar no câncer de pulmão (CP), está associada a um risco significativo de FA, com incidências variáveis (Tabela S-1). Recorrendo à base de dados da *The Society of Thoracic Surgeons*, verificou-se que em um grupo de 13 906 doentes submetidos à cirurgia por CP, 12,6% dos doentes desenvolveram FA após a cirurgia⁹. Por outro lado, foi relatada uma prevalência de 4,4% de FA pós-operatória após cirurgia eletiva para CCR¹⁰.

A FA pode ainda complicar o curso da neoplasia como um efeito adverso da medicação, por diversos mecanismos incluindo cardiotoxicidade (MS).

A FA no câncer pode ser considerada uma comorbidade, uma vez que ambos partilham diversos fatores predisponentes como a idade avançada, distúrbios eletrolíticos, hipóxia e distúrbios metabólicos. Alterações do sistema nervoso autônomo por aumento do estímulo simpático causado pela dor ou outras formas de estresse físico ou emocional podem predispor à FA¹¹. Além disso, o câncer está geralmente associado a um estado de hipercoagulabilidade com risco tromboembólico aumentado, podendo levar a microembolismo pulmonar e consequentemente à FA⁶. A FA pode ainda resultar da produção anormal de peptídeos *hormone-like* e de condições paraneoplásicas, incluindo hipertireoidismo e reações imunes contra estruturas atriais¹¹.

A inflamação tem um papel importante na carcinogênese¹² e a FA pode representar uma complicação inflamatória do câncer (MS)¹³.

A FA pode ainda ser uma manifestação direta de uma neoplasia primária, metástases cardíacas, bem como de tumores de tecidos adjacentes, como pulmão e esôfago, que invadem o coração¹¹.

A FA tem um impacto negativo no prognóstico. Em pacientes que desenvolveram FA após cirurgia por CP, verificou-se um aumento da mortalidade pós-operatória em comparação a pacientes sem FA (6,7% versus 1,0%, $p = 0,024$) durante a internação e nas admissões na unidade de terapia intensiva (UTI). A FA foi ainda associada a uma mortalidade em longo prazo quase quatro vezes maior nos pacientes vivos cinco anos após a cirurgia (HR 3,75, IC 95% 1,44-9,08, $p = 0,007$)¹⁴. Nos doentes submetidos à cirurgia por CCR, a FA parece também condicionar uma pior sobrevivência¹⁵.

A FA está também associada a um risco duas vezes maior de tromboembolismo e seis vezes maior de insuficiência cardíaca, mesmo após o ajuste para fatores de risco conhecidos (HR ajustado 1,98, IC 95% 1,6-2,46, $p < 0,001$ e 6,3, IC 95% 4,83-8,17, $p < 0,001$, respectivamente)⁷.

Estes achados sugerem que o tratamento e a prevenção de FA podem ser importantes nos doentes com câncer. Contudo, o tratamento da FA nesses pacientes constitui um desafio, especialmente na escolha da terapia antitrombótica. O câncer por si só cria um estado pró-trombótico, aumentando ainda mais o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com FA. Por outro lado, certas neoplasias estão associadas a um risco hemorrágico aumentado.

Ainda, a terapia com varfarina pode ser problemática em doentes com câncer devido à medicação concomitante e aos distúrbios metabólicos secundários ao câncer, levando a uma resposta anticoagulante imprevisível¹¹.

Por fim, não existem atualmente recomendações específicas para o tratamento de FA nos doentes com neoplasias¹⁶. Os scores preditores de risco tromboembólico, CHADS₂ ou CHA₂DS₂VAS_C, além de não incluírem a neoplasia como variável, podem não ser adequados nesses pacientes. Um estudo epidemiológico concluiu que, apesar de o score CHADS₂ ser preditivo do risco tromboembólico nos pacientes com FA no momento do diagnóstico do câncer, não o foi nos pacientes que desenvolveram FA após o diagnóstico⁷.

As Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM) parecem ter um potencial antineoplásico, influenciando favoravelmente a sobrevivência dos doentes com neoplasias e, desta forma, podem ser alternativas mais adequadas que os cumarínicos¹⁷. A dalteparina foi associada a uma melhor sobrevivência em doentes com tumores sólidos sem doença metastática e eventos tromboembólicos venosos em comparação aos anticumarínicos¹⁸. Em concordância com essas evidências, o uso de HBPM no lugar da varfarina é recomendado pela *American College of Chest Physicians* nos doentes com câncer e doença tromboembólica nos primeiros 3-6 meses de terapia antitrombótica¹⁹. Porém, o efeito da anticoagulação com HBPM nos doentes com câncer em longo prazo continua sem evidências¹¹.

Vários estudos identificaram preditores de FA após cirurgia torácica para CP (Tabela 2). Neste contexto, o peptídeo natriurético do tipo B (BNP) tem sido investigado como um marcador preditivo de FA pós-operatória. Tanto valores pré-operatórios como pós-operatórios elevados são fortes preditores independentes de FA (RR 27,9, IC 95% 13,2-58,9, $p < 0,001$ e 20,1, IC 95% 5,8-69,4, $p < 0,001$, respectivamente)²⁰. Salvatici e cols.²¹ identificaram o valor de corte de 182 ng/L para BNP como um marcador preditivo de FA pós-operatória. Para a predição de FA após cirurgia torácica por CP, no entanto, um valor de 30 pg/mL tem uma especificidade de 93%²². Índices ecocardiográficos também poderão ser úteis, particularmente os que sugerem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo²³.

Alguns fármacos foram estudados na prevenção e tratamento da FA pós-cirurgia (MS).

Sepse

A FA de início recente é uma complicação comum nas UTIs, atraindo cada vez mais atenção devido a sua frequência e impacto no prognóstico do doente (Tabela S-2). Nas UTIs, a FA é particularmente frequente nos pacientes com sepse, condição identificada como um preditor independente de FA em uma UTI de pacientes não cardíacos (OR 6,5, IC 95% 2,0-21,1, $p = 0,002$)²⁴, ou de pacientes cirúrgicos²⁵. Em uma revisão sistemática, a incidência, em média ponderada, de FA de início recente foi de 8% (0-14%), 10% (4-23%) e 23% (6-46%) nos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico, respectivamente²⁶.

A sepse é caracterizada por uma liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, níveis elevados de

Tabela 2 – Preditores de fibrilação atrial após ressecção pulmonar por neoplasia maligna^{9,14,64}

| Preditores de fibrilação atrial após ressecção pulmonar por neoplasia maligna |
|---|
| Idade avançada |
| Sexo masculino |
| Cirurgia prolongada |
| Estádio de câncer avançado |
| Complicações cirúrgicas |
| Necessidade de transfusões sanguíneas no pós-operatório |
| História de hipertensão e FA paroxística no pré-operatório |
| BNP pré e pós-operatório elevado |
| Índices ecocardiográficos de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo |

catecolaminas circulantes, distúrbios eletrolíticos, disfunção autonômica, e pode ser complicada por disfunção orgânica²⁷. Variações do volume intravascular e comprometimento cardiovascular levam frequentemente à hipotensão e níveis de lactato elevados^{24,28}. Por outro lado, os fatores de risco para a FA presentes na população geral, tais como idade avançada, sexo masculino, raça caucasiana, insuficiência cardíaca e obesidade, também foram associados com o desenvolvimento de FA na sepse²⁶. Todas essas características da sepse podem potencialmente desencadear FA, havendo contudo evidência crescente de que a resposta inflamatória sistêmica por si só seja o fator desencadeante predominante, verificando-se um aumento significativo dos níveis de proteína C reativa (PCR) antes do desenvolvimento de FA²⁴.

A FA de início recente nos pacientes com sepse esteve associada a um aumento do tempo de internação na UTI e a um risco aumentado de AVE isquêmico (OR ajustado 2,70, IC 95% 2,05-3,57, $p < 0,001$)²⁶. A maioria dos estudos constata um aumento da taxa de mortalidade, os OR ajustados estimados variam entre 1,07 (IC 95% 1,04-1,11) a 3,28 (IC 95% 1,13-9,57, $p = 0,03$) na fase aguda (UTI e intra-hospitalar)²⁶ e 3,28 (IC 95% 1,126-9,574, $p = 0,03$) na mortalidade dos primeiros 28 dias²⁹. Além disso, o desenvolvimento de FA durante a sepse pode ter implicações após a alta, uma vez que se verificou um aumento do risco de ocorrência de FA e um aumento da hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 1,25, IC 95% 1,16-1,34, $p < 0,001$), AVE isquêmico (HR 1,22, IC 95% 1,10-1,36, $p < 0,001$) e mortalidade (HR 1,04, IC 95% 1,01-1,07, $p = 0,009$) nos cinco anos seguintes³⁰.

O tratamento de FA em doentes em estado crítico e com sepse impõe um desafio clínico, não existindo recomendações específicas na literatura. Uma importante questão a ser discutida é se a associação de FA com AVE deve levar a uma intervenção para prevenir tal complicação, como a cardioversão, anticoagulação ou ambos. Porém, é difícil manter o ritmo sinusal após a cardioversão enquanto a sepse persistir, além de o dano poder ser também resultado da utilização indiscriminada de anticoagulantes em pacientes com sepse, devido a anomalias da coagulação

e aos procedimentos invasivos a que são frequentemente submetidos³¹. Além disso, a falha em restaurar o ritmo sinusal está associada a um aumento da mortalidade na UTI (71% versus 21%, $p = 0,015$)³².

Assim, iniciar terapia profilática para prevenir esta complicação pode ser eficaz, desde que seja possível identificar adequadamente os doentes com maior risco de desenvolver FA durante a sepse (MS)²⁶.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A DPOC é um fator de risco independente para arritmias, principalmente a FA, e de morbimortalidade cardiovascular^{13,33} (Tabela S-3). Em um estudo em grande escala, caso-controle, retrospectivo, os pacientes com DPOC apresentavam um risco 4,41 vezes maior de FA (IC 95% 4,00-4,87)³⁴, e a DPOC está presente em 10-15% dos doentes com FA³³. A função pulmonar diminuída é um fator de risco independente para FA³⁵.

Múltiplos processos patológicos, como doenças concomitantes, idade, hipóxia, hipercapnia, acidose, inflamação, distúrbios eletrólitos, disfunção autonômica e hipertensão pulmonar podem precipitar FA inicial ou recorrente³⁶. O atraso eletromecânico do átrio direito bem como a duração da despolarização atrial nos doentes com DPOC encontram-se significativamente prolongados, e a propagação da despolarização não é homogênea. Esses podem ser os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da FA nos pacientes com DPOC³⁷.

Vários agentes utilizados para melhorar a função pulmonar, em particular os agonistas β -adrenérgicos e as teofilinas, têm o potencial de causar taquiarritmias³³. Alguns fármacos usados no controle da FA, como o Sotalol, Propafenona e β -bloqueadores não-seletivos podem provocar broncospasmo³³. Os sintomas pulmonares da DPOC podem piorar com o desenvolvimento de FA, devido à frequência cardíaca elevada e irregular, e ao preenchimento diastólico reduzido dos ventrículos³⁸.

Assim, a FA e a DPOC frequentemente coexistem e interagem, de tal forma que a DPOC constitui um preditor independente da progressão de FA paroxística para persistente (OR 1,51, IC 95% 0,95–2,39, $p = 0,088$), e uma das cinco variáveis incluídas no score HATCH que estima essa probabilidade de progressão³⁹.

A FA nos doentes com DPOC tem um impacto negativo no prognóstico. Em um estudo retrospectivo de grande escala, verificou-se um risco 1,98 vezes maior de internação nos doentes com FA (IC 95% 1,73–2,25)³⁴. A FA foi também considerada um fator independente de mortalidade nas exacerbações de DPOC (OR 2,66, IC 95% 1,39-5,09, $p = 0,003$)⁴⁰.

Ao contrário das neoplasias e da sepse, as doenças pulmonares são especificamente mencionadas nas recomendações atuais (MS). Contudo, não há orientações específicas em relação à terapia antitrombótica¹⁶. O risco de eventos tromboembólicos nas exacerbações de DPOC é significativo⁴¹. A última edição da *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD guidelines)*⁴² sugere que medidas tromboprolifáticas devem ser tomadas na presença de uma exacerbação, sugerindo heparina subcutânea ou HBPM⁴².

A ablação por cateter pode ser realizada de forma segura e eficaz nos doentes com DPOC, embora possa estar associada a uma taxa maior de recorrência após ablação (OR 1,9, IC 95% 1,07–3,557, $p = 0,029$)⁴³.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A SAOS é um distúrbio respiratório do sono comum, que afeta cerca de 10% da população⁴⁴ e está associado à morbimortalidade cardiovascular (Tabela S-4). *The Sleep Heart Health Study* reportou uma prevalência quatro vezes maior de FA nos doentes com SAOS (OR 4,02, IC 95% 1,03–15,74)⁴⁵. O risco de FA aumenta com a gravidade da SAOS⁴⁶. Além disso, a SAOS é mais prevalente entre os doentes com FA do que na população geral. Um estudo prospectivo revelou uma forte associação entre estas duas condições (OR ajustado 2,19, IC 95% 1,40-3,42, $p = 0,0006$)⁴⁷.

A FA e a SAOS partilham muitos fatores de risco e comorbidades, incluindo idade avançada, obesidade, hipertensão, insuficiência cardíaca e doença coronária. A SAOS está igualmente associada à hipóxia intermitente, acidose, disfunção autonômica, estresse oxidativo e disfunção endotelial que podem estar envolvidos na fisiopatologia da FA. A SAOS aumenta os níveis dos marcadores inflamatórios, incluindo PCR, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), originado um estado pró-inflamatório. Os eventos obstrutivos da SAOS geram pressões intratorácicas negativas altas que podem contribuir para o aumento da câmara atrial, fibrose atrial e remodelação das veias pulmonares, fatores de risco estabelecidos para FA⁴⁶.

Poucos estudos abordam o impacto da FA no prognóstico da SAOS. A SAOS está associada a um risco aumentado de AVE⁴⁸. Contudo, ainda não é claro se a FA aumenta de fato o risco de AVE nos doentes com SAOS (MS).

Yaranov e cols.⁴⁹, em um estudo retrospectivo com 5138 indivíduos, investigaram o impacto da SAOS nas taxas de AVE nos doentes com FA, e concluíram que AVE isquêmico era mais frequente nos doentes com SAOS (25,4% versus 8,2%, $p = 0,006$). Mesmo após controlar idade, sexo masculino e doença coronária, a associação permaneceu significativa, identificando a SAOS como um fator de risco independente para AVE em doentes com FA (OR ajustado 3,65, IC 95% 1,252 – 10,623)⁴⁹. Por isso, torna-se relevante verificar se a SAOS acrescenta valor preditivo ao score $CHA_2DS_2VAS_C$. Entre os doentes com score de 0, o risco de AVE nos pacientes com SAOS foi 1,62 maior (IC 95% 1,155-2,259) em comparação a pacientes sem SAOS. Contudo, a presença de SAOS nos pacientes com scores mais elevados não aumentou as taxas de AVE. Estudos prospectivos em grande escala são necessários para determinar o papel da SAOS nas ferramentas de risco tromboembólico em doentes com FA⁴⁹.

Em relação ao tratamento, a presença de SAOS diminui significativamente a eficácia de várias terapias farmacológicas e não farmacológicas da FA⁴⁶. As recomendações atuais sugerem que um estudo do sono poderá ser útil se houver suspeita de SAOS em doentes com FA¹⁶. Além disso, existe uma forte possibilidade de que tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) possa ter efeitos benéficos na prevenção do desenvolvimento de FA, uma vez que reduz ou elimina

muitos dos mecanismos que supostamente ligam a SAOS à FA, destacando-se a hipoxemia, inflamação, hiperatividade simpática e hipertensão. Além disso, a terapia com CPAP está associada a um menor risco de recorrência de FA após cardioversão e ablação⁴⁶.

Doença Renal Crônica

Doentes com DRC têm uma maior probabilidade de manifestar FA (Tabela S-5). No *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*, em uma coorte de 10,328 pessoas com DRC seguidas por um período médio de 10,1 anos, a incidência de FA foi de 7,6%. A incidência de FA aumenta com o declínio da função renal⁵⁰. Além disso, a DRC está presente em cerca de 10-15% dos doentes com FA³³, e FA está associada a um maior risco de desenvolvimento de DRC (HR 1,77, IC 95% 1,5-2,1, $p < 0,001$)⁵¹.

A DRC, independentemente da sua causa, coexiste com um estado pró-inflamatório que pode estar envolvido no desenvolvimento da FA. Os níveis plasmáticos de PCR e IL-6 estão elevados nos doentes com DRC⁵². Outro mecanismo proposto é que a ativação patológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona possa levar à fibrose atrial e à remodelação atrial, criando um substrato para a instalação de FA⁵⁰, tal como a disfunção autonômica presente desde fases precoces da DRC⁵³. Ainda, nas sessões de hemodiálise, verifica-se que o procedimento induz um prolongamento da duração da onda p e uma redução da concentração plasmática de potássio que podem favorecer o aparecimento de FA⁵⁴.

Finalmente, a idade avançada e a raça branca são preditores independentes de FA na DRC⁵⁵, e as comorbidades cardiovasculares frequentemente associadas à DRC constituem fatores de risco para o desenvolvimento de FA (MS)⁵⁰.

A presença concomitante destas duas entidades está associada a um mau prognóstico. A presença de FA foi associada a um aumento em 67% da incidência de doença renal terminal (DRT) em doentes com DRC (HR 1,67, IC 95% 1,46-1,91)⁵⁶. Em uma meta-análise que incluiu 19 estudos, a presença de DRC entre os doentes com FA resultou em um aumento do risco tromboembólico (HR 1,46, IC 95% 1,20-1,76, $p = 0,0001$), particularmente na DRT (HR 1,83, IC 95% 1,56-2,14, $p < 0,00001$)⁵⁷.

A FA também foi associada a um aumento da mortalidade, com um risco relativo de morte aumentado em 66% nos estádios 3-5 de DRC (HR ajustado 1,66, IC 95% 1,57-1,77)⁵⁶.

O tratamento da FA na DRC é um complexo desafio clínico. Apesar de existir um aumento da incidência de complicações tromboembólicas nestes doentes, existe simultaneamente um risco hemorrágico aumentado. Este risco é exacerbado ainda mais pela varfarina, aspirina ou ambos⁵⁸. No entanto, quando o benefício da anticoagulação é contraposto ao risco de hemorragia, o relação de risco-benefício clínico tende em favor da anticoagulação⁵⁹.

Em uma meta-análise, a varfarina diminuiu a incidência de eventos tromboembólicos em pacientes com DRC sem DRT (HR 0,39, IC 95% 0,18-0,86, $p < 0,00001$)⁵⁷. Dados recentes relacionados aos novos anticoagulantes sugeriram uma eficácia equivalente à varfarina e com um melhor perfil de segurança⁶⁰, e um papel promissor na DRC.

As recomendações atuais favorecem a anticoagulação oral com varfarina (índice internacional normalizado, INR 2-3) em doentes com FA não-valvular com $CHA_2DS_2VAS_c \geq 2$ e com DRT ou em hemodiálise, reconhecendo, porém, que a anticoagulação traz um risco hemorrágico significativo nesta população (MS)¹⁶.

Discussão

A FA frequentemente surge associada a outras doenças não cardiovasculares que afetam um grande número de doentes, tais como o câncer, sepse, DPOC, SAOS e DRC. Uma vez que a FA está associada a um prognóstico adverso, é fundamental compreender como essas condições interagem e quais as modalidades de tratamento mais adequadas.

Todas as doenças referidas compartilham com a FA fatores de risco estabelecidos, incluindo comorbidades cardiovasculares e idade avançada. Além disso, todas estão associadas a disfunção autonômica, distúrbios eletrolíticos e inflamatórios (Figura 1 e Figura S-1).

A inflamação é um denominador comum a todas as condições podendo ser um dos mais importantes. Inicialmente, em um estudo de caso-controle, foi descrita uma elevação significativa da PCR nos pacientes com FA, constatada tanto nos doentes com cardiopatia estrutural como nos pacientes com FA isolada⁶¹. Mais tarde, um estudo de base populacional com 5 806 sujeitos seguidos por um período médio de 7,8 anos, revelou que valores elevados de PCR estavam associados a uma maior prevalência de FA pré-existente (OR 1,8, IC 95% 1,2-2,5, $p = 0,002$) e maior risco de desenvolvimento futuro de FA (OR 1,31, IC 95% 1,08-1,58, $p = 0,005$)⁶². Estes estudos sugerem que os estados inflamatórios sistêmicos, dos quais a PCR é um marcador, podem induzir remodelação estrutural ou elétrica dos átrios e assim promover e manter a FA^{61,62}. Além da PCR, o aumento de outros marcadores inflamatórios como o TNF- α , IL 2, IL 6 e IL 8 também foi associado à FA⁶³.

A combinação da FA com essas condições constituiu um desafio terapêutico. Tradicionalmente, a decisão de iniciar terapêutica anticoagulante em doentes com FA não-valvular baseia-se na estratificação do risco tromboembólico pelos scores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2VASc e do risco hemorrágico pelo score HAS-BLED. Porém, ambos os scores apresentam limitações. A SAOS e a DRC são fatores de risco independentes de AVE nos pacientes com FA, e não são considerados nos scores tromboembólicos. Além disso, o câncer, por si só, está associado a um risco tromboembólico superior. Apenas a função renal anormal é incluída no score hemorrágico, porém esse risco também está aumentado e não é desprezível em alguns cânceres e na sepse. Assim, mais estudos são necessários para validar estas ou outras ferramentas de estratificação de risco nestas doenças. Da mesma forma, não existem estudos de grande escala que comparem a frequência cardíaca com o ritmo cardíaco, a ablação com cateter e a terapia antitrombótica.

A identificação de preditores para a instalação de FA nas diferentes patologias poderá permitir a adoção de medidas profiláticas. Embora em todas as doenças se tenham identificado fatores de risco independentes, bem como alguns marcadores laboratoriais e ecocardiográficos, se faz necessária a validação em amostras maiores antes que possam ser adotadas na prática clínica.

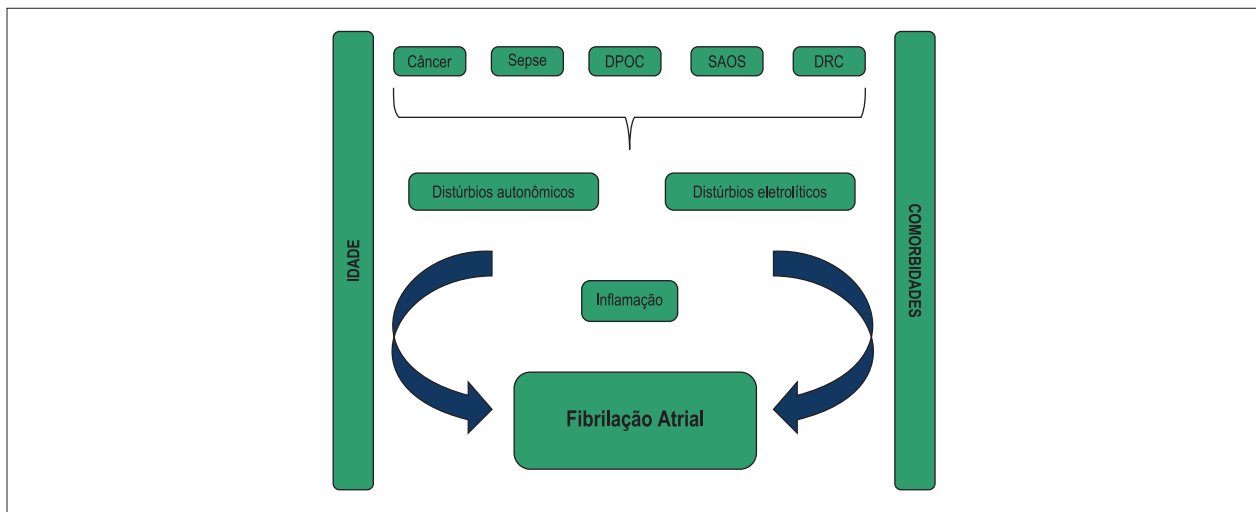


Figura 1 – Mecanismos comuns no desenvolvimento de fibrilação atrial. DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica, SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono, DRC: Doença renal crônica.

Conclusão

A presença de FA nas doenças não cardiovasculares parece afetar diretamente seu prognóstico, e seu tratamento ainda é um desafio. As pesquisas em algumas destas áreas ainda estão em fase inicial, e investigações futuras são necessárias a fim de esclarecer aspectos como a epidemiologia, a patogênese, a prevenção e o tratamento da FA.

Assim, o diagnóstico de uma FA de início recente em doentes com determinado tipo de características clínicas pode justificar a realização de uma triagem de algumas das doenças anteriormente descritas. Por exemplo, um indivíduo de 50 anos com forte história familiar de neoplasia que desenvolve FA de início recente, na ausência de doença cardíaca, pode justificar um rastreamento oncológico. Da mesma forma, um indivíduo obeso que desenvolve FA poderá justificar a realização de rastreamento de SAOS.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Ferreira C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Providência R, Ferreira MJ, Gonçalves LM.

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

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Cátia Ferreira pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Confira o material suplementar através do link:

http://www.arquivosonline.com.br/2015/10505/pdf/Material_Suplementar.pdf

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. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology*. 1978;28(10):973-7.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
4. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012;14(1):8-27.
5. Marijon E, Le Heuzey JL, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al; RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128(20):2192-201.
6. Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A, Sada S, Fundarò C. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2008;3(3):227-31.
7. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol*. 2013;165(3):355-7.
8. Erichsen R, Christiansen CF, Mehner F, Weiss NS, Baron JA, Sørensen HT. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: a population-based case-control study. *Intern Emerg Med*. 2012;7(5):431-8.
9. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):368-74.
10. Siu CW, Tung HM, Chu KW, Jim MH, Lau CP, Tse HF. Prevalence and predictors of new-onset atrial fibrillation after elective surgery for colorectal cancer. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28 Suppl 1:S120-3.
11. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-53.
12. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-7.
13. Lainscak M, Dagres N, Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT. Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int J Cardiol*. 2008;128(3):311-5.
14. Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, Rotolo N, Conti V, Dominioni L. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:4.
15. Walsh SR, Gladwish KM, Ward NJ, Justin TA, Keeling NJ. Atrial fibrillation and survival in colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2004;2:40.
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2305-7.
17. Niers TM, Klerk CP, DiNisio M, Van Noorden CJ, Büller HR, Reitsma PH, et al. Mechanisms of heparin induced anti-cancer activity in experimental cancer models. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61(3):195-207.
18. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2123-9.
19. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):401S-28S. Erratum in: *Chest*. 2005 Jan;127(1):416.
20. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation*. 2007;115(11):1339-44.
21. Salvatici M, Cardinale D, Spaggiari L, Veglia F, Tedesco CC, Solli P, et al. Atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer: use of a single cut-off value of N-terminal pro-B type natriuretic peptide to identify patients at risk. *Biomarkers*. 2010;15(3):259-65.
22. Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Kimura T, Maekura R, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptide for postoperative atrial fibrillation following pulmonary resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(4):787-91.
23. Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Maekura R, Yamamoto K, et al. Predictive value of preoperative tissue Doppler echocardiographic analysis for postoperative atrial fibrillation after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):764-8.
24. Makrygiannis SS, Margariti A, Rizikou D, Lampakis M, Vangelis S, Ampartzidou OS, et al. Incidence and predictors of new-onset atrial fibrillation in noncardiac intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2014;29(4):697. e1-5.
25. Knotzer H, Mayr A, Ulmer H, Lederer W, Schobersberger W, Mutz N, et al. Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: a case-controlled epidemiologic study. *Intensive Care Med*. 2000;26(7):908-14.
26. Kuipers S, Klein Klouwenberg P, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(6):688.
27. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-91.
28. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;369(21):2069.
29. Salman S, Bajwa A, Gajic O, Afessa B. Paroxysmal atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. *J Intensive Care Med*. 2008;23(3):178-83.
30. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest*. 2014;146(5):1187-95.
31. Goss CH, Carson SS. Is severe sepsis associated with new-onset atrial fibrillation and stroke? *JAMA*. 2011;306(20):2264-66.
32. Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, Weiss M, Voglic S, Bögelein D, et al. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(3):R108.
33. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429. Erratum in: *Eur Heart J*. 2011;32(9):1172.
34. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068-75.

Artigo de Revisão

35. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014;129(9):971-80.
36. Huang B, Yang Y. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: opportunity and challenge: response to Dr Kumar's comment. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(1):83-4.
37. Caglar IM, Dasli T, Turhan Caglar FN, Teber MK, Ugurlucan M, Ozmen G. Evaluation of atrial conduction features with tissue Doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(8):599-606.
38. Lopez CM, House-Fancher MA. Management of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2005;20(2):133-40.
39. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):725-31.
40. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(11):970-6.
41. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;135(3):786-93.
42. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2014. [Access in 2015 Feb 13]. Available from: http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf. [consultado 13 Fev 2015].
43. Gu J, Liu X, Tan H, Zhou L, Jiang W, Wang Y, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on procedural outcomes and quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(2):148-54.
44. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
45. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-6.
46. Oza N, Baveja S, Khayat R, Houmsse M. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: understanding the connection. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(5):613-21.
47. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.
48. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1447-51.
49. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115(4):461-5.
50. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loefer LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(25):2946-53.
51. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-36.
52. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, et al. C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail*. 2001;23(3-4):551-62.
53. Linz D, Neuberger HR. Chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9:2032-3.
54. Severi S, Pogliani D, Fantini G, Fabbrini P, Viganò MR, Galbiati E, et al. Alterations of atrial electrophysiology induced by electrolyte variations: combined computational and P-wave analysis. *Europace*. 2010;12:842-9.
55. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:173-81.
56. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001303.
57. Providência R, Marijon E, Boveda S, Barra S, Narayanan K, Le Heuzey JY, et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(4):646-53.
58. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;367(23):2262.
59. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2471-82.
60. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-70.
61. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(24):2886-91.
62. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10.
63. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2263-70.
64. Ivanovic J, Maziak DE, Ramzan S, McGuire AL, Villeneuve PJ, Gilbert S, et al. Incidence, severity and perioperative risk factors for atrial fibrillation following pulmonary resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(3):340-6.