



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**

---

**Ciências da Saúde**

**Fibrilhação Auricular  
Que Etiologia?**

**Dinis José Viegas Calçada**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

Covilha, Maio de 2014

Fibrilhação Auricular: Que etiologia?

Fibrilhação Auricular: Que etiologia?

# Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Miguel Castelo Branco pelo apoio e atenção que me dedicou.

À minha querida mãezinha.

# Resumo

## Contexto

A FA constitui actualmente a arritmia cardíaca mais frequente na prática clínica, com maior prevalência na população idosa, assumindo proporções de uma verdadeira epidemia do séc. XXI, com graves consequências na saúde pública a nível mundial. A FA caracteriza-se por uma activação auricular desorganizada, acelerada e irregular, o que se traduz numa contracção auricular deficiente e consequente estase sanguínea, potenciadora de eventos cardioembólicos.

De acordo com o padrão clínico pode classificar-se em paroxística, persistente, persistente de longa duração e permanente. Tem vindo a ser desenvolvida intensa investigação no domínio do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos desta arritmia, o que poderá impulsionar uma melhoria da prevenção no sentido de contrariar a alta incidência e prevalência de FA.

São múltiplos os factores de risco que se encontram associados ao desenvolvimento de FA e cerca de 56% dos pacientes com FA apresentam pelo menos um factor de risco associado. Assim, a diminuição da incidência e prevalência da FA pode ser em parte conseguida pela prevenção dos factores de risco reversíveis como por exemplo a pressão arterial e obesidade.

## Objectivos

Com este trabalho pretende-se elaborar revisão bibliográfica abordando os avanços na investigação dos mecanismos fisiopatológicos e factores de risco associados ao desenvolvimento de FA.

## Métodos

Foram pesquisados vários artigos científicos em motores de busca médicos com as palavras-chave “atrial fibrillation”, “atrial fibrillation pathophysiology”, “atrial fibrillation etiology” e “atrial fibrillation risk factors”, em várias ocasiões no intervalo temporal de Janeiro a Abril de 2014.

## Conclusões

Os mecanismos responsáveis pela génese e manutenção da FA englobam elementos de iniciação focais, “triggers”, localizados habitualmente nas veias pulmonares, responsáveis pela iniciação da arritmia, bem como um complexo substrato anatómico e electrofisiológico que contribuem para a perpetuação da arritmia. A investigação recente tem identificado como factores de risco para FA a idade, a hipertensão, a diabetes, obesidade, apneia do sono, o exercício físico, o tabagismo, consumo de álcool, o hipertiroidismo, a estatura, o factor étnico e o factor genético.

## Palavras-chave

fibrilhação auricular; fisiopatologia da fibrilhação auricular; etiologia da fibrilhação auricular; factores de risco da fibrilhação auricular

# Abstract

## Context

AF is now the most common cardiac arrhythmia in clinical practice, with higher prevalence in the elderly population, assuming proportions of an epidemic of the 21<sup>st</sup> century, with serious consequences on public health worldwide. Atrial fibrillation is characterized by disorganized, rapid and irregular atrial activation, which results in a deficient atrial contraction and subsequent blood stasis, potentiating cardioembolic events.

According to the clinical pattern AF can be classified as paroxysmal, persistent, persistent long-lasting and permanent. Intensive research has been developed in the field of knowledge of the pathophysiologic mechanisms of this arrhythmia, which can boost improving prevention to counteract the high incidence and prevalence of AF.

Multiple risk factors are associated with the development of AF, and about 56 % of patients with AF have at least a risk factor involved. Thus, reducing the incidence and prevalence of AF may be partly achieved by prevention of reversible risk factors such as blood pressure and obesity.

## Objectives

With this paper we intend to elaborate a literature review addressing advances in research into the pathophysiological mechanisms and risk factors associated with the development of AF.

## Methods

In various scientific medical search engines the keywords “atrial fibrillation”, “atrial fibrillation pathophysiology”, “atrial fibrillation etiology” and “atrial fibrillation risk factors” were surveyed on several occasions in the time interval from January to April 2014.

## Conclusions

The mechanisms responsible for the genesis and maintenance of AF comprise focal initiation elements, “triggers”, usually located in the pulmonary veins, responsible for the initiation of the arrhythmia, as well as complex anatomical and electrophysiological substrate that contribute to the perpetuation of the arrhythmia. Recent research has identified as risk factors for AF the age, hypertension, diabetes, obesity, sleep apnea, exercise, smoking, alcohol consumption, hyperthyroidism, height, ethnic factor and genetic factor.

# Keywords

atrial fibrillation ; pathophysiology of atrial fibrillation ; etiology of atrial fibrillation ; risk factors for atrial fibrillation

# Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	vi
Índice	viii
Lista de figuras	x
Lista de acrónimos	xi
I - Introdução	1
II- Dados epidemiológicos	3
III- Dados epidemiológicos em Portugal	5
IV- Definição	7
V- Classificação	8
VI- Fisiopatologia e mecanismos da FA	10
VI.1-Anormalidades estruturais da aurícula	11
VI.2-Mecanismos Electrofisiológicos	13
VI.2.1- Estímulos iniciadores da FA	13
VI.2.2- Manutenção da FA	14
VI.2.3- Papel do Sistema Nervoso Autónomo	16
VI.3-Mecanismos Fisiopatológicos	19
VI.3.1- Remodelagem Auricular	19
VI.3.2- Inflamação e Stress Oxidativo	19
VI.3.3- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	21
VII-Factores de risco e condições cardiovasculares associadas	23
VII.1-Idade e género	24
VII.2-Hipertensão e aumento da pressão de pulso	25
VII.3-Diabetes	26
VII.4-Obesidade	28
VII.5-Apneia do sono	29
VII.6-Exercício físico	30
VII.7-Tabagismo	31
VII.8-Consumo de álcool	31
VII.9-Hipertiroidismo	32
VII.10-Estatura	33
VII.11-Factor étnico	34
VII.12-Hereditariedade e factor genético	35

VIII- Conclusão	37
IX- Referências bibliográficas	38

## Lista de Figuras

**Figura 1.** ECG de 12 derivações mostrando FA com frequência ventricular controlada.

**Figura 2.** Mecanismos de FA.

**Figura 3.** Mecanismos de Manutenção de FA.

## Lista de Acrónimos

FA	Fibrilhação Auricular
AVC	Acidente Vascular Cerebral
IMC	Índice de Massa Corporal
TGF-B1	Transforming Growth Factor beta 1
PRE	Período Refractário Efectivo
VP	Veias Pulmonares
FAP	Fibrilhação Auricular Paroxísmico
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
Cx	Conexinas
AE	Aurícula Esquerda
AD	Aurícula Direita
PCR	Porteia C-Reactiva
HTA	Hipertensão Arterial
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
ECA	Enzima Consersora da Angiotensina
IECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinases
BRAs	Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono

# I - Introdução

A Fibrilhação Auricular (FA) foi descrita pela primeira vez em 1909, constituindo actualmente a arritmia cardíaca mais frequente na prática clínica e estimando-se que afecte cerca de 2,7 a 6,1 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América [4].

Um estudo recente realizado na Holanda calcula que, na União Europeia, a população afectada por FA era de cerca de 8,8 milhões em 2010, estimando que este número será de 17,9 milhões em 2060 [5].

A FA tem vindo a apresentar um aumento significativo da sua incidência nas últimas décadas, de 0,6% por cada ano entre 1980 e 2000, nos EUA, assumindo proporções de uma verdadeira epidemia do séc. XXI [1][2].

Embora se verifique que a sua prevalência apresenta variações significativas nas diversas regiões do globo, estamos perante um problema de saúde pública a nível mundial e não apenas do mundo ocidental, como foi demonstrado no estudo RE-LY AF Registry [3].

Estamos perante uma arritmia ligada ao envelhecimento da população, cuja prevalência tem aumentado face ao aumento cada vez maior da esperança de vida dos indivíduos. Estima-se que, em 2010, a nível mundial, o número de pessoas afectadas por FA era cerca de 33,5 milhões (20,9 milhões de homens e 12,6 milhões de mulheres) [6].

A FA contribui de forma significativa para a morbilidade e mortalidade globais,, verificando-se que a mortalidade associada a FA aumentou cerca de 2 vezes entre 1990 e 2010 [6].

Constitui uma das causas mais comuns de doenças cerebrovasculares isquémicas, encontrando-se associada a um aumento de 4 a 5 vezes do risco de acidente vascular cerebral [7] [9].

A presença de FA aumenta em 2 vezes a mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC), sendo responsável por um em cada seis AVCs, com uma taxa de ocorrência de AVC isquémico em doentes com FA não valvular de 5% ao ano, em média, duas a seis vezes superior ao número de indivíduos sem FA [7].

Estamos perante uma arritmia com grandes custos económicos e sociais, verificando-se que nos últimos 20 anos os internamentos hospitalares por FA aumentaram 66% nos EUA [8].

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde o AVC é a segunda causa de morte no mundo [10], constituindo, pois, um problema grave de saúde pública, não só pela mortalidade daí resultante, como igualmente pelas consequências económicas das incapacidades graves que lhe sobrevêm.

Na Europa as doenças cardiovasculares, no seu conjunto, são a principal causa de morte, constituindo cerca de 47% do total (4 milhões de pessoas em cada ano), embora a percentagem de mortalidade associada a doenças cardiovasculares tenha vindo a diminuir nas últimas décadas [11].

## II - Dados epidemiológicos

A prevalência de FA na população em geral varia de 0,4% a 1%, sendo ligeiramente superior nos homens e aumentando com a idade, de tal modo que a prevalência duplica por cada década de vida [12].

Na faixa etária dos 80 aos 89 anos a prevalência é de 9% e cerca de um terço de todos os pacientes com FA têm 80 anos ou mais, situando-se a média de idade nos 75 anos [13][14].

No Rotterdam Study foi encontrada uma prevalência superior, em média de 5,5%, atingindo 17,8% na faixa etária dos 85 anos ou mais [15].

De acordo com dados do estudo de Framingham, o risco de ocorrência de FA a partir dos 40 anos é de um em cada quatro indivíduos (26%), valor similar ao encontrado no Rotterdam Study [15][16]. Estudos recentes vêm confirmar a tendência de aumento da FA.

Um estudo realizado na Catalunha encontrou uma prevalência média de 10,9% de FA em pessoas com idade superior a 60 anos, subindo para 24,4% acima dos 85 anos, sendo nesta faixa etária a prevalência nas mulheres de 26,2%, contra 22,5% nos homens [17].

Por sua vez, no âmbito do Rotterdam Study (RS2) foi agora encontrada uma prevalência média de 8,6% para os homens e de 7,1% para as mulheres, atingindo, respectivamente, 24,2% e 16,1% a partir dos 85 anos de idade [5].

No que respeita à incidência, o estudo Framingham encontrou, na faixa dos 55 aos 64 anos de idade, 3,1 casos por 1000 pessoas/ano nos homens e 1,9 casos por 1000 pessoas/ano nas mulheres, verificando-se que, acima dos 80 anos, a incidência foi, respectivamente, de 31,4 e 38,0/1000/ano [12]. Por outro lado, no Rotterdam Study, foi encontrada uma incidência média de 9,9/1000/ano, subindo para 20,7 na faixa dos 80-84 anos [15].

Recentemente, numa análise de estudos existentes a nível mundial, foi encontrada, em 2010, uma incidência de 77,5 por 100 000 pessoas/ano, nos homens, e de 59,5 nas mulheres, o que representa uma elevada percentagem de aumento da incidência comparativamente com a apurada em 1990 - mais 28% nos homens e mais 35% nas mulheres [6][18].

Acresce que, segundo dados estatísticos do Eurostat, em 2010, na União Europeia, 29,5% da população tinha mais de 55 anos, estimando-se o aumento dessa percentagem para 41% em 2060 [5].

Assim, sabendo-se que a presença de FA faz aumentar para o dobro o risco de morte comparativamente com as pessoas em ritmo sinusal [9], mostra-se imprescindível uma aposta na investigação e prevenção da FA.

### III - Dados epidemiológicos em Portugal

A prevalência da FA em Portugal não se encontra claramente determinada. Um estudo realizado numa população de utentes de centros de saúde em 2003, concluiu por uma prevalência global de FA de 0,53% [19]. Esta prevalência, inferior à descrita na literatura, aumenta progressivamente com a idade, atingindo um valor de 2.87% acima dos 75 anos.

Mais recentemente, o estudo FAMA, numa amostra representativa da população portuguesa com 40 anos ou mais, encontrou uma prevalência consideravelmente superior, de 2.5%, num total de 10447 indivíduos em que foram identificados 261 casos com fibrilhação auricular. Não foram encontradas diferenças entre sexos, constatando-se um incremento da prevalência de FA com a idade, a qual é significativamente mais elevada nos grupos etários com 70 ou mais anos (70-79 anos: 6,6%; 80 ou mais anos: 10,4%). O doente-tipo com FA tem uma idade mediana de 77 anos, excesso de peso (em média um índice de massa corporal (IMC) de 27,7 Kg/m<sup>2</sup>), não pratica exercício físico, não é fumador, nem tem hábitos alcoólicos. Das patologias concomitantes estudadas as mais observadas foram a hipertensão arterial (43%) e a dislipidémia (37%). Apenas 1,6% dos casos tinha diagnóstico conhecido de FA [20].

O estudo dos dados epidemiológicos da FA em Portugal apresenta particular importância, dado que a incidência e mortalidade por AVC em Portugal apresentam valores superiores aos verificados na maioria dos países europeus. Com efeito, segundo dados da DGS, a taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares é superior à das doenças isquémicas do coração (incluindo o enfarte agudo do miocárdio). Esta proporção é inversa da verificada na maioria dos países europeus e mesmo mediterrânicos, carecendo de aprofundamento e esclarecimento epidemiológico [21].

A incidência de AVCs na população portuguesa foi objecto de um estudo denominado ACINrpc, abrangendo a região norte do país, quer em zonas rurais, quer urbanas, confirmando-se que a incidência de AVCs e AITs é superior à média europeia, especialmente em zonas rurais. Verificou-se ainda a presença da FA em 15,4% dos indivíduos com AVC [22][23].

Num estudo realizado na Cova da Beira, durante os anos de 2004 a 2006, os AVCs isquémicos foram os mais frequentes, representando aproximadamente 80% do total e constituindo a FA o factor de risco cardioembólico mais vezes identificado (23%) [24].

Num estudo recente, realizado no âmbito do Centro Hospitalar da Cova da Beira, foram diagnosticados, no ano de 2009, 297 episódios de AVC, dos quais 40 de natureza cardioembólica (13,5%), tendo sido a dilatação auricular a alteração ecocardiográfica mais prevalente e a hipertensão arterial a co-morbilidade mais frequentemente detectada. A FA foi diagnosticada em 36 pacientes com AVC cardioembólico [25].

Um estudo recente evidenciou a necessidade de ser dada maior prioridade à prevenção da FA , atenta a elevada incidência da mortalidade de causa cerebrovascular em Portugal [21] [26].

## IV - Definição

A fibrilhação auricular é uma arritmia supraventricular, caracterizada por uma activação auricular descoordenada, com consequente deterioração da função miocárdica mecânica [8].

Esta arritmia é caracterizada por se apresentar no electrocardiograma com complexos QRS irregulares, pela ausência de ondas P e presença de ondas F, típicas de fibrilhação (Fig 1). A frequência ventricular situa-se geralmente entre os 80 e os 180 batimentos por minuto, excepto quando o coração está sob estimulação simpática ou parassimpática excessiva [49].

A importância clínica da FA está relacionada com a perda da contractibilidade auricular, a resposta acelerada inapropriada e esvaziamento deficiente, que favorece a estase auricular, predispondo a um aumento do risco de formação de trombos e subsequentemente de episódios tromboembólicos. Clinicamente, os doentes com FA apresentam uma grande variabilidade de sintomas. Muitos doentes são assintomáticos ou queixam-se apenas de leves palpitações ou irregularidades no pulso, mas outros podem apresentar sinais e sintomas mais graves, como palpitações incapacitantes e comprometimento hemodinâmico grave com hipotensão, congestão pulmonar e angina de peito. Em algumas ocasiões as únicas manifestações da arritmia são as tonturas ou síncope [27].

As manifestações clínicas resultam dos efeitos hemodinâmicos adversos relacionados com a perda da função contráctil auricular e a resposta ventricular irregular, que podem causar taquicardiomiopatia com disfunção ventricular, insuficiência cardíaca congestiva e aumento significativo do risco de tromboembolismo [29].

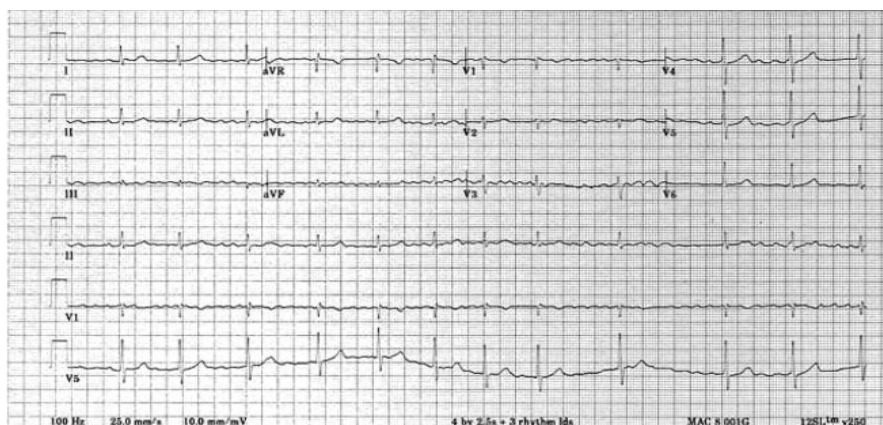


Figura 1. ECG de 12 derivações mostrando FA com frequência ventricular controlada. Retirado de [8].

## V - Classificação

A FA é uma arritmia complexa, com diversas apresentações clínicas, que acomete doentes com ou sem cardiopatia estrutural clinicamente detectável. A FA pode ser descrita em termos de duração dos seus episódios em 5 categorias conforme se encontra definido em “Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation 2014” [49]:

I) FA paroxística - que interrompe espontaneamente ou com intervenção num período de 7 dias, podendo recorrer com frequência variável.

II) FA persistente - contínua, mantendo-se por mais de 7 dias.

III) FA persistente de longa duração - contínua com mais de 12 meses de duração.

IV) FA permanente - representa uma atitude terapêutica do médico e do paciente, no sentido de não ser tentada feita nova tentativa de restauração ou manutenção do ritmo sinusal.

V) FA não valvular - que ocorre na ausência de estenose mitral reumática, válvula cardíaca mecânica ou bioprostética ou reparação da válvula mitral.

Estas categorias não são mutuamente exclusivas e o doente pode ter vários episódios de FA paroxística e ocasionalmente FA persistente ou o inverso. Na prática, deve-se classificar o doente com a forma de apresentação mais frequente [49].

Para além desta classificação tem igualmente interesse a classificação etiológica dividindo-se a FA em secundária ou primária conforme existam ou não patologias subjacentes, sendo as mais frequentes a cardiopatia hipertensiva, a doença das coronárias, a valvulopatia reumatismal ou a disfunção tiroideia [28].

A expressão “lone af”, ou em português “FA isolada”, tem sido aplicada de forma variável a indivíduos mais jovens, sem evidência clínica ou ecocardiográfica de doença cardiopulmonar, hipertensão ou diabetes. Dado que não existe uma definição precisa para esta designação, a expressão “FA isolada” pode causar confusão e não deve ser tida em conta na tomada de decisão terapêutica [49].

Outra classificação, adoptada pela European Heart Rythm Association classifica a FA em quatro classes, consoante a gravidade dos sintomas, incluindo na classe I os pacientes que não apresentam sintomas; na classe II os que apresentam sintomas leves, não afectando a vida diária; na classe III os que apresentam sintomas severos, com actividade diária já afectada e na classe IV os que apresentam sintomas incapacitantes, com actividade diária reduzida [102].

## VI - Fisiopatologia e Mecanismos da FA

A FA representa uma das situações mais heterogêneas em arritmologia, envolvendo múltiplas causas e factores de risco, “triggers” e mecanismos de manutenção da arritmia num substrato electrofisiológico e estrutural [29].

Os mecanismos fisiopatológicos que conduzem a FA resultam da interacção entre estímulos iniciadores (“triggers”) e um substrato anormal do tecido auricular capaz de manter a arritmia [30]. Outros autores referem que essa interacção representa um “triângulo” cujos vértices são constituídos pelos “triggers”, o substrato arritmogénico auricular e diversos factores moduladores, determinando em conjunto a manutenção e perpetuação da FA [31].

Os mecanismos através dos quais se processa a génese e manutenção de FA não são completamente conhecidos, muito embora se tenha investigado bastante nas ultimas décadas com o intuito de compreender a fisiopatologia de FA [49].

Anormalidades estruturais e/ou electrofisiológicas alteram o tecido auricular promovendo a deficiente formação/propagação de impulsos eléctricos. Estas anormalidades são causadas por mecanismos fisiopatológicos diversos, pelo que a FA representa um fenótipo final comum a múltiplos percursos de doenças e mecanismos parcialmente compreendidos como demonstra a Fig 2 [49].

As alterações do tecido auricular mais frequentes são a fibrose e a perda de massa muscular, sendo por vezes difícil avaliar quais as que resultam de doença cardíaca associada ou da própria FA [8]. Os estudos realizados demonstram que a perpetuação da FA é facilitada pela existência ou desenvolvimento de um tecido auricular anormal, que resulta, quer de doença cardíaca subjacente, quer das próprias alterações provocadas pela FA. Como já foi demonstrado por Wijffels e colaboradores a FA promove a sua própria continuação “AF begets AF” [32].

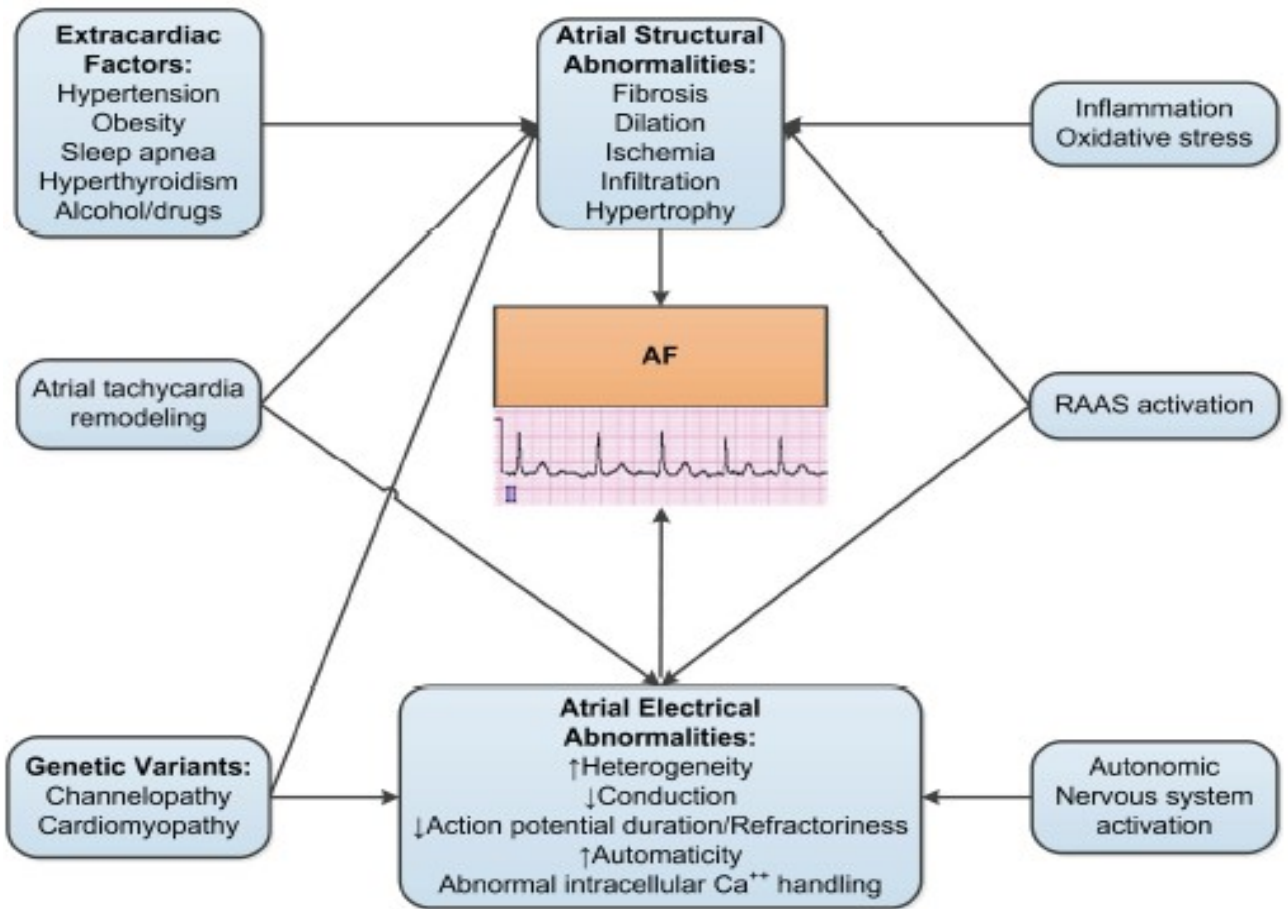


Figura 2. Mecanismos de FA. Retirado de [49].

## VI.1 - Anormalidades Estruturais da Aurícula

Qualquer alteração da arquitetura auricular pode levar a um aumento da susceptibilidade para FA. Alterações como inflamação, fibrose, hipertrofia, ocorrem mais comumente num cenário de doença cardíaca de base, associada a hipertensão, doença das coronárias, cardiomiopatias e insuficiência cardíaca, os quais tendem a aumentar a pressão da aurícula esquerda (AE), causando dilatação da mesma. Do mesmo modo, isquémia auricular devido a doença coronária e doenças infiltrativas, como a amiloidose, hemocromatose e sarcoidose podem também ser promotores de FA [49].

Mesmo em pacientes com FA paroxística, sem qualquer doença estrutural do coração conhecida, biópsias auriculares têm revelado infiltrados inflamatórios consistentes com

miocardite e fibrose. É também de realçar que a estimulação auricular rápida e prolongada aumenta a susceptibilidade para FA e forma a base para um modelo de estudo de FA. Na aurícula de pacientes com FA e de animais sujeitos a estimulação auricular rápida e prolongada, há indícios de perda de miócitos devido a depósitos de glicogénio, alterações mitocondriais e alterações das gap-junctions, que levam a necrose da célula e apoptose. Estas alterações estruturais (remodelagem estrutural) podem modificar heterogenicamente a condução de impulsos e/ou a refractoriedade, dando origem a um substrato arritmogénico [49].

O principal mecanismo que tem sido identificado para a persistência da FA é a remodelagem estrutural, tendo nesta papel preponderante a fibrose auricular [33]. A remodelagem estrutural é caracterizada por perda de células miocárdicas, bem como por fibrose intersticial.

Apesar de não estarem totalmente esclarecidos os mecanismos da fibrose auricular, os estudos realizados demonstram a existência de um aumento de fibrose nas aurículas de pacientes com FA, quando comparados com pacientes em ritmo sinusal [34].

Por outro lado, foi já demonstrado que quanto mais prolongada é a duração da FA mais pronunciada é a fibrose. Embora seja objecto de debate saber se a fibrose constitui a causa ou é meramente um resultado da FA, diversos dados sugerem que a fibrose constitui a causa da FA e que a fibrose induzida pela FA pode ser parte do ciclo vicioso [35].

Tal conclusão decorre de estudos realizados em animais, os quais demonstram que a reversão ou prevenção da fibrose promove também a prevenção da FA. Demonstrou-se ainda a existência de um substrato de FA num modelo de rato transgénico com fibrose auricular e sem qualquer anormalidade electrofisiológica. Também foi já provado que a estimulação (pacing) rápida auricular dos cardiomiócitos provoca igualmente a estimulação da função dos fibroblastos [35].

As aurículas são mais sensíveis aos sinais pro-fibróticos e possuem um maior número de fibroblastos do que os ventrículos. A distensão auricular provoca a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o que produz múltiplos factores pro-fibróticos, incluindo o transforming growth factor beta1 (TGF-B1) [49]. Assim, a fibrose auricular parece desenvolver-se por três vias inter-relacionadas - o SRAA, o TGF-B1 e a inflamação e stress oxidativo.

## VI.2 - Mecanismos Electrofisiológicos

Para a FA se perpetuar são necessários um “trigger” (estímulo iniciador) e um substrato apropriado, ambos possíveis alvos de acção terapêutica. Várias hipóteses têm sido propostas com o intuito de desvendar os mecanismos electrofisiológicos que iniciam e contribuem para a perpetuação da FA. Nos humanos a situação é complexa, e provavelmente coexistem variados mecanismos num único paciente [49].

As propriedades electrofisiológicas auriculares são um componente fundamental do substrato arritmico da FA, contribuindo para a ocorrência de circuitos de reentrada, com múltiplas ondas de propagação através de actividade ectópica, da redução heterogénea dos períodos refractários efectivos (PRE) e da velocidade de condução na superfície auricular. Diferentes estudos têm sugerido que o início, manutenção e interrupção da FA são dependentes de múltiplos factores que modificam as propriedades eléctricas das aurículas e veias pulmonares (VP), tornando complexa a definição do contributo dos diferentes mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta arritmia [29].

A demonstração em humanos e em modelos experimentais da importância de focos arritmogénicos localizados sobretudo nas VP, e da evidência de espirais (rotores) com condução fibrilhatória para o restante tecido auricular, permitiu reforçar o papel das características eléctricas das aurículas e VP na indução e manutenção de episódios de fibrilhação auricular paroxística (FAP). Além disso, a FA “per se” pode causar uma sequência de modificações, num processo complexo de adaptação fisiopatológica das aurículas à actividade fibrilhatória, envolvendo as correntes iónicas e as propriedades electrofisiológicas, designado por remodelagem auricular, que facilita não só a recorrência como a perpetuação da arritmia [29].

Os resultados de um estudo electrofisiológico realizado numa população de 50 doentes com FAP mostraram que, apesar de mais de um ano de episódios recorrentes de arritmia, em cerca de 30% não se induziu FA com o protocolo de estimulação auricular [29].

### VI.2.1 - Estímulos Iniciadores de FA

Descargas focais ectópicas, muitas vezes iniciam FA. Tais focos de descargas de alta frequência dão início a FA paroxística e advêm normalmente de mangas miocárdicas do apêndice auricular esquerdo que se estendem até às veias pulmonares. Estas observações levaram ao

desenvolvimento do isolamento das VP como pedra angular para estratégias ablativas por radiofrequência. Propriedades anatómicas e electrofisiológicas únicas das VP e suas junções com a aurícula podem ser responsáveis pela natureza arritmogénica das mesmas. As fibras miocárdicas auriculares estão orientadas de maneira discrepante em redor das veias pulmonares e do apêndice auricular esquerdo posterior, com considerável variabilidade entre indivíduos. Alterações da condução de impulsos que promovem reentrada são provavelmente causadas por potenciais de base relativamente despolarizados em miócitos das veias pulmonares, o que promove a inactivação dos canais de sódio, e por diferenças na orientação das fibras. O fenómeno de reentrada é adicionalmente favorecido por potenciais de acção abreviados e refractoriedade nos miócitos das veias pulmonares. Os miócitos das veias pulmonares isolados demonstram também alterações na automaticidade e actividade inicial/iniciante, que podem promover as descargas focais de alta frequência. As potenciais fontes adicionais da actividade anormal incluem células intersticiais (semelhantes às células pacemaker do trato gastrointestinal) e melanócitos, tendo sido ambos identificados nas veias pulmonares [49].

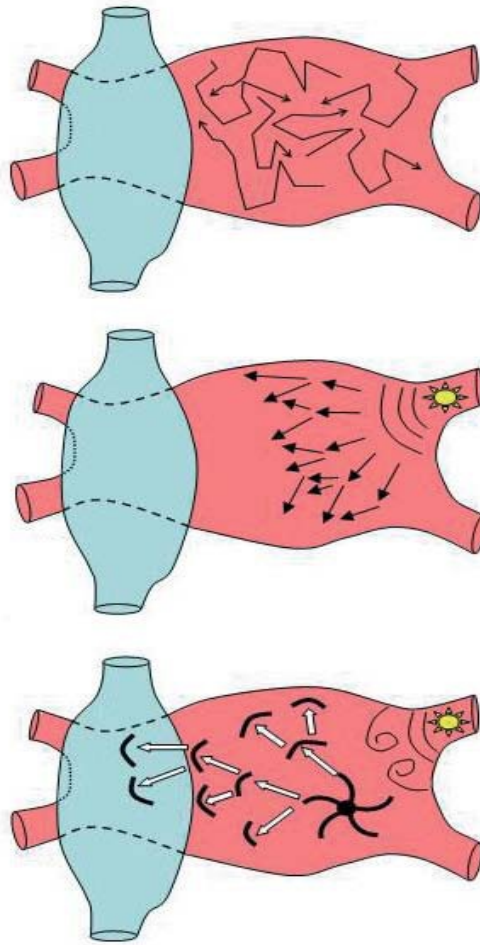
Embora as veias pulmonares sejam os locais mais comuns para o início da actividade ectópica focal, esse início pode ocorrer também noutros locais, incluindo a face posterior da AE, o ligamento de Marshal, o seio coronário, as veias cavas, o septo e os apêndices [49].

O metabolismo anormal do cálcio intracelular pode também ter um papel na ocorrência de FA devido à perda de cálcio do retículo endoplasmático durante a diástole, o que pode desencadear pós-despolarizações [49].

### **VI.2.2 - Manutenção da FA**

As teorias que se propõem explicar a perpetuação da FA incluem:

- 1)múltiplos circuitos de reentrada independentes associados a condução e refractoriedade heterogéneas;
- 2)um ou mais focos de descargas de alta frequência os quais podem ser uma resposta do plexo ganglionar cardíaco;
- 3)um ou mais rotores ou circuitos de reentrada em espiral.



**Figura 3.** Mecanismos de Manutenção de FA. Retirada de [36].

Do ponto de vista clínico, a importância relativa destes mecanismos está relacionada com o tipo de cardiopatia presente. Assim, em doentes sem cardiopatia orgânica e fibrilhação auricular paroxística o mecanismo focal é preponderante, enquanto em doentes com cardiopatia e dilatação auricular ou FA crónica os fenómenos de reentrada serão os responsáveis [37].

Com a estimulação de um único foco de alta frequência ou rotor, as ondas podem encontrar tecido refratário e dividir-se durante a sua propagação, resultando em condução irregular ou fibrilhação. Tanto as descargas focais de alta frequência como os fenómenos de reentrada podem estar activos durante FA [49].

Estes presumíveis mecanismos têm conduzido ao desenvolvimento de terapias adequadas ao tratamento de FA. O procedimento de Maze e as linhas de ablação podem interromper o desenvolvimento das ondas múltiplas e dos circuitos de reentrada em espiral [49].

Na maior parte dos casos estas fontes localizadas, identificadas num pequeno grupo de pacientes, com diferentes tipos de FA, parecem ser devidas a fenómenos de reentrada, enquanto que outros se mostram consistentes com a existência de descargas focais de alta frequência. Nestas situações a realização da ablação por catéter de radiofrequência permitiu extinguir a FA. Outros investigadores chegaram a resultados contrários, observando na maior parte dos casos prova da existência de múltiplas ondas de reentrada ao invés de circuitos rotor [49].

### **VI.2.3 - Papel do Sistema Nervoso Autónomo**

Apesar da evidência de que o Sistema Nervoso Autónomo (SNA) pode influenciar o substrato arritmogénico, criando condições facilitadoras para a ocorrência de FA, tem sido aceite que a proporção de doentes que se integra num grupo específico de FA de etiologia neurogénica é pequena, permanecendo controversa a importância da contribuição relativa dos sistemas simpático e parassimpático nas alterações electrofisiológicas e dos canais iónicos envolvidos na FA, e sua relação directa com o início, manutenção e interrupção da arritmia [29].

A estimulação do sistema autónomo pode provocar FA. A activação do ramo simpático e/ou parassimpático pode provocar arritmias auriculares. A acetilcolina activa uma corrente específica de potássio, a  $I_{KAc}$  (acetylcholine-activated inward-rectifying potassium current), que contrai heterogenicamente a duração e refractoriedade do potencial de acção auricular, aumentando a susceptibilidade a fenómenos de reentrada. A estimulação simpática aumenta o cálcio intracelular, o que promove a automaticidade e actividade iniciadora da FA. O aumento da actividade simpática e/ou parassimpática anterior à ocorrência de FA tem sido observado em alguns modelos animais e humanos [49].

Os plexos de gânglios autonómicos que constituem o sistema nervoso autónomo cardíaco estão localizados no tecido adiposo epicárdico perto da junção das VP com a AE e com o ligamento de Marshal. A estimulação de tais gânglios em animais conduz a rajadas repetitivas de actividade auricular rápida. A ablação efectuada nestas regiões teve melhores resultados do que o isolamento das VP em alguns mas não todos os estudos realizados [49].

Em alguns pacientes com corações estruturalmente normais a FA é desencadeada por condições de tónus parassimpático elevado, como por exemplo durante o sono ou após as refeições, o que é designado por FA vagalmente mediada. A ablação por catéter dos plexos

ganglionares envolvidos nas respostas vagais extinguem a FA somente em 2 de 7 pacientes no estudo de Scanavacca et al [38].

Os resultados de outro estudo não mostraram alterações dos tempos de condução auricular durante estimulação autonómica aguda, mas, no grupo com indução de FA mantida, houve um aumento significativo da condução interauricular e do tempo de activação auricular esquerdo induzido pela estimulação vagal. Além disso, ocorreu um aumento da heterogeneidade na duração dos electrogramas auriculares durante as manobras provocativas, abolido após bloqueio farmacológico do SNA. Mostraram também que, nestes doentes, os PRE respondem de forma heterogénea à modulação autonómica [29].

Estudou-se também um grupo de idosos com FAP sem antecedentes de síncope, com o objectivo de avaliar a susceptibilidade para desencadear mecanismos reflexos associados a síncope neurocardiogénica. Concluiu-se que além de contribuir para a ocorrência dum número significativo de reacções reflexas neurocardiogénicas, a modulação autonómica também pode influenciar o aparecimento de FAP [29].

Um trabalho que avaliou o impacto da estimulação autonómica aguda no substrato electrofisiológico e vulnerabilidade para FA, realizado em 50 coelhos com inervação cardíaca preservada, mostrou que a estimulação autonómica aguda modifica a refractoriedade da aurícula e das VP e a velocidade de condução no tecido auricular, potenciando a indução e a duração de FA [29].

Alterações na expressão de Conexinas (Cx) e canais iónicos têm sido associadas a fenómenos de remodelação auricular e propensão para a recorrência e perpetuação de FA . Num estudo realizado em 150 ratos Wistar por Mário Oliveira e colaboradores foram pesquisados os efeitos do pacing auricular de alta frequência e estimulação autonómica de curta duração na expressão genética de canais iónicos e conexinas auriculares [29].

Nos ratos submetidos a pacing auricular de alta frequência mostrou-se uma diminuição da expressão genética de Cx43 e Cx40 em ambas as aurículas aos 30 min de pacing. Aos 30min de pacing rápido ocorreu diminuição significativa da expressão de RNAm relacionado com SCN5A, KCND2 e CACNA1 em ambas as aurículas, do KCNJ3 na AE e do KCND3 na AD. Após duas horas de pacing os níveis de expressão de SCNA5 e CACNA1 diminuíram na AE, e os do KCND3 diminuíram na AD. Às 4 horas de pacing auricular rápido a redução da expressão genética foi significativa para o SCNA5 e CFTR em ambas as aurículas, para os genes KCNJ3, KCNJ6, KCND3 e KCNA5 na AD e para o CACN1 na AE, enquanto que na AE se obteve um aumento da expressão genética de

KCNJ6 e KCND3. Não houve alterações significativas dos níveis de RNAm que codificam o KCNJ6 e o KCND3 na AE [29].

Com estimulação autonómica contínua de curta duração induziram-se também alterações significativas na expressão proteica da conexina 43 e de canais iónicos do tecido auricular. A expressão da Cx43 aumentou na AE com estimulação simpática e diminuiu em ambas as aurículas com estimulação vagal ou simpático-vagal. Não se obteve variação significativa da expressão auricular da Cx40. A estimulação simpática aumentou os níveis de SCN5A na AE e os de KCND2 na AE e AD após 2 horas, e aumentou os de SCN5A, KCND2, KCND3, KCNA5, KCNJ3 e CACNA1 em ambas as aurículas após 4 horas. A estimulação vagal diminuiu a expressão de KCNA5 nas duas aurículas e de KCNJ3 na AD após duas horas, e induziu o aumento biauricular na expressão de KCNA5, com variações significativas heterogéneas do KCND2, KCND3, SCN5A e CACNA1 após 4 horas. Decorridas duas horas de estimulação simpático-vagal combinada, aumentou a expressão de CACNA1 e diminuiu a de KCND3 na AD e AE, enquanto diminuiu a de KCNA5 na AE e de KCNJ3 na AD. Às 4 horas de estimulação simpático-vagal, houve aumento da expressão de CACNA1 na AD e de SCN5A e KCNA5 nas duas aurículas, e diminuição de KCND3 na AE e do KCND2 na AD. Não se obtiveram alterações significativas dos níveis de expressão do gene CFTR [29].

Estes resultados mostram alterações significativas na transcrição de genes, obtidas através de estimulação simpática e vagal, enfatizando o importante papel modulador do SNA num potencial substrato auricular [29].

O pacing auricular de alta frequência e a estimulação autonómica de curta duração induzem alterações precoces, extensas e heterogéneas na expressão das conexinas e canais iónicos auriculares. As modificações obtidas com a estimulação vagal e simpático-vagal combinada apresentam um padrão sobreponível ao verificado no processo de remodelagem associado a estimulação auricular de alta frequência [29].

Alterações na distribuição de Cx40 e Cx43 na aurícula podem contribuir para uma condução auricular anormal e, conseqüentemente, para alterações no substrato requerido para a manutenção de FA [29].

O processo de remodelagem causado pela FA resulta em mudanças electrofisiológicas nas células e na comunicação das gap-junctions da aurícula. Estes fenómenos são acompanhados de alterações nos níveis de expressão Cx43 e Cx40, causando uma distribuição heterogénea das gap-junctions. Todavia, os múltiplos mecanismos envolvidos nos elementos complexos da

remodelação tornam difícil a compreensão do papel da expressão genética destas proteínas na FA [29].

A remodelagem eléctrica e molecular dos canais iónicos envolvidos na duração do potencial de acção tem sido proposta como mecanismo muito importante na FA. A nível funcional, alterações na distribuição e densidade destes canais influenciam o PRE auricular [29].

Os resultados mostram que os níveis de RNAm dos genes que codificam um número variado de canais iónicos tem um papel central na refractoriedade auricular. Alterações na distribuição e densidade dos canais iónicos dependem de uma expressão genética modificada e são determinantes para as alterações dos PRE, dispersão da refractoriedade auricular e velocidade de condução e portanto de desenvolvimento de substrato para a FA [29].

## **VI.3- Mecanismos Fisiopatológicos**

### **VI.3.1 - Remodelagem Auricular**

A FA muitas vezes progride de paroxística para persistente ao longo de um período variável. A cardioversão da FA e a subsequente manutenção do ritmo sinusal têm mais probabilidade de ser bem sucedidas quando a duração da FA é de menos de 6 meses. A natureza progressiva de FA é consistente com estudos que demonstram que a FA causa remodelagem eléctrica e estrutural, de modo que se pode dizer que FA contribui para a sua própria manutenção: “AF begets AF” [49].

### **VI.3.2 - Inflamação e Stress Oxidativo**

A significativa incidência de FA após a realização de cirurgias cardíacas - 25 a 40% dos casos - levou a considerar a inflamação como um factor de risco para a ocorrência de FA [12].

A inflamação (nomeadamente a associada a pericardite ou pós- cirurgia cardíaca) pode estar relacionada com FA e igualmente associada com um aumento da concentração de proteína C-reactiva (PCR) no plasma. Infiltrados inflamatórios consistentes com miocardite estão frequentemente presentes na aurícula de pacientes com FA e em animais com dilatação da

aurícula. As concentrações plasmáticas de PCR e interleucina-6 estão elevadas na FA. Níveis elevados de PCR são preditores do desenvolvimento de FA e da sua recidiva após cardioversão. Por outro lado, variações genéticas na região promotora de interleucina-6 podem influenciar o desenvolvimento de FA pós operatória [49].

No modelo de taquicardia auricular e pericardite canina, a prednisona suprime a susceptibilidade a FA e reduz a concentração plasmática de PCR [49].

A PCR, um marcador de inflamação, encontra-se independentemente associada com a presença de FA e constitui igualmente um indicador dos pacientes em risco de futuro desenvolvimento de FA [39]. Embora não tenha sido possível provar uma relação causal entre a PCR e FA. Um estudo realizado em 2001 demonstrou que doentes com FA têm níveis mais altos de PCR do que indivíduos em ritmo sinusal e tais níveis são igualmente mais altos nos doentes com FA persistente do que naqueles com FAP [40].

Por outro lado, foram encontrados níveis de PCR mais elevados em pacientes que apresentavam aumento de IMC, diabetes, HTA, doença cardíaca isquémica, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca recente [41].

Assim, não é ainda totalmente claro se os índices de inflamação devem ser olhados como factores de risco de FA, por causarem um estado inflamatório auricular ou se são apenas marcadores de pré-existente doença vascular aterosclerótica [42].

A hipótese de a PCR não ser uma consequência da FA, resultando antes de uma patologia cardíaca existente determinou a realização de um estudo no qual se concluiu que não ocorriam diferenças significativas nos níveis de PCR encontrados num grupo de doentes com FA sem doença cardíaca associada, quando comparados com outro grupo de pacientes saudáveis. Parece, pois, que a PCR pode ser encarada, não como um marcador da arritmia, mas como resultado de já existente patologia cardíaca [42].

O envelhecimento, o stress ambiental, a inflamação e a activação do sistema SRAA podem causar dano oxidativo na aurícula. As alterações oxidativas estão presentes no tecido auricular de pacientes com FA e mostram-se associadas a um aumento da actividade de genes envolvidos na produção de espécies reactivas de oxigénio [49].

Na FA humana e num modelo de taquicardia auricular porcino, aumentou a produção auricular de superóxido com uma aparente contribuição da nadph oxidase. O antioxidante ácido

ascórbico atenuou a remodelação eléctrica num modelo de taquicardia auricular canina e reduziu a ocorrência de FA pós-operatória num estudo realizado em humanos [49].

Constitui ainda matéria de debate saber se a FA é uma causa ou consequência da inflamação [43]. Contudo, os diversos estudos realizados permitem concluir que a relação entre a inflamação e o desenvolvimento de FA é complexa, envolvendo mecanismos relacionados com a degeneração celular e a subsequente fibrose auricular [44].

### **VI.3.3 - O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

A estimulação do SRAA promove certos efeitos estruturais e até electrofisiológicos na aurícula e ventrículo que aumentam a susceptibilidade para a FA. Para além dos efeitos hemodinâmicos adversos, a activação de múltiplos mecanismos celulares promove o aumento do cálcio intracelular, hipertrofia, apoptose, libertação de citocinas e inflamação, stress oxidativo e produção de factores de crescimento, que estimulam fibrose, bem como modulação de canais iónicos e dinâmicas das gap-junctions. Os componentes do SRAA (incluindo a angiotensina II, a enzima conversora da angiotensina (ECA) e aldosterona) são sintetizadas localmente no miocárdio auricular e a sua produção aumenta durante pacing auricular e FA. Variantes do gene da ECA, que aumentam as concentrações plasmáticas de angiotensina II, podem elevar o risco de FA, enquanto que o aumento da expressão selectiva cardíaca de ECAs causa dilatação auricular, fibrose e aumenta a susceptibilidade para FA [49].

O SRAA desempenha papel relevante no processo de remodelagem estrutural cardíaca e no desenvolvimento de fibrose miocárdica em vários processos patológicos, nomeadamente insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e cardiomiopatias. A angiotensina II aumenta em resposta à dilatação auricular e o tecido auricular de doentes com FA persistente revela maior expressão da ECA [8].

Um estudo em ratos transgénicos que apresentavam um aumento do nível da ECA mostrou que apresentavam igualmente fibrose auricular. Por outro lado, foi também demonstrado que o uso de fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) reduzia tanto a ocorrência como a vulnerabilidade para FA, conduzindo também a uma significativa atenuação da fibrose auricular e diminuição da duração da FA. Em estudos com ratos, tais fármacos foram eficazes também na prevenção da remodelagem estrutural auricular e da fibrose [45].

Em pacientes com fibrose auricular e FA tem sido evidenciada a presença de elevada concentração de angiotensina II com aumento da activação das ERK (extracellular signal-regulated kinase) e um estudo realizado com administração de IECAs mostrou a redução da fibrose em pacientes com FA isolada. Diversos estudos clínicos confirmam o papel do SRAA na diminuição da incidência de FA em pacientes tratados com IECAs ou com bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs), verificando-se igualmente que o uso de IECAs tem um efeito preventivo da progressão da FA paroxística para FA crónica [45].

Por outro lado, a aldosterona desempenha um papel importante na mediação entre a angiotensina II, a inflamação e a fibrose, verificando-se que os pacientes com hiperexpressão de aldosterona apresentam um aumento da incidência de FA [49].

O transforming growth factor - beta 1 (TGF-B1) é uma citocina profibrótica que controla a produção e composição da matriz extracelular em diversos tecidos, incluindo o coração, paredes dos vasos sanguíneos, pulmões e fígado. A expressão aumentada de TGF-B1, causada por valores elevados de angiotensina II promove o desenvolvimento de fibrose. No sistema cardiovascular a TGF-B1 tem papel preponderante na formação de tecido fibrótico após enfarte do miocárdio, hipertrofia cardíaca, estabilização da placa aterosclerótica e cicatrização auricular devida a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) [33].

Num estudo com ratos transgénicos verificou-se que os níveis elevados de TGF-B1 eram acompanhados por fibrose intersticial auricular, enquanto a histologia ventricular se apresentava normal, apesar de iguais níveis de expressão de TGF-B1, tanto nas aurículas como nos ventrículos. Este aumento da fibrose auricular mostrou-se relacionado com um aumento de condução heterogénea e vulnerabilidade para FA, embora os processos electrofisiológicos não tenham sido afectados pela TGF-B1. Do mesmo modo, o uso de fármacos para redução dos níveis de TGF-B1 reduziu também os níveis de fibrose em diversos órgãos, com redução significativa na fibrose auricular e com um correspondente decréscimo da vulnerabilidade para FA [45].

## VII - Factores de risco e condições cardiovasculares associadas

No mundo ocidental cerca de 5% da população com mais de 65 anos sofre de fibrilhação auricular [46]. Por outro lado, cerca de 30% a 45% dos pacientes com FA paroxística não apresentam qualquer causa clínica definida. Esta proporção é de 20% a 25% nos pacientes com FA persistente [8].

Estima-se que cerca de 14 a 24% dos pacientes com FA paroxística evoluem para FA persistente, tendo-se concluído no estudo CARAF (Canadian Registry of Atrial Fibrillation) que 25% dos que apresentaram um primeiro episódio de FA evoluíram, em 5 anos, para FA permanente [47].

A doença cardíaca valvular (doença da válvula mitral), a insuficiência cardíaca, e a doença das artérias coronárias, bem como cardiomiopatia dilatada ou doença cardíaca congénita, são algumas das condições cardiovasculares específicas associadas a FA [8].

Dados actuais mostram que a hipertensão arterial e a obesidade parecem ter um papel chave na patogénese da FA. Dados de investigações recentes também parecem sugerir que a inflamação é um importante mediador destas associações [48].

A FA compromete significativamente a qualidade de vida, a morbilidade e a mortalidade, reduzindo o desempenho cardíaco e a capacidade funcional, o que, aliado aos seus efeitos potenciadores de acidente vascular cerebral, determina a sua consideração como importante problema de saúde pública.

São múltiplos os factores de risco que se encontram associados ao desenvolvimento de FA. Cerca de 56% dos pacientes com FA têm pelo menos um factor de risco associado. Assim, a prevenção da FA pode ser em parte conseguida pela prevenção dos factores de risco “reversíveis”, nomeadamente a pressão arterial e a obesidade [49].

Tem vindo a ser desenvolvida intensa investigação quanto aos factores de risco e condições cardiovasculares associadas à FA de modo a poderem ser definidas estratégias de prevenção que possam contrariar o aumento da incidência e prevalência de FA.

## VII.1 - Idade e Sexo

A idade tem sido considerada como o factor de risco de maior relevância para ocorrência de FA, a qual duplica, em termos de incidência e de prevalência, por cada década de vida [8] [12]. Os doentes com FA têm uma mediana de idade de 75 anos e cerca de 75% têm mais de 65 anos [13].

O envelhecimento conduz a alterações cardíacas que predispõem ao desenvolvimento de FA, nomeadamente o aumento de zonas de fibrose e de tecido adiposo, maior rigidez miocárdica, bem como alterações do relaxamento ventricular e dilatação auricular [45].

No Framingham Heart Study, envolvendo pacientes seguidos durante 38 anos concluiu-se que o sexo masculino tem 1,5 vezes mais risco de desenvolver FA que o sexo feminino [50]. Porém, um outro estudo veio a concluir pela existência de igualdade entre os sexos no que toca à probabilidade de vir a desenvolver FA durante a vida. Um em cada quatro adultos com mais de 40 anos encontra-se em risco de desenvolver fibrilhação auricular, sendo o risco semelhante quer em homens quer em mulheres [51].

Também o estudo de Rotterdam concluiu pela existência de risco idêntico [15]. Dado o envelhecimento da população diversos estudos estimam que o número de adultos com FA virá a duplicar até 2050 nos Estados Unidos da América [13].

Em estudo recente, realizado na Universidade Erasmus de Rotterdam, Medical Center de Rotterdam, estimou-se que, de 2010 a 2060, o número de adultos de 55 anos ou mais com FA, tanto na Holanda como na União Europeia, mais do que duplicará [5]. Este mesmo estudo concluiu que a prevalência de FA é, em média, de 8,6% para os homens e de 7,1% para as mulheres. A prevalência é mais baixa na faixa dos 55-49 anos, sendo porém nesta faixa, superior para as mulheres (1,3% - 1,7%). Contudo, na faixa superior aos 84 anos de idade a prevalência sobe para os 24,2% nos homens e 16,1% nas mulheres. Em consequência, na União Europeia, estima-se que o número de adultos de mais de 55 anos com FA passará de cerca de 8,8 milhões actualmente para um total de 17,9 milhões em 2060, confirmando assim a natureza epidémica da FA. [5]

## VII.2 - Hipertensão e Aumento da Pressão de Pulso

A hipertensão é um importante factor de risco independente para FA, afectando cerca de um em cada três adultos na população global [18].

Nos Estados Unidos, o Manitoba Follow-Up Study concluiu que a prevalência da hipertensão era de 53% e o risco de FA era 1,42 vezes superior nos indivíduos hipertensos comparados com indivíduos normotensos [52][53].

Um outro estudo concluiu que, ajustada à idade e ao sexo, a prevalência da hipertensão era de 28% nos países da América do Norte e de 44% na Europa, para os níveis de tensão de 140/90 mm/Hg [54].

Tem sido evidenciado que indivíduos com hipertensão arterial apresentam um risco mais elevado de desenvolver FA quando comparados com normotensos. Dada a elevada prevalência de hipertensão arterial na população global, a pressão sanguínea alta tornou-se no factor de risco mais comum (14%) para a FA, conferindo um factor de risco independente de 1,5 no sexo masculino e 1,4 no feminino [12].

Recentemente, um estudo abrangendo várias regiões do mundo - RE-LY AF Registry Investigation - concluiu que a hipertensão era o factor de risco mais comum para FA, atingindo uma prevalência de 41,6% na Índia e de 80,7% na Europa Ocidental [3].

Por outro lado, verifica-se que a incidência de FA entre doentes hipertensivos é de aproximadamente 94 por 1000 doentes/ano, tendo os que desenvolveram FA apresentado em média uma mais alta pressão sistólica [55].

Diversos estudos apontam no sentido de considerar que a hipertensão está associada com mudanças estruturais na AE, nomeadamente a dilatação da mesma e alterações na sua função mecânica e electrofisiológica, que levam a um aumento da actividade ectópica auricular e subsequente FA.

Vários estudos estabeleceram potenciais mecanismos para explicar a relação entre pressão arterial e FA. A hipertensão arterial está associada a um aumento de fibrose auricular, que por sua vez, está relacionada com FA. Outros estudos sugerem que a hipertrofia ventricular e o aumento do tamanho da AE podem também mediar a relação entre hipertensão arterial e FA [48].

Também o aumento da “pressão de pulso” - diferença entre a pressão sistólica e a diastólica tem sido relacionado com o desenvolvimento de FA. Foi verificado, no âmbito do Framingham Heart Study, que, entre indivíduos com 40 mm/Hg ou menos de pressão de pulso, a incidência de FA era de apenas 5,6%, enquanto que, para uma pressão de pulso superior 61 mm/Hg, a percentagem de incidência subiu para 23,3%, sendo, após ajustamento com outros factores de risco, verificado que a pressão de pulso se encontra associada a um aumento de risco de FA de 1,26 por cada 20 mm/Hg de aumento [12][56].

Por outro lado, foi já sugerida a existência de uma relação entre a pressão arterial sistólica e o aumento da fibrose na AE [57], havendo, pois, um vasto campo de investigação futura para aprofundar a influência da pressão arterial na FA. Do mesmo modo se mostra relevante a posterior investigação no domínio da relação entre a hipertensão e a dilatação da AE, que parece ser determinante para a ocorrência de FA.

Num estudo de Verdecchia et al [53] considera-se que a dilatação da AE em doentes hipertensos com ritmo sinusal é factor preponderante para identificar os que são mais propensos a desenvolver FA crónica, tendo-se concluído que, em indivíduos com hipertensão não tratada, com ritmo sinusal e sem doenças cardiovasculares ou hipertireoidismo, a idade e a massa do ventrículo esquerdo eram os únicos preditores independentes de FA, sendo o tamanho da aurícula esquerda um preditor independente para o desenvolvimento de FA crónica.

### VII.3 - Diabetes

A diabetes mellitus é uma das doenças concomitantes mais comuns em pacientes com FA. Num estudo realizado na Escócia com doentes hospitalizados verificou-se uma prevalência de 14,9% de FA em doentes com diabetes mellitus comparada com uma prevalência de 10,3% de FA no grupo de controlo de doentes com hipertensão mas sem diabetes [58].

Contudo, a relação entre a diabetes e a FA não está completamente esclarecida, não tendo alguns estudos encontrado qualquer relação entre ambas.

O Framingham Heart Study considerou que a diabetes mellitus constituía factor de risco independente para FA de 1,4 para os homens e de 1,6 para as mulheres [46].

Por sua vez, um estudo realizado no Japão concluiu que a prevalência de diabetes em pacientes com FA era de 20% comparada com 12% no grupo de controlo, constituindo um factor de risco independente para FA de 1,46 [49].

No estudo VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Evaluation) concluiu-se que os doentes hipertensos em que veio a ser diagnosticada diabetes tinham uma taxa mais alta de incidência de FA comparada com aqueles que não desenvolveram diabetes - 5,4% contra 3,8% [60].

Num estudo recente abrangendo 34720 mulheres profissionais de saúde (Women`Health Study), verificou-se uma prevalência de 2,7% de casos de diabetes mellitus tipo 2. Este grupo, comparado com aquele que não estava afectado por diabetes, apresentou um risco de desenvolvimento de FA, ajustado à idade, de 1,95, o qual diminuiu após ajustamento com outros factores de risco [61].

A relação entre diabetes mellitus e FA mostrou-se igualmente relevante quanto à incidência de AVCs e enfartes cerebrais silenciosos (silent cerebral infarcts). Em pacientes com menos de 60 anos a monitorização electrocardiográfica periódica com Holter durante 48 horas, com um seguimento de 37 meses, detectou uma prevalência de episódios subclínicos de FA de 11% entre doentes com diabetes e de apenas 1,6% entre indivíduos saudáveis, tendo ocorrido no mesmo período 43 AVCs nos pacientes diabéticos e nenhum nos indivíduos saudáveis [62].

Contudo, outro estudo recente concluiu que o risco de desenvolver FA permanente era idêntico tanto para os pacientes afectados com diabetes como para os não diabéticos [63].

Pelo contrário, um estudo anterior, com base no mesmo grupo populacional, havia concluído que, entre pacientes com FA, 17,9% dos mesmos apresentava diabetes farmacologicamente tratada, contra 14,1% no grupo de controlo, tendo sido encontrado um risco de desenvolvimento de FA de 1,40 para os pacientes diabéticos em comparação com os não diabéticos [64].

Por sua vez o estudo ARIC concluiu que a diabetes tipo 2 estava independentemente associada com um significativo aumento de risco de FA de 1,35 após ajustamento com outros factores de risco, sendo certo, porém, que os mecanismos subjacentes a tal associação permanecem desconhecidos e a necessitar de posterior investigação [65].

## VII.4 - Obesidade

A obesidade constitui um crescente problema de saúde pública no mundo ocidental, encontrando-se associada a um aumento da incidência de FA [43]. Os estudos já realizados demonstram que o risco de FA aumenta progressivamente com o aumento do índice de massa corporal - IMC.

Num estudo publicado em 2004, Wang e colaboradores concluíram pela existência de um risco de FA de 4% por cada aumento de uma unidade do índice de massa corporal, verificando-se ainda que os obesos (IMC superior a 30/Kg por m<sup>2</sup>) quando comparados com indivíduos de peso normal (18,5 - 25 Kg/m<sup>2</sup>) têm um risco de incidência de FA de 2,35 para os homens e de 1,99 para as mulheres. Porém, o mesmo estudo, após ajustamento com os dados do diâmetro da aurícula esquerda não encontrou associação significativa entre obesidade e FA [66].

Pelo contrário, num outro estudo publicado em 2008, Wanahita e colaboradores concluíram que a obesidade aumenta em 49% o risco de desenvolver FA na população em geral, sendo tal risco de 87% na comparação entre obesos e indivíduos com peso normal [67].

Dada a crescente incidência, quer da obesidade quer da FA, o estudo das formas de interacção entre ambas mostra-se indispensável para a prevenção da FA. Os estudos já realizados parecem indicar que um dos mecanismos de interacção é a dilatação da AE, que está estreitamente relacionada com o IMC, possivelmente devido a disfunção diastólica decorrente de um aumento da activação neuro-hormonal e aumento do volume de plasma [43].

Num estudo de 2009 concluiu-se que a obesidade se encontra associada, no decurso de 10 anos, a um risco 2,4 vezes superior de dilatação do volume da AE [68].

Por outro lado, verificou-se também que o volume de tecido adiposo no epicárdio, medido por meio de tomografia computadorizada, constitui igualmente um potente factor de risco para FA, independente do IMC e de outros factores de risco [69][70].

Um estudo recente concluiu ainda que a idade e um elevado IMC estavam associados com um risco mais elevado de desenvolver FA crónica - risco de 1,26 no nível de peso excessivo (25 -30 Kg/m<sup>2</sup>) e de 1,79 ao nível dos muito obesos (peso igual ou superior a 40Kg/m<sup>2</sup>) - enquanto que outros factores de risco cardiovasculares como hipertensão, diabetes e níveis de pressão arterial não mostraram ter relação com FA permanente [63].

## VII.5 - Apneia do Sono

A prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS) atinge cerca de 16% nos homens e 5% nas mulheres na faixa etária entre os 30 e os 65 anos, admitindo-se ainda a existência de cerca de 5% de adultos com AOS não diagnosticada [71].

A obesidade é o mais importante factor de risco para AOS, sendo que mais de 70% dos pacientes com AOS são obesos. Embora pareça existir estreita relação entre a AOS e a FA, não está totalmente esclarecido se tal relação se baseia na ligação com outros factores que também contribuem para FA, como a obesidade e a hipertensão ou se constitui um factor de risco independente.

A apneia do sono é caracterizada por episódios de hipoxémia nocturna na sequência da interrupção ou diminuição do fluxo respiratório durante o sono. Provoca oscilações exageradas da pressão intratorácica, aumento do stress da parede ventricular, desequilíbrio simpático e parassimpático, inflamação sistémica e disfunção diastólica [72].

Aproximadamente 3 a 7% da população adulta nos EUA está afectada por AOS. No estudo denominado Sleep Heart Health Study foi demonstrado que o risco de FA entre pacientes com AOS é cerca de 4 vezes maior comparado com os que não apresentam AOS [73].

Por sua vez, Gami e colaboradores concluíram que, nos pacientes com AOS e idade inferior a 65 anos, o risco de desenvolver FA no decurso de um seguimento de 5 anos, foi de 3,29, sendo a obesidade e a AOS factores de risco independentes para FA [72].

De modo semelhante, foi igualmente demonstrado que, após ajustamento com outros factores de risco, a proporção de pacientes com AOS era cerca de 49% superior entre os afectados com FA do que entre a população em geral [74].

Contudo, não há ainda suficientes estudos que permitam determinar em que medida o tratamento da AOS pode determinar menor incidência de FA.

## VII.6 - Exercício Físico

Embora o exercício físico regular seja benéfico para a redução da morbidade cardiovascular, a prática excessiva de desporto está associada a uma maior prevalência de FA [43].

Estudos levados a cabo por Mont e colaboradores concluíram que a proporção de praticantes desportivos de longa duração (pelo menos 3 horas por semana durante 2 anos) entre os pacientes com FA era muito mais alta do que a encontrada na população em geral na Catalunha - 63% contra 15%. E em cerca de 57% dos desportistas com FA a arritmia manifestou-se em situações de descanso, durante o sono ou após as refeições [75].

Num estudo posterior concluiu-se que, entre indivíduos com menos de 65 anos, a actividade física regular está associada com uma prevalência 3 vezes superior de FA, quando o tempo total de prática desportiva excede as 1500 horas [76].

Um outro estudo realizado num grupo de corredores de cross encontrou entre eles uma prevalência de 5,3% de FA, comparada com uma prevalência de apenas 0,9% no grupo de controlo, não se verificando qualquer diferença na prevalência de FA pela presença de factores de risco [77]. Por outro lado, Mont e colaboradores, em estudo de 2008, concluíram igualmente que a actividade física, a altura e o tamanho da aurícula esquerda são factores de risco independentes para FA em indivíduos saudáveis de meia idade [78].

Contudo, uma análise recente concluiu não se demonstrar uma relação estatisticamente significativa entre o exercício físico regular e um aumento de incidência de FA [79] .

Embora da actividade desportiva possa resultar uma dilatação das câmaras cardíacas e um aumento da massa do ventrículo esquerdo e do diâmetro da AE, não é seguro que tais adaptações, decorrentes dessa actividade, conduzam ao desenvolvimento de FA, mostrando-se necessária posterior investigação.

## VII.7 - Tabagismo

A relação entre o tabagismo e o risco de FA tem vindo a ser objecto de diversos estudos com resultados não coincidentes. No Framingham Heart Study foi considerado factor de risco apenas entre as mulheres, quando ajustado à idade (1,4 vezes), mas com pouco significado após ajustamento para outros factores de risco [9].

Outros estudos, porém, concluíram pela inexistência de qualquer relação entre o tabagismo e FA.

No Rotterdam Study foi apurado um aumento de risco de 51% e de 49% de incidência de FA, respectivamente entre actuais e antigos fumadores, quando comparados com nunca fumadores, sem qualquer diferença entre homens e mulheres [80].

No estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) concluiu-se que os fumadores têm um risco duas vezes superior de desenvolver FA quando comparados com não fumadores. Acresce que o risco de desenvolver FA aumenta à medida que aumenta o número de anos em que se é fumador, sendo que os actuais fumadores têm um maior risco de FA quando comparados com antigos fumadores, ainda que tenham ambos o mesmo número de anos de tabagismo [81].

O tabagismo pode estar envolvido na iniciação da FA, dado que a nicotina aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial, podendo contribuir igualmente para o desenvolvimento da fibrose auricular, elementos que se apresentam como favorecendo a ocorrência de FA.

Mostram-se, porém, necessárias futuras investigações para identificar os mecanismos biológicos subjacentes à associação entre o tabagismo e a FA, bem como quanto ao papel da cessação do tabagismo na prevenção da FA.

## VII.8 - Consumo de Álcool

O excessivo consumo de álcool parece estar relacionado com a incidência de FA.

Tem sido observado que ocorrem episódios de FA após consumo excessivo de álcool, nomeadamente em feriados e fins de semana, embora tais episódios terminem habitualmente em 24 horas.

Contudo, estudos recentes têm concluído que o abuso crónico de consumo de álcool contribui para um maior risco de FA em indivíduos aparentemente saudáveis.

Nos homens, o consumo habitual de pelo menos 35 bebidas alcoólicas por semana conduz a um risco mais elevado de desenvolvimento de FA em comparação com a total ausência de consumo, independentemente da existência de outros factores de risco [48].

Porém, um consumo moderado de álcool não parece apresentar riscos, verificando-se que tal moderação poderá situar-se a um nível de 3 bebidas diárias, para os homens, (36 g/dia) e de 2 bebidas diárias para as mulheres (24 g/dia), nível acima do qual se verifica um risco acrescido de FA [82].

Uma meta análise de diversos estudos existentes concluiu que o risco de FA aumenta à medida que aumentam os níveis de consumo de álcool [83].

Esta conclusão foi confirmada em estudo recente, onde se demonstrou que um elevado consumo de álcool é preditor de tromboembolismo ou de morte, mesmo após ajustamento com outros factores clínicos de risco - nos homens, o consumo de 27 bebidas por semana conduz a 1,33 maior risco de tromboembolismo e morte do que o consumo de 14 bebidas por semana [84].

Diversos mecanismos têm sido sugeridos para explicar o papel da ingestão de álcool como factor iniciador da FA, nomeadamente a indução de um estado hiperadrenérgico (níveis elevados de catecolaminas), o comprometimento do SNA e a interferência na condução cardíaca resultante do efeito inibitório exercido sobre os canais de sódio. [103].

## VII.9 - Hipertiroidismo

O hipertiroidismo tem vindo a ser considerado como factor de risco independente para FA, a qual ocorre em cerca de 15% dos pacientes com hipertiroidismo e em apenas 4% da população em geral. Por outro lado, entre pessoas com 60 anos ou mais uma baixa concentração plasmática de tirotropina está associada com um risco 3 vezes superior de desenvolver FA na década seguinte [85].

Por contraste, num estudo recente, não foi identificada uma relação significativa entre hipotiroidismo e a incidência de FA num período de seguimento de 10 anos [86].

Estas conclusões foram igualmente confirmadas num largo estudo realizado na população dinamarquesa, no qual se concluiu que o risco de FA estava estreitamente associado com a actividade da tiróide, com baixo risco no hipotiroidismo e alto risco no hipertiroidismo, estando essa relação com FA dependente dos níveis de Hormona Estimuladora da Tiróide (HET) verificados no espectro da doença tiroideia subclínica [87].

Por outro lado, um estudo publicado em 2004, concluiu igualmente que, entre doentes afectados com hipertiroidismo, cerca de 8,3% apresentavam um episódio de FA ou Flutter no período de 30 dias posteriores ao diagnóstico de hipertiroidismo [88].

Contudo, um estudo recente concluiu que a disfunção da tiróide, e especialmente o hipertiroidismo, não constituía factor de risco para AVC ou tromboembolismo entre pacientes afectados com FA [89].

O mecanismo subjacente à relação entre o hipertiroidismo e a FA parece resultar do facto de o hipertiroidismo estar associado a um aumento da actividade ectópica supraventricular verificada nos pacientes com corações normais.

As hormonas da tiróide induzem a ocorrência de pós-despolarizações tardias nos cardiomiócitos das VP, o que sugere que daí pode decorrer a ocorrência de FA paroxística através do aumento da actividade deflagradora nas VP [90].

## VII.10 - Estatura

Diversos estudos têm estabelecido estreita relação entre a incidência de FA e a estatura dos pacientes afectados.

Num estudo publicado em 1997 a altura tinha um risco relativo de 1,03 para o desenvolvimento de FA, sendo de 1,05 o risco para a idade e de 1,74 o risco para o tamanho da aurícula esquerda [91].

Nos pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo a estatura elevada conduz a um maior risco de FA, independentemente de outros factores de risco, pelo que a diferença de alturas poderá ser parte da explicação para a maior prevalência de FA nos homens do que nas mulheres [92].

Um estudo realizado na Catalunha confirma esta relação entre FA e estatura, associada também a uma maior dimensão da AE [78].

Por outro lado, no âmbito do Cardiovascular Health Study, foram estudados os efeitos da altura na incidência de FA, tendo-se concluído que, por cada 10 cm de altura a mais, se verifica um risco na incidência de FA de 1,32 para as mulheres e de 1,26 para os homens [93].

Em estudo muito recente concluiu-se que os homens mais altos têm um risco 1,60 vezes superior de incidência de FA quando comparados com os de baixa estatura, tendo estes, em contrapartida, menor risco de sofrer de doença cardíaca isquémica [94].

Tem sido sugerido que o mecanismo que poderá mediar entre a estatura e a FA poderá ser eventualmente o tamanho da aurícula esquerda, que apresenta maiores dimensões quer nos indivíduos mais altos, quer nos mais obesos e também nos que realizam mais intensa actividade física.

Assim, o facto de a FA apresentar taxas mais baixas nalgumas regiões e países em desenvolvimento poderá em parte ser explicado pelas conhecidas diferenças na estatura dos indivíduos de ascendência europeia no mundo desenvolvido.

Acresce que, tanto a estatura como o tamanho da AE são menores nas mulheres, quando comparadas com os homens, o que poderia explicar em parte a mais alta prevalência de FA entre os homens [18].

## VII.11 - Factor Étnico

Diversos estudos têm identificado diferentes taxas de prevalência e incidência de FA entre populações brancas e negras.

Num estudo realizado nos Estados Unidos da América em 2002 verificou-se que a prevalência de FA na população negra era de 2,5% enquanto que para a população branca era de 7.8% [95]. Num outro estudo realizado em 2007, com cerca de 200000 pacientes, concluiu-se que os brancos tinham o dobro da prevalência de FA comparativamente com os negros (2,5% para 1,2%) [96].

Esta disparidade de prevalência de FA não se reflecte, porém, da mesma maneira ao nível da HTA e da incidência de AVCs, que se mostra superior na população negra em comparação com a branca, constituindo um paradoxo ainda sem explicação plausível (embora já tenha sido invocado como hipótese de explicação o facto de o diâmetro da AE ser, em média, 2mm maior entre os brancos do que entre os afro-americanos).

Encontra-se actualmente em desenvolvimento, desde 2000, o Jackson Heart Study, com uma base populacional de 6500 afro-americanos, que se espera poder vir a proporcionar respostas para a disparidade racial nas doenças cardiovasculares, nomeadamente sobre a eventual existência de factores genéticos que estejam na base dessa disparidade [97].

## VII.12 - Hereditariedade e Factor Genético

Segundo o Framingham Heart Study os pacientes com história familiar de FA (em pelo menos um dos pais) têm um risco 1,85 vezes superior de desenvolver esta arritmia, quando comparados com indivíduos sem história familiar de FA [98].

Em 1997 Brugada e colaboradores descreveram uma família com um padrão dominante para transmissão de FA associada a um gene no cromossoma 10q (região 10q22-q24) com função ainda não identificada [29].

Actualmente diversos estudos já realizados, mesmo em indivíduos sem história familiar de FA, apontam no sentido da existência de diferentes polimorfismos genéticos associados a FA, os quais podem desempenhar papel relevante na respectiva fisiopatologia, apesar de não estar ainda totalmente esclarecido o impacto genético na ocorrência de FA [99].

Têm sido identificados outros genes que poderão estar relacionados com FA, nomeadamente no cromossoma 4q25, em variantes adjacentes ao gene PITX2, que intervêm na diferenciação das fibras musculares nas VP [100]. Tem sido também evidenciada uma predisposição genética para FA associada a alterações nos genes SCN5A (que codifica um canal de sódio), KCNE, KCNE2, KCNE3, KCNJ2, KCNQ1, KCNH2, que codificam canais de potássio [101], bem como no gene do angiotensinogénio, associado a cardiopatia estrutural. Foram igualmente descritas mutações nos genes das Cx em situações de FA idiopática, com perturbação da condução eléctrica auricular.

Um estudo recente identificou a existência de susceptibilidade de os cromossomas 1q24, 7q31, 14q23, 9q22, 15q24 e 10q22 se encontrarem relacionados com o desenvolvimento cardiopulmonar, demonstrando que a FA tem associações genéticas que necessitam de posterior investigação [5].

## VIII - Conclusão

A mortalidade associada a FA aumentou cerca de duas vezes nos últimos 20 anos e o número de indivíduos afectados mais do que duplicará nos próximos 50 anos, assumindo assim proporções de epidemia, ligada ao envelhecimento da população.

Dado que se trata de uma doença de etiologia complexa e multifactorial, envolvendo a interacção de mecanismos iniciadores, alterações fisiopatológicas e factores de risco concomitantes, não se mostram ainda completamente esclarecidos os percursos que conduzem à perpetuação da arritmia.

A investigação desenvolvida tem permitido identificar alvos terapêuticos com incidências três vértices, quer através de técnicas de ablação dos focos iniciadores, quer de fármacos inibidores da remodelagem auricular, quer ainda mediante uma aposta na prevenção dos factores de risco associados a FA.

Mostra-se determinante para a caracterização dos mecanismos fisiopatológicos da FA a investigação do papel desempenhado pela inflamação e stress oxidativo, pelo SNA e pelo SRAA, áreas cujo desenvolvimento poderá permitir avanços no efectivo conhecimento da etiologia da FA e na descoberta de novos alvos terapêuticos.

Importará igualmente investir na prevenção de factores de risco que se mostram mais prevalentes na sociedade actual, nomeadamente a hipertensão, a obesidade e a diabetes, os quais também constituem “per se” verdadeiras epidemias, com grave repercussão na saúde pública.

## IX - Referências bibliográficas

1 - Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-125

2 - Lip G, Kakar P, Watson T. Atrial Fibrillation - The growing epidemic. *Heart* 2007;93(5):542-543.

3 - Oldgren J, Healey J, Ezekowitz M, et al. Variations in Etiology and Management of Atrial Fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: The RE-LY AF Registry. *Circulation* 2014;129:1568-1576.

4 - Shukla A, Curtis A. Avoiding permanent atrial fibrillation: treatment approaches to prevent disease progression. *Vascular Health and Risk Management* 2014;10:1-12.

5 - Krijthe BP. Risk Factors for atrial fibrillation. Erasmus University Rotterdam 2013. <http://repub.eur.nl/pub/41228/>.

6 - Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:837-847.

7 - Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.

8 - Fuster V, Rydén LE, et al. Orientações de 2006 da ACC/AHA/ESC para o tratamento de doentes com fibrilação auricular - Sumário Executivo. *Rev Port Cardiol* 2007;26(4):383-446.

9 - Kannel W.B, Wolf P.A. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American Journal of Cardiology* 1998;82(7(1)):2N-9N.

10 - The Global Burden of Disease, 2004 update, Organização Mundial de Saúde, disponível em [www.who.int/healthinfo/global-burden-disease/GBD-report-2004update-full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global-burden-disease/GBD-report-2004update-full.pdf).

11 - Steven Allender, Peter Scarborough, Viv Peto and Mike Rayner, Jose Leal, Ramon Luengo-Fernandez and Alastair Gray. European Cardiovascular disease statistics 2008 edition, disponível em [http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European\\_cardiovascular\\_disease\\_statistics\\_2008.pdf](http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf)

12 - Kannel W.B, Benjamin EJ. Final Draft Status of the epidemiology of Atrial Fibrillation. Med Clin North Am 2008;92(1):17-ix.

13 - Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al.. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults-National Implications for Rythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285(18):2370-5.

14 - William M. Feinberg, Joseph L. Blackshear, Andreas Laupacis. Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation Analysis and Implications. Arch Intern Med 1995;155(5):469-473.

15 - Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al.. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. European Hearth Journal 2006;27(8):949-53.

16 - Loyd-Jones, Wang TJ, Leip EP, et al.. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation The Framingham Heart Study. Circulation 2004;110:1042-1046

17 -Clua-Espuny JL, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, et al. Diagnosed, undiagnosed and overall atrial fibrillation research on population over 60 year-old. AFABE study. Herbert Open Access Journals 2014;2052-4358:

18 - Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, et al. Global Burden of Atrial Fibrillation in Developed and Developing Nations. Global Heart 2014;9(1):113-119.

19 - Ascensão P. Fibrilhação auricular e prevenção do tromboembolismo. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar 2006;22:13-24.

20 - Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. Revista Portuguesa de Cardiologia 2010;29:331-350.

21 - Portugal. Direcção-Geral da Saúde. Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números - 2013, disponível em <http://www.spc.pt/DL/Home/fm/i019350.pdf>.

22 - Correia M, Silva MR, Matos I. Prospective Community-Based Study of Stroke in Northern Portugal: Incidence and Case Fatality in Rural and Urban Populations. *Stroke* 2004;35;2048-2053.

23 - Correia M, Silva MR, Magalhães R. Transient Ischemic Attacks in Rural and Urban Northern Portugal: Incidence and Short-Term Prognosis. *Stroke* 2006;37:50-55.

24 - Sousa MCBC. Aspectos epidemiológicos do acidente vascular cerebral na Cova da Beira : importância dos dados regionais para o planeamento de saúde .Tese de Doutoramento em Medicina. Universidade da Beira Interior 2007.

25 - Reis L. AVC Cardioembólico: Fibrilhação Auricular e Terapêutica Antitrombótica. Tese de Mestrado em Medicina. Universidade da Beira Interior 2011.

26 - Providência R, Gonçalves L, Ferreira MJ. Mortalidade cerebrovascular em Portugal: estaremos a colocar demasiada ênfase na hipertensão e a negligenciar a fibrilhação auricular? *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2013;32:905-13.

27 - Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17 ed.

28 - Bonhorst D. Fibrilhação Auricular - Clínica e Terapêutica. *Revista Factores de Risco, Sociedade Portuguesa de Cardiologia*. 2005;54-62.

29 - Oliveira M. Bases moleculares e electrofisiológicas da influência da actividade autonómica na génese e manutenção da fibrilhação auricular paroxística. Tese de Doutoramento em Medicina. Universidade de Lisboa 2010.

30 - Markides V, Schilling R. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 2003;89:939-943.

31 - Kallergis EM, Goudis CA, Vardas PE. Atrial fibrillation: a progressive atrial myopathy or a distinct disease? *International Journal of Cardiology* 2014 Feb 1;171(2):126-33.

32 - Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995 ;92(7):1954-68.

33 - Aldhoon B, Melenovsky V, Peichl P et al. New insights into mechanisms of Atrial Fibrillation. *Physiological Research* 2010;59:1-12.

34 - Boldt A, Wetzel U, Lauschke J et al. Fibrosis in Left Atrial Tissue Of Patients With Atrial Fibrilatio with and without underlying Mitral Valve Disease. *Heart* 2004;90:400-405.

35 - Woods CE, Olgin J. Atrial Fibrillation Therapy Now and in The Future: drugs, biologicals, and Ablation. *Circulation Research* 2014;114:1532-1546.

36 - Fernandez F. El sustrato de la fibrilación auricular: las venas pulmonares, la pared posterior o ambas. *Revista Espanhola de Cardiologia* 2006;59(7):643-646.

37 - Sousa J. Fibrilhação auricular: dos mecanismos à terapêutica curativa. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2002;21(10):1137-1141.

38 - Scanavvaca M, Pisani CF, Hachul D et al. Celective Atrial Vagal Denervation Guided by Evoked Vagal Reflex to Treat Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006;114:876-885.

39 - Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-3010.

40 - Chung M, Martin D, Sprecher D. C-Reactive Protein Elevation in Patients with Atrial Arrhythmias : Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2001;104: 2886-2891.

41 - Lip GY, Patel J, Hughes E et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with non-valvulas atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke* 2007;38(4):1229-1237.

42 - Ellinor PT, Low A, Patton KK et al. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology* 2006 May 1;97(9):1346-50.

43 - Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L et al. New Risk Factors for Atrial Fibrillation: causes of “not-so-lone atrial fibrillation”. *Europace* 2008;10:668-673.

44 - Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A et al. Current Concepts in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *American Heart Journal* 2009;157:243:252.

45 - Everett TH, Olgin JE. Atrial Fibrosis and the Mechanisms of Atrial Fibrillation. *Heart Rythm* 2007;4(3):S24-S27.

46 - Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based Cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840-844.

47 - Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2005;149:489-496.

48 - Conen D, Osswald S, Albert CM. Epidemiology of atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly* 2009;139(25-262):346-352.

49 - Craig T, Wann LS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary 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.

50 - 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(10):946-52.

51 - Lloyd-Jones D, Wang T, Larson M, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation : the Framingham Heart Study 2004; 110:1042-1046.

52 - 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. *American Journal of Medicine* 1995; 98 (5 ): 476-484.

53 - Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial Fibrillation in Hypertension: Predictors and Outcome. *Hypertension* 2003; 41:218-223.

54 - Wolf-Mayer K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension Prevalence and blood pressure levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289(18):2363-2369.

55 - Healey J, Connolly SJ. Atrial Fibrillation: Hypertension as a Causative Agent, Risk Factor for Complications, and Potential Therapeutic Target. *American Journal of Cardiology* 2003;91(suppl):9G-14G.

56 - Mitchell GF, Ramachandran SV, Keyes MJ, et al. Pulse Pressure and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* 2007; 297:709-715.

57 - Seccia T M, Belloni AS, Kreutz R, et al. Cardiac fibrosis occurs early and involves endothelin and AT-1 receptors in hypertension due to endogenous angiotensin II *Journal of American College of Cardiology* 2003;41:666-673.

58 - Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology* 2005;105:315-318.

59 - Iguchi Y, Kimura K, Aoki J, et al. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan - Analysis of 41,436 non-employee residents in Kurashiki-city. *Circulation* 2008;72(6):909-913.

60 - Asknes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *American Journal of Cardiology* 2008;101(5):634-638.

61 - Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, et al. Type2 Diabetes Mellitus and risk of incident AF in women. *Journal of American College of Cardiology* 2012;60(15):1421-28.

62 - Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, et al. Brief episodes of silent AF predict clinical vascular brain disease in type2 diabetes mellitus patients. *Journal of American College of Cardiology* 2013;62(6):525-530.

63 - Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al. Association of Body Mass Index, Diabetes, Hypertension, and Blood pressure levels with risk of permanente Atrial Fibrillation. *Journal of General Internal Med* 2013;28(2):247-53.

64 - Dublin S, Glazer NL, Smith NL, et al. Diabetes mellitus, Glicemic control and risk of Atrial Fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010; 25(8):853-858.

65- Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. Type2 diabetes, glucose homeostasis and incidente Atrial Fibrillation - The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart* 2012;98:133-138.

66- Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* 2004; 292(20):2471-7.

67- Wanahita N, Messeli FH, Bangalore S, et al. Atrial Fibrillation and obesity- results of a meta-analysis. *AM Heart J* 2008;155:310-315.

68 - Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiology* 2009;54(21):1982-1989.

69 - Magnani JW, Hylek EM, Apovian CM. Obesity begets Atrial Fibrillation: a contemporary Summary. *Circulation* 2013;128:401-405.

70 - Chekatie A, Welles CC, Metoyer R, et al. Pericardial fat is independently associated with humana atrial fibrillation. *L Am Coll Cardiology* 2010; 56:784-788.

71 - Goyal SK e Sharma A. Atrial Fibrillation in obstructive sleep apnea. *World Journal of Cardiology* 2013;5(6):157-163.

72 - Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive Sleep Apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J AM Coll Cardiol* 2007;49(5):565-571.

73 - Mehra R, Benjamin EJ, SHahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):910-916.

74 - Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of Atrial Fibrillation and obsbstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2004;110:364-367.

75 - Mont L, Sambola A, Brugada J, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2002;23:477-482.

76 - Elosua R, Arquer A, Mont L, et al. Sports practice and the risk of lone AF- a case control study 2006;108:332-337.

77 - Karjalainen J, Kujala UM, Jaakko k, et al. Lone AF in vigorously exercising middle aged men: case control study. *British Medical Journal* 1998;316(7147):1784-1785.

78 - Mont L, Tamborero D, Elosua R, et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;10:15-20.

79 - Ofman P, Khawaja O, Rahilly-Tierney CR, et al. Regular Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation - A Systematic Review and Meta-analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2013;6:252-256.

80 - Heeringa J, MD, Kors JA, Hofman A, et al. Cigarette smoking and risk of Atrial Fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008;156(6):1163-1169.

81 - Chamberlain A, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and Incidence of Atrial Fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart Rhythm* 2011;8(8):1160-1166.

82 - Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for AF: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabilitation* 2010;17:706-712.

83 - Kodama S, Kazumi S, Tanaka S, et al. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(4):427-436.

84 - Overvad TF, Rasmussen LH, Skjotj F, et al. Alcohol intake and prognosis of AF. *Heart* 2013;99(15):1093-1099.

85 - Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentration as a risk factor for Atrial Fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-1252.

86 - Kim EJ, Lyass A, Wang N, et al. Relation of hypothyroidism and incidente AF, (from the Framingham Heart Study ). Am Heart J 2014;167(1):123-126.

87 - Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The sprectrum of thyroid disease and risk of new onset AF: a large population cohort study. British Medical Journal 2012;345:7895

88 - Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of AF or Flutter : a population based study. Arch Intern Med 2004;164(15):1675-1678.

89 - Fauchier L, Bruere H, Clementy N, et al. Thyroid disorders and outcomes in patients with AF in a cohort study. J Am Coll Cardiol 2014;63(12\_S).

90 - Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J et al. The mechanisms of AF in hyperthyroidism .Thyroid Research 2009, doi:10.1186/1756-6614-2-4.

91 - Psaty B, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for AF in older adults. Circulation. 1997; 96: 2455-2461.

92 - Hanna IR, Heeke B, Bush H, et al. The relationship between stature and the prevalence of AF in patients with left ventricular dysfunction. L AM Coll Cardiol 2006 18;47(8):1683-8.

93 - Rosenberg MA, Patton KK, Sotoodhenia N et al. The impact of height on the risk of atrial fibrillation. European Heart Journal 2012;33:2709-2717.

94 - Schmidt M, Botker HE, Pedersen L, et al. Adult height and the risk of ischemic heart disease, venous thromboembolism, and premature death: a population based 36-year follow-up study. European Journal of Epidemiology 2014;29(2):111-118.

95 -Upshaw CB, Reduced prevalence of atrial fibrillation in black patients compared with white patients attending an urban hospital: an electrocardiographic study. J Natl Med Assoc 2002;94(4):204-8.

96 - Fang K. African Americans have markedly lower prevalence of atrial fibrillation despite higher prevalence of risk factors. Heart Rythm 2009;6(5S):S46.

97 - Gbadebo T D, Okafor H, Darbar D, et al. Differential impact of race and risk factors on incidence of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2011;162(1):31-37.

98 - Fox C, Parise H, D'Agostino RB, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for Atrial Fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2823-2851.

99 - Lubitz SA, Ozcan C, Magnani JW, et al. Genetics of atrial fibrillation: implications for future research directions and personalized medicine. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2010;3(3):291-9.

100 - Xing-Biao Qiu, Ying-Jia Xu, Ruo-Gu Li, PITX2C loss-of-function mutations responsible for idiopathic atrial fibrillation 2014;69(1):15-22.

101 - Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Molecular genetics of atrial fibrillation. *Journal of American College of Cardiology* 2008;52(4):241-250.

102 - Camm J, Kirchhof P, Lip G, et al. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *European Heart Journal* 2010;31:2369-2429.

103 - Suzuki S. Alcohol and Atrial Fibrillation - Transient Trigger or Lifetime Risk? *Circulation Journal* 2014;78:839-840.