

Fibrilação Atrial na Insuficiência Cardíaca: novos avanços na genética molecular e no tratamento

Atrial Fibrillation in Heart Failure: new advances in molecular genetics and treatment

2

Bruno Costa do Nascimento, Evandro Tinoco Mesquita

Resumo

A associação entre a fibrilação atrial (FA) e a insuficiência cardíaca (IC) tem sido cada vez mais prevalente. Estudos demonstram que os avanços terapêuticos aumentaram a sobrevida dos pacientes com IC, e ainda, que a FA ocorre mais comumente em pacientes mais idosos, com classe funcional (NYHA) mais avançada e em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN). Dados recentemente publicados sugerem que a presença de FA está associada a pior prognóstico em pacientes com IC. Este artigo se propõe a revisar aspectos fisiopatológicos da associação entre FA e IC, abordar novas perspectivas de controle de ritmo com terapia farmacológica e invasiva e novas estratégias de prevenção a fenômenos tromboembólicos. São apresentadas também as principais contribuições da genética molecular na tentativa de prever o surgimento da FA na IC e seu papel na individualização da terapêutica.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Fibrilação Atrial, Fisiopatologia, Avanços terapêuticos, Genética molecular

Abstract

The association between atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) is becoming increasingly prevalent. Studies show that therapeutic advances have extended survival times for patients with HF, with AF occurring most commonly in older patients, with more advanced function class (NYHA) and among patients with normal ejection fraction heart failure. Recently published data suggest that the presence of AF is associated with an adverse prognosis for patients with HF. This paper reviews pathophysiological aspects of the association between AF and HF, exploring new prospects for rhythm control with pharmacological and invasive therapy and new strategies for preventing thromboembolic phenomena. The main contributions of molecular genetics are also presented, in an attempt to predict the appearance of AF in HF and its contribution to individualizing therapy.

Keywords: Heart failure, Atrial fibrillation, Pathophysiological, Therapeutic advances, Molecular genetics

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição de elevada prevalência na prática clínica, sendo frequentemente associada a indivíduos idosos com múltiplas comorbidades. Dentre as inúmeras associações identificadas a essa condição destaca-se a fibrilação atrial (FA), arritmia cardíaca sustentada mais comum entre pacientes com IC. Essa arritmia consiste em uma completa desorganização da atividade elétrica atrial, fazendo com que os átrios percam sua capacidade de contração.

A FA e a IC têm grande propensão a coexistir, pois além de apresentarem fatores de risco em comum, uma predispõe o aparecimento da outra. Estatisticamente os estudos confirmam a prevalência da associação. Ao longo do estudo de Framingham, observou-se que 41% dos pacientes com IC desenvolveram FA.¹ No Brasil, outro estudo registrou prevalência de 20% de FA em pacientes com IC.² O EPIFA, estudo multicêntrico realizado na cidade de Niterói (RJ), demonstrou que, de 322 pacientes com internação hospitalar por FA, 20% apresentavam IC.³

O surgimento da FA nos pacientes com IC guarda relação com idade mais avançada e com pior classe funcional (NYHA). Entretanto, o significado da FA nesses pacientes tem sido controverso. Uma recente meta-análise de 16 grandes estudos demonstrou que a presença da FA está associada à maior mortalidade entre pacientes com IC, independente da função sistólica do ventrículo esquerdo.⁴

A FA na IC, além da importância prognóstica, gera um impacto negativo na qualidade de vida. Nos últimos anos novas descobertas estão modificando seu manejo. Os estudos com a dronedarona, um novo antiarrítmico, e com ablação por radiofrequência nos pacientes com IC têm sido promissores. Além disso, os avanços da genética molecular na cardiologia, que identifica através de testes alguns polimorfismos genéticos, parecem prever o surgimento da FA e até individualizar o tratamento anticoagulante com o warfarin.

O tema FA-IC expressa sua importância em função da crescente prevalência, do impacto na morbimortalidade e das implicações econômicas geradas pelas hospitalizações. Este artigo tem por objetivo revisar práticas tradicionais e discutir novos avanços no manejo dessa associação.

Mecanismos Fisiopatológicos

Os átrios desempenham basicamente três funções no ciclo cardíaco: inicialmente, a função de bomba, que

ocorre no final da diástole e é responsável por até 30% do enchimento ventricular; em seguida, a função de reservatório, quando acumula o sangue que vem das veias pulmonares enquanto as valvas semilunares estão fechadas; e, por fim, durante a fase de enchimento ventricular, desempenha a função de condução, permitindo a passagem de sangue do átrio para o ventrículo.⁵

Os átrios de pacientes com IC apresentam-se remodelados e, com isso, reduzem suas funções de bomba e de reservatório. No momento em que se instala a FA, aproximadamente 20% do débito cardíaco se perde. A perda da contração atrial, a aceleração da frequência cardíaca e a irregularidade no tempo de enchimento ventricular são os responsáveis por esse prejuízo hemodinâmico. Assim, muitos pacientes com IC que desenvolvem FA cursam com piora clínica.⁵

Entretanto, a identificação da cronologia de instalação da FA e da IC é bastante complexa quando ambas coexistem. Ambas podem exercer mútua relação de causa e efeito, de forma que a ordem de instalação pode determinar a fisiopatologia (Figura 1).

Outra condição, com isso, consiste na taquicardiomiopatia – desenvolvimento de disfunção ventricular secundária à FA, que ocorre em formas persistentes e aceleradas da arritmia quando a frequência ventricular média em 24 horas mantém-se acima de 100 batimentos por minuto. O mecanismo

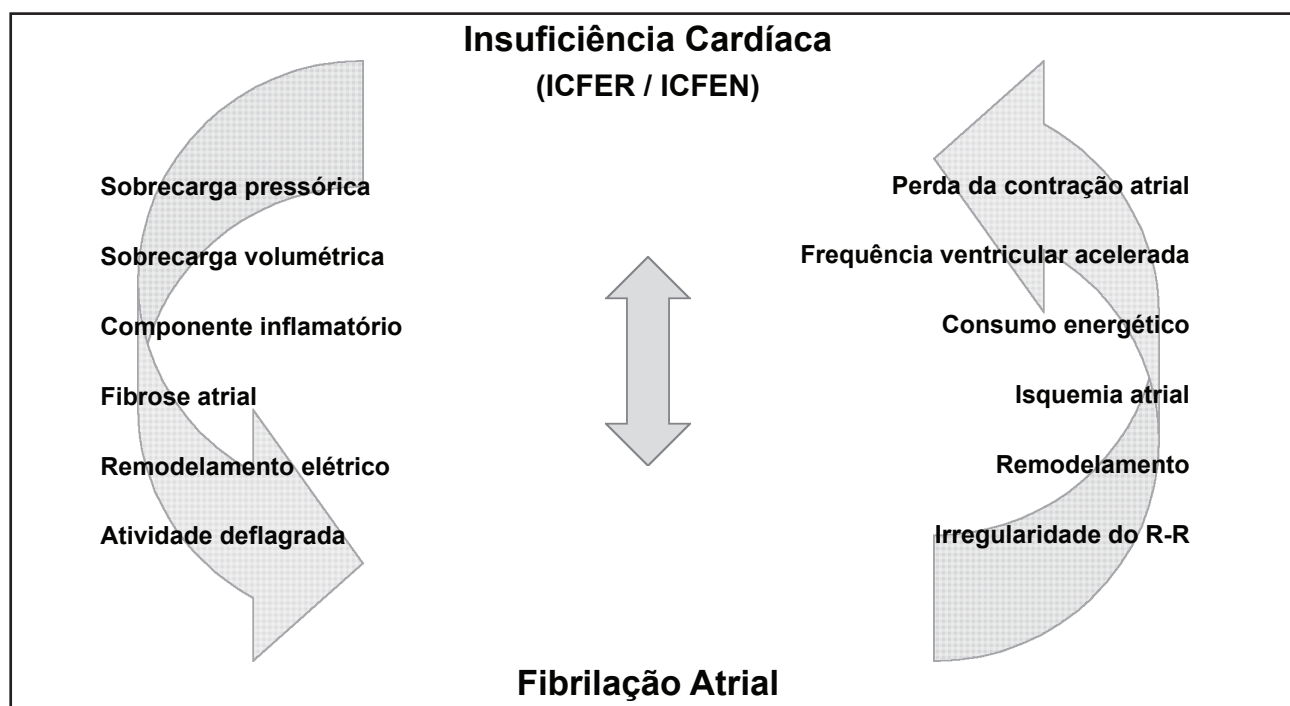


Figura 1

Ciclo da fibrilação atrial na insuficiência cardíaca.

fisiopatológico de remodelamento ventricular na taquicardiomiopatia envolve o metabolismo do cálcio e alterações celulares da utilização energética. Nessa situação, a disfunção ventricular pode ser reversível após restauração do ritmo sinusal ou controle da frequência ventricular, exceto quando existe cardiopatia estrutural prévia.⁶

Observa-se, por fim, no contexto de FA/IC, que mais atenção é dispensada a pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFER). No entanto, alguns pacientes com sintomas típicos de IC e com fração de ejeção normal (ICFEN) representam em torno de 40% a 50% da população com IC. Esses pacientes, por apresentarem átrios constantemente expostos à sobrecarga de pressão e volume, são mais propensos à remodelamento atrial. Com isso, a FA parece ser mais comum na ICFEN do que na ICFER, o que se constitui em importante fator de descompensação clínica. Owan et al. observaram uma prevalência de FA de 41,3% em pacientes com ICFEN e de 28,5% com ICFER. Números semelhantes foram encontrados por Bhatia et al., que observaram uma prevalência de FA de 31,8% vs. 23,6%. No entanto, ainda são necessários mais estudos para demonstrar se existe diferença prognóstica entre as associações FA/ICFEN e FA/ICFER.^{7,8}

O remodelamento – o substrato fundamental

Na IC, os átrios são submetidos a crônicas sobrecargas de volume e de pressão, que os levam a se dilatar. Esse processo gera um rearranjo estrutural do miocárdio atrial, que será responsável pelo surgimento do substrato fundamental para a FA: o remodelamento.

A dilatação atrial está diretamente relacionada com a presença de FA. Pacientes com FA crônica geralmente apresentam átrios maiores do que pacientes com FA paroxística, e estes, átrios maiores do que pacientes sem FA.

Além do componente hemodinâmico, a desorganização da histologia miocárdica de pacientes com IC também sofre influência de outros fatores. Os elevados níveis de angiotensina-II, por exemplo, causam deformidade dos sarcômeros, perda de seus elementos contráteis, apoptose celular e fibrose intersticial.

Além disso, a presença da própria FA gera alterações iônicas complexas, envolvendo o metabolismo do cálcio e do sódio. A lentidão da condução do impulso, o encurtamento do período refratário e a redução do comprimento de onda, desencadearão um ciclo vicioso, perpetuando a formação de reentradas intra-atriais múltiplas e contínuas – remodelamento elétrico atrial.

Os gatilhos

Os mecanismos eletrofisiológicos ainda permanecem incertos, no entanto duas hipóteses são aceitas. Em 1947, foi descrita a hipótese da FA focal, em que um foco automático dispararia estímulos a uma frequência tão elevada que o restante do átrio não conseguiria manter uma ativação sincrônica. Em 1959, Moe e Abildskov descreveram o mecanismo de múltiplas reentradas. Nesse caso, o aumento da massa atrial combinada com regiões de condução lenta ou bloqueada e períodos refratários curtos distribuídos de forma heterogênea seriam responsáveis por sua formação e perpetuação. Posteriormente, Haïssaguere et al. reacenderam a ideia da FA focal ao demonstrar focos de disparo intermitentes localizados nas veias pulmonares. Atualmente, outros sítios de disparo em estruturas conectadas ao átrio são descritos como focos desencadeadores de FA, dentre eles, o seio coronariano, as veias cavas e o ligamento de Marshal. Em recente trabalho, Jalife et al. questionaram a aleatoriedade da atividade atrial na FA, sugerindo a presença de um mecanismo chamado rotores, que consiste em um circuito de onda formado a partir de um obstáculo anatômico (óstios das veias pulmonares) e que serve como ancoragem para que elas se espalhem em várias direções.⁹⁻¹¹

Moduladores da FA na IC

Existem evidências que sugerem que o surgimento da FA na IC seja modulado por fatores neuro-humorais e inflamatórios. Como já citado, na IC a elevação dos níveis de enzima conversora de angiotensina (ECA) e da síntese de angiotensina-II está intimamente ligada à remodelação atrial. A estimulação dos receptores do tipo I da angiotensina-II (AT-1) desencadeia ativação da MAP-kinase, enzima que promove hipertrofia miocitária, proliferação fibroblástica, acúmulo de colágeno e apoptose. Além disso, a angiotensina-II interfere na própria eletrofisiologia atrial, alterando o metabolismo do cálcio e elevando seu influxo celular. Esse mecanismo molecular aumenta o período refratário, promovendo substrato elétrico para o surgimento e a perpetuação da FA.

A hipótese de um componente inflamatório é amparada pelas evidências de que a proteína C-reativa (PCR), um marcador tradicional de atividade inflamatória, apresenta seus níveis mais elevados em pacientes com FA do que em pacientes sem FA, assim como na IC. É possível que a FA não apenas ative diretamente fatores inflamatórios, como também um estado inflamatório prévio desencadeie alterações estruturais nos átrios que vão desenvolver a arritmia. Outra evidência é que as estatinas, drogas que apresentam efeitos anti-inflamatórios e

antiproliferativos, ao serem estudadas no contexto da inflamação e das cardiopatias, demonstraram redução do remodelamento atrial e na recorrência de FA após cardioversão em humanos.^{12,13} Recentemente, o estudo GISSI-HF demonstrou que a utilização do ácido ômega-3 reduziu de forma significativa o aparecimento de novos casos de FA em pacientes com IC.¹⁴

O sistema nervoso autônomo também apresenta papel importante como modulador do surgimento da FA. O componente simpático interfere no desenvolvimento dos gatilhos e dos substratos, enquanto o parassimpático age reduzindo os períodos refratários e encurtando significativamente o comprimento de onda.

Influência genética

Estudos têm sugerido uma predisposição genética para a FA. Fox et al. observaram, no estudo de Framingham, uma associação entre o surgimento da FA e a presença de FA em pelo menos um dos pais.¹⁵ A mutação de alguns genes como o KCNQ1, o KCNE2, o KCNJ2 e o KCNH2 está relacionada ao aumento do funcionamento dos canais de potássio, o que interfere no potencial de ação no período refratário, predispondo à arritmia. Recentemente, outros estudos identificaram a associação mais genes com a FA (SCN5A, KCNA5, NPPA, NUP155 e GJA5).¹⁶

Atualmente, outra forma de influência genética tem sido estudada: os polimorfismos genéticos (PG). Alguns estudos demonstraram a associação de alguns PG com a maior prevalência de FA em pacientes com IC. Os PG relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, ao óxido nítrico sintetase (NOS) e às conexinas responsáveis pela transmissão de impulsos elétricos nos discos intercalares são alguns dos exemplos. Bedi et al. demonstraram essa associação com o genótipo D/D no PG tipo inserção/deleção (I/D) no gene que controla a produção de ECA e com o genótipo 894 T/T no PG G894T no gene que controla a produção da enzima óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS). Amir et al. demonstraram com o genótipo -344CC do PG T-344C do gene CYP11B2, responsável pela produção da aldosterona sintetase e Tsai et al. demonstraram com os PG (M235T, G-6A e G-217A) do gene responsável pela produção do angiotensinogênio e do GA1166C do gene responsável pela produção do receptor tipo I da angiotensina II.¹⁷⁻¹⁹ O presente grupo de pesquisadores, a partir de um subestudo do GENETIC, está estudando a importância dos PG na prevalência da FA, em pacientes do SUS portadores de ICFER. No futuro, essas descobertas auxiliarão a prever o surgimento da FA na IC e, além disso, individualizar o tratamento.

O estudo dos PG também tem aplicação na terapia com anticoagulante oral – warfarin. Alguns estudos

identificaram polimorfismos nos genes VKORC1 (vitamina K epóxi-redutase-enzima alvo do warfarin) e CYP2C9 (codificador das enzimas P450 2C9 - importante metabolizadora do warfarin) e os relacionou a uma variação na resposta ao warfarin. O presente grupo também avaliou este último PG em pacientes ambulatoriais do SUS. Com isso, torna-se possível prever individualmente a resposta terapêutica com esse anticoagulante.²⁰

Manejo da FA na IC

A FA, de acordo com dados da literatura, parece ser um indicador de pior prognóstico na IC. Recente meta-análise, envolvendo 30248 pacientes de sete estudos randomizados e 23.721 pacientes de nove estudos observacionais, revelou que a presença de FA, independente da função sistólica do VE, está associada à maior mortalidade na IC.⁴

Os três pilares do manejo da FA (controle do ritmo, controle da frequência ventricular e prevenção de fenômenos tromboembólicos) têm sido analisados em pacientes com IC. Os estudos têm demonstrado que os resultados são controversos em relação à mortalidade.

Enquanto um subestudo do DIAMOND demonstrou que o controle do ritmo reduziu a mortalidade de pacientes com FA/flutter atrial e fração de ejeção (FE) <35%, estudos como o AFFIRM e o RACE, em pacientes sem IC, e o AF-CHF, em pacientes com IC, não confirmaram esse achado.²¹

Apesar de não haver evidências em relação à melhora na mortalidade com o controle do ritmo, a cardioversão deve ser considerada. O restabelecimento do ritmo sinusal mantém a contração atrial, melhora o enchimento ventricular e o débito cardíaco, previne o desenvolvimento de taquicardiomiopatia e reduz o risco de eventos tromboembólicos, melhorando, com isso, a qualidade de vida.

Cardioversão elétrica

A diretriz brasileira de FA considera a cardioversão elétrica (CVE) o método mais adequado para o restabelecimento do ritmo sinusal em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave. A CVE, além de ser mais eficaz que a cardioversão química, evita as complicações do uso dos fármacos antiarrítmicos. O sucesso da CVE é estimado entre 70% e 90% e, pode ser influenciado pela cardiopatia de base, idade, tempo de duração da FA, conformação torácica e tamanho do átrio esquerdo. A CVE transtorácica sincronizada apresenta melhores resultados quando realizada por cardioversores de

onda bifásica. A administração prévia de amiodarona também eleva o sucesso da cardioversão reversão e reduz a taxa de recorrências precoces.

Controle farmacológico do ritmo

Em pacientes com IC, até o momento, apenas a amiodarona e a dofetilida são recomendadas para a manutenção do ritmo sinusal. Dois grandes estudos demonstraram a eficácia dessas drogas no controle do ritmo em pacientes com IC. No estudo DIAMOND, a dofetilida se mostrou mais eficaz que o placebo (79% vs. 42%) na reversão e no controle do ritmo sinusal. No estudo CHF-STAT, o mesmo foi observado em relação à amiodarona.^{22,23}

A amiodarona é o antiarrítmico mais utilizado no Brasil, no entanto tem seu uso restrito em alguns casos, em função de sua potencial toxicidade para o tecido pulmonar e tireoidiano. Sendo assim, outros agentes antiarrítmicos estão em estudo.

A azimilida, um agente da classe III, assim como a dofetilida têm apresentado segurança e eficácia em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio com disfunção ventricular, como demonstrado no estudo ALIVE.²⁴

A dronedarona, por não apresentar os efeitos adversos tireoidianos e pulmonares da amiodarona, tornou-se uma opção promissora. Os estudos DAFNE e EURIDIS apresentaram resultados consistentes, porém foram realizados em pacientes sem IC. Posteriormente, o estudo ANDROMEDA foi interrompido por ter apresentado aumento na mortalidade em pacientes com disfunção moderada a grave do VE. Recentemente o estudo ATHENA, que incluiu apenas pacientes com IC estáveis (excluiu os descompensados e com CF=IV), demonstrou que a dronedarona, além de ser segura, reduziu a mortalidade e as internações hospitalares. Futuramente, com os resultados do estudo DYONISUS, poder-se-á comparar a amiodarona com a dronedarona em pacientes com IC.²⁵⁻²⁸

Os betabloqueadores, efetivos na manutenção do ritmo sinusal pós-cardioversão em pacientes sem IC, de acordo com os achados dos estudos COPERNICUS e CAPRICORNIUS, não repetiram a efetividade em pacientes com IC.^{29,30}

A propafenona e a flecainida, agentes classe I muito úteis para o controle da FA em pacientes sem IC, estão proscritos, segundo o estudo SPAF, em pacientes com IC, pelo alto índice de efeitos adversos.³¹

Controle da frequência ventricular na FA/IC

Alguns pacientes com FA e IC apresentam baixo índice de sucesso à cardioversão e alta taxa de recorrências de FA. Além disso, pacientes com IC apresentam miocárdios mais vulneráveis ao efeito inotrópico negativo e aos efeitos pró-arrítmicos das medicações antiarrítmicas. Nessas situações, o controle da frequência ventricular e a anticoagulação são imperativos.

O controle da frequência ventricular melhora os sintomas e evita o surgimento de taquicardiomiopatia. Sendo assim, essa estratégia é o primeiro foco de tratamento para FA, tanto nos casos agudos como nos crônicos. Além disso, muitos pacientes que apresentam falha terapêutica do controle do ritmo por intolerância aos antiarrítmicos ou por repetidas recorrências da FA, também se beneficiam com essa conduta.

O adequado controle da FV na FA é definido pelo *Guideline* da ACC/AHA/ESC como uma FV de repouso entre 60-80 batimentos por minuto (bpm) e uma FV de esforço entre 90-115bpm.³² Não se encontra nenhum estudo sistemático que tenha validado esse critério, entretanto o maior estudo até então, o AFFIRM, adotou valores próximos aos acima mencionados (FV de repouso <80bpm e FV de esforço <110bpm).³³

O controle medicamentoso da FV se baseia na redução da condução do nodo atrioventricular (NAV), porém nos pacientes com IC há de se ter muita cautela, em função do maior risco de bradicardia sintomática.

As medicações recomendadas para esse fim, segundo o *Guideline* da ACC/AHA/ESC, são os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, os betabloqueadores e a digoxina. Alguns estudos demonstraram que, quando utilizados em associação, um agente betabloqueador e a digoxina foram mais eficazes no controle da frequência cardíaca, na melhora da função ventricular e na melhora dos sintomas do que quando usados de forma isolada. Contudo, a redução da mortalidade evidenciada em pacientes com IC com uso de betabloqueadores não foi reproduzida quando analisada em subgrupos de pacientes com FA e IC.^{21,32}

Terapias invasivas

A ablação por cateter teve inicialmente seu emprego no tratamento paliativo da FA, visando apenas ao controle da FV. A técnica gera um bloqueio atrioventricular total (BAVT) a partir da cauterização do nodo atrioventricular (NAV) por radiofrequência.

Após a interrupção da condução pelo NAV implanta-se um marca-passo definitivo.

O tipo de marca-passo a ser implantado ainda é tema de discussão. Alguns autores demonstraram a preservação da função ventricular com o simples uso de um marca-passo apical ventricular direito. Entretanto, o estudo PAVE demonstrou que em pacientes com disfunção ventricular e sintomáticos houve melhora significativa no teste de caminhada dos 6 minutos e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo com uso de um marca-passo biventricular seguido de resincronização. Essa estratégia, também conhecida como *pace and ablate* tem demonstrado melhora sintomática e na função do VE, no entanto, como a dependência do marca-passo será definitiva, essa forma terapêutica só deverá ser utilizada se outras técnicas falharem.³⁴

Atualmente, a ablação por cateter visa a manter o ritmo sinusal a partir do isolamento elétrico dos focos ectópicos responsáveis pelos disparos. Dentre as técnicas descritas, a principal consiste no isolamento das veias pulmonares em relação ao átrio esquerdo.

Haïssaguerre et al. demonstraram, em pacientes com IC, a manutenção do ritmo sinusal pós-ablação em 78% dos casos em uso de antiarrítmico e em 69% sem a medicação. O estudo apresentou um seguimento de 12 meses e a maioria dos pacientes foi submetida a duas ablações. Esses pacientes obtiveram melhora dos sintomas, da função cardíaca, da capacidade funcional e, conseqüentemente, da qualidade de vida.³⁵ No estudo PABA-CHF, essa técnica apresentou-se superior à ablação do NAV com implante de marca-passo, melhorando a FE, o desempenho no teste de caminhada dos 6 minutos e a qualidade de vida.³⁶

O método pode apresentar alguns efeitos adversos graves, como estenose das veias pulmonares, tamponamento cardíaco, lesões orovalvares e acidente vascular encefálico. Além disso, o índice de recorrência, principalmente em pacientes com átrio esquerdo dilatado e/ou FA de longa duração, ainda é significativo. Atualmente, com o aperfeiçoamento técnico e com a utilização de alguns métodos auxiliares (ecocardiograma intracardíaco e mapeamento eletroanatômico) têm-se minimizado esses inconvenientes. Apesar da complexidade, a ablação por cateter se apresenta como um método promissor. No momento, ainda se constitui como uma alternativa à falência do tratamento farmacológico.

Cirurgia de Cox-Maze

Esta técnica cirúrgica consiste em diversas incisões em ambos os átrios criando um verdadeiro labirinto que

isola as veias pulmonares e bloqueia eletricamente a propagação das frentes de onda reentrantes. Com isso, após a cardioversão do paciente, seria possível impedir o ressurgimento da arritmia. Desenvolvido em 1991, o procedimento vem sendo modificado para reduzir as complicações e melhorar a eficácia. Atualmente, a técnica tem sido recomendada apenas para pacientes com indicação de correção cirúrgica de valvulopatia mitral ou que necessitem de cirurgia cardíaca por outra causa.

Papel dos antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está associada à IC. Alguns estudos experimentais têm demonstrado os benefícios hemodinâmicos gerados pela intervenção no SRAA. Os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), além de reduzir a pressão arterial, diminuem o estresse parietal, a regurgitação mitral e previnem a dilatação atrial. Além disso, eles possuem efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórios que também previnem o desenvolvimento da hipertrofia, da fibrose e, conseqüentemente, do remodelamento.

Vários estudos clínicos, como CONSENSUS e SOLVD-T com IECA, Val-HeFT e CHARM com BRA, RALES e EPHEBUS com antagonistas da aldosterona, demonstraram o benefício da intervenção no SRAA em pacientes com IC. Quando a avaliação é extrapolada para o benefício no surgimento da FA em pacientes com IC, análises retrospectivas dos estudos TRACE e SOLVD *prevention and treatment* evidenciaram a redução da recorrência da FA com o uso de IECA em pacientes com disfunção ventricular esquerda. Além disso, outro estudo demonstrou que o uso de IECA e de BRA reduziu a recorrência de FA após cardioversão.

Anticoagulação

Os pacientes com FA e IC apresentam alterações hemodinâmicas e hemostáticas que desencadeiam um estado de hipercoagulabilidade, o que os torna mais suscetíveis a eventos tromboembólicos. Além disso, as duas condições geram um processo inflamatório crônico, traduzido pelos elevados níveis de proteína C-reativa e interleucina-6, que também contribui para a trombogenicidade. Alguns estudos demonstram que o risco de AVE embólico na FA aumenta de 6% para 40% se a IC estiver associada.

Atualmente, a prevenção dos eventos tromboembólicos é um dos objetivos primários do tratamento da FA na IC. O escore CHADS 2 foi

desenvolvido como um preditor clínico do risco de AVE em pacientes com FA sem doença reumática ou orovalvar. O manejo em relação à prevenção de fenômenos tromboembólicos é guiado de acordo com a pontuação desse escore. Pacientes com baixo risco (escore de CHADS 2 =0 ou 1) podem fazer uso de ácido acetilsalicílico (AAS). No entanto, os pacientes com médio e alto risco (escore de CHADS 2 >1) devem receber anticoagulação plena com warfarin. Nesse caso, a redução dos eventos tromboembólicos e da mortalidade supera o risco de sangramentos graves. A recomendação, salvo contraindicações, é feita tanto para pacientes submetidos a controle da FV quanto para aqueles que tiveram o ritmo sinusal restaurado. A interrupção da terapia deve ser realizada com muita cautela, em função do risco de formas assintomáticas de FA recorrente.

A anticoagulação oral eficaz e segura com warfarin requer doses individualizadas, o que exige um controle laboratorial periódico. Atualmente, o índice de normalização internacional (INR) do tempo de protrombina é o exame-padrão. A monitorização do INR requer coletas periódicas de sangue e isso interfere na rotina e na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a demanda de pacientes em terapia de anticoagulação oral tem aumentado muito nos últimos anos, sobrecarregando os centros que realizam seu monitoramento. Sendo assim, equipamentos que realizam uma rápida dosagem do INR (teste rápido) a partir de amostras obtidas por punção digital têm sido desenvolvidos. No entanto, a confiabilidade dos resultados desses dispositivos ainda é discutível, o que faz com que essa prática seja encarada com desconfiança, uma vez que a mudança da dose do warfarin pode gerar sangramentos ou anticoagulação inadequada.

Outra inovação na terapia com warfarin tem sido proporcionada pela genética molecular. Atualmente, a farmacogenética, uma nova ferramenta que vem sendo aplicada à prática clínica, visa a reduzir as reações adversas, aumentar a eficácia e, conseqüentemente, melhorar a adesão aos tratamentos. O warfarin, como dito antes, é um medicamento que apresenta grande variação interindividual, uma vez que fatores ambientais e genéticos interferem em sua farmacocinética e em sua farmacodinâmica. Os genes CYP2C9 (codificador das enzimas P450 2C9, metabolizadoras do warfarin) e VKORC1 (codificador da vitamina K epóxi-redutase, enzima-alvo do warfarin) apresentam PG que estão relacionados à variação de sua resposta. Os pacientes portadores dos PG que estão relacionados à maior susceptibilidade a complicações hemorrágicas podem se beneficiar da redução da dose inicial dessa medicação e necessitam de maior

vigilância clínica. A partir desses achados, com o intuito de guiar a estratégia de anticoagulação, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou um teste genético para a detecção desses PG.²⁰

Embora o warfarin seja o tratamento-padrão para pacientes com FA e alto risco de eventos tromboembólicos, muitos deles não recebem a medicação por uma série de razões, dentre elas, por dificuldades no controle do INR, pelo risco de sangramento, pelas interações medicamentosas e pela preferência do próprio paciente em função da dificuldade de monitorização da terapia.

Essas limitações motivaram o desenvolvimento de alternativas para o tratamento. O dabigatran, um novo inibidor direto da trombina, demonstrou em recente estudo resultados animadores quando comparado ao warfarin. Duas doses fixas de dabigatran foram comparadas ao uso de warfarin dose-ajustada por dois anos. Na dose de 110mg 2x/dia, o dabigatran se equiparou ao warfarin em relação à incidência de AVE e embolismo sistêmico, mas apresentou menos complicações hemorrágicas graves. Na dose de 150mg 2x/dia, o dabigatran demonstrou menos AVE e embolismo sistêmico, no entanto se equiparou ao warfarin na incidência de complicações hemorrágicas graves.³⁷

Outros dois estudos recentes testaram a associação AAS/clopidogrel em pacientes com FA e risco de eventos tromboembólicos. O estudo ACTIVE-W demonstrou que o uso do warfarin reduziu o risco de AVE isquêmico em 42% quando comparado ao AAS/clopidogrel, e o estudo ACTIVE-A demonstrou que AAS/clopidogrel reduziu este risco em 28% quando comparado a AAS isolado. Esses estudos também demonstraram que a associação AAS/clopidogrel aumenta o risco de sangramento, principalmente gastrointestinal. Portanto, no futuro, essa associação pode vir a ser uma alternativa aos pacientes inadequados ao uso do warfarin, principalmente aqueles com alto risco de AVE (CHADS 2 >3), que poderiam se beneficiar apesar do índice de sangramento.^{38,39}

Por fim, mais uma alternativa ao uso do warfarin, principalmente na FA não valvar, tem sido desenvolvida. O implante de dispositivos que impedem o fluxo sanguíneo dentro da aurícula esquerda preveniria a formação dos trombos que geram os eventos embólicos na FA. O estudo PROTECT AF, realizado em pacientes com FA não valvar e com escore de CHADS 2 ≥1, comparou o implante de um desses dispositivos com uso crônico de warfarin e demonstrou menor incidência de AVE (hemorrágico/isquêmico) no grupo do dispositivo.

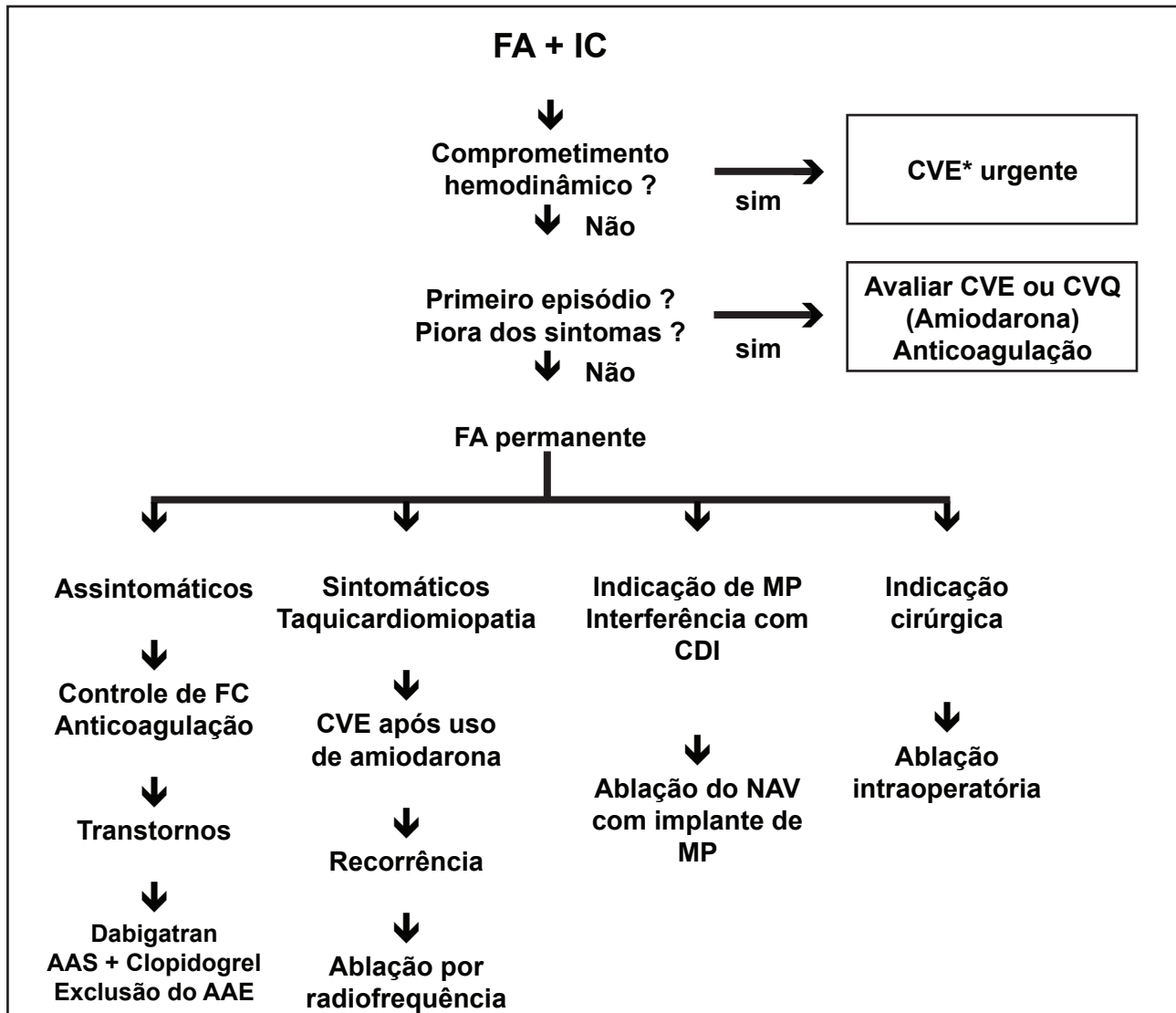


Figura 2

Proposta de algoritmo para terapêutica de FA e IC.

CVE=cardioversão elétrica; CVQ=cardioversão química; MP=marca-passo; CDI=cardioversor implantável; NAV=nodo atrioventricular; AAE=auriculeta esquerda; AAS=ácido acetilsalicílico

A complicação descrita mais frequente foi o derrame pericárdico, que tem sido minimizado com modificações na técnica de implante. Por enquanto a indicação está restrita aos pacientes com alto risco de embolização e que apresentem contraindicações à anticoagulação oral ou que serão submetidos à ablação por cateter.⁴⁰ (Figura 2)

Conclusão

A associação entre FA e IC tornar-se-á cada vez mais prevalente na medida em que a sobrevida dos pacientes cardiopatas aumentará. A influência da FA na IC tanto na longevidade quanto na qualidade

de vida continua justificando os esforços para uma melhor compreensão do tema e para buscar novas formas de manejo. Determinar o real significado da FA na IC, prever quais pacientes desenvolverão a arritmia, entender cada vez mais a influência neuro-humoral e genética nesse contexto, aperfeiçoar e desenvolver novas estratégias para o controle do ritmo e da frequência ventricular tanto quanto para minimizar os eventos tromboembólicos, são questões a serem mais exploradas. Pôde-se observar que o desenvolvimento da genética molecular, das técnicas invasivas – ablação por cateter – e do surgimento de novas estratégias farmacológicas caminha para oferecer melhores perspectivas para esses pacientes.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da Dissertação de Mestrado em Ciências Cardiovasculares de Bruno Costa do Nascimento pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

Referências

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanjer AJ, Wolf PA. Independent risk factors atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-42.
2. Rassi S, Barretto ACP, Porto CC, Pereira CR, Calça BW, Rassi DC. Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:309-13.
3. Santos EB, Salles AL, Tavares LR, Lima MV, Santos WB, Silva G, et al. Características clínicas e demográficas e perfil terapêutico de pacientes hospitalizados com fibrilação atrial: Estudo EPIFA. *Rev SOCERJ*. 2009;22(1):9-14.
4. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garrat CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:676-83.
5. Jorge AJL, Balieiro HN, Mesquita ET. O controle de comorbidades na insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. In: Jorge AJL, Balieiro HN, Mesquita ET. *ICFEN – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal*. São Paulo: Atheneu; 2009:67-102.
6. Mohamed HA. Tachycardia-induced cardiomyopathy (Tachycardiomyopathy). *Libyan J Med*. 2007;2(1):9-13.
7. Owan DE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence in outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-59.
8. Bathia RS, Tu JV, Lee DF, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260-69.
9. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58:59-70.
10. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
11. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:204-16.
12. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms for persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886-892.
13. Fauchier L, Pierre B, Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:828-35.
14. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-230.
15. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291(23):2851-855.
16. Postma AV, Dekker LRC, Soufan AT, Moorman AFM. Developmental and genetic aspects of atrial fibrillation. *Trend Cardiovasc Med*. 2009;4:123-30.
17. Bedi M, McNamara D, London B, Schwartzman D. Genetic susceptibility to atrial fibrillation in patients with congestive heart failure. *Heart Rhythm*. 2006;3(7):808-12.
18. Amir O, Amir RE, Paz H, Mor R, Sagiv M, Lewis BS. Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102:326-29.
19. Tsai CC, Lai LP, Lin J, Chiang FT, Hwang JJ, Ritchie MD, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphism and atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:1640-646.
20. Lima MV, Ribeiro GS, Mesquita ET, Victor PR, Vianna JR. CYP2C9 genotypes and the quality of anticoagulation control with warfarin therapy among Brazilian patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:9-15.
21. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allessie MA, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28:2568-577.
22. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide study group. *N Engl J Med*. 1999;341:857-65.
23. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation*. 1998;98:2574-579.
24. Pratt CM, Singh S, Al-Khalidi HR, Brum JM, Holroyd MJ, Marcello SR, et al. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the Azimilide postinfarct survival evaluation (ALIVE) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1211-216.

25. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJGM, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedronone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003;24:1481-487.
26. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-99.
27. Goldstein RN, Stambler BS. New antiarrhythmic drugs for prevention of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;48:193-208.
28. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedronone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(23):668-78.
29. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194-199.
30. McMurray J, Kober L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Sendon JL, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol post-infarct survival control in left ventricular dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:525-30.
31. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:527-32.
32. Fuster V, Rydén LE, Asinger RV, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. Task Force report: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2001;22:1852-923.
33. Val Gelder IC, Wyse DG, Chandler M, Cooper HA, Olshasky B, Hagens VE, et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? *Europace*. 2006;8:935-42.
34. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MD, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1160-165.
35. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Haïssaguerre M, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2373-383.
36. Adams GL, Mills JS, Melloni C, Allen L, Jolicoeur E, Wang T, et al. Highlights from the 56th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology: March 25 to 27, 2007, Atlanta, Georgia. *Am Heart J*. 2007;154:247-59.
37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-151.
38. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-207.
39. ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-912.
40. Holmes DR. PROTECT-AF: device closure of LAA may provide alternative to warfarin to prevent stroke in AF. *Heart [serial online]* [cited 2009 Mar 28]. Available from: <<http://www.theheart.org>>