

FIBRILAÇÃO ATRIAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA FOCADA NOS MECANISMOS PREDISPOONENTES

ATRIAL FIBRILLATION: A LITERATURE REVIEW FOCUSED ON PREDISPOSING MECHANISMS

Luiz Alberto Ribeiro Simões¹
Sara Amorim Gandra²
Tatiane Otoni Silva Generoso³
Thamires Aparecida Fernandes Colares⁴

RESUMO: A fibrilação atrial (FA) é considerada a arritmia mais frequente a ser tratada na prática clínica e está associada a um risco potencial aumentado de óbito, acidente vascular cerebral e embolia periférica. O estudo Global Burden of Disease mostra que a prevalência estimada de FA é de até 33,5 milhões de pacientes. A identificação de fatores de risco modificáveis para o surgimento da FA e medidas preventivas adequadas podem desempenhar um papel significativo na melhoria da saúde dos pacientes e na redução dos gastos do sistema de assistência médica. Vários mecanismos, incluindo a remodelação elétrica e estrutural do tecido atrial, foram propostos para contribuir para o surgimento de FA. Este artigo de revisão da literatura discute os fatores predisponentes na FA, como estilo de vida sedentário e hábitos alimentares, considerando seus diferentes mecanismos patogênicos.

Palavras-chave: Fibrilação atrial. Patogênese estresse oxidativo. Fatores predisponentes.

ABSTRACT: Atrial fibrillation (AF) is considered the most frequent arrhythmia to be treated in clinical practice and is associated with a potential increased risk of death, stroke and peripheral embolism. The Global Burden of Disease study shows that the estimated prevalence of AF is up to 33.5 million patients. Identification of modifiable risk factors for the onset of AF and appropriate preventive measures can play a significant role in improving patients' health and reducing health care system expenditures. Several mechanisms, including electrical and structural remodeling of atrial tissue, have been proposed to contribute to the onset of AF. This literature review article discusses the predisposing factors in AF, such as a sedentary lifestyle and eating habits, considering their different pathogenic mechanisms.

Keywords: Atrial fibrillation. Pathogenesis. Oxidative stress. Predisposing factors.

¹Graduado em Medicina pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Univaço.

²Graduanda em Medicina pela AFYA - Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga.

³Graduanda em Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce. Universidade Vale do Rio Doce.

⁴Graduanda em Medicina pela AFYA - Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga.

1 INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais estudada entre todos os outros distúrbios do ritmo cardíaco nos últimos anos, tratando-se da arritmia mais comum em humanos cuja incidência aumenta com o avanço da idade. A prevalência de FA varia de 2% na população em geral a 10–12% em pessoas acima dos 80 anos. De acordo com o Global Burden of Disease, a prevalência estimada de FA é de até 33,5 milhões de indivíduos, pois afeta 2,5–3,5% das populações em vários países. (ANDERSEN, 2021) (BAMAN, 2021)

Estudos sobre os aspectos histológicos e eletrofisiológicos da doença levaram ao seu melhor entendimento, melhorando as possibilidades terapêuticas e, efetivamente, a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, questões cruciais sobre a formação e perpetuação da doença permanecem sem resposta. Sem dúvidas, o envelhecimento constitui o principal fator responsável pela patogênese da arritmia, sendo também a hipertensão arterial, a obesidade, o diabetes mellitus e os fatores genéticos outros fatores predisponentes significativos da doença. A presente revisão busca resumir o papel de fatores de risco específicos e mecanismo fisiopatológico no desenvolvimento e perpetuação da FA. (BAMAN, 2021) (HU, 2023)

2710

2 OBJETIVO

O objetivo desta revisão é fornecer uma revisão prática acerca da fibrilação atrial focando na fisiopatologia dessa doença baseada em seus principais fatores predisponentes de uma forma que possa ser traduzida na prática clínica e ajudar os médicos a compreender melhor essa doença.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: atrial fibrillation, pathogenesis, oxidative stress, predisposing factors. Foram encontrados 91 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2019 foram excluídos da análise, selecionando-se 7 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

4 O PAPEL DA FIBROSE NO DESENVOLVIMENTO DA FA

Vários mecanismos foram listados para desempenhar um papel no desenvolvimento da FA, através da remodelação elétrica e estrutural do tecido atrial. Entre eles, a fibrose desempenha um papel significativo neste processo. Fibrose refere-se ao aumento da deposição de proteínas da matriz extracelular no tecido intersticial do miocárdio devido à proliferação excessiva de fibroblastos em resposta a condições patológicas. Durante o processo fibrótico, os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, células que têm sido estudadas por seu efeito na redução da velocidade de condução no miocárdio, promovendo um substrato arritmogênico. (ANDERSEN, 2021) (BAMAN, 2021)

A fibrose reparativa refere-se à substituição de células miocárdicas necróticas por tecido fibrótico. Já a fibrose reativa, um tipo de fibrose intersticial, indica a deposição de matriz extracelular (MEC) no espaço intersticial e perivascular sem a substituição das células danificadas. Por fim, a fibrose intersticial infiltrativa se refere à deposição de glicosíngolipídios ou proteínas insolúveis no espaço intersticial, como visto na amiloidose ou na doença de Fabry, respectivamente. (BAMAN, 2021) (HU, 2023)

Vários subtipos celulares foram investigados por seu efeito no processo fibrótico e na promoção subsequente da fibrilação atrial. Entre eles, os fibroblastos foram estabelecidos como os principais efetores celulares da fibrose atrial. Múltiplas vias de comunicação foram estabelecidas entre fibroblastos e cardiomiócitos, alterando as propriedades eletrofisiológicas destes últimos. Sob várias condições patológicas e indicadores de estresse, ocorre uma conversão fenotípica de fibroblastos em miofibroblastos expressando alfa-actina do músculo liso (α SMA). (HU, 2023) (KIM, 2021)

Além dos fibroblastos, múltiplas células inflamatórias demonstraram estar envolvidas no processo pró-fibrótico. Estudos demonstraram o papel principal que os macrófagos têm na regulação da fibrose. Durante o evento de lesão cardíaca, múltiplos monócitos transmitidos pelo sangue infiltram o miocárdio e se diferenciam em macrófagos. Macrófagos derivados de monócitos expressam ampla heterogeneidade, permitindo que exerçam diferentes funções, como a produção de múltiplos fatores de crescimento pró-fibróticos (IL-10, TGF- β , IGF-1 e PDGF), citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , ROS) e proteases que contribuem para a remodelação da matriz. (ANDERSEN, 2021) (KIM, 2021)

Da mesma forma, após a lesão miocárdica, as células T povoam o tecido cardíaco em resposta à sinalização de citocina. As células T são então diferenciadas em células T citotóxicas CD4⁺ (Th₁, Th₂) ou CD8⁺, que exercem funções distintas. Essas células foram reconhecidas por suas funções antifibróticas, pois liberam mediadores, como IFN- γ e proteína-10, que inibem a ação do TGF- β pró-fibrótico. Além disso, o INF- γ interfere na ativação das células Th₂ ao impactar a produção de IL₄ e IL₁₃. Progredindo para o período de lesão crônica, as células Th₂ ultrapassam as células Th₁ como o principal fenótipo de célula CD4⁺ no tecido miocárdico. Em contraste com o último, as células Th₂ exibem atividade pró-fibrótica significativa. (ANDERSEN, 2021) (SAGRIS, 2021)

Outro componente da imunidade inata, os mastócitos, estabeleceram seu papel como moduladores da fibrose cardíaca. Sob condições de isquemia cardíaca e sobrecarga de pressão, os mastócitos se multiplicam e desgranulam mediadores inflamatórios e fibróticos pré-formados (por exemplo, TGF- β ₁, TNF, IL-1). Os mastócitos presentes no tecido cardíaco representam o fenótipo do tecido conjuntivo e contêm quimase e triptase. Por fim, o papel da histamina produzida pelos mastócitos foi exaustivamente estudado, estabelecendo sua importância na fibrose cardíaca. (BAMAN, 2021) (KIM, 2021) (SAGRIS, 2021)

5 O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO NO DESENVOLVIMENTO DA FA

Nos últimos anos, o estresse oxidativo tem sido investigado como um potencial mecanismo essencial no desenvolvimento da FA. Os processos moleculares que sustentam o desenvolvimento da fibrilação atrial têm sido objeto de vários estudos clínicos. Evidências de pesquisa sugerem que as espécies reativas a oxigênio em excesso podem afetar diretamente os canais iônicos e a propagação do potencial de ação. O peróxido de hidrogênio provoca atividade de gatilho por meio do aumento da corrente tardia de Na⁺, induzindo pós-despolarização precoce (EAD) e pós-despolarização tardia (DAD). (HU, 2023) (SAGRIS, 2021)

Além disso, as espécies reativas a oxigênio podem induzir uma regulação negativa da corrente total de Na⁺, um evento que promove a formação de circuitos de reentrada. Também vale a pena mencionar que as ROS podem regular diretamente a corrente de Ca²⁺ do tipo L e promover EADs alterando o equilíbrio de cálcio intracelular. Além da

remodelação elétrica estimulada, as espécies reativas a oxigênio também demonstraram contribuir para a remodelação estrutural dos átrios. (HU, 2023) (SAGRIS, 2021)

6 O PAPEL DA INFLAMAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DA FA

A inflamação tem sido associada ao início e à manutenção da fibrilação atrial, uma vez que contribui para a remodelação atrial envolvendo alterações estruturais e eletrofisiológicas que formam a base da doença. Avanços no campo da cardiologia nos últimos anos levaram à identificação de muitos mecanismos celulares e moleculares que sugerem que a inflamação é responsável pela patogênese da FA. Sob estresse inflamatório, a angiotensina II estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-6, IL-8, TNF- α) e o recrutamento de células imunes. (BAMAN, 2021) (KIM, 2021)

Além disso, o aumento da sobrecarga de pressão, bem como vários polimorfismos genéticos na renina e angiotensina, mediam a formação da angiotensina II e a ativação dos receptores da angiotensina II. A angiotensina II foi associada à ativação do NOX e às subsequentes anormalidades no manuseio do cálcio relacionadas à oxidação, resultando na remodelação elétrica dos átrios. Além disso, o NOX é um potente estimulador do fator de transcrição nuclear fator- κ B (NF- κ B), que afeta diretamente as regiões promotoras do canal de sódio, levando a uma regulação negativa dos canais de sódio e à promoção da mecânica da FA. (ANDERSEN, 2021) (KIM, 2021)

Ao associar inflamação com a ocorrência de fibrilação atrial, é importante mencionar o culpado da doença arterial coronária neste fenômeno. A doença cardíaca coronária tem sido associada ao desenvolvimento de fibrilação atrial por vários mecanismos. Entre eles, a inflamação constitui o determinante mais importante da apresentação da fibrilação atrial, perdendo apenas para o infarto atrial e a subsequente fibrose tecidual. Após o evento de isquemia miocárdica, surge inflamação local e sistêmica, que causa a liberação de vários fatores inflamatórios, como IL-6 e PCR, que têm sido independentemente associados ao desenvolvimento de fibrilação atrial. (ANDERSEN, 2021) (SALEH, SHOUVIK, 2023)

De grande importância ao relacionar inflamação com FA, é o estado protrombótico presente na doença. Um alto nível de PCR tem sido relacionado à formação de trombos no átrio esquerdo. Durante um estado inflamatório, a ativação de células imunes inatas e a liberação de ligantes inflamatórios são reguladas positivamente. A produção de IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α e MCP-1 é aumentada pelas células imunes ativadas, resultando na síntese de

fator tecidual (FT), fator de von Willebrand (FvW) e P-selectina. Essas moléculas medeiam a aglutinação plaquetária, bem como a fixação de células endoteliais de monócitos. Este evento combinado com o dano endotelial induzido no átrio de um paciente afetado por FA aumenta severamente o risco de formação de trombos. (SALEH, SHOUVIK, 2023) (KORNEJ, 2020)

7 A INFLUÊNCIA DO ALCOOLISMO E DO SEDENTARISMO NO DESENVOLVIMENTO DA FA

A American Heart Association (AHA) estabeleceu recentemente o conceito de métricas Life's Simple 7 (LS7) da American Heart Association com base em quatro métricas de comportamento saudável (não fumar, peso normal, atividade física moderada e dieta saudável) e três fatores de saúde (colesterol normal, pressão arterial e glicemia de jejum [FBG]). Como resultado de ficar sentado por muito tempo e ininterruptamente, estilos de vida sedentários causam alterações negativas nos níveis de insulina e glicose no sangue. (HU, 2023) (KORNEJ, 2020)

A resistência à insulina está ligada à disfunção endotelial devido a uma incompatibilidade entre as vias de sinalização da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Em uma condição resistente à insulina, a sinalização da PI3K é diminuída, resultando em menor disponibilidade de óxido nítrico, mas a sinalização da MAPK permanece inalterada, resultando em aumento da síntese de endotelina-1, morte de células endoteliais e inflamação. (HU, 2023) (KORNEJ, 2020)

A formação de espécies reativas a oxigênio tem sido associada ao estilo de vida sedentário, embora seja vista como um componente significativo na etiologia da doença cardiovascular, principalmente devido à produção de superóxido, que está relacionado com déficits de função endotelial e hipertensão. Essas descobertas sugerem que atingir a saúde cardiovascular ideal e a redução de peso pode limitar a incidência e a gravidade da FA. (KIM, 2021) (SALEH, SHOUVIK, 2023)

Altos níveis de ingestão de álcool foram associados ao aumento da ocorrência de FA, enquanto o consumo moderado levou mais homens do que mulheres à FA. Embora a ingestão reduzida de álcool tenha que ser uma meta de tratamento racional para pacientes com FA, o resveratrol, um polifenol bioativo, encontrado no vinho tinto, uvas, sementes e amendoim, atraiu recentemente a atenção científica como um suplemento nutricional

cardioprotetor devido aos seus efeitos antioxidantes e vasculares. (KIM, 2021) (SALEH, SHOUVIK, 2023)

Na FA, o resveratrol apresenta qualidades antiarrítmicas, pois opera potencialmente como um inibidor da liberação de cálcio intracelular e das cascatas de sinalização patogênica, prevenindo o excesso de cálcio e mantendo a função contrátil dos cardiomiócitos. Tentativas foram feitas para gerar novos derivados de resveratrol para o tratamento de arritmias. (KORNEJ, 2020).

CONCLUSÃO

Sabe-se que a obesidade, o uso excessivo de álcool e a apneia obstrutiva do sono contribuem para a remodelação cardíaca desfavorável do átrio esquerdo com consequente aumento do risco de FA.. Desse modo, modificações no estilo de vida e na dieta, incluindo perda de peso, redução do consumo de álcool e gerenciamento do fator de risco cardiometabólico, mostram-se ser uma pedra angular para a prevenção da FA. A prescrição médica de medicamentos diferentes de agentes anti-inflamatórios, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina e antagonistas da aldosterona, podem ajudar a reduzir a fibrose atrial e os indicadores de TGF- β , bem como a disfunção atrial. Com base nos fatos acima, ficou claro que fibrose, inflamação e estresse oxidativo, bem como fatores comportamentais e genéticos, formam um substrato fértil para o estabelecimento de propriedades de condução anisotrópica no miocárdio atrial, a fragmentação da atividade elétrica e, eventualmente, o desenvolvimento da fibrilação atrial.

2715

REFERÊNCIAS

ANDERSEN, Julie H. “Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease.” *European journal of human genetics : EJHG* vol. 29,7 (2021): 1051-1060. doi:10.1038/s41431-020-00784-8

BAMAN, Jayson R. “Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathies.” *Journal of cardiovascular electrophysiology* vol. 32,10 (2021): 2845-2853. doi:10.1111/jce.15083

HU, Zhicheng. “Atrial fibrillation: mechanism and clinical management.” *Chinese medical journal* vol. 136,22 (2023): 2668-2676. doi:10.1097/CM9.0000000000002906

SAGRIS, Marios. “Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics.” *International journal of molecular sciences* vol. 23,1 6. 21 Dec. 2021, doi:10.3390/ijms23010006

SALEH, Keenan, and Shouvik Haldar. “Atrial fibrillation: a contemporary update.” *Clinical medicine (London, England)* vol. 23,5 (2023): 437-441. doi:10.7861/clinmed.2023-23.5.Cardio2

KIM, Jitae A. “Genetics of atrial fibrillation.” *Current opinion in cardiology* vol. 36,3 (2021): 281-287. doi:10.1097/HCO.0000000000000840

KORNEJ, Jelena et al. “Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights.” *Circulation research* vol. 127,1 (2020): 4-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340 (KORNEJ, 2020)