



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA

CÁTIA ANDREIA DOS SANTOS FERREIRA

FIBRILHAÇÃO AURICULAR
E DOENÇAS NÃO CARDIOVASCULARES

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR LINO GONÇALVES

RUI PROVIDÊNCIA

MARÇO 2015

Índice

Resumo.....	4
Abstract	5
Índice de Abreviaturas	7
Índice de tabelas e figuras	9
1. Introdução.....	10
2. Métodos.....	11
3. Resultados	12
I. Cancro.....	12
II. Sepsis.....	18
III. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	20
IV. Síndrome da apneia obstrutiva do sono	22
V. Doença Renal Crónica.....	25
4. Discussão.....	27
5. Conclusão	30
6. Agradecimentos	30
7. Conflitos de interesse	31
8. Referências bibliográficas	31

**FIBRILHAÇÃO AURICULAR
E DOENÇAS NÃO CARDIOVASCULARES**

Cátia Ferreira¹, Rui Providência MD MSc^{1,2}, Lino Gonçalves MD PhD^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

²Serviço de Cardiologia-B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra,
Portugal

Resumo

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mais comum e está associada a um prognóstico adverso, aumentando o risco de acidente vascular cerebral e a mortalidade. Apesar de tradicionalmente se associar a FA a patologias cardiovasculares, também se verifica uma incidência aumentada de FA em determinadas patologias não cardiovasculares bastante prevalentes na população geral, nomeadamente no cancro, na sépsis, na doença pulmonar obstrutiva crónica, na síndrome da apneia obstrutiva do sono e na doença renal crónica. Assim, um número considerável de doentes é afetado por ambas as doenças e conseqüentemente está exposto a um maior risco de eventos adversos.

Os autores realizaram uma revisão sistemática da literatura de forma a melhor elucidar esta coexistência.

Existem diversos mecanismos que parecem contribuir para a coexistência de FA com estas patologias não cardiovasculares. As comorbilidades, a idade avançada, a disfunção autonómica, a disfunção eletrolítica e a inflamação são condições transversais a todas as patologias e podem predispor à FA.

O tratamento de FA nestes doentes constitui um desafio clínico, especialmente em relação à terapêutica antitrombótica, uma vez que os *scores* de estratificação de risco tromboembólico como o CHADS₂ ou CHADS₂DS₂VAS_C, bem como os de risco hemorrágico como o HAS-BLED, apresentam limitações quando aplicados nas patologias em questão.

A evidência nesta área ainda é escassa, sendo que várias temáticas precisam de ser esclarecidas com maior pormenor em investigações futuras, em particular a epidemiologia, a patogénese, prevenção e tratamento.

Palavras-chave: Fibrilhação auricular, doenças não cardiovasculares, cancro, sépsis, doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome da apneia obstrutiva do sono, doença renal crónica, terapêutica antitrombótica

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia and is associated with an adverse prognosis, increasing the risk of stroke and death. Although it is traditionally associated with cardiovascular disease, AF also occurs with increased frequency in certain non cardiovascular diseases quite prevalent in the general population, such as cancer, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea and chronic kidney disease. Both diseases affect a significant number of patients and those patients are consequently at higher risk for adverse outcomes.

The authors made a systematic review of the literature to better elucidate this coexistence.

There are many underlying mechanisms in these non cardiovascular diseases that seem to induce AF. Comorbidities, advanced age, autonomic dysfunction, electrolytic abnormalities and inflammation are common to all conditions and may predispose to AF.

The treatment of AF in these patients represents a clinical challenge, especially in terms of antithrombotic therapy, since the thromboembolic risk-prediction scores, such as CHADS₂ or CHADS₂DS₂VAS_C, as well as the hemorrhagic scores such as HAS-BLED, may not be adequate in these conditions.

The evidence in this area is still scarce and further investigation is needed to understand it better, particularly in terms of epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment.

Key-words: Atrial fibrillation, non cardiovascular disease, cancer, sepsis, chronic pulmonary obstructive disease, obstructive sleep apnea, chronic kidney disease, antithrombotic therapy

Índice de Abreviaturas

ACCO – *American College of Chest Physicians*

AHA/ACC/HRS - *American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society*

ARIC – *Atherosclerosis Risk in Communities*

AVC – Acidente vascular cerebral

BNP – Peptídeo natriurético do tipo B

CCR – Carcinoma colo-retal

CHADS₂ – Insuficiência cardíaca, hipertensão, idade, diabetes, AVC (2 pontos)

CHA₂DS₂VAS_C – Insuficiência cardíaca, hipertensão, idade ≥ 75 (2 pontos), diabetes, AVC (2 pontos), doença vascular, idade 65-74, sexo feminino

CPAP – Pressão positiva contínua nas vias aéreas

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

DRC – Doença renal crónica

DRT - Doença renal terminal

FA – Fibrilhação auricular

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HAS-BLED – Hipertensão, função renal/hepática anormal (1 ponto cada), AVC, história ou predisposição para hemorragia, INR lábil, idade (> 65), álcool/fármacos concomitantes (1 ponto cada)

HATCH – hipertensão, idade ≥ 75 , acidente isquémico transitório ou AVC (2 pontos), doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca (2 pontos)

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

HR – *Hazard ratio*

IC – Intervalo de confiança

ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular 1

IL - Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

INR – Índice internacional normalizado

OR – *Odds ratio*

PCR – Proteína C reativa

RE-LY – *The randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy*

SAOS – Síndrome da apneia obstrutiva do sono

TFG_{cys} – Taxa de filtração glomerular baseada na cistatina C

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

UCI – Unidade de cuidados intensivos

VEF1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Índice de tabelas e figuras

Tabelas

1. Fatores de risco associados a FA.....	39
2. Preditores de FA após ressecção pulmonar por neoplasia maligna.....	40
3. FA e cancro.....	41
4. FA e sépsis.....	42
5. FA e DPOC.....	43
6. FA e SAOS.....	43
7. FA e DRC.....	44

Figuras

1. Diagrama ilustrando a seleção de artigos	
A. Cancro.....	45
B. Sépsis.....	45
C. DPOC.....	46
D. SAOS	46
E. DRC.....	47
2. Mecanismos comuns no desenvolvimento de FA.....	47
3. Mecanismos comuns a algumas patologias no desenvolvimento de FA.....	48

1. Introdução

A fibrilhação auricular (FA) é o distúrbio de ritmo cardíaco mais comum, ocorrendo em 1.5-2% da população geral.¹ Uma prevalência que aumenta com a idade, sendo aproximadamente 10% aos 80 anos e 18% nos idosos com idade igual ou superior a 85 anos.¹⁻² Prevê-se que a sua prevalência pelo menos duplique nos próximos 50 anos, à medida que a população envelhece.²

A presença de FA está associada a um prognóstico adverso. Para além de se associar a um risco de AVC cinco vezes maior³ e a uma incidência três vezes maior de insuficiência cardíaca,¹ a FA também contribui para um aumento da mortalidade. Mesmo na ausência de doença cardíaca valvular e doença cardiovascular pré-existente, a FA duplica a mortalidade em ambos os sexos (OR multivariado 2.4 [IC_{95%} 1.8-3.3] nos homens e 2.2 [IC_{95%} 1.6-3.1] nas mulheres).⁴ Esta evidência parece sugerir que a FA seja um marcador de prognóstico em doenças não cardiovasculares.

A presença de FA na ausência de doença cardíaca foi sendo reconhecida desde cedo, porém apenas em 1954 surgiu o termo *lone atrial fibrillation*/FA isolada para descrevê-la.⁵ As recomendações internacionais atuais definem FA isolada como FA em adultos jovens, sem história clínica ou evidência ecocardiográfica de doença cardiopulmonar, hipertensão ou diabetes mellitus. Contudo, como as definições foram variando, o termo FA isolada pode gerar alguma confusão e por isso mesmo não deve ser utilizado para guiar decisões terapêuticas.⁶

A patologia não cardiovascular, embora frequentemente subvalorizada, está intrinsecamente ligada à FA, quer constituindo um fator de risco para o seu desenvolvimento,⁷ quer constituindo uma causa de morte.⁸ O objetivo desta revisão é expor a associação da FA a patologias não cardiovasculares, explicitando os mecanismos subjacentes e as suas implicações terapêuticas e prognósticas.

2. Métodos

Uma pesquisa sistemática da base de dados MEDLINE usando o PubMed e EMBASE foi realizada (desde o início até 13 de Fevereiro de 2015). Foram realizadas pesquisas manuais combinando o termo “atrial fibrillation” com algumas das patologias não cardiovasculares que mais frequentemente se lhe encontram associadas.

Foi dado especial ênfase às patologias com maior prevalência e maior associação causal ao aumento da mortalidade em doentes com FA. Assim, foram abordadas em maior extensão cinco entidades: cancro, sépsis, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e doença renal crónica (DRC).

“*Cancer*”, “*neoplasms*” e “*paraneoplastic*” foram os termos utilizados para identificar estudos potencialmente relevantes no âmbito do cancro. “*Sepsis*”, “*septic shock*” e “*intensive care units*” foram usados na pesquisa para a sépsis; “*chronic obstructive pulmonary disease*”, “*COPD*” e “*chronic bronchitis*” no âmbito da DPOC, “*sleep apnea*”, “*obstructive sleep apnea*” e “*sleep-disordered breathing*” na SAOS e, finalmente, os termos “*chronic kidney disease*” e “*renal disease*” foram utilizados na DRC (Figura 1).

Doença coronária, hipertensão, insuficiência cardíaca e doença cardíaca valvular foram prontamente excluídas ao serem classificadas como patologia cardiovascular. Embora outras patologias não cardiovasculares estejam associadas à FA, nomeadamente o hipertiroidismo e a diabetes mellitus, foram igualmente excluídas por serem considerados fatores de risco convencionais⁷ e por isso mesmo a sua associação já ter sido alvo de um maior escrutínio. Por outro lado, a obesidade, apesar de consistentemente emergir na literatura como um fator de risco para a FA, não foi incluída pela sua ligação intrínseca à doença cardiovascular e também por estar associada à SAOS.

As referências dos artigos relevantes foram revistas e artigos associados foram identificados. A pesquisa não foi limitada a uma publicação, língua ou critérios de qualidade específicos.

3. Resultados

Uma grande variedade de condições são atualmente reconhecidas como estando associadas à FA (Tabela 1).⁷ Ao analisar os fatores de risco menos estabelecidos várias doenças não cardiovasculares emergem, nomeadamente cancro, sépsis, DPOC, SAOS e DRC.

Dado ao aumento da mortalidade que a FA impõe, é importante identificar não só os seus fatores de risco, como também as causas de morte específicas e os seus preditores. Um estudo da mortalidade baseado no *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial*, verificou que a maioria das mortes nos doentes com FA anticoagulados já não está relacionada com o acidente vascular cerebral (AVC). As causas cardiovasculares continuam a ser as mais frequentes (61.4%), porém as mortes não cardiovasculares representaram 35.8%. Nesta categoria, a causa mais frequente foi o cancro (13.9%), seguindo-se insuficiência respiratória (5.7%), infeção (4.45%) e trauma (0.88%).⁸

Uma vez que existe um número limitado de doentes com as patologias selecionadas em estudos de larga escala, a maioria dos dados mencionados nas secções seguintes foram recolhidos de registos e estudos epidemiológicos.

I. Cancro

O cancro recentemente tem sido associado à FA, porém existem poucos estudos que estabeleçam uma ligação entre estas entidades. O primeiro estudo propondo uma

associação entre as duas condições data de 2002, tendo apurado que o risco de FA é aproximadamente três vezes maior nos doentes com carcinoma colo-retal (CCR) admitidos para cirurgia do que nos doentes admitidos para cirurgia não-neoplásica (OR 3.5, IC_{95%} 1.6-7.2, P < 0.0004).⁹ Mais tarde, *Guzzetti et al.* reuniram um grupo de 2,339 doentes admitidos para cirurgia e verificaram que a FA estava presente em 3.6% dos doentes com diagnóstico de CCR ou cancro da mama e apenas em 1.6% dos doentes admitidos para cirurgia não-neoplásica, correspondendo a uma probabilidade pelo menos duas vezes maior de ter FA nos casos comparados com os controlos (P < 0.01).¹⁰

Recentemente, um estudo coorte identificou 24,125 doentes com o diagnóstico recente de neoplasia e determinou a prevalência de FA no momento do diagnóstico (2.4%), bem como a percentagem de doentes que desenvolveu FA depois do diagnóstico de cancro (1.8%).¹¹

Erichsen e colegas num estudo caso-controlo seguiram a abordagem inversa. Identificaram 28,333 doentes com o diagnóstico de FA, aos quais compararam com um grupo de controlo com 283,260 sujeitos. Verificaram que entre os doentes com o diagnóstico de FA, 0.59% tinham tido o diagnóstico de CCR dentro de um período de 90 dias antes do diagnóstico de FA, comparando com apenas 0.05% dos controlos (OR ajustado 11.8, IC_{95%} 9.3–14.9).¹²

A forma de FA associada ao cancro mais frequente e mais estudada é FA pós-operatória. A cirurgia torácica, especialmente a ressecção pulmonar no cancro do pulmão, está associada a um risco significativo de FA. Múltiplos estudos em doentes sujeitos a ressecção pulmonar e esofágica relatam uma incidência de FA pós-operatória que varia entre 8.4% e 23%,^{13–18} chegando a atingir os 60% numa população de 20 doentes.¹⁹ Recorrendo à base de dados da *The Society of Thoracic Surgeons*, verificou-se que num grupo de 13,906 doentes submetidos a cirurgia por cancro pulmonar, 12.6% dos doentes

desenvolveram FA após a cirurgia.²⁰ Por outro lado, foi relatada uma prevalência de 4.4% de FA pós-operatória após cirurgia eletiva para CCR.²¹ Aqui poderá colocar-se a hipótese que a proximidade anatômica e fatores inflamatórios locais, mesmo na ausência de invasão tumoral direta do coração, sejam responsáveis por uma incidência pós-operatória de FA ainda mais exacerbada na cirurgia torácica por carcinomas do pulmão e do esôfago, quando comparada com a cirurgia abdominal por CCR.

A FA pode ainda complicar o curso dos doentes com neoplasia como um efeito adverso da medicação. FA pode ser induzida por vários citostáticos como antraciclinas (doxorubicina, mitoxantrona), ifosfamida, gencitabina, melphalan, cisplatina, docetaxel, 5-fluorouracil e etoposido, mas também por altas doses de corticosteróides, bifosfonatos, agentes antieméticos como ondansetron e terapias alvo, por diversos mecanismos incluindo cardiotoxicidade.²²⁻²⁸ FA desenvolve-se também frequentemente após transplante de células hematopoiéticas.²⁹⁻³⁰

A FA no cancro pode ser considerada uma comorbilidade, uma vez que ambos partilham diversos fatores predisponentes como a idade avançada, anomalias eletrolíticas, hipoxia e distúrbios metabólicos.³¹⁻³³ O cancro também pode ser considerado um fator predisponente para FA por fatores sistémicos não relacionados diretamente com doença cardiovascular. Alterações a nível do sistema nervoso autónomo, por aumento do estímulo simpático causado pela dor ou outras formas de *stress* físico ou emocional, podem predispor a FA.³³⁻³⁵ Por outro lado, o cancro está geralmente associado a um estado de hipercoagulabilidade com risco tromboembólico aumentado, podendo levar a microembolismo pulmonar e conseqüentemente também a FA.^{10,36} A FA pode ainda resultar da produção anormal de peptídeos *hormone-like* e de condições paraneoplásicas incluindo hipertireoidismo e reações imunes contra estruturas auriculares.^{10,33-35}

A inflamação tem um papel importante na carcinogénese³⁷ e a FA pode representar uma complicação inflamatória do cancro.³¹ De facto, a FA foi mais comumente observada em doentes com contagens de neutrófilos pós-operatórias aumentadas (OR 3.2, IC_{95%} 1.3-7.8, P = 0.01) e após cirurgia aberta, quando comparado com colectomia laparoscópica (OR 3.3, IC_{95%} 1.3-8, P = 0.008), sugerindo que a colectomia aberta induz uma resposta sistémica inflamatória mais intensa.²¹

A FA pode ainda ser uma manifestação direta de uma neoplasia primária ou metástases cardíacas, bem como de tumores de tecidos adjacentes que invadem o coração, nomeadamente pulmonares e esofágicos.³³

Contudo, ainda não temos um perfeito entendimento de todos os mecanismos responsáveis pela indução de FA no cancro.

A FA tem um impacto negativo no prognóstico. Nos doentes que desenvolveram FA após cirurgia por cancro pulmonar verificou-se um aumento da mortalidade pós-operatória (6.7% versus 1.0% nos doentes sem FA, P = 0.024), no internamento e nas admissões na unidade de cuidados intensivos (UCI). Foi ainda associado a uma mortalidade a longo prazo quase quatro vezes maior nos doentes vivos cinco anos após a cirurgia (HR 3.75, IC_{95%} 1.44-9.08, P = 0.007).¹⁷ Nos doentes submetidos a cirurgia por CCR, a FA também parece condicionar uma pior sobrevivência.³⁵

A FA *de novo* está também associada a um risco duas vezes maior de tromboembolismo e seis vezes maior de insuficiência cardíaca, mesmo após o ajustamento de fatores de risco conhecidos (HR ajustado 1.98, IC_{95%} 1.6-2.46, P < 0.001 e 6.3, IC_{95%} 4.83-8.17, P < 0.001, respetivamente).¹¹

Estas descobertas sugerem que o tratamento e a prevenção de FA podem ser importantes nos doentes com cancro. Contudo, o tratamento da FA nestes doentes constitui um desafio, especialmente na escolha da terapia antitrombótica. O cancro por si só cria um

estado pró-trombótico, aumentando ainda mais o risco de eventos tromboembólicos em doentes com FA. Por outro lado, certas neoplasias estão associadas a um risco hemorrágico acrescido. Para complicar ainda mais, a terapia com a varfarina pode ser problemática em doentes com cancro devido à medicação concomitante e aos distúrbios metabólicos secundários ao cancro, condicionando uma resposta anticoagulante imprevisível.^{31,33} De facto, uso de anticumarínicos por trombose venosa profunda esteve associado a um risco seis vezes maior de hemorragia nos doentes com neoplasias (RR 6.2, IC_{95%} 2.0-19.7, P = 0.0002).³⁸ Por fim, não existem atualmente recomendações internacionais específicas para o tratamento de FA nos doentes com neoplasias⁶ e os *scores* preditores de risco tromboembólico, CHADS₂ ou CHA₂DS₂VASc, para além de não incluírem a neoplasia como variável a ter em conta, podem não ser adequados nestes doentes. Num estudo epidemiológico em que foram identificados 21,125 doentes com cancro recentemente diagnosticado, apesar de o *score* CHADS₂ ser preditivo do risco tromboembólico nos doentes com FA no momento do diagnóstico do cancro, não o foi nos doentes que desenvolveram FA após o diagnóstico.¹¹

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) parecem ter um potencial antineoplásico e influenciam favoravelmente a sobrevivência dos doentes com neoplasias, pelo que podem ser alternativas mais adequadas que os anticumarínicos no cancro.³⁹⁻⁴⁰ A dalteparina foi associada a uma melhor sobrevivência em doentes com tumores sólidos sem doença metastática e eventos tromboembólicos venosos em comparação com os anticumarínicos.⁴¹ Em concordância com estas evidências, o uso de HBPM no lugar da varfarina é recomendado pela *American College of Chest Physicians* (ACCO) nos doentes com cancro e doença tromboembólica nos primeiros 3-6 meses de terapia antitrombótica.⁴² Porém o papel da anticoagulação a longo prazo com HBPM nos doentes com cancro continua sem evidências.^{31,33}

Vários estudos identificaram preditores de FA após cirurgia torácica por cancro pulmonar (Tabela 2), incluindo a idade avançada, sexo masculino, cirurgia prolongada, estágio do cancro avançado, ocorrência de complicações cirúrgicas, necessidade de transfusões sanguíneas no pós-operatório e história de hipertensão e FA paroxística pré-operatoriamente.^{14,17,20,43} O peptídeo natriurético do tipo B (BNP) tem sido investigado como um marcador preditivo de FA pós-operatória neste contexto. Tanto valores elevados pré-operatoriamente como pós-operatoriamente são fortes preditores independentes de FA (RR 27.9, IC_{95%} 13.2-58.9, P < 0.001 e 20.1, IC_{95%} 5.8-69.4, P < 0.001, respetivamente).⁴⁴ *Salvatici et al.* identificaram o valor de BNP pós-operatório de 182 ng/L como *cut-off* para prever FA pós-operatória,¹⁵ por outro lado um valor de 30 pg/mL tem uma especificidade de 93% a prever FA após cirurgia torácica por carcinoma pulmonar.⁴⁵ Índices ecográficos também poderão ser úteis, particularmente os que sugerem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo - razão entre a velocidade transmitral precoce e a velocidade diastólica precoce anular mitral superior ou igual a 8 tem uma sensibilidade de 90% a antever FA pós-operatória.¹⁶

Vários fármacos foram estudados na prevenção e tratamento da FA pós-cirurgia. A administração de 300 mg de amiodarona endovenosa 20 minutos imediatamente após a cirurgia de neoplasia pulmonar e uma dose oral de 600 mg duas vezes por dia nos primeiros cinco dias do pós-operatório, reduziu o risco de FA em 23%.⁴⁶ *Nojiri* e colegas verificaram que os doentes com BNP pré-operatório elevado (> 30 pg/mL) que receberam doses baixas de peptídeo natriurético atrial humano tiveram uma incidência de FA pós-operatória inferior.¹⁹ O landiolol, um betabloqueador de ação ultra-curta, quando administrado a um pequeno grupo de doentes que desenvolveram FA após ressecção pulmonar, obteve uma redução mais profunda da frequência cardíaca e uma restauração

mais rápida do ritmo sinusal quando comparado com a associação de verapamil com digoxina.⁴⁷

II. Sépsis

FA *de novo* é uma complicação comum nas UCI, atraindo cada vez mais atenções sobre si pela sua frequência e impacto no prognóstico. Nas UCI, a FA é particularmente frequente nos doentes com sépsis, tendo esta patologia sido identificada como um preditor independente de FA numa UCI de doentes não cardíacos (OR 6.5, IC_{95%} 2.0-21.1, P = 0.002),⁴⁸ bem como numa UCI de doentes cirúrgicos.⁴⁹ Numa revisão sistemática, a incidência mediana ponderada de FA *de novo* foi de 8% (IC_{95%} 0-14%), 10% (IC_{95%} 4-23%) e 23% (IC_{95%} 6-46%) nos doentes com sépsis, sépsis severa e choque séptico, respetivamente.⁵⁰

A sépsis é caracterizada por uma libertação sistémica de citocinas pró-inflamatórias, níveis elevados de catecolaminas circulantes, distúrbios eletrolíticos, disfunção autonómica e pode ser complicada por disfunção orgânica.⁵¹ Variações do volume intravascular e compromisso cardiovascular levam frequentemente a hipotensão e níveis de lactato elevados.^{48,52} Por outro lado, os fatores de risco para a FA presentes na população geral, tais como idade avançada, sexo masculino, raça caucasiana, insuficiência cardíaca e obesidade, também foram associados com o desenvolvimento de FA na sépsis.⁵⁰ Todas estas características da sépsis podem potencialmente desencadear FA, havendo contudo evidência crescente que a resposta inflamatória sistémica *per se* é o desencadeante predominante, verificando-se um aumento significativo dos níveis de proteína C reativa (PCR) antes do desenvolvimento de FA.^{48,53}

A FA *de novo* nos doentes com sépsis esteve associada a um aumento do tempo de internamento na UCI⁵³⁻⁵⁵ e a um risco aumentado de AVC isquémico (OR ajustado 2.70,

IC_{95%} 2.05-3.57, P < 0.001).⁵⁶ Apesar de alguns estudos não reportarem uma associação com a mortalidade estatisticamente significativa,⁵³ a maioria constata um aumento da taxa de mortalidade durante o internamento. Os OR ajustados estimados variam entre 1.07 (IC_{95%} 1.04-1.11) a 3.28 (IC_{95%} 1.13-9.57, P = 0.03) na fase aguda (UCI e intra-hospitalar)⁵⁰ e 3.28 (IC_{95%} 1.126-9.574, P = 0.03) na mortalidade dos primeiros 28 dias.⁵⁵ Além disso, o desenvolvimento de FA *de novo* pode ter implicações após a alta, uma vez que se verificou um aumento do risco de ocorrência de FA e um aumento da hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 1.25, IC_{95%} 1.16-1.34, P < 0.001), AVC isquémico (HR 1.22, IC_{95%} 1.10-1.36, P < 0.001) e mortalidade (HR 1.04, IC_{95%} 1.01-1.07, p = 0.009) nos cinco anos seguintes, quando comparado com os doentes que não desenvolveram FA durante a sépsis.⁵⁷

O tratamento de FA *de novo* em doentes em estado crítico e com sépsis impõe um desafio clínico, não existindo recomendações específicas para o mesmo na literatura. Uma importante questão que se coloca é se a associação de FA *de novo* com AVC deve levar a uma intervenção com o intuito de prevenir esta complicação, como a cardioversão, anticoagulação ou ambos. Porém é difícil manter o ritmo sinusal após a cardioversão enquanto a sépsis persistir e o dano pode também resultar da utilização indiscriminada de anticoagulantes em doentes com sépsis devido a anomalias da coagulação e aos procedimentos invasivos a que são frequentemente sujeitos,⁵⁸ particularmente nos doentes idosos em que parece existir um aumento das complicações associadas à anticoagulação.⁵⁹ Além disso, a falha em restaurar o ritmo sinusal está associada a um aumento da mortalidade na UCI (71% versus 21%, P = 0.015).⁵³

Assim, pode ser desejável iniciar terapia profilática para prevenir esta complicação, desde que seja possível identificar adequadamente os doentes com maior risco de desenvolver FA durante a sépsis.⁵⁰ Um estudo recente investigou o efeito do esmolol em

doentes com choque séptico, suportando a viabilidade desta abordagem.⁶⁰ Apesar da redução da frequência cardíaca provavelmente melhorar a função cardiovascular, tratar a taquicardia sinusal e por isso, potencialmente, prevenir a FA, continua a existir controvérsia na sua utilização na sépsis e mais estudos são necessários para se poderem estabelecer recomendações em relação à profilaxia.⁵⁰

III. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

A DPOC é um fator de risco independente para arritmias, nomeadamente a FA, e de morbidade e mortalidade cardiovascular.^{2,31} Num estudo caso-controlo retrospectivo de grandes dimensões, os doentes com DPOC tinham um risco 4.41 vezes maior de FA (IC_{95%} 4.00-4.87).⁶¹ Por outro lado, a DPOC está presente em 10-15% dos doentes com FA.² A função pulmonar diminuída é um fator de risco independente para FA.⁶²⁻⁶³

Múltiplos processos patológicos como doenças concomitantes, idade, hipoxia, hipercapnia, acidose, inflamação, distúrbios eletrólitos, disfunção autonómica e hipertensão pulmonar podem precipitar FA *de novo* ou recorrente.⁶⁴⁻⁶⁵ O atraso eletromecânico da aurícula direita nos doentes com DPOC encontra-se significativamente prolongado, correlacionando-se com a área da aurícula direita e a pressão da artéria pulmonar e associando-se inversamente com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). A duração da despolarização auricular também se encontra prolongada e a propagação da despolarização não é homogénea – estes podem ser os mecanismos que estão na base do desenvolvimento da FA nos doentes com DPOC.⁶⁶

Vários agentes utilizados para melhorar a função pulmonar, em particular os agonistas β -adrenérgicos e as teofilinas, têm o potencial de causar taquiarritmias.² Numa meta-análise de 33 estudos, o uso de agonistas β -adrenérgicos reduziu a concentração de potássio em 0.36 mmol/l em comparação com o placebo, e foi associado a um risco

aumentado de eventos cardiovasculares, entre eles a FA.⁶⁷ *Huerta* e colegas num estudo com 710 doentes com asma ou DPOC e 5,000 controlos, verificaram um aumento do risco de FA com esteróides orais (RR 2.6, IC_{95%} 2.0–3.5) e uma associação fraca com as teofilinas, especialmente na utilização a curto-prazo (RR 1.8, IC_{95%} 0.9–3.7).⁶⁸

Em oposição, alguns fármacos usados no controlo da FA, como o sotalol, propafenona e β -bloqueadores não-seletivos podem provocar broncospasmo.² Os sintomas pulmonares da DPOC podem piorar com o desenvolvimento de FA devido à frequência cardíaca excessiva e irregular, bem como o preenchimento diastólico reduzido dos ventrículos.⁶⁹

Assim, a FA e a DPOC frequentemente coexistem e interagem uma com a outra. De tal forma que a DPOC constitui um preditor independente da progressão de FA paroxística para persistente (OR 1.51, IC_{95%} 0.95–2.39, P = 0.088), sendo uma das cinco variáveis incluídas no *score* HATCH que estima essa probabilidade de progressão.⁷⁰

A FA nos doentes com DPOC tem um impacto negativo no prognóstico. Num estudo retrospectivo de grandes dimensões, verificou-se um risco 1.98 vezes maior de internamento nos doentes com FA (IC_{95%} 1.73–2.25).⁶¹ A FA foi também considerada um fator independente de mortalidade nas exacerbações de DPOC (OR 2.66, IC_{95%} 1.39-5.09, P = 0.003⁷¹ e OR 2.27, IC_{95%} 1.14-4.51, P = 0.019⁷²).

Ao contrário das neoplasias e da sépsis, as doenças pulmonares são especificamente mencionadas nas recomendações internacionais atuais.⁶ A correção da hipoxemia e da acidose devem ser as primeiras medidas terapêuticas na FA *de novo*. Porém, em doentes que se tornam hemodinamicamente instáveis, a cardioversão direta deve ser tentada, apesar de a estratégia de controlo de ritmo poder ser ineficaz até a descompensação respiratória ser corrigida.

Para controlar a frequência ventricular, diltiazem ou verapamil são os fármacos recomendados em doentes com DPOC. Como os agonistas β -adrenérgicos e as teofilinas podem precipitar FA e dificultar o controlo da frequência ventricular, a sua utilização é desencorajada. Por outro lado, os β -bloqueadores não-seletivos, sotalol, propafenona e adenosina estão contraindicados nos doentes com broncospasmo.⁶

A ablação por cateter pode ser realizada de forma segura e eficaz nos doentes com DPOC,⁷³⁻⁷⁴ embora possa estar associada a uma taxa maior de recorrência após ablação (OR 1.9, IC_{95%} 1.07–3.557, P = 0.029).⁷⁴

Em relação à terapia antitrombótica, as recomendações atuais não especificam qualquer orientação para doentes com doença pulmonar.⁶ Convém lembrar que o tabaco, não só contribui para a DPOC, como promove um estado pró-trombótico.⁷⁵ Para além disso, o risco de eventos tromboembólicos nas exacerbações de DPOC é significativo.⁷⁶⁻⁷⁷ Assim, a última edição da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD guidelines* sugere que medidas tromboproláticas devem ser tomadas na presença de uma exacerbação, sugerindo heparina subcutânea ou HBPM.⁷⁸

Finalmente, dado que a DPOC representa um estado de resposta neuro-hormonal ativada,⁷⁹ um tratamento que tenha um efeito potencial na morbidade cardiovascular poderá ser benéfico.^{31,80}

IV. Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A SAOS é um distúrbio respiratório do sono comum, estimando-se que afete 10% da população,⁸¹ e está associado a mortalidade e morbidade cardiovascular. *The Sleep Heart Health Study* reportou uma prevalência quatro vezes maior de FA nos doentes com SAOS (OR 4.02, IC_{95%} 1.03–15.74).⁸² O risco de FA aumenta com a severidade da SAOS.

A diminuição da saturação de oxigénio noturna foi considerado um fator de risco independente para FA em indivíduos com menos de 65 anos.⁸³

Por outro lado, a SAOS é mais prevalente entre os doentes com FA do que na população geral. Um estudo prospetivo revelou uma forte associação entre estas duas patologias (OR ajustado 2.19, IC_{95%} 1.40-3.42, P = 0.0006), independente da idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), hipertensão e insuficiência cardíaca.⁸⁴

A FA e a SAOS partilham muitos fatores de risco e comorbilidades, incluindo idade avançada, sexo masculino, obesidade, hipertensão, insuficiência cardíaca e doença coronária.⁸⁵⁻⁸⁶ A SAOS está igualmente associada a hipoxia intermitente, acidose, disfunção autonómica, *stress* oxidativo e disfunção endotelial que podem ser implicados na patofisiologia da FA.⁸⁶⁻⁸⁷ A SAOS aumenta os níveis dos marcadores inflamatórios, incluindo PCR, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α), amiloide sérica A e ácido úrico, originando um estado pró-inflamatório.⁸⁸⁻⁸⁹ Os eventos obstrutivos da SAOS geram pressões intratorácicas negativas altas que podem contribuir para o alargamento da câmara auricular, fibrose auricular e remodelação das veias pulmonares, fatores de risco estabelecidos para FA.⁹⁰ Finalmente, parece também haver remodelação elétrica da aurícula direita, verificando-se um aumento da dispersão da onda P nos doentes com SAOS moderada a severa.⁹¹

Poucos estudos abordam o impacto da FA no prognóstico da SAOS. A SAOS está associada a um risco aumentado de AVC.⁹² *The Sleep Heart Health study*, um estudo prospetivo que seguiu 5,422 indivíduos sem história prévia de AVC, por um tempo mediano de 8.7 anos, verificou que a SAOS aumenta o risco de AVC, particularmente entre o sexo masculino e no quartil mais alto de severidade (índice apneia-hipopneia >19: HR ajustado 2.86, IC_{95%} 1.1-7.4). O OR para AVC nos doentes com SAOS diminuiu ligeiramente após análise secundária, com exclusão dos doentes com FA, mas não alterou

os resultados globais, sugerindo que a FA não explica a associação entre SAOS e AVC completamente. Contudo, a proporção de doentes com FA neste estudo era pequena (2%) e os autores sugeriram que FA paroxística subdiagnosticada poderia ser um fator mediador.⁹³ Mais recentemente, um estudo caso-controlo com 108 indivíduos, verificou que a associação entre FA e AVC era significativa, mesmo após o ajustamento de outros fatores de risco (OR corrigido 5.34, IC_{95%} 1.79-17.29).⁹⁴ Porém, mais estudos são necessários para comprovar se a FA de facto aumenta ainda mais o risco AVC nos doentes com SAOS.

Yaranov et al. num estudo retrospectivo, com 5,138 indivíduos, seguiram o caminho inverso e investigaram o impacto do SAOS nas taxas de AVC nos doentes com FA. Concluíram que AVC isquémico era mais frequente nos doentes com SAOS quando comparado com os doentes sem (25.4% versus 8.2% respetivamente, P = 0.006). Mesmo após controlar idade, sexo masculino e doença coronária, a associação permaneceu significativa, pelo que a SAOS é um fator de risco independente para AVC em doentes com FA (OR ajustado 3.65, IC_{95%} 1.252 – 10.623).⁹⁵

Torna-se por isso relevante verificar se a SAOS acrescenta valor preditivo ao *score* CHA₂DS₂VAS_C. Entre os doentes com *score* de 0, o risco de AVC nos pacientes com SAOS foi 1.62 maior (IC_{95%} 1.155-2.259), contudo a presença de SAOS nos *scores* mais elevados não aumentou as taxas de AVC. Porém, estudos prospetivos de larga escala são necessários para determinar o papel da SAOS nas ferramentas de risco tromboembólico em doentes com FA.⁹⁵

Em relação ao tratamento, a presença de SAOS diminui significativamente a eficácia de várias terapias farmacológicas e não farmacológicas da FA.⁹⁶⁻⁹⁷ As recomendações atuais da *American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society* (AHA/ACC/HRS) de 2014 sugerem que um estudo do sono poderá ser útil se se suspeitar de SAOS em doentes com FA.⁶ Além disso, existe uma

forte possibilidade que o tratamento com a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) possa ter efeitos benéficos no desenvolvimento de FA, uma vez que reduz ou elimina muitos dos mecanismos que supostamente ligam a SAOS à FA, nomeadamente a hipoxemia,⁹⁸ inflamação,⁸⁹ hiperreatividade simpática⁹⁸ e hipertensão.⁹⁹ Além disso, a terapia com CPAP está associada a um menor risco de recorrência de FA após cardioversão⁹⁶ e ablação.¹⁰⁰

V. Doença Renal Crónica

Doentes com DRC têm uma maior probabilidade de manifestar FA *de novo*, ocorrendo em 7% a 21% dos doentes.¹⁰¹⁻¹⁰³ No *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*, uma coorte de 10,328 pessoas com DRC seguidas por um período mediano de 10.1 anos, a incidência de FA foi de 7.6%.¹⁰⁴ Após ajuste de outras variáveis, a incidência de FA aumenta com o declínio da função renal.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ De tal forma que o risco de FA em indivíduos com taxa de filtração glomerular baseada na cistatina C (TFG_{cys}) entre 15 e 29 mL/min/1.73 m² foi cerca de três vezes maior quando comparado com indivíduos com TFG_{cys} no intervalo normal (HR 3.2, IC_{95%} 2-5, P < 0.0001).¹⁰⁴ Por outro lado, a DRC está presente em cerca de 10-15% dos doentes com FA² e a FA está associada a um maior risco de desenvolvimento de DRC (HR 1.77, IC_{95%} 1.5-2.1, P < 0.001).¹⁰⁶

A DRC, independentemente da sua causa, coexiste com um estado pró-inflamatório que pode ser implicado no desenvolvimento da FA.¹⁰⁷ Os níveis plasmáticos de PCR estão elevados nos doentes com DRC,¹⁰⁸ bem como os de fibrinogénio e IL-6 em idosos com insuficiência renal.¹⁰⁹ Outro mecanismo proposto é a ativação patológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que pode levar a fibrose auricular e remodelação auricular criando um substrato para a instalação de FA,¹⁰⁴ tal como a disfunção autonómica presente desde fases precoces da DRC.¹¹⁰ Por outro lado, nas sessões de hemodiálise em particular,

verifica-se que o procedimento induz um prolongamento da duração da onda P e uma redução da concentração plasmática de potássio que podem favorecer o aparecimento de FA.¹¹¹

Finalmente, a idade avançada e a raça branca são preditores independentes de FA na DRC,¹⁰¹ do mesmo modo que as comorbilidades cardiovasculares frequentemente associadas a DRC, nomeadamente hipertensão, insuficiência cardíaca e doença coronária constituem fatores de risco para o desenvolvimento de FA.¹⁰⁴

A presença concomitante destas duas entidades está associada a um mau prognóstico. A presença de FA foi associada a um aumento em 67% da incidência de doença renal terminal (DRT) em doentes com DRC (HR 1.67, IC_{95%} 1.46-1.91).¹¹² A associação de FA e DRC aumenta o risco de AVC e embolias sistémicas. Numa meta-análise que incluiu 19 estudos, a presença de DRC entre os doentes com FA resultou num aumento do risco tromboembólico (HR 1.46, IC_{95%} 1.20-1.76, P = 0.0001), particularmente na DRT (HR 1.83, IC_{95%} 1.56-2.14, P < 0.00001).¹¹³

Curiosamente, a DRC e anemia em associação aumentam substancialmente o risco de AVC (HR 5.43, IC_{95%} 2.04-14.41),¹¹⁴ o que poderia estar associado a um maior risco de desenvolver FA. De facto, a anemia, uma complicação frequente na DRC, e a DRC são fatores de risco independentes, porém um estudo recente revelou que a associação de ambos é sinérgica para a instalação de FA.¹¹⁵

A FA também foi associada a um aumento da mortalidade,^{103,105} com um risco relativo de morte aumentado em 66% nos estádios 3-5 de DRC (HR ajustado 1.66, IC_{95%} 1.57-1.77).¹⁰³

O tratamento da FA na DRC é um complexo desafio clínico. Apesar de existir um aumento da incidência de complicações tromboembólicas nestes doentes, existe simultaneamente um risco hemorrágico aumentado. Este risco é exacerbado ainda mais

pela varfarina, aspirina ou ambos.¹¹⁶ No entanto, quando o benefício da anticoagulação é contraposto ao risco de hemorragia, o perfil de risco benefício clínico pende em favor da anticoagulação.¹¹⁷⁻¹¹⁸

Numa meta-análise, a varfarina diminuiu a incidência de eventos tromboembólicos em doentes com DRC sem DRT (HR 0.39, IC_{95%} 0.18-0.86, P < 0.00001).¹¹³ Dados recentes em relação aos novos anticoagulantes sugeriram uma eficácia não inferior à varfarina¹¹⁹⁻¹²⁰ e têm um melhor perfil de segurança, pelo que poderão vir a ter um papel promissor na DRC.

Em 2011, a *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative committee* recomendou que a anticoagulação para os doentes com DRT devia ser apenas prescrita como prevenção secundária de AVC e com monitorização cuidadosa, não estando indicada como prevenção primária, uma vez que estes doentes foram excluídos dos estudos aleatorizados controlados.¹²¹ Contudo, as recomendações internacionais de 2014 da AHA/ACC/HRS favorecem a anticoagulação oral com varfarina (índice internacional normalizado (INR) 2-3) em doentes com FA não-valvular com $CHA_2DS_2VAS_C \geq 2$ e com DRT ou em hemodiálise, reconhecendo porém que a anticoagulação traz um risco hemorrágico significativo nesta população. Relativamente à FA em DRC moderada a severa com $CHA_2DS_2VAS_C \geq 2$, acrescentam que o tratamento com doses reduzidas de inibidores diretos da trombina ou fator Xa pode ser considerado, embora a segurança e eficácia não tenham sido ainda estabelecidas.⁶

4. Discussão

A FA frequentemente surge associada a outras patologias não cardiovasculares que afetam um grande número de doentes, tais como o cancro, sépsis, DPOC, SAOS e DRC.

Uma vez que a FA está associada a um prognóstico adverso, é fundamental compreender como estas entidades interagem e quais são as modalidades de tratamento mais adequadas.

Em primeiro lugar, é importante compreender quais os mecanismos que contribuem para a instalação de FA. Todas as patologias referidas partilham com a FA comorbilidades cardiovasculares, que constituem fatores de risco estabelecidos para a FA, bem como a idade avançada. Além disso, todas estão associadas a disfunção autonómica, distúrbios eletrolíticos e inflamação (Figuras 2 e 3).

A disfunção autonómica pode predispor a FA por vários mecanismos incluindo por encurtamento da duração do potencial de ação por estimulação acetilcolinérgica, aumento do cálcio intracelular mediado adrenergicamente com promoção da pós-despolarização tardia e pós-despolarização precoce induzida por um estímulo combinado simpaticoadrenal.⁶

A disfunção eletrolítica, nomeadamente alterações do equilíbrio entre o sódio e o potássio ou entre o cálcio e o magnésio, pode funcionar como um fator desencadeante de FA.⁶

Finalmente, a inflamação é um denominador comum a todas as condições e inclusivamente pode ser um dos mais importantes. Inicialmente, num estudo caso-controlo foi descrito uma elevação significativa da PCR nos pacientes com FA. A elevação de PCR verificou-se tanto nos doentes com cardiopatia estrutural como nos com FA isolada.¹²² Mais tarde, um estudo de base populacional com 5,806 sujeitos seguidos por um período mediano de 7.8 anos, revelou que valores elevados de PCR estavam associados a uma maior prevalência de FA pré-existente (OR do quarto versus primeiro quartil de PCR 1.8, IC_{95%} 1.2-2.5, P = 0.002) e com o desenvolvimento futuro de FA (OR do quarto versus primeiro quartil de PCR 1.31, IC_{95%} 1.08-1.58, P = 0.005).¹²³ Estes estudos sugerem que os estados inflamatórios sistémicos, dos quais a PCR é um marcador, podem induzir

remodelação estrutural ou elétrica das aurículas e assim promover e manter a FA.¹²²⁻¹²³ Para além da PCR, o aumento de outros marcadores inflamatórios como o TNF- α , IL 2, IL 6 e IL 8 também foram associados a FA.¹²⁴

Por outro lado, a combinação da FA com estas patologias constituiu um desafio terapêutico. Tradicionalmente a decisão de iniciar terapêutica anticoagulante em doentes com FA não-valvular baseia-se na estratificação do risco tromboembólico através dos *scores* CHADS₂ e CHA₂DS₂VASc e do risco hemorrágico através do *score* HAS-BLED. É recomendável iniciar trombopprofilaxia se CHA₂DS₂VASc \geq 1, sendo que um *score* HAS-BLED \geq 3 sinaliza doentes de alto risco a quem se deve prestar uma vigilância mais apertada após iniciar a terapêutica. Porém ambos os *scores* apresentam limitações, uma vez que as recomendações atuais são baseadas em estudos aleatorizados que geralmente excluem doentes com estas patologias ou apenas contém um número limitado. A SAOS e a DRC são fatores de risco independentes de AVC nos doentes com FA, não sendo considerados nos *scores* tromboembólicos e mesmo o cancro, por si só, está associado a um risco tromboembólico superior. Além disso, apenas a função renal anormal é incluída no *score* hemorrágico, porém esse risco também está aumentado e não é desprezível em alguns cancros e na sépsis. Assim, mais estudos são necessários para validar estas ou outras ferramentas de estratificação de risco nestas patologias.

Da mesma forma, não existem estudos de larga escala que comparem o controlo da frequência em oposição ao controlo do ritmo, a ablação com cateter e a terapia antitrombótica.

A identificação de preditores para a instalação de FA nas diferentes patologias, poderá permitir a adoção de medidas profiláticas. Embora em todas as patologias se tenham identificado fatores de risco independentes, bem como alguns marcadores laboratoriais e ecocardiográficos, carecem de validação em amostras maiores antes de

puderem ser adotadas na prática clínica para selecionar doentes com risco elevado de desenvolver FA e por isso candidatos a uma terapêutica preventiva.

5. Conclusão

A presença de FA nas doenças não cardiovasculares parece afetar o prognóstico e o seu tratamento é um desafio. O conhecimento em algumas destas áreas está ainda numa fase inicial, existindo várias temáticas que precisam de ser esclarecidas com maior pormenor em investigações futuras, nomeadamente a epidemiologia, a patogénese, prevenção e tratamento.

No entanto, o diagnóstico de uma FA inaugural em doentes com determinado tipo de características clínicas pode justificar a realização de um despiste de algumas das patologias anteriormente descritas. Por exemplo, um indivíduo de 50 anos com forte história familiar de neoplasia que desenvolve um episódio inaugural de FA na ausência de patologia cardíaca pode justificar rastreio oncológico. Da mesma forma, um indivíduo obeso que desenvolve FA inaugural poderá justificar a realização de rastreio de SAOS.

Finalmente, para a prevenção de complicações tromboembólicas na presença destas comorbilidades, parece apropriado a utilização de terapia antitrombótica de acordo com avaliação individual do risco benefício do doente.

6. Agradecimentos

Ao Professor Doutor Lino Gonçalves, meu orientador, e ao Dr. Rui Providência, co-orientador, por todo o apoio, disponibilidade, conhecimento científico, opiniões, críticas e sugestões, sem os quais não teria sido possível a realização deste trabalho.

7. Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

8. Referências bibliográficas

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;3:2719-47.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;3:2369-429.
3. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology.*1978;28:973-7.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.*1998;98:946-52.
5. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J.* 1953;16:189-94.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-76.
7. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace.* 2012;14:8-27.
8. Marijon E, Le Heuzey JL, Connolly S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013;128:2192-201.
9. Guzzetti S, Costantino G, Sada S, et al. Colorectal cancer and atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med.* 2002;112:587-8.
10. Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A, et al. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med.* 2008;3:227-31.
11. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol.* 2013;165:355-7.
12. Erichsen R, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: a population-based case-control study. *Intern Emerg Med.* 2012;7:431-8.
13. Dyszkiewicz W, Skrzypczak M. Atrial fibrillation after surgery of the lung: clinical analysis of risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13:625-8.
14. Roselli EE, Murthy SC, Rice TW, et al. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:438-44.

15. Salvatici M, Cardinale D, Spaggiari L, et al. Atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer: use of a single cut-off value of N-terminal pro-B type natriuretic peptide to identify patients at risk. *Biomarkers*. 2010;15:259-65.
16. Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, et al. Predictive value of preoperative tissue Doppler echocardiographic analysis for postoperative atrial fibrillation after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:764-8.
17. Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, et al. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:4.
18. Murthy SC, Law S, Whooley BP, et al. Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1162-7.
19. Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H, et al. Effect of low-dose human atrial natriuretic peptide on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary resection for lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:488-94.
20. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:368-74.
21. Siu CW, Tung HM, Chu KW, et al. Prevalence and predictors of new-onset atrial fibrillation after elective surgery for colorectal cancer. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:120-3.
22. van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166:1016-20.
23. Christiansen CF, Christensen S, Mehnert F, et al. Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-control study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1677-83.
24. Velagapudi P, Turagam MK, Kocheril AG. Atrial fibrillation in cancer patients: an underrecognized condition. *South Med J*. 2011;104:667-8.
25. Erichsen R, Christiansen CF, Frøslev T, et al. Intravenous bisphosphonate therapy and atrial fibrillation/flutter risk in cancer patients: a nationwide cohort study. *Br J Cancer*. 2011;105:881-3.
26. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*. 2012;126:2749-63.
27. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Drug-induced atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:615-34.
28. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013;34:1102-11.
29. Stillwell EE, Calloway J, Glew T, et al. Retrospective study of arrhythmias during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:S238.
30. Sureddi RK, Amani F, Hebbar P, et al. Atrial fibrillation following autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: incidence and risk factors. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2012;6:229-36.
31. Lainscak M, Dargès N, Filippatos GS, et al. Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int J Cardiol*. 2008;128:311-5.
32. Koracevic GP. Cancer is an insufficiently recognized risk factor for atrial fibrillation. *J Emerg Med*. 2012;42:312-3.

33. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:945-53.
34. Guzzetti S, Costantino G, Fundarò C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation.* 2002;106:e40.
35. Walsh SR, Gladwish KM, Ward NJ, et al. Atrial fibrillation and survival in colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2004;2:40.
36. Mann DL, Krone RJ. Cardiac disease in cancer patients: an overview. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:80-7.
37. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860-7.
38. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18:3078-83.
39. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23:2130-5.
40. Niers TM, Klerk CP, DiNisio M, et al. Mechanisms of heparin induced anti-cancer activity in experimental cancer models. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;61:195-207.
41. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005;23:2123-9.
42. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:401-28.
43. Ivanovic J, Maziak DE, Ramzan S, et al. Incidence, severity and perioperative risk factors for atrial fibrillation following pulmonary resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:340-6.
44. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation.* 2007;115:1339-44.
45. Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptide for postoperative atrial fibrillation following pulmonary resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:787-91.
46. Riber LP, Christensen TD, Jensen HK, et al. Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in patients undergoing surgery for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:339-46.
47. Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H, et al. Efficacy of low-dose landiolol, an ultrashort-acting β -blocker, on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary resection for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59:799-805.
48. Makrygiannis SS, Margariti A, Rizikou D, et al. Incidence and predictors of new-onset atrial fibrillation in noncardiac intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2014; 29:697e1-5.
49. Knotzer H, Mayr A, Ulmer H, et al. Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: a case-controlled epidemiologic study. *Intensive Care Med.* 2000;26:908-14.
50. Kuipers S, Klein Klouwenberg P, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2014;18:688.

51. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420:885-91.
52. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-51.
53. Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, et al. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14:R108.
54. Christian SA, Schorr C, Ferchau L, et al. Clinical characteristics and outcomes of septic patients with new-onset atrial fibrillation. *J Crit Care*. 2008;23:532-6.
55. Salman S, Bajwa A, Gajic O, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. *J Intensive Care Med*. 2008;23:178-83.
56. Lee-Iannotti JK, Capampangan DJ, Hoffman-Snyder C, et al. New-onset atrial fibrillation in severe sepsis and risk of stroke and death: a critically appraised. *Neurologist*. 2012;18:239-43.
57. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, et al. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest*. 2014;146:1187-95.
58. Goss CH, Carson SS. Is severe sepsis associated with new-onset atrial fibrillation and stroke? *JAMA*. 2011;306:2264-66.
59. Darwish OS, Strube S, Nguyen HM, et al. Challenges of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with severe sepsis. *Ann Pharmacother*. 2013;47:1266-71.
60. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1683-91.
61. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128:2068-75.
62. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21:1012-6.
63. Li J, Agarwal SK, Alonso A, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014;129:971-80.
64. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline). *Circulation*. 2011;123:104-23.
65. Huang B, Yang Y. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: opportunity and challenge: response to Dr Kumar's comment. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:83-4.
66. Caglar IM, Dasli T, Turhan Caglar FN, et al. Evaluation of atrial conduction features with tissue Doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:599-606.
67. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125:2309-21.
68. Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology*. 2005;16:360-6.
69. Lopez CM, House-Fancher MA. Management of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2005;20:133-40.

70. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:725-31.
71. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67:970-6.
72. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 1995;98:272-7.
73. Roh SY, Choi JI, Lee JY, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic lung disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:815-22.
74. Gu J, Liu X, Tan H, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on procedural outcomes and quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:148-54.
75. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:71-7.
76. Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:1243-8.
77. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;135:786-93.
78. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2014. Disponível em: http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf. [consultado 13 Fev 2015].
79. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest.* 2005;128:3618-24.
80. Huang B, Yang Y, Zhu J, et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:576-81.
81. Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006-14.
82. 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;173:910-6.
83. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565-71.
84. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110:364-7.
85. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, et al. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007;132:325-37.
86. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 Update. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8:265-72.

87. Oza N, Baveja S, Khayat R, et al. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: understanding the connection. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:613-21.
88. Wan YF, Zheng YL, Niu HY, et al. Uric acid levels in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Arch Med Res.* 2014;45:132-7.
89. Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94:179-84.
90. Caples SM, Somers VK. Sleep disordered breathing and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:411-5.
91. Jazi MH, Amra B, Yazdchi MR, et al. P wave duration and dispersion in Holter electrocardiography of patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2014;18:549-54.
92. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1447-51.
93. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:269-77.
94. Mansukhani MP, Calvin AD, Kolla BP, et al. The association between atrial fibrillation and stroke in patients with obstructive sleep apnea: a population-based case-control study. *Sleep Med.* 2013;14:243-6.
95. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115:461-5.
96. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107:2589-94.
97. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108:47-51.
98. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-904.
99. Pepperell JC, Ramdassing-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2002;359:204-10.
100. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000421.
101. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:173-81.
102. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010;159:1102-7.
103. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001303.
104. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123:2946-53.

105. Nelson SE, Shroff GR, Li S, et al. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e002097.
106. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009;158:629-36.
107. Silverstein DM. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1445-52.
108. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail.* 2001;23:551-62.
109. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003;107:87-92.
110. Linz D, Neuberger HR. Chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9:2032-3.
111. Severi S, Pogliani D, Fantini G, et al. Alterations of atrial electrophysiology induced by electrolyte variations: combined computational and P-wave analysis. *Europace.* 2010;12:842-9.
112. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation.* 2013;127:569-74.
113. Providência R, Marijon E, Boveda S, et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114:646-53.
114. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, et al. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 2003;64:610-5.
115. Xu D, Murakoshi N, Sairenchi T, et al. Anemia and reduced kidney function as risk factors for new onset of atrial fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study). *Am J Cardiol.* 2015;115:328-33.
116. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625-35.
117. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, et al. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2014;145:1370-82.
118. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2471-82.
119. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32:2387-94.
120. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129:961-70.
121. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80:572-86.
122. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:2886-91.

123. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:3006-10.
124. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2263-70.

Tabela 1. Fatores de risco associados a FA (adaptado de *Kirchhof et al.*)⁷

Fatores de risco convencionais
Idade avançada
Sexo masculino
Doença coronária
Hipertensão (>140/90 mmHg)
Insuficiência cardíaca
Doença cardíaca valvular
Diabetes mellitus
Hipertiroidismo
Fatores de risco menos estabelecidos
DPOC
Dilatação da aurícula esquerda
Atraso da condução auricular/intervalo PR
Hipertrofia do ventrículo esquerdo
Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
Obesidade
Síndrome da apneia obstrutiva do sono
Fatores genéticos
Pressão arterial/pressão de pulso aumentada
DRC
Inflamação
Peptídeos natriuréticos elevados
Exercício de resistência excessivo
Consumo de álcool excessivo
Altura aumentada
Fatores de risco emergentes
Peso ao nascimento aumentado
Biomarcadores de necrose cardíaca
Aterosclerose pré-clínica
Determinantes psicológicos

Tabela 2. Preditores de FA após ressecção pulmonar por neoplasia maligna^{14,17,20,43}

Preditores de FA após ressecção pulmonar por neoplasia maligna

Idade avançada

Sexo masculino

Cirurgia prolongada

Estádio avançado

Complicações cirúrgicas

Necessidade de transfusões sanguíneas no pós-operatório

História de hipertensão e FA paroxística pré-operatoriamente

BNP pré e pós-operatório elevado

Índices ecográficos de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Tabela 3. FA e cancro

Autor, referência	Desenho do estudo	População (doentes)	Principais resultados
<i>Guzzetti et al, 2002</i> ⁹	Retrospectivo de centro único	1,463	Prevalência de FA: 5% dos doentes com CCR vs 2% dos controlos
<i>Guzzetti et al, 2008</i> ¹⁰	Retrospectivo de centro único	2,339	Prevalência de FA: 3.6% dos doentes com CCR e cancro da mama vs 1.6% dos controlos
<i>Hu et al, 2013</i> ¹¹	Retrospectivo de base populacional	24,125	- Prevalência de FA no momento do diagnóstico de cancro: 2.4%. - FA <i>de novo</i> : 1.8%
<i>Erichsen et al, 2012</i> ¹²	Retrospectivo de base populacional	Casos: 28,333 Controlos: 283,260	Diagnóstico de CCR: 0.59% nos doentes com FA vs 0.05% sem FA
<i>Dyszkiewicz et al, 1998</i> ¹³	Retrospectivo de centro único	298	Prevalência de FA após ressecção pulmonar por cancro pulmonar: 8.4%
<i>Roselli et al, 2005</i> ¹⁴	Retrospectivo de centro único	604	Prevalência de FA após ressecção pulmonar por cancro pulmonar: 19%
<i>Salvatici et al, 2010</i> ¹⁵	Prospetivo de centro único	400	Prevalência de FA após ressecção pulmonar por cancro pulmonar: 18%
<i>Nojiri et al, 2010</i> ¹⁶	Prospetivo de centro único	126	Prevalência de FA após ressecção pulmonar por cancro pulmonar: 23%
<i>Imperatori et al, 2012</i> ¹⁷	Prospetivo de centro único	454	Prevalência de FA após ressecção pulmonar por cancro pulmonar: 9.9%
<i>Murthy et al, 2003</i> ¹⁸	Retrospectivo de centro único	921	Prevalência de FA após esofagectomia: 22%
<i>Nojiri et al, 2012</i> ¹⁹	Prospetivo de centro único	40	Prevalência de FA após ressecção pulmonar por cancro pulmonar: 60%
<i>Onaitis et al, 2010</i> ²⁰	Retrospectivo da base de dados <i>The Society of Thoracic Surgeons</i>	13,906	Prevalência de FA após ressecção pulmonar por cancro pulmonar: 12.6%
<i>Siu et al, 2005</i> ²¹	Retrospectivo de centro único	563	Prevalência de FA após colectomia por CCR: 4.4%
Profilaxia e Tratamento			
<i>Riber et al, 2012</i> ⁴⁶	Prospetivo de centro único, aleatorizado controlado, duplo-cego	254	Profilaxia pós-operatória com amiodarona: reduziu o risco de FA de 32% para 9%
<i>Nojiri et al, 2012</i> ¹⁹	Prospetivo de centro único, aleatorizado controlado, duplo-cego	40	Profilaxia com peptídeo natriurético atrial: redução de FA pós-operatória (10% vs 60%)
<i>Nojiri et al, 2011</i> ⁴⁷	Prospetivo de centro único	30	Landiolol vs verapamil+digoxina: redução do tempo de cardioversão com landiolol (8.1 vs 23 horas)

Tabela 4. FA e sépsis

Autor, referência	Desenho do estudo	População (doentes)	Principais resultados
<i>Kuipers et al, 2014</i> ⁵⁰	Revisão sistemática com meta-análise	460,096	- Incidência de FA: sépsis 8% (0-14%), sépsis severa 10% (4-23%) e choque séptico 23% (6-46%) - Aumento da mortalidade na fase aguda com OR ajustados estimados entre 1.07 e 3.28
<i>Christian et al, 2008</i> ⁵⁴	Retrospectivo de centro único	274	- Incidência de FA: sépsis severa 3% e choque séptico 11% - Mortalidade na UCI: 69% nos doentes com FA vs 40% sem FA - Aumento da duração do internamento nos doentes com FA
<i>Salman et al, 2008</i> ⁵⁵	Retrospectivo de centro único	81	- Incidência de FA: sépsis 14%, sépsis severa 23% e choque séptico 37% - Aumento da mortalidade nos primeiros 28 dias: 72% nos doentes com FA vs 38% sem FA
<i>Meierhenrich et al, 2010</i> ⁵³	Prospetivo de centro único	629	- Incidência de FA no choque séptico: 46% - Não se verificou um aumento da mortalidade na UCI estatisticamente significativo (44% com FA vs 33% sem FA)
<i>Lee-Iannotti et al, 2012</i> ⁵⁶	Retrospectivo de base populacional	3,144,787	- Incidência de FA: 5.9% na sépsis severa vs 0.65% sem sépsis severa - Risco de AVC intra-hospitalar: 2.6% na sépsis severa e FA <i>de novo</i> vs 0.6% sépsis severa sem FA
<i>Walkey et al, 2014</i> ⁵⁷	Retrospectivo da base de dados Medicare 5%	138,722	FA <i>de novo</i> durante a sépsis esteve associada a um aumento do risco de hospitalização a 5 anos por insuficiência cardíaca (11.2% vs 8.2%), AVC isquémico (5.3% vs 4.7%) e morte (74.8% vs 72.1%)
Profilaxia			
<i>Morelli et al, 2013</i> ⁶⁰	Aleatorizado de centro único, <i>open-label</i> , fase 2	154	Esmolol: redução da frequência cardíaca nas primeiras 96 horas (-28/min vs -6/min)

Tabela 5. FA e DPOC

Autor, referência	Desenho do estudo	População (doentes)	Principais resultados
<i>Sidney et al, 2005</i> ⁶¹	Retrospectivo multicêntrico	91,932	- Prevalência de FA: 4.7% nos doentes com DPOC vs 1.1% sem DPOC - Risco de hospitalização 1.98 vezes maior nos doentes com DPOC e FA vs DPOC sem FA
<i>Buch et al, 2003</i> ⁶²	Prospetivo multicêntrico	13,460	A redução da função pulmonar é um preditor independente de FA - A incidência de FA correlaciona-se inversamente com a VEF1
<i>Li et al, 2014</i> ⁶³	Prospetivo de base populacional	15,004	- Obstrução das vias aéreas moderada/severa associa-se a um aumento da incidência de FA
<i>Steer et al, 2012</i> ⁷¹	Prospetivo multicêntrico	920	FA é um preditor independente de mortalidade nas exacerbações de DPOC
<i>Fuso et al, 1995</i> ⁷²	Retrospectivo de centro único	590	FA é um preditor independente de mortalidade nas exacerbações de DPOC

Tabela 6. FA e SAOS

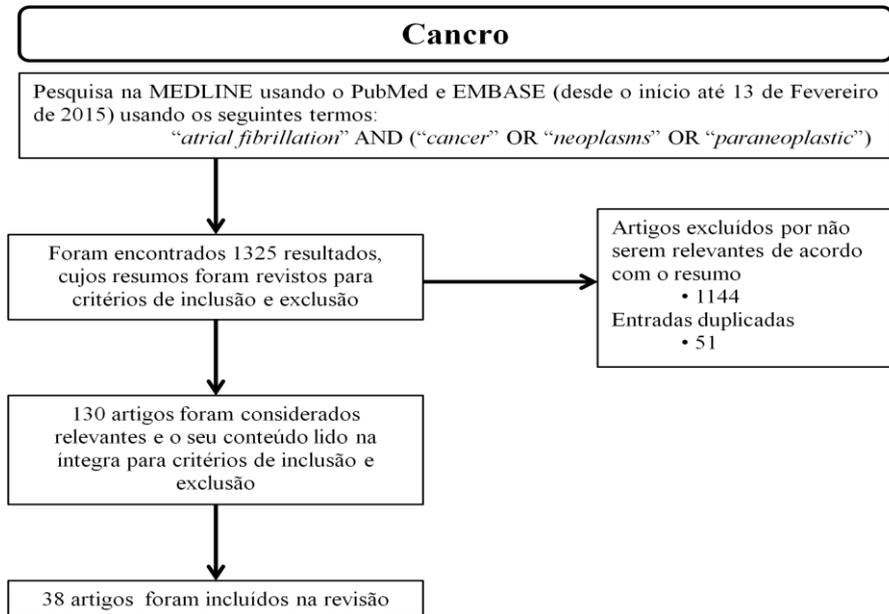
Autor, referência	Desenho do estudo	População (doentes)	Principais resultados
<i>Mehra et al, 2006</i> ⁸²	Retrospectivo multicêntrico	3,295	- Prevalência de FA: 4.8% nos doentes com distúrbios do sono vs 0.9% sem - Doentes com distúrbios do sono têm risco de FA quatro vezes superior
<i>Gami et al, 2007</i> ⁸³	Retrospectivo de centro único	3,542	A magnitude da dessaturação noturna de oxigênio e a obesidade são fatores de risco independentes para FA em doentes com menos 65 anos.
<i>Gami et al, 2004</i> ⁸⁴	Prospetivo de centro único	524	Prevalência de SAOS: 49% doentes com FA vs 32% sem FA
<i>Redline et al, 2010</i> ⁹³	Prospetivo multicêntrico	5,422	- Aumento do risco de AVC nos doentes com SAOS, particularmente nos homens com SAOS moderada/grave - FA não explica a associação entre AVC e SAOS
<i>Mansukhani et al, 2013</i> ⁹⁴	Retrospectivo multicêntrico	108	- Doentes com SAOS e AVC têm incidências mais altas de FA
<i>Yaranov et al, 2015</i> ⁹⁵	Retrospectivo multicêntrico	5,138	- AVC em doentes com FA: 25.4% nos doentes com SAOS vs 8.2% sem - A SAOS é uma fator independente de AVC em doentes com FA

Tabela 7. FA e DRC

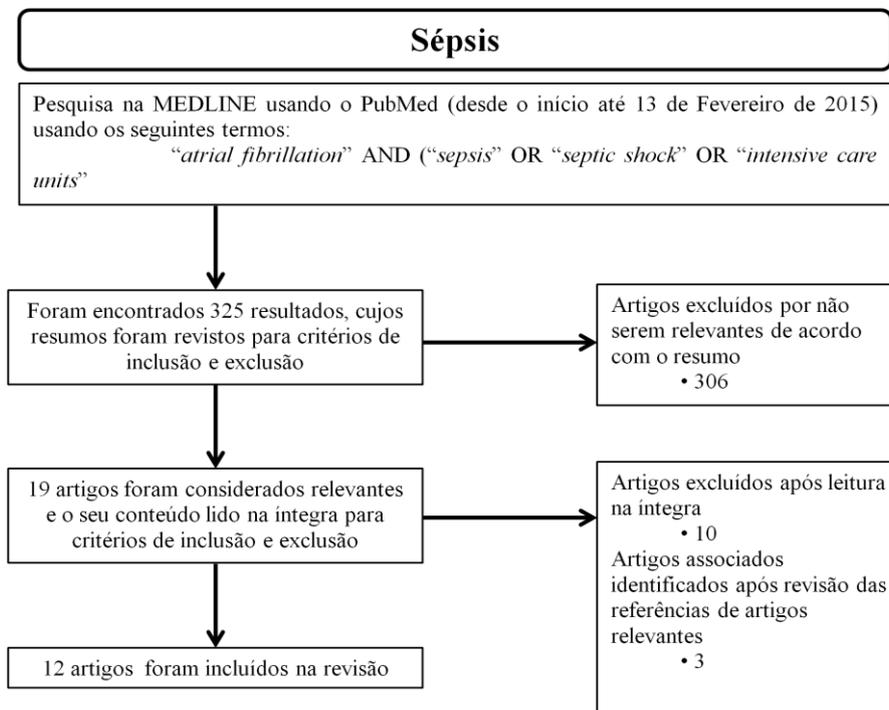
Autor, referência	Desenho do estudo	População (doentes)	Principais resultados
<i>Ananthapanyasut et al, 2010</i> ¹⁰¹	Retrospectivo multicêntrico	1,010	Prevalência de FA na DRC sem diálise: 21.2%
<i>Soliman et al, 2010</i> ¹⁰²	Prospetivo multicêntrico	3,267	Prevalência de FA na DRC não DRT: 18%
<i>Bansal et al, 2014</i> ¹⁰³	Prospetivo multicêntrico	81,088	- Prevalência de FA na DRC (estádios 3-5): 7.7% - FA está independentemente associada a um aumento do risco de morte nos adultos com DRC
<i>Alonso et al, 2011</i> ¹⁰⁴	Prospetivo de base populacional	10,328	A redução da função renal e a albuminúria revelaram uma forte associação com a incidência de FA
<i>Nelson et al, 2012</i> ¹⁰⁵	Retrospectivo da base de dados Medicare 5%	1,092,649	- DRC, em particular estádios 3-5, estão associados a um aumento do risco de FA - Após o desenvolvimento de FA, a taxa de mortalidade é maior nos doentes com DRC avançada do que nos doentes sem DRC
<i>Watanabe et al, 2009</i> ¹⁰⁶	Prospetivo multicêntrico	235,818	- FA aumenta o risco de desenvolver DRC
<i>Bansal et al, 2013</i> ¹¹²	Prospetivo multicêntrico	206,229	-FA foi independentemente associada a um aumento do risco de desenvolvimento de DRT em adultos com DRC
<i>Providência et al, 2014</i> ¹¹³	Revisão sistemática com meta-análise	379,506	- A presença de DRC nos doentes com FA aumenta o risco tromboembólico, particularmente nos doentes com DRT - Varfarina reduziu a incidência de eventos tromboembólicos na DRC não DRT

Figura 1. Diagrama ilustrando a seleção de artigos

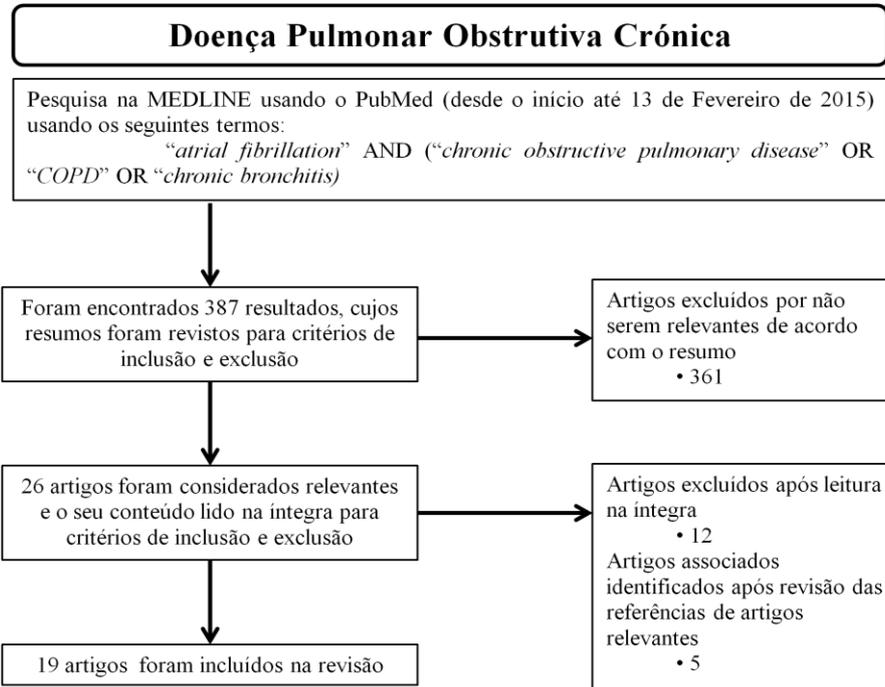
A. Cancro



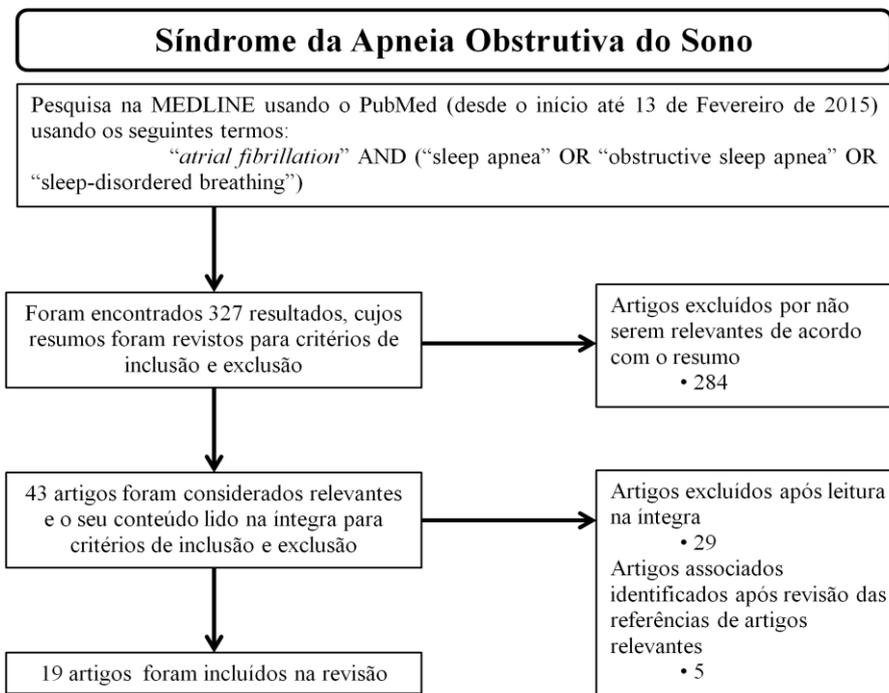
B. Sépsis



C. DPOC



D. SAOS



E. DRC

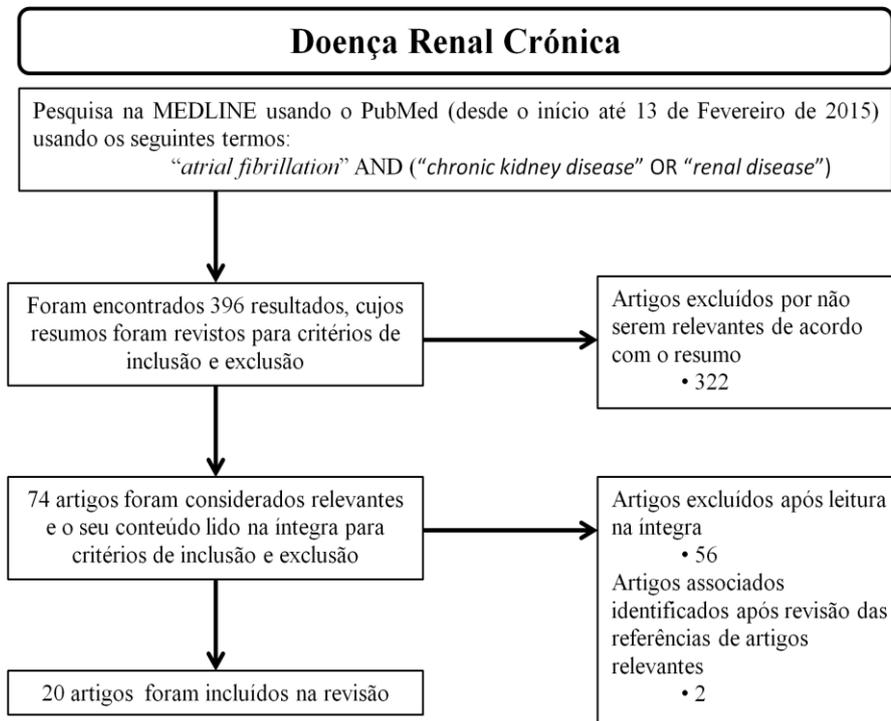
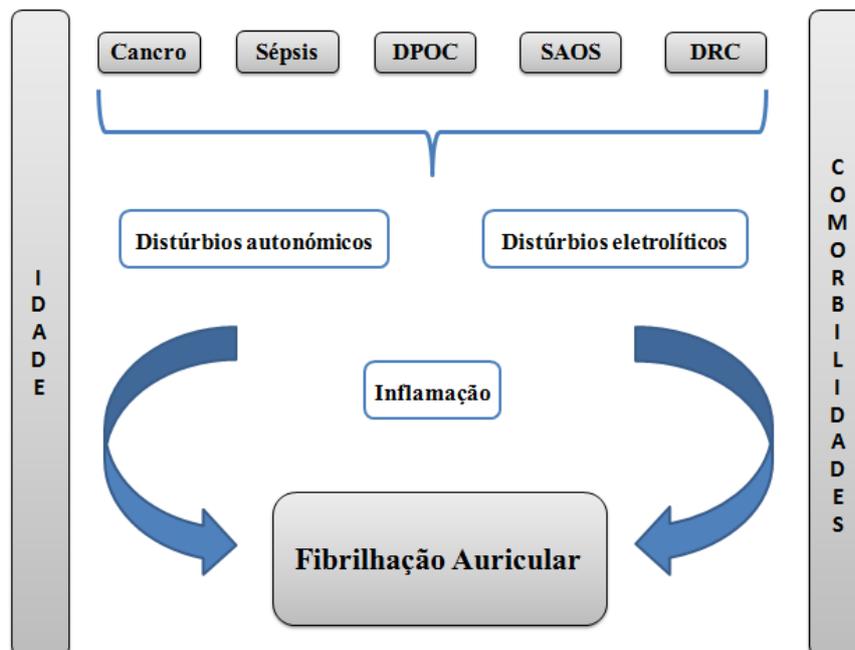
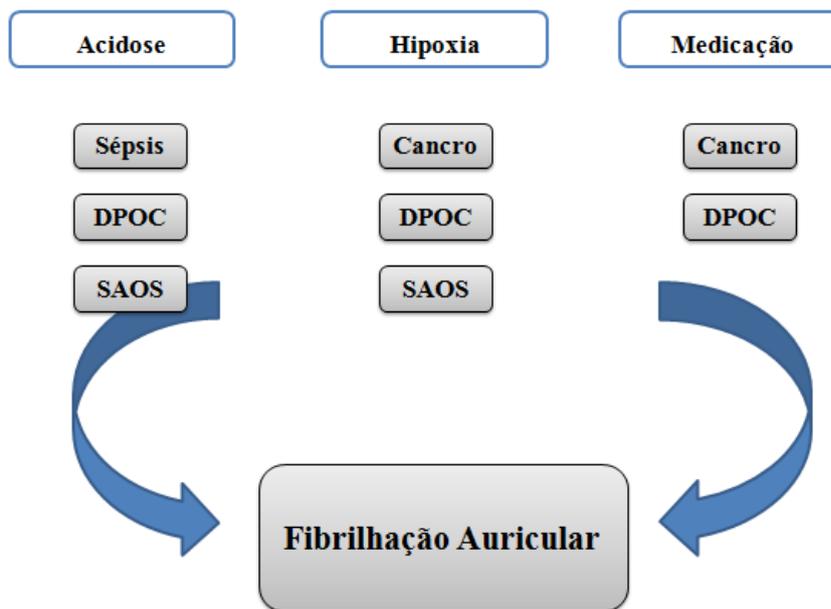


Figura 2. Mecanismos comuns no desenvolvimento de FA



DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica, SAOS – Síndrome da apneia obstrutiva do sono, DRC – Doença renal crónica

Figura 3. Mecanismos comuns a algumas patologias no desenvolvimento de FA



DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica, SAOS – Síndrome da apneia obstrutiva do sono, DRC – Doença renal crónica