

Inflamação e Fibrilação Atrial: Uma Associação Exclusiva ou Cúmplice do Continuum Cardiovascular de Fatores de Risco Adicionais?

Inflammation and Atrial Fibrillation: An Exclusive Association or an Accomplice to the Cardiovascular Continuum of Additional Risk Factors?

Francisco Darrieux¹ 

Unidade de Arritmias Cardíacas – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Carga Inflamatória e Carga de Fibrilação Atrial: Uma Relação Bidirecional

O papel da inflamação sistêmica na promoção de doenças cardiovasculares tem atraído a atenção de diversos pesquisadores.¹ A inflamação pode ser protetora, pois também faz parte da resposta à infecção e à lesão, desempenhando um papel nos processos de defesa e cura.² No entanto, a resposta inflamatória pode persistir além da ameaça original, levando à inflamação crônica, remodelação tecidual adversa e doença.^{1,2}

A relação inflamação na ocorrência de FA tem sido um problema recorrente há mais de 20 anos.^{3,4} Há evidências crescentes que sugerem uma ligação direta entre a inflamação sistêmica ou local e o desenvolvimento de FA. Condições inflamatórias cardíacas locais, incluindo pericardite e miocardite, também aumentam a incidência de FA,⁵ bem como casos graves de doença por coronavírus.⁶ Alguns estudos demonstraram ligação entre biomarcadores inflamatórios e FA, mas uma das limitações desses estudos é que geralmente utilizam um único biomarcador, resultando em achados heterogêneos.^{6,7}

O estudo de Naser et al.⁸ tenta explorar a associação entre alguns parâmetros relacionados à carga da inflamação e a carga da FA, gerando reflexões e hipóteses de trabalho. O papel dos marcadores de inflamação e a sua associação com o perfil dos pacientes com FA é muito enriquecedor, dependendo da carga e da temporalidade da FA. O estudo utilizou o índice de imunoinflamação sistêmica, abreviado como SII (SII = neutrófilos × plaquetas/linfócitos), sendo um dos marcadores que demonstraram prever o estado inflamatório sob diversas condições em estudos anteriores. Foi uma análise transversal de 453 pacientes com FA (138 FA paroxística e 315 FA permanente). O papel preditivo do SII e de outros marcadores inflamatórios na probabilidade do padrão de FA foi avaliado por análises de regressão logística.

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Inflamação; Mecanismos.

Correspondência: Francisco Darrieux •

Unidade de Arritmias Clínicas – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: francisco.darrieux@incor.usp.br

Artigo recebido em 29/05/2024, revisado em 26/06/2024, aceito em 26/06/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240382>

Idade, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, diabetes mellitus (DM), neutrófilos, relação plaquetas-linfócitos (RPL), relação neutrófilos-linfócitos (RNL), SII, proteína C reativa (PCR), largura de distribuição de glóbulos vermelhos (RDW), hemoglobina A1-C (HBA1C) e diâmetro do átrio esquerdo (DAE) foram significativamente maiores no grupo com FA permanente. Após análise de regressão logística, idade ($p=0,038$), DM ($p=0,024$), RDW ($p=0,023$), PCR ($p=0,010$), SII ($p=0,001$) e DAE ($p<0,001$) contribuíram significativamente para a previsão da probabilidade de FA permanente. Concluíram que o SII estava independentemente associado à carga de FA.

Parcialmente em linha com os achados de Naser et al.⁸ uma publicação recente derivada da coorte UK Biobank avaliou de forma abrangente a associação entre vários indicadores de inflamação sistêmica e FA, arritmia ventricular (AV) e bradiarritmia.⁹ Um total de 478.524 indivíduos elegíveis foram incluídos e 24.484 eventos incidentes de FA ocorreram em 5,88 milhões de pessoas-ano de acompanhamento (taxa de incidência: 4,16 eventos por 1.000 pessoas-ano, IC de 95%: 4,11–4,21). Após ajuste para todas as possíveis variáveis de confusão, os níveis de PCR foram significativamente associados ao risco de FA. Eles também descobriram que a FC para FA incidente aumentou significativamente com um aumento na contagem de neutrófilos, contagem de monócitos e RNL. Também foi observada uma relação em forma de U entre SII e risco de FA, mesmo após ajuste completo das covariáveis. Todas essas tendências e associações com arritmias, incluindo FA, foram validadas em diferentes populações através de análises de subgrupos e análises de sensibilidade.⁹

O estudo de Naser et al.⁸ possui bons dados para serem interpretados, porém, por ser um desenho de análise transversal, pode ter gerado hipóteses tendenciosas na interpretação da causalidade. Falta um grupo controle sem FA e com as mesmas comorbidades. Contudo, esta questão (falta de um grupo de controle) foi levantada no parágrafo das limitações.

Outra questão a ser levantada: os marcadores de inflamação são realmente preditores ou seus achados estão associados ao processo cardiovascular contínuo da FA? Esta questão deve ser levantada com cautela e são necessários estudos prospectivos para determinar se o SII pode ser útil na identificação de pacientes com alto risco de progressão da FA.

As razões pelas quais a FA foi considerada permanente também são desafiadoras. Alguns pacientes com FA podem ser submetidos a procedimentos de ablação (um ou mais) e os dados demográficos do estudo mostraram que esta intervenção ocorreu em apenas 12,8% dos casos.⁸ A DAE também foi um preditor independente de FA permanente. Sabe-se também que, como a FA pode progredir para formas persistentes/permanentes (independentemente da ablação por cateter da FA ou de falhas na terapia médica), a probabilidade de aumento do AE é esperada. Por outro lado, pacientes submetidos à ablação por cateter de FA com sucesso podem apresentar remodelamento do AE.¹⁰ Vários estudos de metanálise demonstraram reduções significativas na DAE e nos volumes no acompanhamento pós-ablação, especialmente naqueles sem recorrências de FA.^{11,12} Esses pacientes poderiam ter apresentado marcadores inflamatórios mais elevados antes, que foram reduzidos após a intervenção e manutenção do ritmo sinusal? Estes dados podem ser interpretados com cautela, uma vez que a DAE pode não ser um preditor independente de formas de FA permanente, uma vez que parte destas questões pode ser explicada pelas estratégias de tratamento que foram adotadas durante a jornada do paciente com FA.

Além disso, outras fronteiras de conhecimento e perfis de dados exploratórios tentam descobrir outras vias de sinalização inflamatória, além da visão clássica de que a inflamação resulta da produção de citocinas por uma variedade de glóbulos brancos infiltrantes em resposta a lesões teciduais e/ou respostas de células imunes. Começaram a surgir algumas evidências de que outros tipos de células, incluindo os cardiomiócitos, podem ter efeitos inflamatórios potencialmente importantes.¹³ Os cardiomiócitos atriais possuem componentes da maquinaria de sinalização inflamatória do inflamassoma NLRP3, que é ativado em

modelos animais e pacientes com FA. Os estudos desses modelos animais sugerem que a ativação do inflamassoma NLRP3 em cardiomiócitos atriais pode ser uma condição para a ocorrência de FA.¹³

Uma questão que naturalmente vem à mente é: qual a aplicabilidade clínica dos sinais inflamatórios e a geração de novos medicamentos com terapias-alvo específicas para essas vias de sinalização pró-inflamatórias e geradoras de FA? Curiosamente, parte do arsenal terapêutico que visa reduzir a atividade inflamatória não tem efeito na redução do risco de FA, como inibidores de COX, aspirina e glicocorticoides, podendo até aumentar outros riscos, dependendo do medicamento, como sangramento, elevação do nível sanguíneo níveis pressóricos ou protrombose.¹³ O estudo COP-AF232¹⁴ infelizmente demonstrou que em pacientes submetidos a cirurgia torácica não cardíaca de grande porte, a administração de colchicina não reduziu significativamente a incidência de FA clinicamente importante, mas aumentou o risco de diarreia não infecciosa, principalmente benigna. Portanto, a intervenção “anti-inflamatória” na prevenção da FA incidental ainda se torna um desafio, uma vez que os seus mecanismos ainda não estão totalmente estabelecidos. Além disso, a maioria dos pacientes com FA apresenta fatores de risco adicionais relacionados ao aumento da atividade inflamatória, como obesidade, apneia do sono, insuficiência cardíaca e diabetes mellitus.

Portanto, a fisiopatologia das arritmias é complexa e a inflamação provavelmente desempenha um papel tanto no início quanto na duração dos episódios. Contudo, o papel da farmacoterapia voltada para a inflamação e prevenção de arritmias permanece obscuro, provavelmente porque a FA é quase sempre uma doença multifatorial e porque o alvo estudado na prevenção desta carga inflamatória também pode estar presente nas comorbidades da FA.

Referências

1. Liberale L, Badimon L, Montecucco F, Lüscher TF, Libby P, Camici GG. Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(8):837-47. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.017.
2. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing Receptors in Sterile Inflammation and Inflammatory Diseases. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(2):95-112. doi: 10.1038/s41577-019-0215-7.
3. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10. doi: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4E.
4. Hohmann C, Pfister R, Mollenhauer M, Adler C, Kozlowski J, Wodarz A, et al. Inflammatory Cell Infiltration in Left Atrial Appendageal Tissues of Patients with Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm. *Sci Rep*. 2020;10(1):1685. doi: 10.1038/s41598-020-58797-8.
5. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, Vasileiou P, Orlando F, Carraro M, et al. Incidence and Prognostic Significance of New Onset Atrial Fibrillation/Flutter in Acute Pericarditis. *Heart*. 2015;101(18):1463-7. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307398.
6. Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 Associated Atrial Fibrillation: Incidence, Putative Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100631. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100631.
7. Boyalla V, Harling L, Snell A, Kralj-Hans I, Barradas-Pires A, Haldar S, et al. Biomarkers as Predictors of Recurrence of Atrial Fibrillation Post Ablation: An Updated and Expanded Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(6):680-91. doi: 10.1007/s00392-021-01978-w.
8. Naser A, Sayilan S, Güven O, Şengör BC, Biçici A, Uzun Y, et al. Carga Inflamatória e Carga de Fibrilação Atrial: Uma Relação Bidirecional. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(6):e20230680. doi: 10.36660/abc.20230680.
9. Yang X, Zhao S, Wang S, Cao X, Xu Y, Yan M, et al. Systemic Inflammation Indicators and Risk of Incident Arrhythmias in 478,524 Individuals: Evidence from the UK Biobank Cohort. *BMC Med*. 2023;21(1):76. doi: 10.1186/s12916-023-02770-5.
10. Assaf AY, Noujaim C, Mekhael M, Younes H, Chouman N, Dhore-Patil A, et al. Early Remodeling of the Left Atrium Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Insights From DECAAFII. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(11):2253-62. doi: 10.1016/j.jacep.2023.07.025.
11. Xiong B, Li D, Wang J, Gyawali L, Jing J, Su L. The Effect of Catheter Ablation on Left Atrial Size and Function for Patients with Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0129274. doi: 10.1371/journal.pone.0129274.

12. Reant P, Lafitte S, Jaïs P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, et al. Reverse Remodeling of the Left Cardiac Chambers After Catheter Ablation After 1 Year in a Series of Patients with Isolated Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2005;112(19):2896-903. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523928.
13. Dobrev D, Heijman J, Hiram R, Li N, Nattel S. Inflammatory Signalling in Atrial Cardiomyocytes: A Novel Unifying Principle in Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(3):145-67. doi: 10.1038/s41569-022-00759-w.
14. Conen D, Wang MK, Popova E, Chan MTV, Landoni G, Cata JP, et al. Effect of Colchicine on Perioperative Atrial Fibrillation and Myocardial Injury After Non-cardiac surgery in Patients Undergoing Major Thoracic Surgery (COP-AF): An International Randomised Trial. *Lancet*. 2023;402(10413):1627-35. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01689-6.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons