

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

**MARIA CECÍLIA TORRES OLIVEIRA
THAIS DE CARVALHO TAVARES SILVA**

**FIBRILAÇÃO ATRIAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE
EJEÇÃO PRESERVADA UMA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA – REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**VOLTA REDONDA
2021**

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

**FIBRILAÇÃO ATRIAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE
EJEÇÃO PRESERVADA UMA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA – REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de módulo apresentado ao curso de Medicina do UniFOA como parte dos requisitos para aprovação no Módulo VIII.

Aluna: Maria Cecília Torres Oliveira

Aluna: Thais de Carvalho Tavares Silva

Orientador: Prof. Dr. Erivelton Alessandro do Nascimento

VOLTA REDONDA

2021

Dedicamos este projeto, primeiramente, às nossas famílias, aos nossos colegas, e ao Prof. Dr. Erivelton Alessandro do Nascimento e suas orientações e discussões, que viabilizaram a formulação do presente trabalho.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

Charles Chaplin

LISTA DE IMAGENS

Figura 1 - Sinergia fisiopatológica entre a fibrilação atrial e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	9
Figura 2 - Descrição da seleção de estudos para o artigo	19
Figura 3 - Curva de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier, considerando ritmo cardíaco e fração de ejeção do ventrículo esquerdo	22
Figura 4 - Prognóstico da Associação entre Insuficiência Cardíaca e Fibrilação Atrial	23
Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier mostrando desfecho primário em pacientes com fibrilação atrial e com ritmo sinusal	28
Figura 6 - Gráfico relacionando insuficiência cardíaca à mortalidade em 1 ano e no final do estudo (após 3 anos), mortalidade cardiovascular e hospitalização pela patologia	29

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e a fibrilação atrial (FA) são patologias que apresentam elevada prevalência. E, geralmente coexistem. E, sua sinergia fisiopatológica têm tornado o conhecimento dessa associação de grande importância clínica. A presente revisão sistemática visa avaliar o prognóstico da associação ICFEP-FA. **Metodologia:** Revisão sistemática com busca nas bases Scielo, PubMed, Lilacs, Cochrane no período de 2005 a 2020 utilizando o protocolo Prisma. **Resultados:** Foram selecionados após análise 53 artigos sendo incluindo 22 estudos observacionais, 12 revisões sistemáticas, 8 ensaios clínicos randomizados, 7 metanálises, 4 estudos comparativos. **Discussão:** A associação ICFEP-FA tem pior prognóstico do que quando presentes isoladamente. Pacientes com FA têm maior chance de desenvolver ICFEP ao longo do seu acompanhamento clínico. Foi observada uma maior mortalidade cardiovascular e internação por insuficiência cardíaca (IC) nos pacientes com FA em comparação aos pacientes em ritmo sinusal. Análises temporais em relação ao início da FA, demonstram um impacto prognóstico pior quando esta não é pré-existente. A atuação terapêutica nas bases fisiopatológicas comuns pode interferir positivamente na evolução clínica dos pacientes portadores de ICFEP-FA. **Conclusão:** A associação ICFEP-FA aumenta o risco de mortalidade e internação por IC. A busca do ritmo sinusal ao longo do acompanhamento destes pacientes pode interferir positivamente no prognóstico destes pacientes.

Palavras-chave: *Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada, Fibrilação Atrial, Prognóstico.*

ABSTRACT

Introduction: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and atrial fibrillation (AF) are pathologies that have a high prevalence. And, they usually coexist. And, its pathophysiological synergy has made knowledge of this association of great clinical importance. This systematic review aims to assess the prognosis of the HFpEF-AF association. **Methodology:** Systematic review with search in Scielo, PubMed, Lilacs, Cochrane databases from 2005 to 2020 using the Prisma protocol. **Results:** 53 articles were selected after analysis, including 22 observational studies, 12 systematic analyzes, 8 randomized trials, 7 meta-analyzes, 4 comparative studies. **Discussion:** The HFpEF-AF association has a worse prognosis than when present alone. AF patients are more likely to develop HFpEF over the course of clinical follow-up. Higher cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure (HF) were observed in patients with AF compared to patients in sinus rhythm. Temporal analyzes in relation to the onset of AF, demonstrate a worse prognostic impact when it is not pre-existing. Therapeutic action on common pathophysiological bases can positively interfere in the clinical evolution of patients with HFpEF-AF. **Conclusion:** The association HFpEF-AF increases the risk of mortality and hospitalization for HF. The search for sinus rhythm during the follow-up of these patients can positively interfere in the prognosis of these patients.

Keywords: *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Atrial Fibrillation, Prognosis.*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
	1.2 HIPÓTESE	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3	MÉTODO	17
4	RESULTADOS	18
5	DISCUSSÃO	20
6	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
	ANEXO	40

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa com altas taxas de mortalidade e morbidade, configurando-se como uma deficiência no bombeamento sanguíneo, que torna incapaz o suprimento metabólico adequado em nível tissular ou quando o faz somente com pressões de enchimento elevadas. Essa síndrome é causada por uma anormalidade da estrutura e/ou funcionalidade do coração, e apresenta como resultado um déficit no débito cardíaco e/ou pressão intracardíaca elevada em repouso ou durante o estresse. Apresenta como manifestações clínicas: falta de ar, fadiga e edema de membros inferiores, podendo ser acompanhada de elevação da pressão jugular venosa, edema periférico e até estertores pulmonares.¹

Segundo Patel, essa incapacidade da bomba cardíaca pode estar relacionada tanto a uma disfunção sistólica, quanto a uma anormalidade da função diastólica. É sabido que a hiperatividade hormonal, com destaque ao sistema nervoso simpático (SNS) e ao sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como demonstrado na figura 1, é fator de extrema relevância para perpetuação e agravamento do quadro. A hiperestimulação desses sistemas, inicialmente, contribui para o funcionamento cardíaco de forma compensatória, porém, em longo prazo, torna-se uma ação deletéria, visto que produz taquicardia e aumento da resistência arterial periférica, elevando a pós-carga e o consumo miocárdico.²

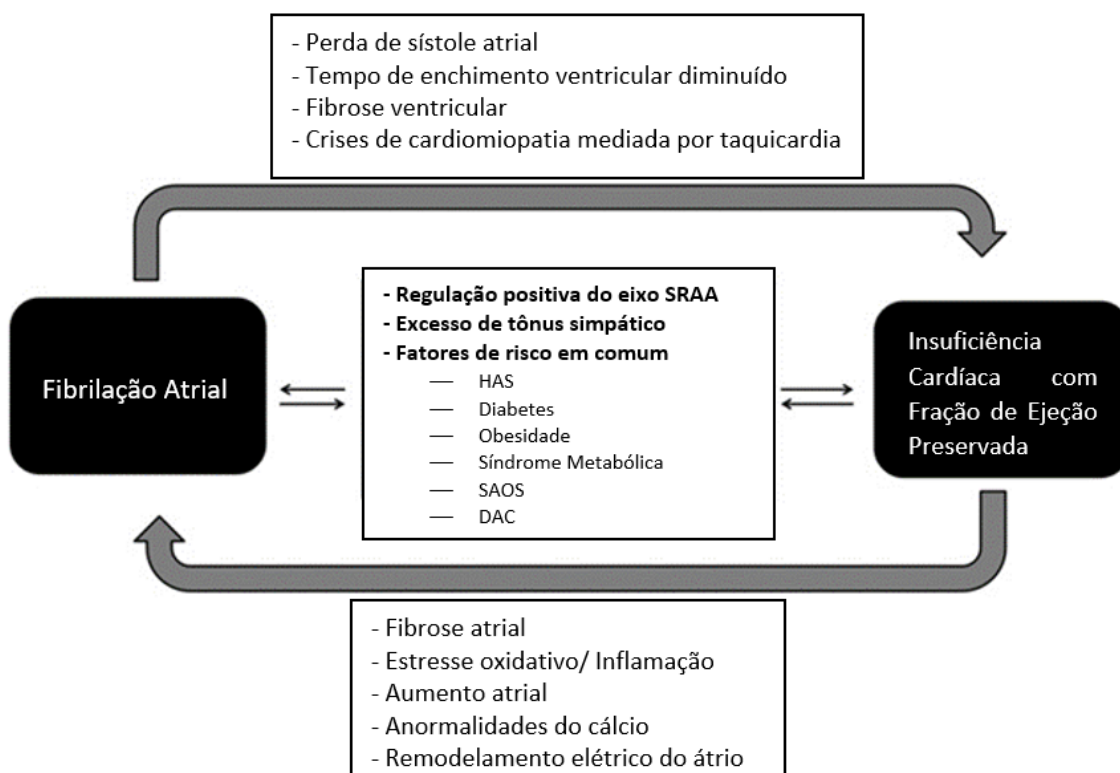


Figura 1- Sinergia fisiopatológica entre a fibrilação atrial e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Abreviaturas: DAC = doença arterial coronariana, HAS = hipertensão arterial sistêmica, SAOS = síndrome da apneia obstrutiva do sono (fonte: Adaptado de Patel RB *et al*)²

A IC desenvolve-se após um evento índice, ou seja, um acometimento primário, resultante de causas diversas que podem ser agudas (infarto agudo do miocárdio, miocardite viral) ou de curso gradual (hipertensão arterial, diabetes mellitus, cardiopatias genéticas), sendo esses, fatores que conduzem ao desenvolvimento de mecanismos cardíacos compensatórios. A etiologia da patologia em questão tem grande relevância para o seu prognóstico, uma vez que poderá definir tratamento específico, mudando o curso da história natural. São múltiplas as etiologias possíveis, posto que se apresenta como a via final de diversas patologias.¹

Nessa conjuntura, vale destacar que a IC de origem isquêmica é mais frequente. O diabetes mellitus e a hipertensão arterial não controlados são fatores que predisõem a esse contexto isquêmico e, considerando-se o cenário brasileiro, a doença reumática e a doença de Chagas são patologias que, ainda hoje, se constituem causas importantes de IC.³

É uma síndrome com mau prognóstico, sendo a taxa de sobrevivência após 5 anos do diagnóstico em torno de 35%.² No Brasil, as doenças do aparelho cardiovascular representam a principal causa de mortalidade, segundo o Ministério da Saúde, e o registro BREATHE aponta a IC como causa de elevada taxa de mortalidade hospitalar e a principal de re-hospitalizações devido à má adesão à terapêutica básica.³

A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE): IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), aquelas com fração de ejeção igual ou superior a 50%, intermediária (ICFEI), aquelas com fração de ejeção entre 40% e 49%, e com fração de ejeção reduzida (ICFER), aquelas com fração de ejeção inferiores a 40%. Essa nova definição proposta pela Sociedades Europeia e Americana de Cardiologia tem particular importância, pois difere em suas etiologias principais, morbidades associadas e resposta terapêutica. O paciente com ICFEP tende a declinar a fração de ejeção ao longo do tempo, na presença de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou outros acometimentos cardiovasculares associados quando não tratados adequadamente.⁴

A ICFEP pode ser identificada por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior ou igual a 50% associado ou não à alterações estruturais e/ou disfunção diastólica no exame de Ecodopplercardiograma, além de alterações em alguns biomarcadores como: BNP (peptídeo natriurético do tipo B) e NT-proBNP (peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B) elevados de acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia.^{1,5} Atualmente, considera-se como critério padrão para diagnóstico da doença o teste de estresse diastólico, que se trata de um método invasivo.⁶

O manejo da IC pode ser norteado por alguns preditores prognósticos, que incluem diâmetro atrial esquerdo visto ao ecocardiograma, tensão longitudinal global do miocárdio e tamanho da fibrose miocárdica avaliado por imagem de ressonância magnética.⁴

Dentre a porcentagem de pacientes que cursam com ICFEP, vale destacar aqueles que apresentam fibrilação atrial (FA) concomitantemente instalada. Atualmente, estabelecem-se três componentes básicos que levariam um paciente portador de FA a desenvolver ICFEP, sendo eles a perda da sístole atrial, a

desregulação cronotrópica e o desenvolvimento de fibrose difusa no ventrículo esquerdo.² De acordo com o estudo CHARM, os pacientes com ICFEP-FA sintomáticos possuem risco de hospitalização e/ou mortalidade aumentado em até 72%.⁷

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais comum em adultos e se caracteriza por ser uma arritmia supraventricular que cursa com desorganização elétrica dos átrios, gerando uma contração atrial ineficaz. No eletrocardiograma (ECG), podemos observar a ausência de ondas P, irregularidade RR e linha de base com ondas “f” finas. O diagnóstico requer documentação de ritmo com um traçado de ECG mostrando FA em um período maior ou igual a trinta segundos. De uma maneira geral, o indivíduo com FA queixa-se de palpitação, dispneia, fadiga, dor torácica, tontura ou síncope, alguns ainda relatam poliúria, que muito provavelmente é explicada pela liberação do peptídeo natriurético atrial. É uma arritmia relativamente frequente na população e tem a prevalência aumentada progressivamente com a idade, com piora da qualidade de vida e aumento em 5x da prevalência de acidente vascular cerebral.^{8,9}

A Sociedade Europeia de Cardiologia em atualização recente na classificação de fibrilação atrial (FA) sugeriu: em primeiro diagnóstico, no qual apenas se analisa a fibrilação não diagnosticada anteriormente, não levando em conta a duração nem a presença ou gravidade de possíveis sintomas relacionados; FA paroxística, aquela com resolução espontânea em até 48 horas, na maior parte dos casos, podendo se estender por até 7 dias; persistente, em que os episódios duram mais de 7 dias, necessitando de intervenção farmacológica ou cardioversão elétrica; persistente de longa data, na qual a arritmia é contínua em um período menor que 1 ano; e FA permanente, que se caracteriza por um período maior que 1 ano e o paciente e o médico aceitam e discutem possíveis medidas para controle do ritmo (dependendo do curso da doença e de como esse paciente responde, pode ser reclassificada em FA persistente de longa data).¹⁰

Atualmente, mais de 30 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam Fibrilação Atrial (FA), enquanto que, a estimativa do número de pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca (IC) é de, aproximadamente, 25 milhões de pessoas. A FA é uma patologia comumente associada à IC, não apenas pela alta prevalência

dessas doenças separadamente, mas também pela sinergia fisiopatológica e fatores de risco em comum.^{2,11} A prevalência da fibrilação atrial aumenta com a gravidade da insuficiência cardíaca, estimando-se que ela ocorra em um terço dos pacientes com IC.¹² Notadamente na ICFEP, essa prevalência varia de 15% a 41% considerando-se IC leve a grave.⁹

Considerando-se uma proporção significativa de pacientes com ICFEP que cursam também com FA, é provável que as patologias em questão, compartilhem de alguns mecanismos fisiopatológicos. Pode-se citar fatores de risco e comorbidades associadas à síndrome ICFEP-FA, tais como idade avançada, hipertensão arterial, apneia do sono, diabetes mellitus, anemia e obesidade; mecanismos os quais a ICFEP leva ao desenvolvimento de FA; e mecanismos que fazem o paciente portador de FA, desenvolver ICFEP.⁹

O desenvolvimento da fibrilação atrial está correlacionado ao remodelamento elétrico proveniente da distribuição anormal de junções comunicantes e da perda de conjugação célula a célula que predispõem ao surgimento de áreas de fibrose e ao aumento da refratariedade atrial.⁹

O remodelamento estrutural, e funcional do átrio esquerdo é o mecanismo mais bem sustentado na relação da ICFEP gerando uma posterior FA. Nesse sentido, destaca-se também a supra regulação dos sistemas adrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona na associação ICFEP-FA. O aumento dos diâmetros atriais, que podem levar à regurgitação mitral e tricúspide no paciente com FA que desenvolve ICFEP.⁹

Todavia, a maioria das pesquisas realizadas relaciona e dá maior ênfase à FA ligada à IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), entretanto, ainda se mantém escassas as informações sobre essa associação nos pacientes com IC de fração de ejeção preservada.¹³

Tendo-se em vista que a prevalência de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é elevada na população geral e que, no curso da doença, a fibrilação atrial pode estar presente, é de grande valia entender a inter-relação entre as duas patologias. Ainda não foi possível reconhecer qual das patologias ocorre primeiro, mesmo com a identificação de FA anterior ao contexto de ICFEP sendo

relativamente simples e direta, com métodos eletrocardiográficos, a FA paroxística é bastante frequente e assintomática, podendo não ser percebida, enquanto a ICFEP permanece um diagnóstico clínico, combinando sintomas e sinais característicos e evidências ecocardiográficas. É importante observar que sintomas como dispneia e fadiga são sintomas predominantes tanto em pacientes com fibrilação atrial e se sobrepõem em grande parte a ICFEP, tornando o diagnóstico final mais complexo.⁹ Apesar da importância clínica dessa associação, não temos estudos randomizados abordando a interface causa/consequência. Assim sendo, a presente revisão sistemática visa avaliar o impacto prognóstico da associação fibrilação atrial e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o prognóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada quando associada à fibrilação atrial.

1.2 HIPÓTESE

A fibrilação atrial figura como preditor de pior prognóstico em paciente com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O referencial teórico para esta pesquisa será constituído, inicialmente, por autores que discutem sobre a insuficiência cardíaca com frações de ejeção preservada e sua relação com a fibrilação atrial.

A insuficiência cardíaca constitui atualmente uma síndrome clínica importante no cenário da cardiologia, uma vez que acomete uma parcela significativa da população mundial. Pode ser caracterizada por sintomas típicos como falta de ar, fadiga e inchaço do tornozelo e, também, por sinais como, por exemplo, pressão venosa jugular elevada, edema periférico e estertores pulmonares, resultado de uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, fato que gera uma diminuição do débito cardíaco e/ou pressões intracardíacas elevadas em repouso ou no estresse. A IC tem etiologia variada e não existe um sistema de classificação único acordado, muitos pacientes terão diversas patologias diferentes que poderão ter como via final a insuficiência cardíaca, sejam elas cardiovasculares ou não.¹⁴

Insuficiência cardíaca e fibrilação atrial apresentam fatores de risco em comum, como isquemia miocárdica, hipertensão arterial sistêmica, idade, diabetes, síndrome metabólica e arteriosclerose. Apesar de cada doença também ocorrer independentemente da outra, a prevalência de IC ou FA aumenta caso o paciente apresente uma delas, ou seja, fibrilação atrial não tratada pode levar o paciente a apresentar um quadro de IC e, da mesma forma, aqueles que possuem insuficiência cardíaca são mais propensos a desenvolver FA, devido ao remodelamento atrial.¹⁵

Na coexistência de ICFEP e FA, alguns fatores de risco são mencionados, como o tabagismo, síndrome de apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC) e a obesidade. Quando esses fatores são somados ao desequilíbrio do SRAA e a hiperestimulação do SNS, o estabelecimento da síndrome ICFEP-FA se torna mais provável.^{2, 16}

Ainda no cenário de possível desenvolvimento de FA decorrente de uma ICFEP, alguns fatores produzidos pela própria insuficiência cardíaca merecem destaque, como, por exemplo, a instalação de fibrose atrial, que se manifesta como

via final que leva a ICFEP a produzir FA e o remodelamento elétrico consequente a um remodelamento mecânico produzido pela hipertrofia miocárdica e consequente fibrose atrial.^{2, 17, 18}

Frente a isso, preconiza-se a prevenção de FA na ICFEP por meio de bloqueio do SRAA com uso de bloqueadores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor para angiotensina II.¹⁹ Em alguns casos, considera-se o bloqueio de aldosterona, já que é um hormônio com importante participação no processo de fibrose. Os betabloqueadores são potentes no controle das taxas na FA-ICFEP, tanto que é empregado como tratamento de primeira escolha. Os bloqueadores de canal de cálcio também se apresentam eficazes. Para o controle imediato de FA-ICFEP em sua fase aguda, recomenda-se administração intravenosa de qualquer uma das classes farmacológicas citadas.² Para a manutenção do ritmo cardíaco sinusal em paciente com FA-ICFEP, utiliza-se preferencialmente a Amiodarona e o Sotalol. O uso de anticoagulantes para profilaxia de Acidente Vascular Sistêmico e embolia sistêmica está indicada ao paciente com FA de acordo com critérios de risco para eventos tromboembólicos.²

Em nosso cenário atual, a FA e a IC são as duas *epidemias* cardiovasculares mais relevantes no mundo desenvolvido, e que, quando coexistem, conferem pior prognóstico para o indivíduo. Devido aos avanços da medicina cardiovascular, como, por exemplo, o tratamento mais eficiente da síndrome coronariana aguda, e, simultaneamente, o envelhecimento da população, assistimos a uma elevação na prevalência de FA e IC, em que a primeira pode predispor a segunda e vice-versa e essa associação gera um aumento na morbimortalidade para os pacientes.^{13, 17, 20}

Estudo sugere que uma parcela significativa de pacientes com dispneia ao esforço e/ou fadiga na vigência de uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal e em repouso sofrem de insuficiência cardíaca induzida apenas pelo exercício.⁶

Durante o trabalho realizado por Meluzin ⁶ com cento e quinze pacientes que apresentavam FA paroxística e FEVE preservada, foi analisada uma prevalência maior de ICFEP precoce. Tal prevalência foi observada tanto em pacientes em repouso quanto naqueles submetidos ao exercício físico.

No estudo realizado por Ulrik¹³, pode-se observar que FA é encontrada mais comumente em pacientes que apresentam ICFEP, quando comparada com aqueles que apresentam frações de ejeção reduzida e intermediária e, a FA também pode ser encontrada com maior frequência juntamente com a IC em qualquer fração de ejeção em contraponto com a população geral em ensaios clínicos e análises de coorte anteriormente avaliados. Também, quando foram analisados óbitos, hospitalizações por IC e taxas de AVE, os números foram ligeiramente maiores na fração de ejeção preservada, todavia, consideravelmente maiores em relação ao ritmo sinusal.¹³

A análise dessas duas patologias, coexistindo no paciente, torna-se uma investigação imprescindível com possibilidade de influência negativa na história natural dessas duas patologias, uma vez que a interface ICFEP-FA é preditor de pior prognóstico, quando se compara ao paciente portador de uma ou outra. Entretanto, ainda existe uma lacuna no conhecimento sobre a associação fibrilação atrial e ICFEP.

3 MÉTODO

Foram buscados dados na literatura no período de 2005 a 2020 sobre a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e a sua relação com o prognóstico quando associada à fibrilação atrial.

A pesquisa ocorreu em uma seleção de banco de dados (SciELO, PubMed, Lilacs, Cochrane), aplicando-se os descritores “insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada”; “fibrilação atrial”; “prognóstico”. Os critérios utilizados para inclusão de artigos nesta revisão foram estudos que abordavam pacientes acima de 18 anos de idade, portadores de ICFEP e FA, artigos publicados em língua portuguesa e inglesa. Foram excluídos artigos que tratavam de relatos de caso, editoriais e estudos clínicos com menos de 10 pacientes. Os artigos selecionados foram submetidos ao protocolo PRISMA para revisões sistemáticas (anexo 1).²¹

4 RESULTADOS

Nas bases de busca pesquisadas, foram selecionados 213 artigos, dentre eles, um total de 160 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão desde trabalho, por não apresentarem texto completo na busca ou por estarem em outra língua que não português ou inglês.

Ao final, foram selecionados, de acordo com o protocolo PRISMA 53 artigos, incluindo 26 estudos observacionais, 12 revisões sistemáticas, 8 ensaios clínicos randomizados e 7 metanálises, gerando um total de 5045647 pacientes analisados (figura 2).

Os estudos observacionais analisados, em sua maioria, abordam um comparativo entre as relações da fibrilação atrial e a ICFEP e a ICFER, alguns também investigam a relação com a ICFEI, porém, por esta ser uma definição mais recente, nem todos os estudos a utilizam. Esses artigos analisam, principalmente, mortalidade, morbidade, hospitalização e outros desfechos como incidência de AVE para os pacientes com IC e FA concomitantes.

Já as revisões sistemáticas selecionadas são mais focadas nos mecanismos, clínica e terapêutica da associação pesquisada, correlacionar a existência das duas comorbidades e identificar se uma se apresenta como causa ou efeito da outra, buscam, também, desfechos mortalidade, morbidade e hospitalização.

Os estudos clínicos encontrados buscam riscos de eventos clínicos em pacientes com FA que apresentem ou não insuficiência cardíaca, fatores de risco e a relação de pacientes com ICFEP e histórico de FA. Também as metanálises estão mais focadas em identificar fatores de risco e comparar os desfechos possíveis para as diferentes classificações de frações de ejeção do ventrículo esquerdo quando em conjunto com a fibrilação atrial.

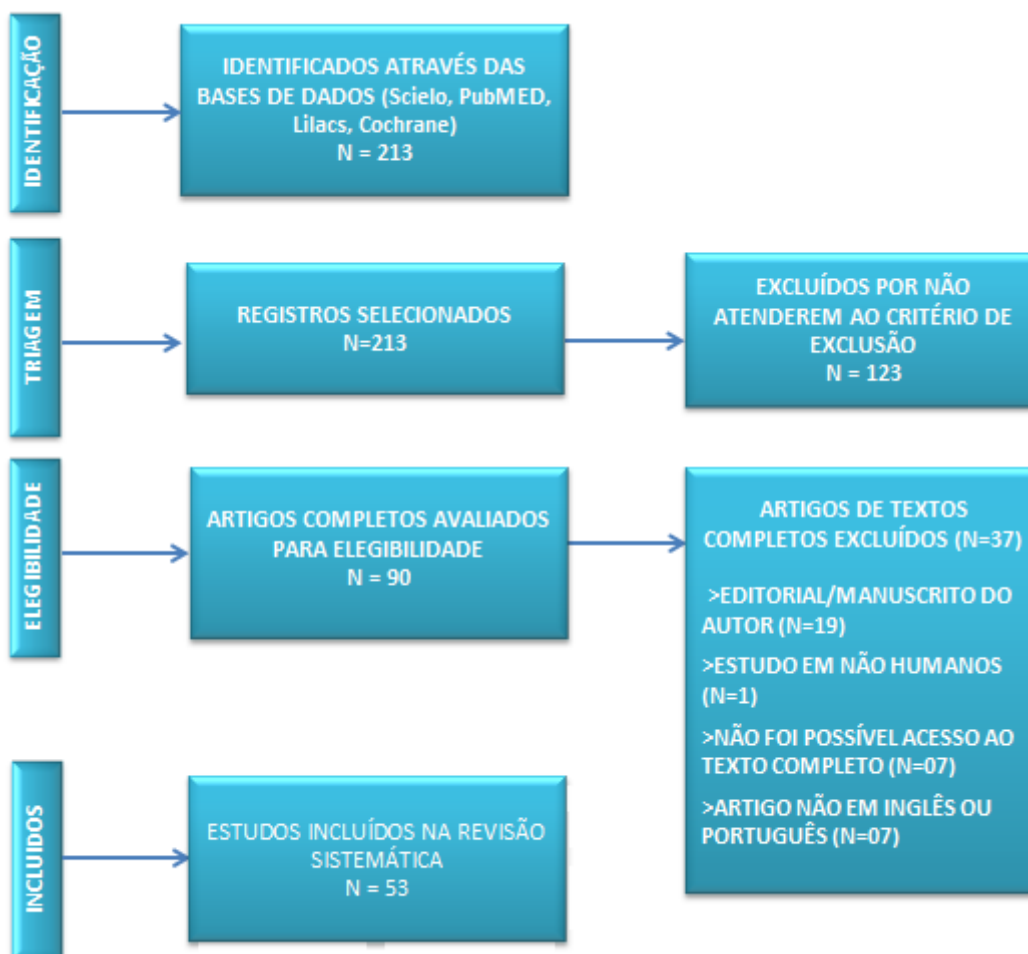


Figura 2 - Descrição da seleção de estudos para o artigo. Itens de relatório preferido para diagramas de fluxo de revisões sistemáticas.

5 DISCUSSÃO

Frequentemente a insuficiência cardíaca está relacionada à fibrilação atrial, principalmente naqueles pacientes que apresentam ICFEP.²²

A associação ICFEP-FA é expressiva tanto em relação à prevalência, quanto do ponto de vista do sinergismo entre a fisiopatologia e os fatores de risco. O paciente com a síndrome ICFEP-FA tem um risco 80% maior de mortalidade em comparação àqueles indivíduos que possuem uma ou outra patologia separadamente.²

Pacientes com FA em comparação a um grupo com ritmo sinusal, apresentavam idade mais avançada, maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica e capacidade de exercício significativamente reduzida^{2, 13, 23, 24, 25} por terem maior dificuldade de aumentar seu consumo de O₂ durante o exercício.²⁶ Associadamente, tinham maior duração de IC, com maior gravidade e maiores índices de NT-proBNP. Tais padrões se mostraram semelhantes nos indivíduos com ICFEP, ICFER e ICFEI.^{13, 27} Todavia, em estudo realizado com participantes japoneses, identificou-se pacientes com ICFEP como sendo menos obesos, porém com uma prevalência maior de FA, se comparado aos estudos americanos, porém a diferenciação de idade não foi feita nesse estudo.²⁸

O estudo *Age-Related Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction* revelou que pacientes com ICFEP mais jovens, definido pelos pesquisadores como idade inferior a 55 anos, eram, mais frequentemente, homens, obesos e não brancos, todavia, para pacientes acima de 55 anos, o perfil apresentou uma grande alteração, passando a ser de mulheres brancas com maior prevalência de fibrilação atrial, hipertensão e doença renal crônica.²⁹

O estudo de Ulrik Sartipy *et al* trata-se de estudo comparativo envolvendo 9090 pacientes diagnosticados e classificados com ICFEP, apresentando ritmo sinusal (47,3%) ou em FA (52,7%) no eletrocardiograma de admissão para análise. A frequência cardíaca compôs o estudo como uma variável contínua, sendo categorizada em cinco grupos: menor ou igual a 60, entre 61 e 70, entre 71 e 80, entre 81 e 90 e acima de 90 bpm. No delineamento do estudo, observou-se que os

pacientes com fibrilação atrial possuíam idade mais avançada (média de 80 anos), eram mais sintomáticos, estando em classe III e IV da New York Heart Association (NYHA), e tinham menos ocorrência de cardiopatia isquêmica em seus históricos. Porém, eram pacientes que apresentavam mais doença cardíaca valvar, implantação de marca-passo.³⁰

Em quase 3 anos de seguimento do estudo, 4567 pacientes vieram a óbito. Destes, 55% considerando o número total do início da análise, eram pacientes com FA e 45% eram indivíduos com ritmo sinusal. A taxa de sobrevivência em um ano foi de 84% entre os pacientes com ritmo sinusal e 76% entre aqueles com FA. Já considerando-se um período mais longo de 5 anos, a taxa de sobrevivência ficou em torno de 51% para indivíduos em ritmo sinusal e foi de 38% nos pacientes com FA.³⁰

O estudo *Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction: Vicius Twins* analisou pouco mais de 41 mil pacientes, sendo 23% ICFEP (65% FA), 22% ICFEI (60% FA) e 55% ICFER (53% FA) e, ao comparar as 3 diferentes frações de ejeção, identificou que pacientes com ICFEP apresentam risco ligeiramente aumentado de morte e hospitalização contra àqueles com ICFEI e ICFER, embora o prognóstico para ICFEP com FA se apresente melhor do que para os pacientes com ICFER.¹³

Sartipy *et al*, constatou-se que a mortalidade por ICFEP foi ligeiramente maior em comparação ao número de óbitos relacionados à ICFEI ou ICFER (figura 3). Em contraste, quando se analisou a mortalidade atribuída à FA, viu-se que esta foi maior em comparação ao ritmo sinusal e esse impacto é ainda maior com a diminuição do IMC, sendo assim chamado de paradoxo da obesidade.^{13, 31, 32}

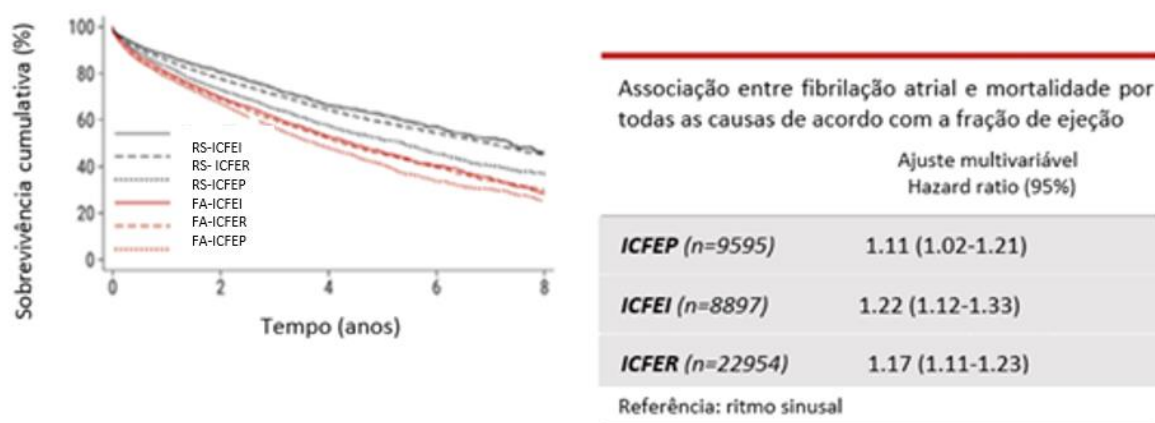


Figura 3 - O gráfico demonstra a curva de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier, considerando ritmo cardíaco e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A tabela ao lado, mostra a associação da fibrilação atrial com a mortalidade por todas as causas de acordo com a fração de ejeção. Abreviaturas: FA = fibrilação atrial, ICFER = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, ICFEI = insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária, ICFEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, RS = ritmo sinusal (fonte: Adaptado de Sartipy U *et al*)¹³

Na metanálise *Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction* foram analisados treze artigos incluindo coortes retrospectivas e prospectivas e análises de subgrupos de estudos randomizados observou-se que FA e IC apresentam mortalidade substancial independente da FEVE do paciente, porém foi constatado que a ICFER apresenta taxas de mortalidade por todas as causas maiores que naqueles com ICFEP, enquanto risco de acidente vascular encefálico (AVE) e hospitalização se apresentam semelhantes. Além disso, a revisão descreve a mortalidade como um resultado evitável na busca da melhora no diagnóstico de fração de ejeção preservada e na anticoagulação em pacientes com FA e IC.³³

No estudo de Liang-Han Ling *et al* a fibrilação atrial e a insuficiência cardíaca são descritas como epidemias em evolução e, apesar de não ser feita a diferenciação dos dados entre as diferentes frações de ejeção do ventrículo esquerdo na IC, ele conclui que nenhuma intervenção demonstrou melhora na sobrevida do paciente desde a anticoagulação para profilaxia de AVE e ablação com restauração definitiva do ritmo sinusal que melhora os sintomas de IC e função do VE. Ainda registra que tanto IC quanto FA são fatores de risco independentes para ocorrência de AVE.³⁴ Neste mesmo sentido, metanálise que envolveu mais de 150

mil pacientes, aponta que haja forte associação independente entre FA e aumento de mortalidade na população portadora de IC-FA.⁵

A metanálise de Joanne Simpson *et al* envolveu 17 estudos, com 3259 participantes. Desse total, considerando todas as causas de mortalidade, 868 pacientes vieram a óbito durante o seguimento de 3 anos do estudo. A taxa de mortalidade entre os pacientes com ICFER se mostrou maior em comparação aos pacientes portadores de ICFEP. A porcentagem no grupo ICFER foi de 17,8% e no grupo ICFEP 15,4%. Após ajustes das variáveis prognósticas, observou-se que a frequência cardíaca mais elevada não estava associada à uma maior mortalidade, o que revelou não haver diferenças significativas de desfecho entre pacientes um uso de beta-bloqueador daqueles que não utilizam a classe medicamentosa, demonstrando que não parecem exercer efeito benéfico nos pacientes com IC-FA.³⁵ Alguns estudos também apontam que essa associação entre FA e insuficiência cardíaca apresenta um impacto prognóstico maior no início do que na FA preexistente e que o risco de mortalidade se mostra maior ou até igual naqueles pacientes com FA e ICFER, quando comparado aqueles com ICFEP (figura 4).³⁶



Figura 4 - Prognóstico da Associação entre Insuficiência Cardíaca e Fibrilação Atrial (Fonte: Adaptado de Taniguchi *et al*).³⁶

Em uma análise univariada de Cox proposta pelo estudo, pacientes com FA tiveram aumento de 36% no risco relativo de mortalidade por todas as causas em 5 anos. Porém, após ajuste para a idade, a relação não se mostrou mais tão significativa. Em observação multivariável, a FA não foi considerada um preditor independente para aumento da mortalidade geral nos mesmos 5 anos, e o risco de

morte cardiovascular em pacientes com FA se mostrou semelhante ao do paciente que não cursa com a patologia. A maioria (59%) dos óbitos ocorridos dentro da população do estudo, foram por causas cardiovasculares.³⁷

Nos pacientes analisados por Tomoko Machino-Ohtsuka *et al* com ICFEP, observou-se uma relação entre o controle do ritmo e redução de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Ainda sobre o risco de morte cardiovascular e de internação por IC, constatou-se que ambas foram menores nos pacientes com ICFEP-FA que reestabeleceram ritmo sinusal e o conseguiram manter. Porém, não houve associação com a diminuição da mortalidade por todas as causas a longo prazo. O estudo conclui que o controle do ritmo pode ser uma estratégia terapêutica eficaz na melhora dos resultados cardiovasculares em indivíduos com ICFEP.³⁸

Já no estudo *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation* foi identificado que a FA prevalente e a incidente estão associadas ao aumento da mortalidade em ICFEP. No entanto, o tipo de IC pode ter um efeito diferente em resultados diferentes. Nessa metanálise, a mortalidade por todas as causas foi maior nos pacientes com ICFEP e FA em comparação aos com ICFEP.^{9, 32}

O *SOLVD Prevention Trial and Treatment Trial*, que analisou 6517 pacientes, dos quais 419 eram portadores de FA, apontou que, após 3 anos de seguimento, os pacientes com fibrilação atrial apresentaram maior mortalidade por todas as causas em relação aos indivíduos com ritmo sinusal, independentemente da faixa etária, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e classe funcional no NYHA.³⁹

O ensaio DIG (*Digitalis Investigation Group*), composto por 7788 pacientes, observou maior risco de mortalidade e hospitalização por agravamento da IC em pacientes que desenvolveram arritmia supraventricular, incluindo a fibrilação atrial, ao longo dos 38 meses de observação do estudo. O estudo *CHARM* também demonstrou maior mortalidade por todas as causas nos pacientes com IC que tinham concomitantemente a FA. Durante o seguimento, a taxa de mortalidade entre os pacientes com ICFEP-FA chegou à 37% em comparação aos 28% encontrados nos pacientes que cursaram somente com ICFEP.³⁹ O mesmo estudo aponta para

um maior risco relativo de morte ou agravamento de IC pela FA nos pacientes com ICFEP.³⁴

Middlekauf *et al* ao avaliar em um período de 7 anos, 390 pacientes com IC em classe funcional III e IV da NYHA, sendo destes 75 também diagnosticados com FA, constatou que a fibrilação atrial se apresenta como preditor independente para morte cardíaca súbita, além de estar associada diretamente à mortalidade por todas as causas.³⁹

A coorte observacional de Bernadet T. Santema *et al* associa fortemente a relação entre NT-proBNP e mortalidade por todas as causas nos pacientes com insuficiência cardíaca em ritmo sinusal ou naqueles com fibrilação atrial. Todavia, pacientes que apresentem ICFEP e FA foram relacionados a um perfil de marcador de risco mais disperso, fato que indica diferenças na base dos mecanismos fisiopatológicos da FA.⁴⁰ O NT-proBNP também pode ser útil no diagnóstico de IC e, entre os pacientes com fração de ejeção preservada e o peptídeo ≥ 400 pg / mL, apresentam menor risco absoluto em pacientes que têm FA.⁴¹

A revisão sistemática de Kotecha *et al* avaliou estudos que tinham por objetivo analisar resultados cardiovasculares em pacientes com ICFEP-FA em comparação à ICFEP-FA. Foram identificados 13 estudos, incluindo mais de 54 mil pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. De um modo geral, pacientes com ICFEP eram, em média, 4 anos mais jovens quando comparados aos pacientes com ICFEP-FA e estavam em classe de NYHA mais elevada. Com relação à mortalidade por todas as causas, esta foi maior entre os pacientes com ICFEP-FA em comparação à ICFEP-FA.^{33, 42}

Christina Luong *et al* cita que a fibrilação atrial associada à insuficiência cardíaca, mostrou-se fortemente relacionada a maiores taxas de AVE, hospitalização e morte prematura.^{43, 44} Porém, com a introdução da terapia anticoagulante nos pacientes em FA a partir dos anos de 1980, a mortalidade por acidente vascular encefálico não corresponde mais à principal causa de óbito nesse paciente. A mortalidade após inserção desse tipo de tratamento, está mais relacionada à IC e à doença arterial coronariana.⁴³

No estudo *Stroke and Systemic Embolism and Other Adverse Outcomes of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Patients With Atrial Fibrillation* foi avaliado o risco de AVE nos paciente com ICFEP, sendo possível observar que, em comparação com o grupo sem IC, esse risco aumentou consideravelmente, mesmo nos pacientes em terapia de anticoagulação oral.^{45, 46} Além disso, havendo uma correlação entre o tamanho do átrio esquerdo e o risco de AVE. Todavia, a terapia de anticoagulação oral estrita ainda ajuda a reduzir esse risco naqueles pacientes com ICFEP e FA não valvar.⁴⁵

Pandey *et al* foram analisou os dados do ORBIT-AF (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) dos EUA onde 6.545 portadores de FA foram acompanhados por dois anos. Ao final do estudo 236 participantes desenvolveram IC, sendo 64% deles ICFEP, sendo possível identificar que são mais comuns os pacientes estáveis com FA estarem mais associados a uma fração de ejeção preservada, todavia apresentam desfechos ruins em longo prazo e achados como a classificação da FA e frequência cardíaca basal são preditores clínicos independentes na incidência de IC.^{47, 48} Além disso, a associação IC-FA não foi considerada como um maior risco de mortalidade, hospitalização e eventos hemorrágicos.⁴⁷

Também no estudo *History of atrial fibrillation as a risk factor in patients with heart failure and preserved ejection fraction* é possível analisar os desfechos de pacientes com ICFEP e sua relação com a FA. No início, 1209 participantes apresentavam história de FA, sendo que 507 apresentavam apenas história de FA e 670 tinham história e ECG de FA, enquanto 2901 não apresentavam nenhum dos dois. Durante o acompanhamento foi observado que não houve diferenças significativas no risco de AVE^{22, 49} entre os grupos que tinham ou não tinham FA presente no ECG basal e AVE fatal ou não fatal ocorreu em 6,5% dos pacientes com história de FA e em 3,9% daqueles que não apresentavam FA.⁴⁹ Nos levando a uma conclusão inicial de, nos pacientes com ICFEP, a FA está independentemente associada ao aumento do risco de AVE.^{47, 49}

No período compreendido pelo estudo *Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: Insights on a unique clinical phenotype from a nationally-representative United States cohort*, houve 4.641.890 hospitalizações por IC. Dentre

esses pacientes, 45,3% cursavam com ICFEP e 54,7% com ICFER. No grupo com ICFEP, 42,1% tinham FA concomitante, representando a população mais idosa do estudo, além da maioria ser branco e ter tendência ao hipotireoidismo e doença cardíaca valvar se comparados aos pacientes com ICFEP sem FA. Em contrapartida, mostraram-se menos propensos à anemia e à insuficiência renal crônica do que pacientes somente com ICFEP, sem FA.^{7, 50}

O estudo *Clinical characteristics and predictors of one-year outcome of heart failure patients with atrial fibrillation compared to heart failure patients in sinus rhythm* avaliou o papel da fibrilação atrial em pacientes em classes mais altas segundo critérios de NYHA e reinternações por descompensação da insuficiência cardíaca como desfecho primário e desfecho secundário respectivamente, em um total de 215 pacientes previamente diagnosticados com FA. A fibrilação atrial foi considerada preditiva de desfecho primário em todos os pacientes avaliados no estudo. A sobrevida de pacientes com FA foi menor em comparação aos indivíduos com ritmo sinusal em um mesmo intervalo de tempo analisado (figura 5). Porém, numa análise multivariada, que considerou outros preditores de desfecho primário, sendo eles idade avançada, diabetes, classe superior de NYHA em admissão, pressão sistólica mais baixa, nível sérico de sódio e hemoglobina baixos também na admissão e frequência cardíaca alta no momento da hospitalização, a FA não se mostrou fator preditivo independente do desfecho primário.⁵¹

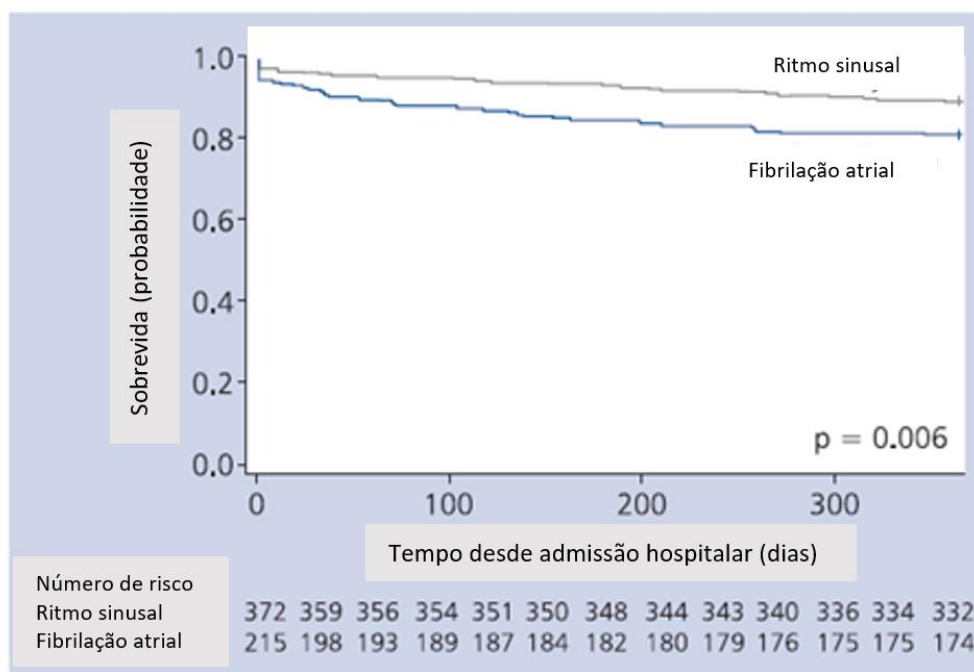


Figura 5 – Curva de Kaplan-Meier mostrando desfecho primário em pacientes com fibrilação atrial e com ritmo sinusal (fonte: Adaptado de Ozieranski K *et al*)⁵¹

Em outra análise, ela foi considerada desfecho secundário em todo o grupo, no entanto, da mesma forma vista no desfecho primário, quando a fibrilação atrial é levada em conta junto a outros fatores preditivos, ela não é considerada fator preditivo independente para o desfecho. O estudo conclui que nos pacientes com IC hospitalizados, a concentração sérica de sódio e a frequência cardíaca alta no momento da admissão foram prognósticos independentes nos pacientes com FA e ritmo sinusal.⁵¹

Os pacientes com a síndrome ICFEP-FA apresentaram taxa de mortalidade intra-hospitalar superior à dos pacientes com ICFEP sem FA. Em uma análise de regressão multivariada, identificou-se certo perfil de paciente, que incluiu idade maior que 75 anos, sexo masculino, raça branca e capacidade de exercício reduzida.^{50, 52, 53} Já Josephine Lauritsen *et al*, discute que as taxas de mortalidade por todas as causas e por fator cardiovascular no primeiro ano e 3 anos após acompanhamento de pacientes com insuficiência cardíaca, foram mais baixas na ICFEI em relação à ICFEP e ICFER, o que pode ser visto no gráfico da figura 6. Na comparação sobre as hospitalizações, o índice de internação do paciente com ICFEI

foi menor em comparação ao portador de ICFER, e um pouco maior em ICFEI do que em ICFEP.⁴

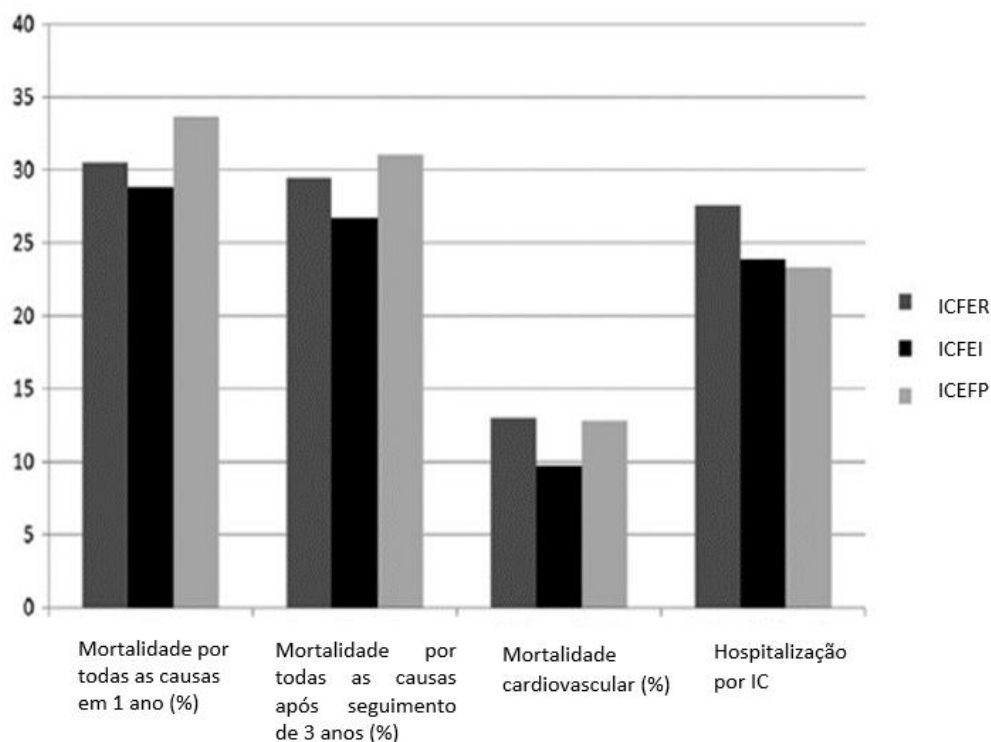


Figura 6 – Gráfico relacionando insuficiência cardíaca à mortalidade em 1 ano e no final do estudo (após 3 anos), mortalidade cardiovascular e hospitalização pela patologia. Abreviaturas: IC = insuficiência cardíaca, ICFER = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, ICFEI = insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária, ICFEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (fonte: Adaptado de Lauritsen J *et al*)⁴

A coorte de Thomas M. Gorter *et al* contou com 102 pacientes sintomáticos com ICFEP em NYHA II, III ou IV, FEVE maior ou igual à 45% e sinais ecocardiográficos demonstrando aumento de pressão do lado direito, e que, portanto, tiveram indicação para procedimento de cateterismo cardíaco para avaliar hipertensão pulmonar. Os pacientes foram divididos em 3 subgrupos, um que compreendeu pacientes em ritmo sinusal sem histórico de FA, um com pacientes em ritmo sinusal no momento da admissão, porém com histórico de FA e outro com pacientes em FA no momento da avaliação. Do total analisado, 4 pacientes foram excluídos porque não realizaram o ecocardiograma e em 7 pacientes, a função sistólica não foi adequadamente avaliada, excluindo-os também da análise.⁵⁴

Dos 91 pacientes restantes, os que cursaram com FA, apresentaram pressão capilar pulmonar e pressão arterial pulmonar mais elevadas em comparação aos pacientes em ritmo sinusal. Trinta e cinco pacientes, dos subgrupos de FA previamente manifestada e de FA no momento da admissão no estudo, apresentaram disfunção do ventrículo direito (VD). Do mesmo modo, pacientes com FA atual apresentaram a função do VD prejudicada em relação aos pacientes sem a fibrilação atrial.⁵⁴

O estudo *Effect of atrial fibrillation on long-term survival in patients hospitalised for heart failure with preserved ejection fraction* contou com 368 pacientes com ICFEP, com ou sem FA internados. A grande maioria (95%) estava em classe funcional III ou IV no momento da admissão. Na análise do eletrocardiograma, observou-se que os pacientes mais propensos à hipertrofia do ventrículo esquerdo eram os que apresentavam fibrilação atrial. A mesma constatação pode ser aplicada no achado de cardiomegalia na radiografia de tórax da admissão.³⁷ Porém, para alguns autores, quando se analisa o risco para desenvolvimento de fibrilação atrial, os parâmetros diastólicos da função atrial esquerda avaliados pelo ecocardiograma são marcadores mais importantes para essa definição.⁵⁵

Do total de pacientes admitidos, 10 vieram a óbito durante a hospitalização e 208 morreram no seguimento do estudo que ocorreu por 5 anos. A taxa de sobrevida global em 3 anos no paciente com FA foi de 50% e nos pacientes em ritmo sinusal, o percentual chegou a 62%. Na sobrevida em 5 anos, as taxas foram de 36% entre os pacientes com FA e de 47% nos pacientes com ritmo sinusal.³⁷

Durante o acompanhamento do estudo por 24 meses, 27 pacientes morreram. Desse total, 19 foram por causas cardiovasculares, incluindo IC progressiva, causas arrítmicas presumidas e IAM, e 8 vieram a óbito por causas não-cardiovasculares. Destaca-se que a mortalidade por todas as causas foi menor entre o grupo controle de ritmo. Observa-se que o uso de antiarrítmico de qualquer classe ou classe Ic (propafenona) não mostra aumento expressivo do risco de morte cardíaca combinada ou não à hospitalização por IC.³⁸

No artigo *Impact of catheter ablation of atrial fibrillation on long-term clinical outcomes in patients with heart failure*, foi analisada uma coorte com 106 pacientes com IC, sendo 55 deles portadores de ICFEP e o artigo indica que nenhuma terapia reduziu a mortalidade ou morbidade entre os indivíduos, porém, aqueles com ICFEP obtiveram maiores benefícios com o controle do ritmo cardíaco.⁵⁶

Rajalakshmi Santhanakrishan *et al* analisaram 1166 pacientes entre os anos de 1980 e 2012. Destes, 479 foram classificados com ICFEP. Desse total com fração de ejeção preservada, 38% não tinham FA no início do estudo ou no seu decurso, 32% tinham FA prevalente, 18% tiveram a FA diagnosticada dentro dos primeiros 30 dias do diagnóstico de IC incidente e 12% desenvolveram a FA incidente após o diagnóstico de IC incidente. No mesmo período, 1737 pacientes foram diagnosticados com FA de início recente. Dentre eles, 1101, não cursaram com IC em nenhum momento, 145 (8%) tiveram IC previamente detectada no momento do diagnóstico da FA, 214 (12%) tiveram IC diagnosticada juntamente à FA ou em até 30 dias após constatação de fibrilação atrial incidente, e 277 (16%) desenvolveram IC incidente após diagnóstico de FA. Metade dos pacientes diagnosticados com IC após evento de FA, possuíam ICFEP, enquanto, 40% eram classificados em ICFER e 10% não foram categorizados.⁵⁷

Ao longo do estudo, o total de pacientes com fibrilação atrial era de 1191 pacientes. Durante o acompanhamento, 683 vieram a óbito. As taxas de mortalidade foram maiores nos pacientes com ICFER-FA, seguido por aqueles pacientes classificados em ICFEP prevalente e menor nos pacientes que cursaram com fibrilação atrial sem insuficiência cardíaca. O paciente com ICFER também apresentou pior prognóstico associado à FA em comparação ao paciente com ICFEP.^{57, 58}

O estudo *AFFIRM* que envolveu pouco mais de 4 mil pacientes com FA em faixa etária média de 70 anos, incluindo 23% com IC diagnosticada, contou com um grupo controle em ritmo sinusal e outro, o qual manteve o ritmo controlado por um período igual ou superior a 3 anos. Constatou-se que não houve ganho de sobrevida ao comparar essa parcela de indivíduos em ritmo sinusal com o grupo que se apresentava em ritmo controlado, além do *status* funcional ser bastante similar entre os dois grupos.⁵⁹

A coexistência de IC e FA está relacionada a piores resultados. Essa associação gera maior risco para tromboembolismo, em particular para AVE, e, além disso, a FA pode piorar a função cardíaca, determinando uma perpetuação viciosa, uma vez que toda essa dinâmica resulta em agravamento dos sintomas da insuficiência cardíaca.⁶⁰

6 CONCLUSÃO

A associação ICFEP e FA denota complexidade fisiopatológica e clínica e altas taxas de prevalência na literatura. A interação ICFEP-FA aumenta o risco de mortalidade cardiovascular e internações por insuficiência cardíaca. A variável temporal de início da FA confere pior prognóstico quando se apresenta após o diagnóstico de ICFEP. O prognóstico desta associação pode estar subestimado em vigência da limitação diagnóstica de pacientes com ICFEP e fibrilação atrial paroxística.

Esses achados podem encorajar mais pesquisas que visem otimizar o diagnóstico e tratamento precoce dessa associação, buscando melhorar o prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats JS, et. al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-200.
2. Patel RB, Vaduganathan M, Shah SJ, Butler J. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: Insights into mechanisms and therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2017; 176: 32-9.
3. Albuquerque DC, Neto JDS, Bacal F, Rohde LEP, Pereira SB, Berwanger O, et. al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104: 433-42.
4. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2018; 5: 685-94.
5. Schönbauer R, Duca F, Kammerlander AA, Aschauer S, Binder C, Tufar CZ. Persistent atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: Prognostic relevance and association with clinical, imaging and invasive haemodynamic parameters. *Eur J Clin Investig*. 2020; 50: 1-12.
6. Meluzin J, Starek Z, Kulik T, Jez J, Lehar F, Wolf J, et.al. Prevalence and Predictors of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J. Card. Fail*. 2017; 23: 558-62.
7. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et. al. Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): Rationale and design. *J Card Fail*. 1999; 5(3): 276-82.
8. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Lundqvist CB, et. al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) - Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Clin Pract Guide*. 2020; 42: 373-498.
9. Kotecha D, Lam CSP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2217–28.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et. al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016; 37: 2893–962.
11. Grace AA, Narayan SM. Common Threads in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2013; 9: 373-83.

12. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, Hammill BG, Charma A, Cooper LB, *et al.* Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines - Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: 1-9.
13. Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC.* 2017; 5: 565-74.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129–200.
15. Hohendanner F, Heinzl FR, Blaschke F, Pieske BM, Haverkamp W, Boldt HL, *et al.* Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017; 23: 27-36.
16. Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas C, Thomas L, Gersh B, *et al.* Predictors and Prognostic Implications of Incident Heart Failure in Patients With Prevalent Atrial Fibrillation. *JACC.* 2017; 5: 44-52.
17. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Kistler PM. Atrial Fibrillation and Heart Failure — Cause or Effect? *Heart, Lung and Circulation.* 2017; 4: 1-8.
18. Sugumar H, Nanayakkara S, Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Ling LH, *et al.* Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions. *Cardiol Clin.* 2019; 37: 131-8.
19. Wang Z, Zhang Y, Gao M, Wang J, Wang Q, Wang X, *et al.* Statin Therapy for the Prevention of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 31(11): 1051-62.
20. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, *et al.* Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014; 129: 837- 47.
21. Shamsser L, Moher D, Clarke D, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *The BMJ.* 349: 1-25.
22. Oluleye OW, Rector TS, Win S, McMurray JJV, Zile MR, Komajda M, *et al.* History of Atrial Fibrillation as a Risk Factor in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2014; 7: 960-6.
23. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ, *et al.* Impact of Atrial Fibrillation on Exercise Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - A RELAX Trial Ancillary Study. *Am Heart Assoc.* 2014; 7: 123-30.

24. Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, Massie BM, Zile M, Carson PE, *et al.* Characterization of Subgroups of Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction with Possible Implications for Prognosis and Treatment Response. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 925-35.
25. Edenborn BM, Minners J, Kocher S, Chen J, Zeh W, Lehrmann H, *et al.* Amplified P wave duration predicts new onset atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109: 978-87.
26. Kaye DM, Silvestry FE, Gastafsson F, Cleland JG, Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, *et al.* Impact of atrial fibrillation on rest and exercise haemodynamics in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 1690-7.
27. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *National Institutes of Health.* 2013; 128: 1085-93.
28. Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, Takeishi Y, Yamamoto K, Ogawa H, *et al.* Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Japanese Patients Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — A Report From the Japanese Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction (JASPER) Registry. *Circ J.* 2018; 82: 1534-45.
29. Tromp J, Shen L, Jhund OS, Anand IS, Carson PE, Desai AS, *et al.* Age-Related Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC.* 2019; 74: 601-12.
30. Sartipy U, Savarese G, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 471-9.
31. Yagawa M, Nagatomo Y, Izumi Y, Mahara K, Tomoike H, Shiraishi Y, *et al.* Effect of Obesity on the Prognostic Impact of Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J.* 2017; 81: 966- 73.
32. Cheng M, Lu X, Huang J, Zhang J, Zhang J, Gu D. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 1317-22.
33. Kotecha D, Chudasama R, Lane D, Kirchhof P, Lip GYH. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2015; 203: 660-6.
34. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling JR, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 191: 1-17.

35. Simpson J, Castagno D, Dought RB, Poppe KK, Earle N, Squire I, *et. al.* Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 1182-91.
36. Taniguchi N, Miyasaka Y, Suwa Y, Harada S, Nakai S, Shiojima I. Heart Failure in Atrial Fibrillation — An Update on Clinical and Echocardiographic Implications. *Circ J.* 2020; 84: 1212-17.
37. Rusinaru D, Leborgne L, Peltier M, Tribouilloy C. Effect of atrial fibrillation on long-term survival in patients hospitalised for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Failure.* 2014; 10: 566-72.
38. Ohtsuka TM, Seo Y, Ishizu T, Yamamoto M, Harimura YH, Machino T, *et. al.* Relationships between maintenance of sinus rhythm and clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2019; 74: 235-44.
39. Dickinson O, Chen LY, Francis GS. Atrial fibrillation and heart failure: intersecting populations, morbidities, and mortality. *Heart Fail Rev.* 2014; 19: 285-93.
40. Santema BT, Kloosterman M, Gelder ICV, Mordi I, Lang CC, Lam CSP, *et. al.* Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3867-75.
41. Kristensen S, Mogensen UM, Jhund OS, Rørth R, Anad IS, Carson PE, *et. al.* N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Risk Prediction in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction According to Atrial Fibrillation Status. *Circ Heart Fail.* 2019; 12: 1-10.
42. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJV, *et. al.* Atrial Fibrillation and Risk of Clinical Events in Chronic Heart Failure With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction: Results From the Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *JACC.* 2006; 47: 1997-2004.
43. Loung C, Barnes ME, Tsang TSM. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Cause or Effect? *Curr Heart Fail Rep.* 2014; 11: 463-70.
44. Son MK, Park JJ, Lim NK, Kim WH, Choi DJ. Impact of atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced, mid-range or preserved ejection fraction. *Heart.* 2020; 106: 1160-8.
45. Chung S, Kim TH, Uhm JS, Lee YS, Shim J, Joung B. Stroke and Systemic Embolism and Other Adverse Outcomes of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Patients With Atrial Fibrillation (from the COmparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation [CODE-AF]). *Am J Cardiol.* 2020; 125: 68-75.

46. McManus DD, Hsu G, Sung SH, Sacznski JS, Smith DH, Magid DJ, *et. al.* Atrial Fibrillation and Outcomes in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2: 1-9.
47. Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas L, Gersh B, Allen LA, *et. al.* Predictors and Prognostic Implications of Incident Heart Failure in Patients With Prevalent Atrial Fibrillation. *JACC.* 2017; 5: 44-52.
48. Simpson J, Castagno D, Doughty RN, Poppe KK, Earle N, Squire I, *et. al.* Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. *Eur J Heart Failure.* 2015; 17: 1182-91.
49. Oluleye OW, Rector TS, Win S, McMurray JJV, Zile MR, Komajda M, *et. al.* History of Atrial Fibrillation as a Risk Factor in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2014; 7: 960-6.
50. Goyal P, Almarzooq ZI, Cheung J, Kamel H, Krishnan U, Feldman DN, *et. al.* Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: Insights on a unique clinical phenotype from a nationally-representative United States cohort. *Int J Cardiol.* 2018; 266: 112-8.
51. Ozierański K, Cieślicka AK, Peller M, Tyimińska A, Balsam P, Galas M, *et. al.* Clinical characteristics and predictors of one-year outcome of heart failure patients with atrial fibrillation compared to heart failure patients in sinus rhythm. *Kardiol Pol.* 2016; 74: 251-61.
52. Elshazly MB, Senn T, Wu Y, Lindsay B, Saliba W, Wazni O, *et. al.* Impact of Atrial Fibrillation on Exercise Capacity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Cardiopulmonary Stress Testing. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: 1-10.
53. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ. *et. al.* Impact of Atrial Fibrillation on Exercise Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A RELAX Trial Ancillary Study. *Circ Heart Fail.* 2014; 7: 123-30.
54. Gorter TM, Van Meller JP, Rienstra M, Borlaug BA, Hummel YM, Van Gelder IC, *et. al.* Right Heart Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Impact of Atrial Fibrillation. *J Card Fail.* 2018; 24: 177-85.
55. O'Neal WT, Sandesara P, Patel N, Venkatesh S, Samman-Tahhan A, Hammadah M, *et. al.* Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2017; 18: 725-9.
56. Ichijo S, Miyazaki S, Kusa S, Nakamura H, Hachiya H, Kajiyama T, *et. al.* Impact of catheter ablation of atrial fibrillation on long-term clinical outcomes in patients with heart failure. *J Cardiol.* 2018; 72: 240-6.

57. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et. al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved vs. Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016; 133: 484-92.
58. Bosseau C, Donal E, Lund L, Oger E, Linde C, Daubert JC. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection function: insights from KaRen, a prospective and multicenter study. *Heart Vessels*. 2016; 8: 23-40.
59. Guglin M, Chen R. How much atrial fibrillation causes symptoms of heart failure? *Int J Clin Pract*. 2013; 68: 453-7.
60. Zhirov, I, Safranova N, Osmolovskaya Y, Alshevskaya A, Moskalev A, Tereshchenko S. Predictors of Unfavorable Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation and Concomitant Heart Failure with Different Ejection Fractions: RIF-CHF Register One-Year Follow-Up. *Cardiol Res Pract*. 2019; 2019: 1-14.

ANEXO

Anexo 1 – Tabela protocolo PRISMA em português.

Seção/tópico	N.	Item do checklist	Relatado na página n°
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.	
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizadas, indicando quais foram pré-especificados.	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benéficos ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	