



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

BERNARDO BOCCALON

CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS À FIBRILAÇÃO ATRIAL PREVALENTE E
PERFIL DE RISCO PARA FIBRILAÇÃO ATRIAL FUTURA EM UMA POPULAÇÃO
IDOSA: ESTUDO ELSA-BRASIL

Porto Alegre
2024

BERNARDO BOCCALON

CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS À FIBRILAÇÃO ATRIAL PREVALENTE E
PERFIL DE RISCO PARA FIBRILAÇÃO ATRIAL FUTURA EM UMA POPULAÇÃO
IDOSA: ESTUDO ELSA-BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

Orientadora: Dra Angela Barreto Santiago Santos
Coorientador: Dr Murilo Foppa

Porto Alegre
2024

Boccalon, Bernardo

Características associadas à fibrilação atrial prevalente e perfil de risco para fibrilação atrial futura em uma população idosa: estudo ELSA-Brasil / Bernardo Boccalon. -- 2024.

69 f.

Orientadora: Angela Barreto Santiago Santos.

Coorientador: Murilo Foppa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. fibrilação atrial. 2. idosos. 3. fatores de risco. 4. epidemiologia. 5. escore de risco. I. Barreto Santiago Santos, Angela, orient. II. Foppa, Murilo, coorient. III. Título.

BERNARDO BOCCALON

CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS À FIBRILAÇÃO ATRIAL PREVALENTE E
PERFIL DE RISCO PARA FIBRILAÇÃO ATRIAL FUTURA EM UMA POPULAÇÃO
IDOSA: ESTUDO ELSA-BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

BANCA EXAMINADORA

Dra Carolina Bertolucci
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

Dra Luisa Campos Caldeira Brant
PPG em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto - UFMG

Dr Mauricio Pimentel
PPG em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - UFRGS

AGRADECIMENTOS

À minha família, minha base. Aos meus pais, Jaime e Cleci, pelo amor, dedicação, integridade e esforço dedicados para que eu e minha irmã pudéssemos perseguir nossos sonhos. Agradeço também por compreenderem minha ausência física em tantos momentos importantes. À minha irmã, Daniela, pela cumplicidade que compartilhamos, pela sua resiliência inspiradora e pelo cuidado constante dispensado a mim e aos nossos pais. À Marjana, minha noiva e companheira nesta jornada, minha gratidão pelo amor, incentivo, suporte e pela compreensão.

Aos professores que moldaram o meu caminho acadêmico, desde aqueles que me guiaram nos primeiros passos da alfabetização até os que compartilharam sabedoria durante a jornada da graduação, sendo inspirações de dedicação, curiosidade e empatia.

Aos colegas, preceptores e pacientes que cruzaram meu caminho nas residências de Medicina Interna do Hospital Nossa Senhora da Conceição; Cardiologia do Instituto de Cardiologia de Porto Alegre e de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao PPG de Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela disponibilidade de aperfeiçoamento gratuito, de excelência e com flexibilidade de disciplinas para os alunos que não possuem dedicação integral. Aos participantes e pesquisadores do ELSA-Brasil por compartilharem informações sobre esta importante coorte brasileira.

Ao meu coorientador, Murilo, pelo suporte e auxílio no desenvolvimento deste trabalho. À Angela, minha orientadora e preceptora da residência em ecocardiografia, pelo seu entusiasmo como pesquisadora, refletida em sua organização, conhecimento e capacidade de manter uma presença ativa em todas as etapas do processo de orientação desta dissertação.

RESUMO

Introdução: A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia que pode levar a sintomas limitantes e aumentar o risco de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (IC). **Objetivo:** Avaliar a associação de parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos com FA ou flutter prevalente (FFA) e o perfil de risco para FFA futura de acordo com os escores Charge-AF e electronic health record-FA (EHR) em uma população idosa brasileira. **Métodos:** Foram incluídos todos os participantes do ELSA-Brasil com 60 anos ou mais cujo diagnóstico de FFA pôde ser avaliado através de autorrelato ou eletrocardiograma basal e que realizaram ecocardiografia no início do estudo. **Resultados:** Havia 88 (4,2%) participantes com FFA no início do estudo entre os 2.088 incluídos nesta análise. Aqueles com FFA eram mais velhos ($66,8 \pm 4,4$ vs $65 \pm 4,0$ anos) e apresentavam maior prevalência de IC, infarto do miocárdio prévio, bloqueio de ramo esquerdo (BRE), intervalo QT prolongado, extra-sístoles supraventriculares e bradicardia sinusal. Indivíduos com FFA também apresentavam maior índice de volume do átrio esquerdo (AE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (VE) e menor fração de ejeção do VE (FEVE) em comparação com não FFA. Na análise multivariada, IC prevalente, BRE, AE maior e FEVE menor foram independentemente associados à presença de FFA. O risco em 5 anos de ocorrência de FFA entre aqueles em ritmo sinusal no início do estudo foi baixo ($<2,5\%$) em 63% e alto ($>5\%$) em 12% dos indivíduos, de acordo com o Charge-AF, o escore EHR; classificou 67% como baixo risco e 13% como alto risco. **Conclusão:** Em nosso estudo, 4,2% dos idosos dessa coorte brasileira apresentaram FFA. A presença de FFA foi associada à história de IC, BRE, dilatação do AE e pior função sistólica do VE. Entre aqueles em ritmo sinusal, 12-13% foram considerados de alto risco para desenvolver FFA com base em dois escores clínicos.

Palavras-chave: fibrilação atrial, idosos, fatores de risco, epidemiologia, escore de risco

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation (AF) is an arrhythmia that can lead to limiting symptoms and increase the risk of stroke and heart failure (HF). **Purpose:** To evaluate the association of clinical, electrocardiographic, and echocardiographic parameters with prevalent AF or flutter (AFF), and the risk profile for future AFF according to Charge-AF and electronic health record-FA (EHR) scores in an elderly Brazilian population. **Methods:** We included all participants in ELSA-Brasil aged 60 and over whose diagnosis of AFF could be assessed through self-report or baseline electrocardiogram and had echocardiography performed at the study's baseline. **Results:** There were 88 (4.2%) participants with AFF at baseline among the 2,088 included in this analysis. Those with AFF were older (66.8 ± 4.4 vs 65 ± 4.0 y-o) and had a higher prevalence of HF, previous myocardial infarction, left bundle branch block (LBBB), prolonged QT interval, supraventricular extrasystoles, and sinus bradycardia. AFF individuals also presented with larger left atrial (LA) volume index, left ventricular (LV) end-diastolic diameter, and lower LV ejection fraction (LVEF) compared to non-AFF. In multivariable analysis, prevalent HF, LBBB, larger LA, and lower LVEF were independently associated with the presence of AFF. The 5-year risk for incident AAF among those in sinus rhythm at the study baseline was low (<2.5%) in 63% and high (>5%) in 12% of the individuals according to the Charge-AF score, the EHR score; classified 67% as low risk, and 13% as high risk. **Conclusion:** We found that AFF was present in 4.2% of the subset of older participants in a Brazilian cohort composed of free-living individuals. The presence of AFF was associated with HF history, LBBB, LA dilation, and worse LV systolic function. Among those in sinus rhythm, 12-13% were considered at high risk for developing AFF based on two clinical scores.

Keywords: atrial fibrillation, elderly, risk factors, epidemiology, risk score

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Aptidão cardiorrespiratória
AE	Átrio esquerdo
AOS	Apneia obstrutiva do sono
ARIC	Estudo de Risco de Aterosclerose em Comunidades
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
AVC	Acidente vascular encefálico
CHS	Cardiovascular Health Study
DDVE	Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crônica
ECG	Eletrocardiograma
EHR	Electronic health record
ELSA	Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto
ERO	Espécies reativas de oxigênio
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
ESSV	Extrassístoles supraventriculares
ESV	Extrassístoles ventriculares
FA	Fibrilação atrial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FFA	Fibrilação ou flutter atrial
FHS	Framingham Heart Study
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEi	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IMC	Índice de massa corporal
MESA	Estudo Multiétnico de Aterosclerose
ONU	Organização das Nações Unidas
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SGL	Strain global longitudinal global
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 JUSTIFICATIVA.....	11
1.2 OBJETIVOS.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 Fatores de risco clínicos associados à fibrilação atrial.....	12
2.1.1 Idade.....	12
2.1.2 Síndrome metabólica.....	13
2.1.2.1 Obesidade.....	13
2.1.2.2 Diabetes melittus.....	14
2.1.2.3 Hipertensão arterial sistêmica.....	16
2.1.3 Insuficiência cardíaca.....	17
2.1.4 Doença coronariana.....	18
2.1.5 Anemia.....	19
2.1.6 Doença renal crônica.....	19
2.1.7 Doença tireoidiana.....	20
2.1.8 Tabagismo.....	21
2.1.9 Sexo.....	21
2.1.10 Raça.....	22
2.1.11 Atividade física.....	22
2.1.12 Apneia do sono.....	23
2.2 Características eletrocardiográficas associadas à fibrilação atrial.....	24
2.2.1 Parâmetros de condução atrial.....	24
2.2.2 Parâmetros de condução ventricular.....	25
2.3 Características ecocardiográficas associadas à fibrilação atrial.....	26
2.3.1 Aumento do átrio esquerdo.....	26
2.3.2 Geometria ventricular.....	27
2.3.3 Disfunção sistólica ventricular esquerda.....	28
2.3.4 Disfunção diastólica ventricular esquerda.....	28
2.3.5 Doença cardíaca valvar.....	29
2.4 Escores de predição de risco de fibrilação atrial.....	29
2.5 Rastreamento para fibrilação atrial.....	31
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	33

1 INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma condição cardíaca caracterizada por um ritmo cardíaco irregular e geralmente rápido. Ela ocorre quando os impulsos elétricos que regulam o batimento cardíaco se tornam desorganizados e acelerados, causando contrações caóticas e ineficazes dos átrios. Isso pode levar a uma série de sintomas, incluindo palpitações, falta de ar, tontura e fadiga, bem como um risco aumentado de complicações graves, como acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca (IC) [1].

A prevalência da FA varia entre as diferentes populações e aumenta com a idade, com prevalência global estimada em cerca de 1% a 2% da população geral. No entanto, em indivíduos com mais de 80 anos de idade, a prevalência pode chegar entre 10% a 15%. Dessa forma, é a arritmia cardíaca mais tratada na prática clínica e a que mais comumente causa hospitalização [2]. Entretanto, os limitados dados sobre a prevalência da FA em países subdesenvolvidos é um desafio na compreensão global dessa condição cardíaca, já que a maioria dos estudos sobre a FA se concentra em países desenvolvidos. Essa disparidade de informações dificulta o entendimento da verdadeira extensão do problema nos países subdesenvolvidos e o consequente planejamento de políticas de saúde eficazes e a alocação adequada de recursos para prevenção, diagnóstico e tratamento da FA [3].

No Brasil, uma grande coorte abrangente - o Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) - em que as avaliações de linha de base foram realizadas entre agosto de 2008 e dezembro de 2010, analisou os dados de 13.260 participantes de seis capitais brasileiras (mediana de idade de 51 anos), e a prevalência de fibrilação ou flutter atrial (FFA) encontrada foi de 2,5% [4], com valores de 5,4% para participantes acima de 64 anos. Outro estudo brasileiro, envolvendo 1.558.421 pacientes da atenção primária em Minas Gerais, utilizando dados de um banco de eletrocardiograma (ECG) digital realizados entre 2010 a 2017, revelou uma prevalência de FA de 1,33% em uma população com média de idade de 51,6 anos [5]. Ainda na população idosa brasileira, um estudo paulista incluindo 1.524 indivíduos com 65 anos ou mais, publicado em 2012, encontrou uma prevalência desta arritmia de 2,4% [6].

Nas últimas décadas, em todo o mundo, a prevalência da FA tem aumentado provavelmente pelo envelhecimento da população, diagnóstico mais preciso da doença, bem como a presença de fatores de risco modificáveis. No acompanhamento de 50 anos do estudo Framingham, observou-se uma prevalência e incidência crescente de casos de FA, com um aumento de quatro vezes na prevalência do período ajustado por idade [7]. Destaca-se ainda como impacto no aumento da prevalência de FA os avanços tecnológicos na área da saúde,

particularmente a disseminação de dispositivos como relógios inteligentes e o desenvolvimento de tecnologias de monitoramento cardíaco como aqueles em implantes de marcapassos. A precisão diagnóstica na detecção de FA por esses dispositivos foi elevada em vários estudos, com os smartphones apresentando sensibilidade de 94% e especificidade de 96%, com acurácia semelhante aos smartwatches [8].

Embora a FA esteja associada ao aumento da mortalidade, os pacientes geralmente não morrem pela arritmia, mas por comorbidades e complicações associadas a essa arritmia, como IC, infarto agudo do miocárdio (IAM), doença renal crônica (DRC), AVC, demência e câncer [9]. Estima-se que a FA aumenta em cerca de cinco vezes o risco de AVC, três vezes o de IAM, quatro vezes de IC e de duas vezes o risco de mortalidade por todas as causas [1; 10].

A FA está associada à remodelamento estrutural, elétrico e contrátil do átrio esquerdo (AE), levando a disfunção contrátil e estase dessa câmara, com aumento do risco de formação de trombos, que podem embolizar para o cérebro, causando uma das complicações mais grave, o AVC. Estima-se que a FA esteja associada a cerca de 15% a 20% dos AVCs isquêmicos, sendo que esses tendem a ser mais graves e a ter uma taxa de mortalidade maior do que aqueles sem FA [10; 11].

Cerca de 40% dos portadores de FA são clinicamente assintomáticos e não diagnosticados. No entanto, mesmo em pacientes assintomáticos, o risco de complicações é semelhante ao de pacientes com FA sintomática e o diagnóstico pode ocorrer somente após o surgimento de suas consequências [12; 13].

A anticoagulação ajuda a prevenir a formação de coágulos no coração e, portanto, reduz o risco de um coágulo embolizar para o cérebro ou outros órgãos. O tratamento com anticoagulantes orais, seja varfarina ou anticoagulante oral direto, em pacientes com FA reduz o risco de AVC isquêmico em quase dois terços e a mortalidade por todas as causas em 25% [14]. Assim, programas de triagem direcionados para identificação precoce de FA torna-se importante, embora a triagem populacional pode levar a resultados falso-positivos e causar investigações ou tratamentos adicionais desnecessários. Portanto, as investigações de triagem são particularmente valiosas em grupos de pacientes com risco aumentado de FA, reconhecidos por ferramentas como escores de previsão da arritmia. Esses escores não substituem a documentação de FA por medições de ECG, mas possibilitam a identificação de indivíduos com maior risco de desenvolver a arritmia na comunidade, facilitando o direcionamento de intervenções preventivas e programas de triagem [15].

Por essa razão é importante estimar o risco de desenvolver FA, identificar e controlar

fatores de risco que possam ajudar a prevenir o desenvolvimento desta arritmia, retardar sua progressão em pacientes que já foram diagnosticados e a receberem tratamento adequado para reduzir o risco de complicações.

1.1 JUSTIFICATIVA

Dada a escassez de dados abrangentes sobre FA em contextos de países em desenvolvimento, torna-se importante estudar o perfil epidemiológico da FA na população brasileira. Essa lacuna de conhecimento dificulta a compreensão precisa da carga da FA e de seus determinantes em populações mais vulneráveis. Além disso, as disparidades socioeconômicas e de acesso aos cuidados de saúde entre países desenvolvidos e em desenvolvimento podem influenciar significativamente a prevalência, os fatores de risco e as abordagens de tratamento da FA.

A população idosa é de particular interesse no estudo sobre FA, devido a complexidade e o impacto significativo da arritmia nessa população e a sua maior incidência. O envelhecimento está frequentemente associado a alterações fisiológicas e estruturais no coração, tornando os idosos mais propensos a desenvolver FA. Ainda, a FA em idosos está associada a um risco significativamente maior de complicações, como AVC, IC e outros eventos cardiovasculares adversos. Além disso, a FA pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos idosos, afetando a capacidade funcional e aumentando a dependência de cuidados de saúde, sendo que estes indivíduos muitas vezes apresentam comorbidades e condições médicas concomitantes, o que pode tornar o diagnóstico e o tratamento da FA mais complexos.

Portanto, investigar o perfil epidemiológico da FA e o perfil de risco incidência desta arritmia na população idosa brasileira não apenas pode ajudar a preencher uma lacuna importante na literatura científica, mas também pode permitir melhor orientação das políticas de saúde pública, estratégias de prevenção e aprimoramento dos cuidados clínicos voltados para essa condição cardíaca prevalente.

1.2 OBJETIVOS

- Avaliar os parâmetros clínicos associados à FFA na população idosa dos participantes do estudo ELSA-Brasil;
- Identificar os parâmetros eletrocardiográficos associados à FFA na população idosa dos

participantes do estudo ELSA-Brasil;

- Verificar os parâmetros ecocardiográficos associados à FFA na população idosa dos participantes do estudo ELSA-Brasil;

- Estimar o risco de casos incidentes em cinco anos de FFA na população idosa dos participantes do estudo ELSA-Brasil;

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fatores de risco clínicos associados à fibrilação atrial

O escore CHARGE-AF, fundamentado em características clínicas e demográficas dos pacientes, emerge como uma ferramenta promissora na identificação de indivíduos com maior suscetibilidade ao desenvolvimento de FA [16]. Assim, para a revisão bibliográfica dos preditores clínicos de FA, optou-se por incluir todos os elementos que compõem a fórmula de estimativa do risco CHARGE-AF, juntamente com outros fatores que demonstraram influenciar esta arritmia, conforme evidenciado e corroborado em estudos anteriores.

2.1.1 Idade

O envelhecimento da população mundial é um fenômeno demográfico que vem se intensificando nas últimas décadas, impulsionado principalmente pelo declínio da taxa de natalidade e pelo aumento da expectativa de vida. Segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU), se em 2020, cerca de 703 milhões de pessoas tinham 65 anos ou mais, representando aproximadamente 9% da população global, as projeções indicam que esse grupo etário mais que dobrará até 2050, alcançando 1,5 bilhão de pessoas [17].

Um dos principais fatores de risco para incidência de FA é o aumento da idade, de <0,5% entre 40 a 50 anos, até 10% a 15% aos 80 anos, com estimativas de que mais de 8 milhões de pessoas com mais de 80 anos serão afetados pela FA em 2050 [18].

Na FA, muitos fatores de risco atuam ao longo de décadas, o que justifica o aumento da incidência quanto maior o tempo de exposição a estes. Tanto a FA quanto a idade estão associadas a concentrações elevadas de espécies reativas de oxigênio (EROs), disfunção endotelial e alterações na matriz extracelular, os quais influenciam no envelhecimento miocárdico e vascular, com alterações nos níveis estrutural, funcional, celular e molecular [19].

No acompanhamento de 50 anos do Framingham Heart Study (FHS), observou-se uma duplicação aproximada da incidência de fibrilação atrial a cada década de avanço da idade acima de 60 anos, com aumento de cerca de quatro vezes na prevalência ajustada por idade [7]. No ELSA-Brasil, a frequência de diagnóstico de FFA foi 1,2%, 2,2%, 2,9%, e 5,4% para as idades <45, 45-54, 55-64, e >64 anos, respectivamente [4].

Além do aumento do risco de incidência, o estudo de Malavasi et al., 2021 com 523 pacientes, identificou que a idade também foi um fator independente para progressão para FA permanente [20].

2.1.2 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é um conjunto de condições médicas inter-relacionadas, incluindo obesidade abdominal, hipertensão arterial (HAS), níveis elevados de glicose no sangue, triglicerídeos elevados e níveis baixos de colesterol HDL, que aumentam significativamente o risco de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus (DM). A prevalência global da síndrome metabólica está em ascensão, afetando aproximadamente um em cada quatro adultos em todo o mundo [21].

Esses estados cardiometabólicos têm efeitos prejudiciais no coração, causando remodelamento adverso do VE e aumento significativamente do risco de FA. O estresse oxidativo tem sido identificado como um contribuinte chave para o desenvolvimento e progressão da FA, mediando os processos de remodelamento atrial associados. Vários fatores de risco para FA, como obesidade, diabetes e hipertensão arterial, estão ligados ao aumento da formação de EROs, que podem exacerbar a inflamação e a fibrose no coração. Embora as EROs sejam essenciais em níveis fisiológicos para funções celulares vitais, sua produção excessiva está associada à patogênese das doenças cardiovasculares [22].

O risco aumentado de desenvolver FA nestes estados cardiometabólicos alterados pode ser explicado por mudanças na utilização de substrato energético, metabolismo tecidual e inflamação sistêmica, todos fatores que promovem elevação da pressão arterial atrial esquerda e sistólica, disfunção sisto-diastólica do VE, com subsequente estiramento atrial e gatilhos para FA [23].

2.1.2.1 Obesidade

Diversos estudos epidemiológicos destacaram a relação entre obesidade e FA. Wang

et al., 2004 [24], utilizando dados prospectivos do Framingham Heart Study com quase 14 anos de acompanhamento, identificaram a obesidade como um importante fator de risco modificável para FA. Em um modelo multivariado ajustado para fatores de risco cardiovascular, incluindo IAM e IC, observou-se um aumento de 4% no risco de FA para cada aumento de 1% no índice de massa corporal (IMC).

Resultados do estudo Estudo de Risco de Aterosclerose em Comunidades (ARIC), outra grande coorte norte-americana, indicaram que um em cada cinco casos de FA foi atribuído ao sobrepeso ou à obesidade [25]. Ainda, uma metanálise de 51 estudos envolvendo mais de 600 mil indivíduos avaliou o impacto da obesidade na FA em diferentes cenários clínicos, constatando que um incremento de cinco unidades no IMC confere um risco adicional de 19% a 29% de FA incidente, 10% de FA pós-operatória e 13% de recorrência de FA pós-ablação [26].

Os mecanismos pelos quais o sobrepeso e a obesidade contribuem para o risco, progressão e gravidade da FA são multifatoriais. Além da inflamação sistêmica e aumento da produção de EROs, já abordada, ocorrem desregulação em diferentes domínios, como hemodinâmico, neuro-humoral, metabólico, adipocinas e autonômico. O acúmulo excessivo de gordura, produz aumento do volume sanguíneo total e central. Na maioria dos indivíduos obesos, essas alterações promovem aumento do débito cardíaco, predispondo ao aumento do VE e as condições adversas de sobrecarga do VE, como o aumento da pressão e do volume do AE, aumento da pressão venosa pulmonar e IC [27].

Evidências indicam que intervenções no estilo de vida com perda de peso sustentada estão associadas à redução da incidência de FA e dos sintomas, de forma dose-dependente. Em um ensaio clínico randomizado com 248 pacientes com FA prevalente, Abed et al. demonstraram que a redução de peso através de um programa estruturado de controle de peso foi associada a uma significativa redução nos sintomas de FA e a um menor risco de recorrência da arritmia [28]. De forma semelhante, na coorte observacional LEGACY, pacientes com FA e perda de peso intencional significativa durante um acompanhamento de cinco anos (>10%) tiveram uma probabilidade seis vezes maior de sobrevida livre de arritmia, em comparação com aqueles com redução ponderal modesta ou nenhuma (<3%) [29].

2.1.2.2 Diabetes mellitus

Embora o DM aumente a suscetibilidade à lesão isquêmica e IC, a cardiomiopatia diabética implica alterações específicas no miocárdio que não são atribuíveis diretamente a esses fatores de confusão. Os mecanismos subjacentes à fibrose cardíaca relacionada ao diabetes incluem estresse oxidativo, inflamação, produção de glicação avançada, expressão de fatores de crescimento e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona [30].

Estudos sugerem que as flutuações glicêmicas, e não apenas a hiperglicemia, contribuem para o desenvolvimento de FA no diabetes. Níveis elevados de glicose no sangue com flutuações maiores podem ter um impacto significativo no risco de indutibilidade de FA ao cursar com neuropatia autonômica cardíaca e consequente estimulação nervosa simpática anormal, prejudicando a perfusão sanguínea nervosa e ativando o metabolismo celular e as vias biológicas associadas aos mecanismos de oxidação [31; 32].

Além dos mecanismos próprios do DM, evidências demonstraram que o próprio tratamento pode influenciar na incidência de FA. Em um grande estudo de coorte de base populacional, a monoterapia com metformina foi associada a um menor risco de FA após ajuste para comorbidades e medicamentos (RR 0,81; IC 95%: 0,76-0,86) [33]. As tiazolidinedionas também foram associadas a um menor risco de FA. Em uma meta-análise, pacientes em uso do medicamento tiveram risco 27% menor de desenvolver FA em comparação com o grupo controle [34]. Já o uso de insulina tem sido associado ao aumento da incidência de FA. Em um estudo caso-controle, os usuários de insulina apresentaram um risco 19% maior de desenvolver FA do que os não usuários, mesmo após ajuste para duração do diabetes [35].

O DM e o mau controle glicêmico refletido pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) foram independentemente associados ao início de FA em diversos estudos. No FHS, o DM foi significativamente associado ao risco de FA em ambos os sexos [36]. Em uma coorte populacional norte americana, com 17.272 participantes, a prevalência de FA foi significativamente maior entre pacientes com diabetes (3,6 vs. 2,5%) [37]. Além disso, a exposição cumulativa ao DM também parece afetar o risco de FA. Em um estudo populacional com 3.613 indivíduos, o risco de desenvolver FA aumentou 3% para cada ano adicional de duração do DM [38].

Estudos maiores, como um metanálise envolvendo 1.686.097 indivíduos reforçam estes resultados. Nesta, pacientes com DM tiveram um risco aproximadamente 40% maior de FA em comparação com indivíduos sem DM [39]. Outra metanálise com trinta e dois estudos de coorte (464.229 casos, 10.244.043 participantes), sugere que o pré-DM e o DM aumentam

o risco de FA em 20% e 28%, respectivamente, e há uma relação dose-resposta entre o aumento da glicemia e a FA [40].

2.1.2.3 Hipertensão arterial sistêmica

A FA e a HAS frequentemente coexistem, não apenas porque a hipertensão arterial aumenta a incidência de FA, mas também devido ao compartilhamento de fatores de risco que aumentam a incidência de ambas as condições. Estima-se que a HAS esteja presente em mais de 70% dos pacientes com FA. Além disso, pacientes hipertensos apresentam uma probabilidade até 73% maior de desenvolver FA [41].

Em 1994, o clássico estudo de Framingham demonstrou que a hipertensão estava associada a um risco 1,8 vezes aumentado de desenvolver FA [36]. Em uma grande coorte que incluiu 34.221 mulheres saudáveis acompanhadas em média por 12,4 anos, a incidência de FA foi altamente relacionada à pressão sistólica (PAS) e diastólica (PAD) [42]. Outra coorte com 2.014 homens noruegueses acompanhados por até 35 anos confirmou este achado, no qual tanto indivíduos com PAS basal ≥ 140 mmHg ou PAS entre 128 a 138 mmHg tiveram risco de 1,60 vezes e 1,50 vezes de FA, respectivamente, em comparação com homens com PAS < 128 mmHg. Ainda, a PAD basal ≥ 80 mmHg aumentou o risco de FA incidente em 1,79 vezes em comparação com a PAD < 80 mmHg. Ao ajustar para a ocorrência de DM ou doenças cardiovasculares antes de um evento de FA, os resultados permaneceram significativos [43].

Adicionalmente, tanto a pré-hipertensão quanto a hipertensão foram associadas a um risco aumentado, respectivamente, de 1,8 e 2,6 vezes, de FA em comparação com participantes que tinham pressão arterial ideal, conforme analisado no Estudo Multiétnico de Aterosclerose (MESA) [44]. Também, um estudo de caso-controle populacional de pacientes tratados para HAS, mostrou essa relação entre a pressão arterial e a incidência de FA ao longo de um acompanhamento de 12 anos, com as taxas mais baixas de FA quando a PAS era entre 120–130 mmHg e PAD de 60–69 mmHg [45].

Assim, diversos estudos clínicos demonstraram uma relação direta e linear entre os níveis de pressão arterial e o risco de FA, sugerindo a possibilidade de que intervenções farmacológicas anti-hipertensivas poderiam prevenir a ocorrência de FA [46]. Esta hipótese foi confirmada no SPRINT trial, um estudo randomizado com 8.022 participantes acompanhados por até 5,2 anos, no qual a redução intensiva da pressão arterial para uma meta de PAS < 120 mmHg foi associada a um risco 26% menor de desenvolver nova FA [47].

Fisiopatologicamente, quando a hipertensão arterial se desenvolve, ela primeiro impõe um aumento da pós-carga no VE, que é forçado a desenvolver pressões mais elevadas para bombear o sangue para a circulação. Isso resulta em aumento da espessura da parede do VE, aumento da rigidez do VE e comprometimento da função diastólica do VE. Esses processos podem levar ao aumento da pressão no AE, com subsequente remodelamento e disfunção [41; 48]. As alterações atriais mais importantes na HAS incluem proliferação de fibroblastos, alterações da matriz extracelular e hipertrofia de miócitos, com aumento na liberação de hormônios como peptídeos natriuréticos e consequente ativação neuro-humoral. Essas alterações favorecem os mecanismos de reentrada por meio de distúrbios nas interconexões entre os feixes musculares, encurtamento da refratariedade do AE e bloqueios unidirecionais, predispondo, em última análise, à FA [46; 49].

2.1.3 Insuficiência cardíaca

Grandes estudos epidemiológicos estabeleceram que a IC é um forte fator de risco para o desenvolvimento de FA, com um aumento aproximado de seis vezes no risco de desenvolver FA, conforme relatado pelo FHS. Neste estudo, um novo diagnóstico de IC foi associado a uma taxa de incidência de FA de 5,4% ao ano [36]. Além disso, a prevalência de cada uma dessas condições aumenta na presença da outra, impulsionada por vários fatores de risco comuns. Independentemente de qual condição se apresente primeiro, ambas são ou logo se tornarão evidentes nos mesmos pacientes, com um alto potencial de interação em um ciclo vicioso [50].

Uma variedade de alterações microscópicas e macroscópicas favorecem o desenvolvimento de FA em pacientes com IC preexistente, incluindo alterações na homeostase subcelular do cálcio que levam ao aumento da automaticidade celular [51]. Do ponto de vista hemodinâmico, há uma relação causal suposta entre FA e IC, que ocorre através do comprometimento do enchimento diastólico e do débito cardíaco devido à frequência ventricular elevada, duração irregular do ciclo e perda da sístole atrial, além de alterações neuro-hormonais induzidas por sobrecarga de pressão e volume, resultando em remodelamento atrial [52].

Independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), o remodelamento do AE é central para a patogênese tanto da FA quanto da IC. Enquanto o AE em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) tende a ser tipicamente grande, com aumento da distensibilidade, a função de reservatório do AE está

diminuída em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Consequentemente, pacientes com ICFEr apresentam volumes maiores do AE, mas pressões de pico mais baixas, enquanto aqueles com ICFEp apresentam maior rigidez do AE, resultando em volumes menores do AE e pressões de pico mais altas [53].

Algumas evidências sugerem que pacientes com ICFEp têm uma maior probabilidade de desenvolver FA em relação aos pacientes com ICFEr, sugerindo que a fibrose atrial é o principal determinante da FA na IC. Por exemplo, um estudo sueco com 41.446 pacientes, dos quais 23% tinham ICFEp, 22% tinham insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi) e 55% tinham ICFEr, mostrou uma prevalência de FA de 65%, 60% e 53%, respectivamente, para ICFEp, ICFEi e ICFEr [54]. Da mesma forma, dados do registro da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), com 14.964 pacientes, mostraram um aumento progressivo na prevalência de FA em ICFEp e ICFEi em comparação com ICFEr [55].

2.1.4 Doença coronariana

Apesar dos fatores de risco comuns, essas duas doenças também interagem diretamente entre si. A fisiopatologia da FA consiste em reentrada, atividade ectópica focal e remodelamento neural, que pode ser gerado pela doença coronariana [56]. No estudo de Framingham, a doença coronariana duplicou a taxa de FA entre os homens e quadruplicou o risco de FA entre as mulheres [57].

A ocorrência de FA após IAM não está limitada apenas aos episódios agudos e aos primeiros dias após o evento. Em um estudo observacional com 3.220 indivíduos hospitalizados após o IAM, 729 desenvolveram FA, dos quais 30% ocorreram no mesmo dia ou dentro de 2 dias após o evento. Em 16%, o início da FA ocorreu entre 3 e 30 dias após o IAM e, em 54%, a FA ocorreu mais de 30 dias após o IAM [58].

Além disso, um estudo prospectivo de base populacional, realizado durante um acompanhamento médio de 11,7 anos, com o objetivo de investigar se o IAM não reconhecido estava associado a um risco aumentado de FA, observou que o IAM não reconhecido foi associado a um risco duas vezes maior de desenvolver FA em homens em comparação com aqueles sem histórico de IAM, independentemente da idade e dos fatores de risco cardiovascular. A presença de IAM identificado também foi um fator de risco para a ocorrência de FA, embora menor do que aqueles com IAM não identificados [59].

Os episódios de isquemia criam um substrato para FA, decorrentes de alterações estruturais causadas por isquemia e inflamação, justificando a relação entre as duas

condições. O remodelamento ventricular esquerdo, com adelgaçamento da parede e disfunção ventricular, potencializa a dilatação atrial, remodelamento elétrica e modulação neuro-humoral. Além disso, a isquemia atrial pode levar à morte de cardiomiócitos e à substituição fibrótica, produzindo um substrato arritmogênico que altera a condução elétrica e pode resultar em FA [18; 60; 61].

2.1.5 Anemia

A anemia é reconhecida como um fator de prognóstico desfavorável para diversas doenças cardiovasculares, incluindo IC e doença coronariana. A anemia crônica pode resultar em efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos secundário à redução da resistência vascular periférica e aumento da pré-carga. Com o tempo, esse desequilíbrio pode contribuir para a dilatação ventricular e o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Além disso, pode desencadear remodelamento arterial e arteriosclerose [62; 63].

Embora a deficiência de ferro e a anemia sejam comuns em pacientes com FA, uma relação clara de causa e efeito ainda não foi estabelecida [64]. Um estudo de coorte retrospectiva, envolvendo 3.867 pacientes com mais de 65 anos de idade, descobriu que a FA de início recente estava presente em 7,5% dos pacientes anêmicos e em 5,5% dos pacientes não anêmicos. Após o ajuste para comorbidades, no entanto, a anemia crônica não foi associada de forma significativa com a incidência de FA [65].

No contexto da recorrência de FA após ablação por cateter, há evidências que mostraram que a anemia aumenta o risco. Em um estudo envolvendo 2.627 pacientes submetidos à ablação, a presença de anemia antes do procedimento foi identificada como um preditor independente de recorrência clínica, especialmente entre os pacientes do sexo masculino [66].

2.1.6 Doença renal crônica

A ocorrência de FA em pacientes com DRC é multifacetada, um dos fatores causais é a inflamação que está ligada à DRC. Os pacientes com DRC frequentemente apresentam um aumento crônico de marcadores inflamatórios como proteína C reativa, interleucina-6, fibrinogênio e algumas outras moléculas; à medida que a doença progride, a gravidade aumenta. A inflamação sistêmica crônica pode causar fibrose, hipertrofia e apoptose celular nos átrios [67; 68].

Além disso, a anemia é outra complicação conhecida em pacientes com DRC devido à diminuição da eritropoetina [69] e seu impacto no sistema cardiovascular já abordado no item anterior. Ainda, há um aumento na concentração plasmática de renina como uma adaptação para compensar a perda de néfrons devido a danos renais na DRC e consequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático [70], com os efeitos deletérios também já citados.

Diversos trabalhos comprovaram essa relação entre DRC e FA. Um estudo prospectivo incluindo 9.228 participantes, com acompanhamento mediano de 8,0 anos a presença de DRC foi associada ao um risco aumentado de FA, com aumento em 7% a cada redução em 10 mL/min da TFG [71]. Da mesma forma, uma coorte japonês com 132.250 durante um período médio de acompanhamento de 13,8 anos, a DRC foi um fator de risco independente para FA, com aumento no risco em 2,56 vezes [72].

2.1.7 Doença tireoidiana

A FA é uma manifestação comum da disfunção tireoidiana, muitas vezes revelada durante a investigação de um episódio de FA. O hipertireoidismo está mais intimamente ligado à FA do que ao hipotireoidismo, embora a conexão deste último com a arritmogênese tenha recebido menos atenção [73].

A interação entre os hormônios tireoidianos e os FA envolve gatilhos elétricos nos átrios, resultando em aumento da atividade metabólica, cronotrópica e inotrópica, além de regulação positiva de proteínas estruturais e funcionais do coração. Essas alterações fisiopatológicas incluem encurtamento do período refratário e atraso na condução atrial, o que favorece a formação de reentrada e arritmogênese associada à FA [32].

Em um estudo com ratos tireoidectomizados, ainda que o hipotireoidismo e o hipertireoidismo causaram alterações eletrofisiológicas opostas na frequência cardíaca e no período refratário efetivo atrial, ambos aumentaram significativamente a suscetibilidade à FA, com uma incidência de 78% no grupo com hipotireoidismo, 67% no grupo com hipertireoidismo, em comparação com 11% no grupo eutireoidiano [74].

Entretanto, essas descobertas não foram completamente reproduzidas em uma revisão sistemática incluindo com 30.085 participantes (11 coortes), dos quais 1.958 apresentavam hipotireoidismo subclínico e 2.574 indivíduos desenvolveram FA durante o acompanhamento. O TSH no início dos estudos não foi significativamente associado à FA incidente em participantes eutireoidianos ou naqueles com hipotireoidismo subclínico.

Apenas níveis mais elevados de T4 livre no início do estudo em indivíduos eutireoidianos foram associados ao aumento do risco de FA em análises ajustadas por idade e sexo [75].

2.1.8 Tabagismo

Acredita-se que o tabagismo aumente a suscetibilidade à FA por meio de mecanismos tanto diretos quanto indiretos. Diretamente, o tabagismo pode elevar a incidência de isquemia miocárdica, amplificando a presença de catecolaminas sistêmicas e o trabalho cardíaco, além de reduzir a capacidade de transporte de oxigênio e induzir vasoconstrição coronariana [76]. Além disso, o tabagismo acelera o processo de aterosclerose por meio de seus efeitos sobre os lipídios, função endotelial, estresse oxidativo, inflamação e trombose. Esses efeitos podem aumentar indiretamente a predisposição à FA, aumentando o risco de isquemia atrial, IAM e IC [77]. A redução da função pulmonar e a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica também contribuem para a vulnerabilidade à FA [78].

Ahmed et al (2018). mostraram que a FA foi identificada em 9,5% em fumantes versus 7,8% em não fumantes e o tabagismo foi associado a um risco aumentado de 15% de FA durante 10 anos de acompanhamento em 11.047 participantes [79]. Ainda, no estudo ARIC, durante um seguimento médio de 13,1 anos, em comparação com os que nunca fumaram, as taxas de risco para FA, com ajuste multivariado, foram de 1,32 em ex-fumantes e 2,05 em fumantes atuais. Finalmente, os indivíduos que pararam de fumar exibiram uma tendência que indica um risco ligeiramente menor de desenvolver FA em comparação com aqueles que continuaram a fumar [80].

2.1.9 Sexo

Existe um crescente reconhecimento de que a epidemiologia da FA apresenta disparidades entre homens e mulheres. Nas populações norte-americanas e europeias, a incidência ajustada à idade de FA é geralmente maior entre homens do que entre mulheres. Em estudos como o Olmsted County, e o Estudo de Rotterdam, a incidência de FA por 1.000 pessoas-ano foi notavelmente superior em homens do que em mulheres [81; 82]. Os fatores de risco subjacentes à FA mais comuns nos homens explicam em grande parte a maior incidência de FA nestes indivíduos [83].

Entre os adultos beneficiários do Medicare com idade ≥ 65 anos, a prevalência de FA foi de 10,3% em homens e 7,4% em mulheres [84]. O estudo de Framingham mostrou que os

riscos ao longo da vida para desenvolver FA aos 40 anos eram de 26% para homens e 23% para mulheres [85]. No estudo de Rotterdam, os riscos aos 55 anos foram de 23,8% para os homens e de 22,2% para as mulheres [82].

No entanto, outras pesquisas não sustentaram estas diferenças, como o estudo CHARGE-AF, o qual revelou que, após ajustes para fatores de risco relacionados à FA, o sexo masculino não foi mais considerado um fator de risco independente para a condição [16].

2.1.10 Raça

Embora os fatores de risco tradicionais da FA sejam bem reconhecidos, há dados crescentes de que a raça, a etnia e as variantes genéticas ancestrais atribuídas podem desempenhar um papel significativo na modulação da suscetibilidade à FA. Muitos dos primeiros estudos populacionais sobre FA foram limitados pela pouca diversidade racial. No entanto, na última década, iniciativas em pesquisa vem procurando compreender melhor as diferenças raciais e étnicas na prevalência, fisiopatologia e resultados da FA [86].

Estudos demonstraram que a FA é menos prevalente em indivíduos de ascendência africana em comparação com os de ascendência europeia. O Candidate-Gene Association Resource Study mostrou que entre afro-americanos o risco de FA estava independentemente associado ao aumento da porcentagem de ascendência europeia. As associações ajustadas mostraram que com cada aumento de 10% na ascendência europeia houve um aumento de 16% a 20% no risco de FA [87].

Mais recentemente, o MESA descreveu a prevalência de FA em hispânicos e asiáticos residentes nos Estados Unidos. As taxas de incidência de FA ajustadas por idade e sexo por 1.000 pessoas-ano foram de 6,1 em hispânicos e 3,9 em asiáticos, em comparação com 11,2 em brancos e 5,8 em indivíduos com ascendência africana [88]. Esses dados são comparáveis aos do The Healthcare Cost and Utilization Project, que revelou que hispânicos e asiáticos tinham menor risco de FA ajustado por múltiplas variáveis em comparação com brancos [89]. Ambos os estudos mostraram que uma maior proporção de FA em não-brancos foi atribuída à maior presença de FR tradicionais, particularmente hipertensão, em comparação com brancos.

2.1.11 Atividade física

O estilo de vida sedentário tem sido consistentemente associado a um maior risco de FA. No entanto, de forma paradoxal, níveis extremos de atividade física também demonstraram estar ligados a um aumento do risco de FA. Estudos indicam que a aptidão cardiorrespiratória (ACR) está inversamente associada à incidência de FA, evidenciando uma relação gradativa entre a baixa ACR e um risco elevado de FA. Além disso, a prática excessiva de exercícios de alta intensidade, especialmente em atletas de resistência masculinos, tem sido vinculada a um aumento significativo no risco de FA [90; 91].

Uma coorte retrospectiva envolvendo 64.561 pacientes revelou uma relação inversa e graduada entre a ACR, mensurada objetivamente por meio de testes em esteira, e a incidência de FA. Entre os pacientes com menor ACR, a taxa de incidência de FA foi de 18,8%, contrastando com 3,7% entre aqueles com ACR mais elevada. A cada aumento de 1 MET na ACR, observou-se uma redução de 7% no risco de desenvolver FA, revelando uma relação dose-dependente entre a aptidão cardiorrespiratória e o risco de FA [92].

No entanto, os atletas masculinos de resistência apresentam um risco aumentado de FA. Em um estudo prospectivo de caso-controle, foi observado que os indivíduos que acumularam menos de 2.000 horas de exercícios de alta intensidade ao longo da vida apresentaram um risco reduzido de desenvolver FA em comparação com os indivíduos sedentários. No entanto, o risco de FA aumentou significativamente naqueles que acumularam ≥ 2.000 horas de exercício de alta intensidade [93].

Fisiopatologicamente, é conhecido que o estilo de vida sedentário aumenta os fatores de risco para FA, incluindo hipertensão, obesidade e diabetes. Além disso, a inatividade física contribui para o aumento da inflamação sistêmica. Adicionalmente, o estilo de vida sedentário está correlacionado com disfunção autonômica e aumento do tônus simpático, fatores que aumentam a suscetibilidade à FA ao desencadear pós-despolarizações [94]. Por outro lado, em atletas de resistência, a patogênese da FA tem sido atribuída a dois mecanismos principais. Primeiramente, o aumento do tônus vagal nesses indivíduos pode encurtar o período refratário atrial e aumentar sua dispersão, promovendo disparos e reentradas locais. Em segundo lugar, o treinamento de resistência de longo prazo causa remodelamento cardíaco progressivo, incluindo aumento do AE, o que pode favorecer o desenvolvimento de FA [95].

2.1.12 Apneia do sono

Diversos mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento de FA e o

estabelecimento de um substrato favorável para essa arritmia em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS). Os picos de atividade simpática desencadeados pela hipóxia e pelo quimiorreflexo próximo ao término de um episódio de apneia resultam em aumentos transitórios na pressão arterial [96]. Também, os esforços inspiratórios intensos durante as apneias acentuam as variações da pressão intratorácica, o que contribui para o aumento do volume e da pressão no AE [97]. Além disso, há evidências de que um aumento na sinalização do estresse oxidativo e na presença de mediadores inflamatórios sistêmicos pode desencadear remodelamento atrial e de que, a hipercapnia aguda prolonga o período refratário efetivo e reduz a velocidade de condução, entretanto, o retorno à eucapnia é associado a um retardo na recuperação da condução, aumentando assim a vulnerabilidade à FA [98].

No The Sleep Heart Health Study, em comparação com aqueles sem AOS e com ajuste para idade, sexo, índice de massa corporal e doença coronariana prevalente, os indivíduos com AOS tiveram quatro vezes mais chances de fibrilação atrial [99]. Outro estudo com 3.542 adultos identificou, de forma semelhante, que a AOS e a sua gravidade previram fortemente a incidência de FA em 5 anos [100].

2.2 Características eletrocardiográficas associadas à fibrilação atrial

O ECG pode ser valioso nos esforços de prevenção da FA, devido à sua capacidade de caracterizar alterações eletrofisiológicas como fenótipos intermediários ao longo do caminho para essa arritmia [101].

2.2.1 Parâmetros de condução atrial

O intervalo PR pode ser um indicador útil da doença do sistema de condução atrial. No estudo de Framingham, um prolongamento do intervalo PR superior a 200 milissegundos relacionou-se a um aumento em cerca de duas vezes no risco de FA [102]. No entanto, essa associação não foi consistentemente replicada em outros estudos, como no estudo finlandês sobre doença coronariana, onde não foi encontrada evidência de relação entre a duração do intervalo PR e a FA [103].

A duração da onda P tem a vantagem de caracterizar a atividade elétrica atrial durante a despolarização, sem interferência de outras características da eletrofisiologia cardíaca. O prolongamento da duração da onda P está correlacionado com uma velocidade de condução mais lenta nos átrios, o que sugere fibrose atrial [101]. Soliman et al., relataram no ARIC

uma associação consistente entre a duração da onda P e a incidência de FA [104].

As extrassístoles supraventriculares (ESSV) são manifestações eletrocardiográficas da despolarização atrial precoce, iniciadas em um local diferente do nó sinusal. Elas são comumente observadas em registros prolongados de ECG em indivíduos saudáveis. No entanto, quando ocorrem com frequência, podem ser precursores de FA e de desfechos cardiovasculares adversos [41]. Dewland et al. confirmaram que a intensidade da ESSV foi um preditor independente da incidência de FA na população idosa em geral [105].

2.2.2 Parâmetros de condução ventricular

Associar alterações nas configurações eletrocardiográficas ventriculares a um fenótipo de pré-FA é conceitualmente mais desafiador; no entanto, algumas manifestações estão consistentemente relacionadas [106].

O intervalo QT reflete o tempo necessário para a repolarização ventricular, e a associação entre o intervalo QT e a incidência de FA foi inicialmente observada no estudo PROSPER [107]. Posteriormente, numa análise envolvendo 281.277 indivíduos no Copenhagen ECG Study, acompanhados por uma mediana de 5,7 anos, o risco de FA aumentou de forma dose-dependente para aqueles com intervalos QT corrigidos ≥ 420 milissegundos [108]. Dados das coortes ARIC, Cardiovascular Health Study (CHS) e Health ABC confirmaram a relação entre intervalo QT prolongado e o risco de FA. Um intervalo QTc prolongado previu um risco aproximadamente duas vezes maior de FA, e cada aumento de 10 ms no intervalo QT foi associado a um aumento de 11% no risco de FA [109].

Apesar de sua sensibilidade limitada e definições variáveis, os critérios eletrocardiográficos para HVE são capazes de identificar indivíduos com maior risco de estágios adversos. Watanabe et al. relataram uma associação significativa entre HVE no ECG e incidência de FA em uma grande coorte japonesa [110]. No MESA, quando avaliado pelo índice de Sokolow-Lyon, a HVE também foi um preditor significativo de incidente de FA, mesmo após ajuste para múltiplos fatores de confusão [88].

Ainda, a presença frequente de extrassístoles ventriculares (ESV) pode representar alterações adversas em todo o miocárdio atrial e ventricular. No estudo ARIC, a presença de ESV durante dois minutos foi um preditor significativo de incidente de FA e de AVC [111]. Da mesma forma, em um grande estudo retrospectivo envolvendo indivíduos encaminhados para monitoramento ambulatorial de ECG, aqueles com ESV multiformes apresentaram maior risco de FA e de IC [112].

O bloqueio de ramo é um marcador de doença de condução. Relatórios de autópsia demonstraram que um bloqueio de ramo geralmente é causado por fibrose no sistema de condução [113], o que pode estar associada à fibrose miocárdica e pode explicar a associação com FA [106].

2.3 Características ecocardiográficas associadas à fibrilação atrial

2.3.1 Aumento do átrio esquerdo

O remodelamento do AE refere-se à adaptação dos cardiomiócitos ao longo do tempo, mantendo a homeostase contra estímulos externos. Inicialmente, essas mudanças compensatórias preservam a função cardíaca, mas podem progredir para alterações não adaptativas, resultando em falha progressiva do bombeamento cardíaco e arritmias [114].

Considerando que o substrato para a FA está relacionado à dilatação e fibrose do AE, seguido por disfunção eletromecânica e atraso na condução, o tamanho do AE serve como marcador macroscópico da cardiomiopatia atrial. Ele pode refletir a cronicidade e intensidade da exposição atrial, como a pressão elevada de enchimento do VE, e atuar como um fator prognóstico [115].

Ao utilizar o modo M para avaliar os preditores ecocardiográficos de FA na população da coorte de Framingham, mesmo após ajuste para hipertensão, coronariopatia, IC, doença valvar e diabetes, o diâmetro ântero-posterior do AE permaneceu como preditor independente para FA, no qual o aumento de cinco milímetros neste diâmetro aumentou em 39% o risco de FA [36].

Devido às restrições anatômicas, a dilatação do AE é frequentemente assimétrica e menos pronunciada na direção ântero-posterior. Por isso, a estimativa do volume do AE pela regra de Simpson, a partir de cortes apicais biplanares em ecocardiografia transtorácica bidimensional, é o método mais confiável para avaliar a dimensão do AE, considerado como alterado quanto acima de 34 mL/m² [116].

Na análise de FA incidente em 573 pacientes com ICFEp do estudo TOPCAT, realizado ao longo de um acompanhamento médio de três anos, observou-se que a cada aumento de cinco mL no volume do AE, houve um aumento de 13% no risco de desenvolvimento de FA [117]. Além disso, o volume atrial esquerdo também se mostrou um fator relevante para a transição de FA paroxística para permanente, sendo que uma dilatação moderada a grave (volume indexado ≥ 42 mL/m²) dobrou as chances de pacientes com FA

paroxística progredirem para a forma permanente da arritmia [20].

Ainda, outras ferramentas disponíveis, como o *strain* atrial, permitem a avaliação da função atrial, dividida em três componentes: reservatório, conduto e bomba, podendo atuar como preditores de FA. A redução da função do reservatório e da bomba já foi associada a um risco de incidência de FA em algumas populações. No entanto, o nível baixo de evidência nesse contexto até o momento e a falta de padronização ainda limitam o uso dessas ferramentas na prática clínica [118].

2.3.2 Geometria ventricular

As alterações na geometria ventricular esquerda podem ser consideradas como efeitos compensatórios, pois o aumento da espessura da parede do VE reduz o estresse da parede do VE. No entanto, à medida que a HVE e a dilatação do VE progridem, podem ocorrer aumentos concomitantes na pressão diastólica final, seguidos de aumento no AE e, conseqüentemente, arritmias [119; 120].

Em um estudo que investigou a relação entre os padrões geométricos ventriculares e a FA em uma população hospitalar no Japão, observou-se que a prevalência de FA foi de 10,4%, 10,5%, 14,8% e 16,8% em pacientes com geometria normal, remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica, respectivamente. Concluiu-se que a prevalência de FA aumentou de acordo com os padrões de remodelamento geométrico do VE [121].

Uma análise retrospectiva envolvendo 171 pacientes com ataques isquêmicos cerebrais criptogênicos mostrou que a HVE foi um preditor independente da FA detectada pelo holter [122]. Além disso, uma metanálise revelou que pacientes com HVE apresentaram três a quatro vezes mais chances de desenvolver arritmias supraventriculares, incluindo FA [123]. Em um estudo realizado com dados de indivíduos hipertensos, a HVE quase dobrou o risco de FA, e a cada aumento de um desvio padrão na massa do VE, o risco de FA aumentou em 20% [124].

Ademais, a HVE aumenta o risco de recorrência de FA após o controle do ritmo. Com base em dados de 1.088 pacientes do estudo AFFIRM, verificou-se que a presença de HVE concêntrica foi um preditor independente de recorrência de FA no grupo de controle de ritmo. O tempo médio até a recorrência em pacientes com HVE concêntrica foi de 13,3 meses, em comparação com 28,3 meses em pacientes sem HVE [125].

2.3.3 Disfunção sistólica ventricular esquerda

A função sistólica do VE é parte crucial no desempenho cardíaco e está intimamente ligada às doenças cardiovasculares. O VE é responsável por bombear o sangue para todo o corpo, fornecendo nutrientes e oxigênio aos tecidos. Esta função sistólica refere-se à contração do músculo cardíaco durante a ejeção de sangue para a circulação. Tradicionalmente, a FEVE tem sido o parâmetro mais simples e amplamente utilizado para avaliar essa função, porém, novos parâmetros como o *strain* global longitudinal (SGL) têm ganhado destaque na última década [126].

É fisiologicamente plausível que a comprometimento da FEVE e a consequente elevação da pressão de enchimento do VE levem ao aumento do AE, juntamente com alterações estruturais miocárdicas que contribuem para ocorrência de arritmias. Estudos populacionais, como o de Framingham, mostraram que a presença de disfunção ventricular está associada à FA [36], sendo um preditor independente da ocorrência de FA inclusive em indivíduos com doença arterial coronariana [127].

Embora a FEVE seja um marcador reconhecido de disfunção sistólica macroscópica do VE, ela pode não ser suficientemente sensível para identificar graus leves de disfunção sistólica. Evidências recentes sugerem que o SGL supera a FEVE ao detectar alterações subclínicas do VE em várias doenças cardíacas ou mesmo na presença apenas de fatores de risco cardiovasculares [128]. Uma coorte com 675 participantes, a disfunção sistólica do VE medida pelo SGL foi um forte e independente preditor de FA incidente, enquanto a FEVE não o foi [129].

2.3.4 Disfunção diastólica ventricular esquerda

A função diastólica normal é caracterizada pela capacidade do VE de se encher adequadamente para fornecer um volume sistólico normal, mantendo pressões normais tanto em repouso quanto durante o exercício. O relaxamento, a complacência do VE e a contração do AE são determinantes-chave da pressão motriz entre o AE e o VE, influenciando o enchimento ventricular. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) desempenha um papel significativo na fisiopatologia da IC [130].

A disfunção diastólica está associada a diversos fatores de risco comuns, como HAS, idade, obesidade e DM, e tem sido correlacionada ao desenvolvimento de FA [131]. Estudos indicam que o aumento das pressões de enchimento e a dilatação do AE podem ser

mecanismos importantes na patogênese da DDVE e sua relação com a FA. Aumento da pós-carga atrial, estiramento dos miócitos atriais e estresse da parede atrial são possíveis conexões nesse processo [132; 133].

A ecocardiografia é o método principal para identificar anormalidades estruturais cardíacas relacionadas à DDVE. E, embora a análise de parâmetros isolados já estabelecidos como fatores de risco para FA, como o volume do AE, façam parte dos protocolos para classificação da função diastólica, é recomendável avaliar todos os parâmetros de forma integrada [116].

Um estudo envolvendo 4.480 participantes do CHS, acompanhados por 12,1 anos, encontrou uma forte associação entre parâmetros de enchimento diastólico ventricular e o risco de FA incidente [133]. Outro estudo com 840 indivíduos, utilizando Doppler transmitral e índice de volume do AE, demonstrou que a gravidade da DDVE estava diretamente relacionada ao aumento do risco de FA incidente. Os riscos ajustados para idade de FA em cinco anos foram de 1%, 12%, 14% e 21% para função diastólica normal, disfunção leve, moderada e grave, respectivamente [134].

2.3.5 Doença cardíaca valvar

A FA compartilha fatores de risco cardiovasculares comuns implicados na doença valvar degenerativa, tais como idade avançada, HAS e DM. Além disso, a FA também pode surgir como consequência de doença valvar [135]. Em um estudo populacional foi identificado que a presença de doença valvar moderada ou grave estava independentemente relacionada ao desenvolvimento de FA [134].

A sobrecarga de pressão causada por estenose aórtica e mitral, ou a sobrecarga de volume devido à regurgitação mitral e tricúspide, desencadeia estímulos mecânicos na parede atrial. Isso inicia complexas vias interligadas moleculares, celulares e neuro-hormonais, que culminam na cardiomiopatia atrial [135; 136].

2.4 Escores de predição de risco de fibrilação atrial

Os escores de risco desempenham um papel fundamental na previsão e no gerenciamento da FA. Ao identificar pacientes com maior probabilidade de desenvolver essa condição, eles possibilitam intervenções precoces e estratégias de prevenção direcionadas, como um monitoramento mais rigoroso, tratamento farmacológico preventivo e mudanças no

estilo de vida. Além disso, esses escores ajudam a otimizar o uso de recursos ao priorizar o acompanhamento e a intervenção em pacientes com maior risco, contribuindo assim para uma abordagem mais personalizada e eficaz no gerenciamento da FA [16; 137].

Em 2013, dados específicos de 18.556 participantes, com idades entre 46 e 94 anos, provenientes de três coortes nos Estados Unidos, foram consolidados para o desenvolvimento de um escore de risco destinado a prever a FA, denominado modelo CHARGE-AF. A validação desse escore foi realizada em outras duas coortes na Europa. O CHARGE-AF incorporou diversas variáveis, incluindo idade, raça, altura, peso, PAS e PAD, tabagismo, uso de medicação anti-hipertensiva, DM, histórico de IAM e IC. Um modelo preditivo simples baseado nessas variáveis, para um período de cinco anos, demonstrou uma boa capacidade discriminativa (correlação de 0,765), dividindo os participantes em categorias de risco baixo (<2,5%), intermediário (2,5–5%) e alto (>5%) [16].

Ao aplicar o CHARGE-AF a 24.020 participantes do estudo EPIC Norfolk, as categorias de risco previstas demonstraram uma boa concordância com a incidência observada de FA ao longo de cinco anos, com taxas de 0,62%, 3,49% e 8,74% ($p < 0,001$; correlação 0,81). No entanto, foi observada uma superestimação da incidência de FA, quase duplicando os valores esperados [138].

Em 2019, foi publicado um novo modelo de previsão para o risco de FA em cinco anos, denominado escore electronic health record-FA (EHR), utilizando dados de 412.085 indivíduos norte-americanos entre 45 e 95 anos de idade. Este modelo ideal de risco incluiu variáveis como sexo, idade, raça, tabagismo, altura, peso, PAD, HAS, hiperlipidemia, IC, doença coronariana, doença valvular, histórico de AVC, doença arterial periférica, DRC e hipotireoidismo, além de termos quadráticos para altura, peso e idade. Comparativamente aos indivíduos com baixo risco (<2,5%), aqueles com risco intermediário (2,5–5%) demonstraram um risco 3,0 vezes maior de desenvolver FA, enquanto os indivíduos com risco elevado (>5%) apresentaram um risco 10,1 vezes maior [11].

Uma avaliação do desempenho destes modelos de previsão de risco envolvendo mais de quatro milhões de indivíduos foi publicada em 2020. Nesta análise, observou-se que o escore EHR apresentou uma melhor capacidade de discriminação em comparação ao CHARGE-AF, embora ambos tenham demonstrado um bom desempenho. No entanto, o CHARGE-AF mostrou uma tendência a superestimar o risco de FA observado, especialmente entre os indivíduos com maior risco previsto de FA. Em contrapartida, o EHR manteve-se bem calibrado em todo o espectro de risco de FA previsto [139].

2.5 Rastreamento para fibrilação atrial

O rastreamento da FA atende a muitos dos critérios necessários para um programa de rastreamento bem-sucedido: a FA subclínica é uma preocupação de saúde pública comum, significativa e em ascensão. Existem várias abordagens potenciais para o rastreamento, incluindo testes não invasivos. A FA é um importante fator de risco para AVC, e há tratamentos estabelecidos e altamente eficazes disponíveis que podem reduzir significativamente o risco de eventos tromboembólicos. Por fim, a falta de identificação e tratamento da FA expõe os pacientes a um risco consideravelmente maior de AVC, incapacidade e mortalidade [140; 141].

Tipos e estratégias comuns de rastreamento de FA incluem abordagens oportunísticas ou sistemáticas em indivíduos acima de determinada idade ou com outras características sugestivas de risco aumentado de AVC. A diretriz da ESC sobre o manejo da FA afirma que os custos médicos mais elevados relacionados à FA justificam estratégias para identificação e tratamento da FA não diagnosticada, sendo que o rastreamento oportunista é associado a custos mais baixos do que o rastreamento sistemático. Essa diretriz atribui uma recomendação de classe I para triagem oportunista de ECG em adultos com 65 anos ou mais, e uma recomendação de classe IIa para triagem sistemática de ECG em pessoas com 75 anos ou mais [2].

A American Heart Association e a American Stroke Association afirmam que o rastreio ativo da FA no ambiente de cuidados primários entre pessoas com mais de 65 anos utilizando avaliação do pulso seguida de ECG, conforme indicado, pode ser útil [142].

Contudo, outros grupos de trabalho internacionais, incluindo a USPSTF, continuam a sugerir que não se implemente rastreios sistemáticos a nível populacional em pacientes assintomáticos, citando as implicações em termos de custos e a falta de evidências até então que os indivíduos com FA identificada pelo rastreamento apresentem os mesmos riscos cardiovasculares ou benefícios da anticoagulação. Ainda, outros argumentos são de que os padrões de tratamento para pacientes com FA estabelecida continuam abaixo do ideal. Portanto, pode ser mais benéfico direcionar os recursos para o tratamento de pacientes de alto risco com FA sintomática, dada a eficácia comprovada dessas intervenções [143; 144].

Como suporte para a recomendação favorável ao rastreamento, um ensaio clínico multicêntrico randomizado recrutou 856 participantes de clínicas de atenção primária com 75 anos ou mais, hipertensos e sem FA conhecida, com objetivo de avaliar duas intervenções domiciliares de triagem de FA. O grupo controle recebeu tratamento padrão

(acompanhamento clínico de rotina, verificação do pulso e ausculta cardíaca no início do estudo e após 6 meses). Já o grupo de triagem recebeu monitoramento eletrocardiográfico através de ECG duas vezes ao dia durante 14 dias. Na análise primária, a FA foi detectada em 5,3% no grupo de triagem 0,5% acompanhamento clínico [145].

Na Suécia, um estudo de custo-efetividade envolvendo 27.975 pessoas com idades entre 75 e 76 anos, divididas em grupos submetidos a triagem por ECG duas vezes ao dia durante 14 dias e um grupo controle, com um tempo médio de acompanhamento de 6,9 anos, demonstrou que a triagem para FA estava associada a custos mais baixos e ganhos de qualidade de vida após três anos de acompanhamento. Para cada 1.000 indivíduos convidados para a triagem, foram obtidos 77 anos de vida ganhos, com um custo incremental de 1,77 milhão de euros menor no grupo de triagem. Isso ocorreu principalmente devido à redução do número de casos de AVC no grupo de triagem e aos altos custos associados a essa condição, em comparação com os custos relativamente baixos de triagem e tratamento com anticoagulantes orais [146].

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo explorou a associação entre parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos e FFA em uma população idosa brasileira. Os resultados destacam que a FFA estava presente em 4,2% dos pacientes idosos. A presença de FFA foi associada à história de IC, BRE, dilatação do AE e pior função sistólica do VE.

A implementação de modelos de predição de risco, como Charge-AF e EHR score, mostrou que entre aqueles em ritmo sinusal, 12-13% foram considerados de alto risco para desenvolver FFA com base nos dois escores clínicos, nos próximos cinco anos. A consistência entre estes modelos sugere robustez na identificação de categorias de risco, fornecendo uma base sólida para estratégias de prevenção primária e monitorização intensiva. É fundamental realçar que o envelhecimento da população e o aumento da prevalência de doenças como a IC e obesidade têm implicações significativas na incidência da FFA.

Embora o estudo apresente algumas limitações, como a dependência do autorrelato para o diagnóstico de FFA, os achados oferecem uma contribuição valiosa para a compreensão da relação entre parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos com o risco de FFA em uma população idosa brasileira. Pesquisas futuras deverão abordar a incidência de FFA na coorte, proporcionando uma visão mais abrangente do panorama das arritmias e a validação dos escores CHARGE-AF e EHR nesta população específica.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- [1] CALKINS, Hugh et al. Atrial Fibrillation: Clinical Features, Mechanisms, and Management. In: LIBBY, Peter et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 12. ed. Philadelphia: **Elsevier**, 2022. v. 1, cap. 66, p. 1272-1287. ISBN 978-0-323-72219-3.
- [2] HINDRICKS, Gerhard *et al.* 2020 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. **European Heart Journal**, v. 42, ed. 5, p. 373–498, 1 fev. 2021.
- [3] RAY, D *et al.* Health, inequality and income: a global study using simultaneous model. **Economic Structures**, v. 7, n. 22, p. 1-28, 11 set. 2018.
- [4] SANTOS, Itamar S *et al.* Diagnóstico de Fibrilação Atrial na Comunidade Utilizando Eletrocardiograma e Autorrelato: Análise Transversal do ELSA-Brasil. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 117, n. 3, p. 426-434, set. 2021.
- [5] PAIXÃO, Gabriela M M *et al.* Evaluation of Mortality in Atrial Fibrillation: Clinical Outcomes in Digital Electrocardiography (CODE) Study. **Glob Heart**, v. 15, n. 1, p. 1-10, 28 jul. 2020.
- [6] YOSHIHARA, Liz Andrea Kawabata *et al.* Atrial fibrillation and dementia: results from the Sao Paulo ageing & health study. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 99, n. 6, p. 1108-1114, 1 dez. 2006.
- [7] SCHNABEL, Renate B *et al.* 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. **Lancet**, v. 386, p. 154-162, 11 jul. 2015.
- [8] PRASITLUMKUM, Narut *et al.* Diagnostic accuracy of smart gadgets/wearable devices in detecting atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. **Arch Cardiovasc Dis**, v. 114, n. 1, p. 4-16, 1 jan. 2021.
- [9] KORNEJ, Jelena *et al.* Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. **Circulation Research**, v. 127, n. 1, p. 4-20, 11 jun. 2020.
- [10] SUWA, Yoshinobu Suwa *et al.* Atrial fibrillation and stroke: importance of left atrium as assessed by echocardiography. **J Echocardiogr**, v. 20, n. 2, p. 69-76, 20 jul. 2022.
- [11] HULME, Olivia L. *et al.* Development and Validation of a Prediction Model for Atrial Fibrillation Using Electronic Health Records. **JACC: Clin Electrophysiol**, v. 11, n. 5, p. 1331-1341, 5 nov. 2019.
- [12] ZHANG, Juqian *et al.* Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics. **Card Electrophysiol Clin**, v. 13, n. 1, p. 1-23, 13 mar. 2021.
- [13] KÄÄB, Stefan; HOLM, Hilma; KIRCHHOF, Paulus. Genomic risk scores, biomolecules, and clinical conditions to predict atrial fibrillation: time to integrate what we can measure. **Eur Heart J**, v. 44, n. 3, p. 232-234, 14 jan. 2023.
- [14] HART, Robert G; PEARCE, Lesly A; AGUILAR, Maria I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. **Ann Intern Med**, v. 146, n. 12, p. 857-867, 19 jun. 2007.

- [15] SCHMIDT, Constanze *et al.* Prospective multicentric validation of a novel prediction model for paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, v. 110, n. 6, p. 868-876, jun. 2021.
- [16] ALONSO, Alvaro *et al.* Simple Risk Model Predicts Incidence of Atrial Fibrillation in a Racially and Geographically Diverse Population: the CHARGE-AF Consortium. **J Am Heart Assoc**, v. 2, n. 2, p. 1-11, 24 abr. 2013.
- [17] United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division World Population Prospects 2022. Disponível em: <https://population.un.org/wpp/>
- [18] FOUSSAS, Stefanos. Acute coronary syndromes and atrial fibrillation. **Hellenic J Cardiol**, v. 57, n. 2, p. 141-142, mar.–abr. 2016.
- [19] SHEN, Mark J; ARORA, Rishi; JALIFE, José. Atrial Myopathy. **JACC: Basic Transl Sci**, v. 4, n. 5, p. 640-654, 23 set. 2019.
- [20] MALAVASI, Vincenzo L *et al.* Atrial fibrillation pattern and factors affecting the progression to permanent atrial fibrillation. **Intern Emerg Med**, v. 16, n. 5, p. 1131–1140, ago. 2021.
- [21] World health organization. Global Health Estimates. Disponível em: <https://www.who.int/data/global-health-estimates>
- [22] GOETTE, Andreas; LENDECKEL, Uwe. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. **Cells**, v. 10, n. 10, p. 1-21, 30 set. 2021.
- [23] SENSI, Francesco De *et al.* Atrial fibrillation in the cardiometabolic patient. **Minerva Med**, v. 110, n. 2, p. 157-167, 1 abr. 2019.
- [24] WANG, Thomas J *et al.* Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. **JAMA**, v. 292, n. 20, p. 2471-2477, 24 nov. 2004.
- [25] HUXLEY, Rachel R *et al.* Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Circulation**, v. 123, n. 14, p. 1501-1508, 12 abr. 2011.
- [26] WONG, Christopher X *et al.* Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. **JACC: Clin Electrophysiol**, v. 1, n. 3, p. 139-152, jun. 2015.
- [27] LAVIE, Carl J *et al.* Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. **J Am Coll Cardiol**, v. 70, n. 16, p. 2022-2035, 17 out. 2017.
- [28] ABED, Hany S *et al.* Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 310, n. 19, p. 2050-2060, 20 nov. 2013.
- [29] PATHAK, Rajeev K *et al.* Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). **J Am Coll Cardiol**, v. 65, n. 20, p. 2159-2169, 26 maio 2015.
- [30] GOUDIS, Christos A *et al.* Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. **Int J Cardiol**, v. 184, n. 1, p. 617-622, 4 mar. 2015.
- [31] WANG, Allen *et al.* Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. **J Am Coll Cardiol**, v. 74, n. 8, p. 1107-1115, 27 ago. 2019.

- [32] HIGA, Satoshi *et al.* Diabetes and Endocrine Disorders (Hyperthyroidism/ Hypothyroidism) as Risk Factors for Atrial Fibrillation. **Card Electrophysiol Clin**, v. 13, n. 1, p. 63-75, mar. 2021.
- [33] CHANG, Shang-Hung *et al.* Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. **Cardiovasc Diabetol**, v. 13, n. 123, p. 1-8, 10 ago. 2014.
- [34] ZHANG, Zhiwei *et al.* Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 5 abr. 2017.
- [35] LIOU, Yi-Sheng *et al.* Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: A population-based nested case control study. **PLoS One**, v. 13, n. 8, p. 1-11, 30 ago. 2018.
- [36] BENJAMIN, Emelia J *et al.* Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. **JAMA**, v. 271, n. 11, p. 840-844, 16 mar. 1994.
- [37] NICHOLS, Gregory A; REINIER, Kyndaron; CHUGH, Sumeet S. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 32, n. 10, p. 1851-1856, out. 2009.
- [38] DUBLIN, Sascha *et al.* Diabetes Mellitus, Glycemic Control, and Risk of Atrial Fibrillation. **J Gen Intern Med**, v. 25, n. 8, p. 853-858, 20 out. 2010.
- [39] HUXLEY, Rachel R *et al.* Meta-Analysis of Cohort and Case–Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. **Am J Cardiol**, v. 108, n. 1, p. 56-62, 1 jul. 2011.
- [40] AUNE, Dagfinn *et al.* Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. **J Diabetes Complications**, v. 32, n. 5, p. 501-511, maio 2018.
- [41] LIP, Gregory YH *et al.* Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). **EP Europace**, v. 19, n. 6, p. 891–911, 17 jun. 2017.
- [42] CONEN, David *et al.* Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. **Circulation**, v. 119, n. 16, p. 2146-2152, 28 abr. 2009.
- [43] GRUNDTVOLD, Irene *et al.* Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. **Hypertension**, [s. l.], v. 59, n. 2, p. 198-204, 1 fev. 2012.
- [44] O'NEAL, Wesley T *et al.* Sustained pre-hypertensive blood pressure and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **J Am Soc Hypertens**, v. 9, n. 3, p. 191-196, mar. 2015.
- [45] THOMAS, M *et al.* Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. **Am J Hypertens**, v. 21, n. 10, p. 1111-1116, ago. 2008.
- [46] VERDECCHIA, Paolo; ANGELI, Fabio; REBOLDI, Gianpaolo. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. **Circulation Research**, v. 122, n. 2, p. 352-368, 19 jan. 2018.

- [47] SOLIMAN, Elsayed Z *et al.* Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on the Risk of Atrial Fibrillation. **Hypertension**, [s. l.], v. 75, n. 6, p. 1491-1496, 1 jun. 2020.
- [48] KALLISTRATOS, MS; POULIMENOS, LE; MANOLIS, AJ. Atrial Fibrillation and Arterial Hypertension. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 128, p. 322-326, fev. 2018.
- [49] KOCKSKÄMPER, Jens; PLUTEANU, Florentina. Left Atrial Myocardium in Arterial Hypertension. **Cells**, v. 11, n. 19, p. 1-26, 8 out. 2022.
- [50] ARIYARATNAM, Jonathan P *et al.* Atrial Fibrillation and Heart Failure. **Card Electrophysiol Clin**, v. 13, n. 1, p. 47-62, 1 mar. 2021.
- [51] HOHENDANNER, Félix *et al.* Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. **Heart Fail Rev**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 27-36, 16 out. 2017.
- [52] NICOLI, Charles D *et al.* Atrial Fibrillation and Risk of Incident Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. **Heart**, v. 108, n. 5, p. 353-359, 24 maio 2021.
- [53] PACKER, Milton *et al.* Interdependence of Atrial Fibrillation and Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Reflects a Common Underlying Atrial and Ventricular Myopathy. **Circulation**, v. 141, n. 1, p. 4-6, 7 jan. 2020.
- [54] SARTIPY, Ulrik *et al.* Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. **JACC: Heart Failure**, [s. l.], v. 5, n. 8, p. 565-574, ago. 2017.
- [55] ZAFRIR, Barak *et al.* Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. **Eur Heart J**, v. 39, n. 48, p. 4277-4284, 15 out. 2018.
- [56] LIANG, Feng; WANG, Yi. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 320, n. 1, p. 1-12, 1 jan. 2021.
- [57] KANNEL, William B *et al.* Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. **Am Heart J**, [s. l.], v. 106, n. 2, p. 389-396, 1 ago. 1983.
- [58] JABRE, Patricia *et al.* Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. **Circulation**, v. 123, n. 19, p. 2094-2100, 17 maio 2011.
- [59] KRIJTHE, Bouwe P *et al.* Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: The Rotterdam Study. **Int J Cardiol**, v. 168, n. 2, p. 1453-1457, 21 jan. 2013.
- [60] FREDERIKSEN, Tanja C *et al.* The bidirectional association between atrial fibrillation and myocardial infarction. **Nat Rev Cardiol**, v. 20, p. 631-644, 17 abr. 2023.
- [61] EL-SHETRY, Mohamed *et al.* The interplay between atrial fibrillation and acute myocardial infarction. **Br J Hosp Med**, [s. l.], v. 82, n. 2, p. 1-9, 27 fev. 2021.
- [62] SARNAK, Mark J *et al.* Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **J Am Coll Cardiol**, v. 40, n.1 p. 27-33, 3 jul. 2002.

[63] GROENVELD, Hessel F *et al.* Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, n. 10, p. 818-827, 2 set. 2008.

[64] RIVERO, Nicole H *et al.* Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 22, n. 1, p. 1-11, 4 maio 2022.

[65] GANGA, Harsha V *et al.* Impact of Chronic Anemia on the New-Onset Atrial Fibrillation in the Elderly: It May Not Be What We Have Thought. **J Atr Fibrillation**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 9-15, 14 abr. 2012.

[66] KIM, Min *et al.* Clinical relationship between anemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation without genetic background. **Int J Cardiol Heart Vasc**, [s. l.], p. 1-7, 2 abr. 2020. DOI 10.1016/j.ijcha.2020.100507. Disponível em:

[67] MIHAI, Simona *et al.* Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. **J Immunol Res**, v. 2018, p. 1-16, 6 set. 2018.

[68] HARADA, Masahide; NATTEL, Stanley. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology. **Card Electrophysiol Clin**, v. 13, n. 1, p. 25-35, mar. 2021.

[69] BABITT, Jodie L; LIN, Herbert Y. Mechanisms of anemia in CKD. **J Am Soc Nephrol**, v. 23, n. 10, p. 1631-1634, out. 2012.

[70] GADDE, Sai *et al.* Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview. **Cureus**, v. 14, n. 8, p. 1-11, ago. 2022.

[71] VAN DER BURGH, Anna C *et al.* Bidirectional Association Between Kidney Function and Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. **J Am Heart Assoc**, v. 11, n. 10, p. 1-12, 17 maio 2022.

[72] XU, DongZhu *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**, v. 115, n. 3, p. 328-333, 1 fev. 2015.

[73] BEKIARIDOU, Alexandra *et al.* The bidirectional relationship of thyroid disease and atrial fibrillation: Established knowledge and future considerations. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 23, n. 3, p. 621-630, 2 fev. 2022.

[74] ZHANG, Youhua *et al.* Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats. **Circ Arrhythm Electrophysiol**, v. 6, n. 5, p. 952-959, out. 2013.

[75] BAUMGARTNER, Christine *et al.* Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. **Circulation**, v. 136, n. 22, p. 2100-2116, 28 nov. 2017.

[76] MOLITERNO, D J *et al.* Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. **N Engl J Med**, v. 330, n. 7, p. 454-459, 17 fev. 1994.

- [77] LEVITZKY, YS *et al.* Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the framingham offspring. **Atherosclerosis**, v. 201, n. 1, p. 217-224, 1 nov. 2008.
- [78] BUCH, P *et al.* Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. **Eur Respir J**, v. 21, n. 6, p. 1012-1016, 1 jun. 2003.
- [79] AHMAD, Muhammad Imtiaz *et al.* Smoking and risk of atrial fibrillation in the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. **J Cardiol**, v. 71, n. 2, p. 113-117, 1 fev. 2018.
- [80] CHAMBERLAIN, AM *et al.* Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Heart Rhythm**, v. 8, n. 8, p. 1160-1166, 1 ago. 2011.
- [81] MIYASAKA, Yoko *et al.* Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. **Circulation**, v. 114, n. 2, p. 119-125, 11 jul. 2006.
- [82] HEERINGA, J *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. **Eur Heart J**, v. 27, n. 8, p. 949-953, 1 abr. 2006.
- [83] KO, D *et al.* Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. **Nat Rev Cardiol**, v. 13, n. 6, p. 321-332, 1 jun. 2016.
- [84] PICCINI, Jonathan P *et al.* Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 5, n. 1, p. 85-93, 1 jan. 2012.
- [85] LLOYD-JONES, DM *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 110, n. 9, p. 1042-1046, 31 ago. 2004.
- [86] STAERK, L *et al.* Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. **Circ Res**, v. 120, n. 9, p. 1501-1517, 28 abr. 2017.
- [87] CHRISPIN, Jonathan *et al.* Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). **J Am Coll Cardiol**, v. 63, n. 19, p. 2007-2013, 20 maio 2014.
- [88] MARCUS, GM *et al.* Candidate-Gene Association Resource (CARE) Study. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. **Circulation** v. 122, n. 20, p. 2009-2015, 16 nov. 2010.
- [89] DEWLAND, TA *et al.* Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. **Circulation**, v. 128, n. 23, p. 2470-2477, 3 dez. 2013.
- [90] DIOUF, I *et al.* Prevalence, incidence, risk factors and treatment of atrial fibrillation in Australia: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) longitudinal, population cohort study. **Int J Cardiol**, v. 205, p. 127-132, 15 fev. 2016.

- [91] ANDERSEN, Kasper *et al.* Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. **Eur Heart J**, v. 34, n. 47, p. 3624-3631, 1 dez. 2013.
- [92] QURESHI, Waqas T *et al.* Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation: Results From the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. **Circulation**, v. 131, n. 21, p. 1827-1834, 26 maio 2015.
- [93] CALVO, Naiara *et al.* Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. **Europace**, v. 18, n. 1, p. 57-63, 1 jan. 2016.
- [94] ALLISON, Matthew A *et al.* Sedentary behavior and adiposity-associated inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Am J Prev Med**, v. 42, n. 1, p. 8-13, 1 jan. 2012.
- [95] ELOSUA, Roberto *et al.* Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. **Int J Cardiol**, v. 108, n. 3, p. 332-337, 14 abr. 2006.
- [96] LEUENBERGER, U *et al.* Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. **J Appl Physiol**, v. 79, n. 2, p. 581-588, 1 ago. 1995.
- [97] ORBAN, Marek *et al.* Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the Mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. **Am J Cardiol**, v. 102, n. 11, p. 1557-1661, 1 dez. 2008.
- [98] STEVENSON, Irene H *et al.* Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. **Heart Rhythm**, v. 7, n. 9, p. 1263-1270, 1 set. 2010.
- [99] MEHRA, Reena *et al.* Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 173, n. 8, p. 910-916, 15 abr. 2006.
- [100] GAMI, Apoor S *et al.* Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**, v. 49, n. 5, p. 565-571, 6 fev. 2007.
- [101] GERMAN, David M *et al.* Atrial Fibrillation Predictors: Importance of the Electrocardiogram. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, v. 21, n. 1, p. 20-29, jan. 2016.
- [102] CHENG, Susan *et al.* Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. **JAMA**, v. 301, n. 24, p. 2571-2577, 24 jun. 2009.
- [103] ARO, Aapo L *et al.* Prognostic significance of prolonged PR interval in the general population. **Eur Heart J**, v. 35, n. 2, p. 123-129, jan. 2014.
- [104] SOLIMAN, Elsayed Z *et al.* Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Stroke**, v. 40, n. 4, p. 1204-1211, abr. 2009.

[105] DEWLAND, Thomas A *et al.* Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. **Ann Intern Med**, v. 159, n. 11, p. 721-728, 3 dez. 2013.

[106] CHOUSOU, Panagiota A *et al.* Electrocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation. **Med Sci (Basel)**, v. 11, n. 2, p. 1-30, 7 abr. 2023.

[107] MACFARLANE, Peter W *et al.* The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. **Europace**, v. 13, n. 5, p. 634-639, maio 2011.

[108] NIELSEN, Jonas B *et al.* J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. **J Am Coll Cardiol**, [s. l.], v. 61, n. 25, p. 2557-2564, 25 jun. 2013.

[109] MANDYAM, Mala C *et al.* The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. **Heart Rhythm**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. 1562-1568, 1 out. 2013.

[110] WATANABE, Hiroshi *et al.* ST-segment abnormalities and premature complexes are predictors of new-onset atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. **Am Heart J**, v. 152, n. 4, p. 731-735, out. 2006.

[111] AGARWAL, Sunil K *et al.* Premature ventricular complexes and the risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. **Stroke**, v. 41, n. 4, p. 588-593, abr. 2010.

[112] LIN, Chin-Yu *et al.* Long-term outcome of multiform premature ventricular complexes in structurally normal heart. **Int J Cardiol**, v. 180, p. 80–85, 1 fev. 2015.

[113] DEMOULIN, J C; SIMAR, L J; KULBERTUS, H E. Quantitative study of left bundle branch fibrosis in left anterior hemiblock: A stereologic approach. **Am J Cardiol**, v. 36, n. 6, p. 751-756, nov. 1975.

[114] QIU, Defu *et al.* Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation. **Cardiovasc Eng Technol**, v. 12, n. 3, p. 361–372, 1 mar. 2021.

[115] TUFANO, Antonella; GALDERISI, Maurizio. Can echocardiography improve the prediction of thromboembolic risk in atrial fibrillation? Evidences and perspectives. **Intern Emerg Med**, v. 15, n. 6, p. 935-943, set. 2020.

[116] LANG, Roberto M *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 28, n. 1, p. 1-39, jan. 2015.

[117] O'NEAL, Wesley T *et al.* Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 725-729, 1 jul. 2017.

- [118] DONAL, Erwan *et al.* EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 17, n. 4, p. 355–383, 9 fev. 2016.
- [119] COHN, John; FERRARI, R; SHARPE, N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. **J Am Coll Cardiol**, v. 35, n. 3, p. 569-852, 1 mar. 2000.
- [120] GHALI, J K; LIAO, Y; COOPER, R S. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 31, n. 7, p. 1635-1640, 1 jun. 1998.
- [121] SEKO, Yuta *et al.* Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 1-8, 23 abr. 2018.
- [122] SUDACEVSCHI, Veronica *et al.* Predictors of Occult Atrial Fibrillation in One Hundred Seventy-One Patients with Cryptogenic Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, [s. l.], v. 25, n. 11, p. 2673-2677, 1 nov. 2015.
- [123] CHATTERJEE, Saurav *et al.* Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. **Am J Cardiol**, v. 114, n. 7, p. 1049-1052, 1 out. 2014.
- [124] VERDECCHIA, Paolo *et al.* Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. **Hypertension**, v. 41, n. 2, p. 218-223, 1 fev. 2003.
- [125] SHAH, Neeraj *et al.* Influence of left ventricular remodeling on atrial fibrillation recurrence and cardiovascular hospitalizations in patients undergoing rhythm-control therapy. **Int J Cardiol**, v. 174, ed. 2, p. 288-292, 15 jun. 2014.
- [126] MARWICK, Thomas H; NEGISHI, Kazuaki. Global Left Ventricular Systolic Function: Ejection Fraction Versus Strain. In: LANG, Roberto M *et al.* **ASE's Comprehensive Echocardiography**. 3. ed. Philadelphia: Elsevier, 2022. cap. 23, p. 146-149. ISBN 9780323698306.
- [127] STAMBOUL, Karim *et al.* Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction. **Int J Cardiol**, v. 174, n. 3, p. 611-617, 1 jul. 2014.
- [128] JEINSEN, Beatrice V *et al.* Joint influences of obesity, diabetes, and hypertension on indices of ventricular remodeling: Findings from the community-based Framingham Heart Study. **PLoS One**, v. 15, n. 12, p. 1-19, 10 dez. 2020.
- [129] RUSSO, Cesare *et al.* Left Ventricular Systolic Dysfunction by Longitudinal Strain Is an Independent Predictor of Incident Atrial Fibrillation: A Community-Based Cohort Study. **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 8, n. 8, p. 1-20, 1 ago. 2016.
- [130] BOGDAN, A *et al.* Left Ventricular Diastolic Function. In: OTTO, Catherine M. **Practice of Clinical Echocardiography**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2022. cap. 5, p. 84-109. ISBN 13: 978-0-323-69728-6.

- [131] INCIARDI, Riccardo M; SOLOMON, Scott D. Beyond the rhythm: atrial fibrillation, diastolic dysfunction, and heart failure. **Eur Heart J**, v. 44, n. 48, p. 5061–5063, 21 dez. 2023.
- [132] ROSENBERG, Michael A; MANNING, Warren J. Diastolic Dysfunction and Risk of Atrial Fibrillation: A Mechanistic Appraisal. **Circulation**, v. 126, n. 19, p. 2353-2362, 6 nov. 2012.
- [133] ROSENBERG, Michael A *et al.* Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. **Eur Heart J**, v. 33, n. 7, p. 904-912, 1 abr. 2012.
- [134] TSANG, Teresa SM *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. **J Am Coll Cardiol**, v. 40, n. 9, p. 1636-1644, 6 nov. 2002.
- [135] ELEID, Mackram F *et al.* Valvular Heart Disease: New Concepts in Pathophysiology and Therapeutic Approaches. **Annu Rev Med**, v. 74, p. 155-170, 18 nov. 2022.
- [134] NKOMO, Vuyisile T *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. **Lancet**, [s. l.], v. 368, n. 9540, p. 1005-1011, 16 set. 2006.
- [135] VAN DER DOES, Lisette J M E *et al.* The Effects of Valvular Heart Disease on Atrial Conduction During Sinus Rhythm. **J Cardiovasc Transl Res**, v. 13, n. 4, p. 632-639, 13 ago. 2020.
- [136] MOLNÁR, Andrea Ágnes *et al.* Atrial Cardiomyopathy in Valvular Heart Disease: From Molecular Biology to Clinical Perspectives. **Cells**, v. 12, n. 13, p. 1796-1822, 6 jul. 2023.
- [137] SEGAN, Louise *et al.* New-onset atrial fibrillation prediction: the HARMS2-AF risk score. **Eur Heart J**, v. 44, n. 36, p. 3443–3452, 21 set. 2023.
- [138] PFISTER, Roman *et al.* Performance of the CHARGE-AF risk model for incident atrial fibrillation in the EPIC Norfolk cohort. **Eur J Prev Cardiol**, v. 22, n. 7, p. 932–939, 1 jul. 2015.
- [139] KHURSHID, Shaan *et al.* Performance of Atrial Fibrillation Risk Prediction Models in Over Four Million Individuals. **Circ Arrhythm Electrophysiol**, v. 14, n. 1, p. 1-18, 9 dez. 2020.
- [140] Wilson, James Maxwell Glover, Jungner, Gunnar & World Health Organization. (1968). Principles and practice of screening for disease. **World Health Organization**. 163 p.
- [141] SANDHU, Roopinder K; HEALEY, Jeff S. Is Screening for Atrial Fibrillation and Its Risk Factors Useful and Cost-Effective?. **Card Electrophysiol Clin**, v. 13, n. 1, p. 235-241, 1 mar. 2021.
- [142] MESCHIA, JF *et al.* American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 45, n. 12, p. 3754-832, 1 dez. 2014.

[143] KING, S *et al.* **UK National Screening Committee Evidence summary for screening for atrial fibrillation in adults**. 14 nov. 2019. Disponível em: <https://legacyscreening.phe.org.uk/atrialfibrillation>. Acesso em: 2 maio 2014.

[144] DAVIDSON, Karina W *et al.* Screening for Atrial Fibrillation: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v. 327, n. 4, p. 360-367, 25 jan. 2022.

[145] GLADSTONE, David J *et al.* Screening for Atrial Fibrillation in the Older Population: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Cardiol**, v. 6, n. 5, p. 558-567, 1 maio 2021.

[146] LYTH, Johan *et al.* Cost-effectiveness of population screening for atrial fibrillation: the STROKESTOP study. **Eur Heart J**, v. 44, n. 3, p. 196–204, 14 jan. 2023.