

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO

Prevalência, Patogênese e Prognóstico da Obesidade e Fibrilação Atrial

Efeitos da Perda de Peso e do Exercício

Carl J. Lavie, MD,^a Ambarish Pandey, MD,^b Dennis H. Lau, MBBS, PhD,^c Martin A. Alpert, MD,^d Prashanthan Sanders, MBBS, PhD^c

RESUMO

Tanto a obesidade quanto a fibrilação atrial (FA) vem aumentando em proporções epidêmicas, e ambas colaboram para o aumento da prevalência de eventos relacionados com doenças cardiovasculares. A obesidade apresenta efeitos adversos na hemodinâmica cardiovascular e estrutura e função cardíaca, aumentando a prevalência de FA, em parte devido ao remodelamento (*remodeling*) eletroanatômico nos pacientes obesos. No entanto, vários estudos, incluindo na FA, demonstraram um paradoxo da obesidade, onde os pacientes com excesso de peso e pacientes obesos com essa doença, apresentavam melhores prognósticos do que os pacientes mais magros com o mesmo grau de gravidade de doença cardiovascular/FA. Neste artigo, os autores discutem problemas importantes com relação à FA na obesidade, bem como a evidência de que, apesar da presença do paradoxo da obesidade, existem benefícios provenientes da perda de peso, da atividade física/treinamento e aumento da aptidão cardiorrespiratória no prognóstico dos pacientes obesos com FA.

(J Am Coll Cardiol 2017; 70:2022–35)

© 2017 pela American College of Cardiology Foundation.

A obesidade tem aumentado em proporções epidêmicas nos Estados Unidos e na maioria do mundo ocidentalizado. A prevalência da obesidade (tendo por base o índice de massa corporal [IMC] de ≥ 30 kg/m²) em adultos nos EUA, de 2013 a 2014, foi de 38% e a obesidade classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) aproxima-se dos 8% (1). Considerando os efeitos adversos que a obesidade tem sobre a hemodinâmica cardiovascular e na estrutura e função cardiovascular, não surpreende que quase todas as doenças cardiovasculares (DCV) aumentem em frequência no contexto de obesidade, incluindo a hipertensão, doença coronária (DC), insuficiência cardíaca (IC) e fibrilação atrial (FA) (2,3). No entanto, na maioria das

DCV, demonstrou-se um paradoxo da obesidade, onde aqueles com excesso de peso (IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m²) e com obesidade leve (IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m²) apresentavam melhor prognóstico do que os indivíduos com peso baixo (IMC $\leq 18,5$ kg/m²) e aqueles com peso “normal” (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m²) (2,3).

Embora a FA seja já considerada a arritmia sustentada mais comum nos adultos, espera-se que a sua prevalência aumente três vezes mais durante as próximas três décadas, com os peritos a categorizarem atualmente essa tendência epidemiológica como uma epidemia de FA (4). A prevalência estimada nos Estados Unidos é de cerca de 5,2 milhões, sendo esperado que aumente para 12,1 mil-



Ouçá o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aDepartamento de Doenças Cardiovasculares, John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans, Louisiana; ^bDivisão de Cardiologia, University of Texas South-western Medical Center, Dallas, Texas; ^cCentro para os Distúrbios de Ritmo Cardíaco, South Australian Health and Medical Research Institution, University of Adelaide and Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Austrália; e a ^dDivisão da Medicina Cardiovascular, University of Missouri School of Medicine, Columbia, Missouri. Dr. Sanders é suportado por uma Bolsa de Investigação do National Health and Medical Research Council of Australia. Dr. Lavie é autor do livro *The Obesity Paradox*; e serviu como palestrante promocional e consultor para a Bristol-Myers Squibb, Pfizer e Boehringer Ingelheim. Dr. Lau recebeu honorários para palestras e/ou consultoria do St. Jude Medical, Boehringer Ingelheim, Bayer e Pfizer. Dr. Sanders tem participado em conselhos consultivos da Biosense Webster, Medtronic, St. Jude Medical, Boston Scientific e CathRx; recebeu honorários de palestras e/ou consultoria da Biosense Webster, Medtronic, St. Jude Medical e Boston Scientific; e recebeu fundos para a investigação da Medtronic, St. Jude Medical, Boston Scientific, Biotronik e Sorin. Todos os restantes autores reportaram não ter quaisquer relações relevantes com os conteúdos deste artigo a notificar.

Manuscrito recebido em 5 de abril de 2017; manuscrito revisado recebido em 23 de agosto de 2017, aceito em 1 de setembro de 2017.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AAE = alargamento atrial esquerdo

ACR = aptidão cardiorrespiratória

AE = átrio esquerdo

DC = doença coronária

DCV = doença cardiovascular

FA = fibrilação atrial

HVE = hipertrofia ventricular
esquerda

IC = insuficiência cardíaca

IMC = índice de massa corporal

MET = *metabolic equivalent of task*
(equivalentes metabólicos de tarefa)

RVS = resistência ventricular sistêmica

TAE = tecido adiposo epicárdico

TFRC = treinamento físico e
reabilitação cardíaca

VD = ventrículo/ventricular direito

VE = ventrículo/ventricular esquerdo

VP = veias pulmonares

lhões até o ano 2030 (4,5). Embora vários fatores contribuam para essa epidemia de FA, a epidemia da obesidade, que provoca remodelamento atrial esquerdo (AE) através de vários mecanismos (4,6,7), está associada a significativo aumento no risco de desenvolver FA. No entanto, tal como em outras DCV, existe evidência de que, embora a obesidade aumente o risco de desenvolver FA, os pacientes com excesso de peso e obesos com FA parecem apresentar melhor prognóstico, incluindo melhor sobrevida na DCV e na sobrevida global, se comparados com os pacientes magros com FA, indicando um aparente paradoxo da obesidade (2,7,8).

Embora nós, entre outros, tenhamos revisado a associação e o impacto da obesidade na FA (9-11), acreditamos que a presente revisão da FA e da obesidade revise exhaustivamente os efeitos adversos da obesidade na hemodinâmica cardiovascular, estrutura e função cardíaca, efeitos eletrofisiológicos da obesidade e outros mecanismos que podem aumentar a prevalência da FA. Examinamos os dados do impacto da obesidade no prog-

nóstico na FA, problemas especiais do tratamento em pacientes obesos com FA e as implicações da perda de peso e do aumento da atividade física, treinamento físico e melhora nas aptidões cardiorrespiratórias (ACR) no prognóstico da FA.

OBESIDADE E FA: CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS

Os primeiros estudos epidemiológicos revelaram uma série de condições cardiovasculares estabelecidas que estavam independentemente associadas com o desenvolvimento de FA. Mais recentemente, a obesidade emergiu como um fator de risco independente para a FA (12-15). Por exemplo, dados prospectivos de longo prazo do *Framingham Heart Study*, com quase 14 anos de acompanhamento, identificaram a obesidade como um importante fator de risco modificável para a FA (12). Sobretudo, demonstrou-se que a associação entre a obesidade e a FA é independente da apneia obstrutiva do sono, uma condição comórbida comum em indivíduos obesos (13). Além disso, dados do *Women's Health Study* demonstraram elegantemente a natureza dinâmica do risco de FA com as alterações no peso (14). Em especial, foi demonstrado que o aumento de peso a curto prazo para valores de IMC >25 kg/m² estava associado a um risco substancial de desenvolver FA. Por outro lado, descobriu-se que os indivíduos obesos que perderam peso para valores de IMC <30 kg/m² ao longo de cinco anos apresentavam um risco de FA reduzido, semelhante àqueles que mantiveram um IMC <30 kg/m² ao longo do mesmo período de tempo (14). A obesidade representa o segundo maior fator de risco para FA atribuível à população, atrás da hipertensão, sendo que provavelmente irá agravar o peso global da FA nas próximas décadas, dada a crescente epidemia mundial

(16). Um grande estudo recente reportou uma associação entre a obesidade prevista geneticamente e a incidência de FA, tornando evidente que pode ser necessária uma prevenção primordial na epidemia da FA (17).

O estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) estimou que quase 1 em cada 5 casos de FA podem ser atribuídos ao excesso de peso ou à obesidade (16) e outro relatório do estudo ARIC demonstrou que as trajetórias de vários fatores de risco para as DCV, muitos anos antes do diagnóstico de FA, influenciaram o subsequente desenvolvimento da FA (18). Uma meta-análise recente de 51 estudos, envolvendo mais de 600.000 indivíduos, avaliou o impacto da obesidade na FA em diferentes cenários clínicos (19). Especificamente, descobriu-se que cada aumento em 5 unidades no IMC conferia um risco adicional de ocorrência de FA de 19% a 29%, um risco de FA no pós-operatório de 10% e um risco de FA pós-ablação de 13% (19). De modo não surpreendente, os dados da coorte longitudinal do *Women's Health Study* e do Condado de Olmsted demonstraram que o estado de obesidade contribui para a progressão da doença, no qual o IMC foi associado a um risco incremental de desenvolver uma forma persistente ou permanente de FA (20,21).

IMPACTO DA OBESIDADE NO DESEMPENHO E NA MORFOLOGIA CARDÍACA

EFEITOS DA OBESIDADE NO DESEMPENHO E NA MORFOLOGIA CARDÍACA: CONSIDERAÇÕES GERAIS.

A obesidade está associada com uma variedade de alterações hemodinâmicas que predisõem para alterações na morfologia cardíaca, as quais podem resultar em disfunção ventricular (22-24). Os efeitos da obesidade na hemodinâmica, estrutura e função cardíaca estão resumidos na **Tabela 1** e **Figura 1**. Estas alterações são mais pronunciadas nos pacientes com obesidade grave, podendo no entanto ocorrer em menor grau naqueles com obesidade leve a moderada. O acúmulo de tecido adiposo em excesso, em associação com o aumento da massa corporal magra, produz um aumento no volume de sangue total e central. Na maioria dos indivíduos obesos, estas alterações promovem um aumento no débito cardíaco, uma resposta que é facilitada por uma diminuição na resistência vascular sistêmica (RVS). Uma vez que existe pouca alteração na frequência cardíaca, a subida do débito cardíaco é predominantemente atribuída a um aumento no volume de ejeção do ventrículo esquerdo (VE). O aumento do débito cardíaco predis põe ao alargamento e hipertrofia excêntrica do VE (HVE). Estudos recentes sugerem que a obesidade central nem sempre está associada com o aumento do débito cardíaco ou com a redução da RVP. É mais provável que o remodelamento VE nesses pacientes seja concêntrico do que excêntrico. Existe evidência acumulada de que o remodelamento concêntrico e a hipertrofia VE ocorrem tão ou mais frequentemente do que a HVE excêntrica nos pacientes obesos com geometria VE anormal. Comorbidades tais como alterações sistêmicas, neuro-hormonais e metabólicas associadas com a obesidade (ativação do sistema renina-angioten-

sina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, hiperinsulinemia por resistência à insulina, hiperleptinemia por resistência à leptina e, possivelmente, lipotoxicidade) podem contribuir para o desenvolvimento de HVE. Se o estresse da parede VE aumentar o suficiente, pode ocorrer disfunção VE diastólica. Se o estresse da parede VE não mantiver o ritmo com a HVE, a disfunção VE sistólica pode acompanhar a disfunção VE diastólica (22-24). A HVE e várias condições que afetam de forma adversa o preenchimento VE produzem falência VE, levando ao aumento da pressão e do volume do AE, da pressão venosa pulmonar e a um aumento na pressão capilar pulmonar (22-26). A hipertensão arterial pulmonar ocorre com frequência na obesidade grave (22-26). Tal acontece devido, predominante, à IC do lado esquerdo, mas pode ser facilitado pela hipóxia graças à apneia do sono e à hipoventilação na obesidade, ambas as quais ocorrem frequentemente na obesidade grave (22-24). A hipertensão pulmonar, em associação com um débito cardíaco aumentado, pode resultar em alargamento e hipertrofia ventricular direita (VD), alargamento atrial direito e falência VD (22-24); a IC, causada inteira ou predominantemente pela obesidade grave, é referida como cardiomiopatia da obesidade (24).

RELAÇÃO ENTRE O REMODELAMENTO DO AE E FUNÇÃO AE ALTERADA PARA A FA NA OBESIDADE.

Estudos pós-morte de vários pacientes com obesidade grave constataram que o alargamento AE (AAE) estava presente em quase todos os indivíduos (22-24). No entanto, estes estudos não excluíram as comorbidades, como a hipertensão e a DC, que potencialmente poderiam contribuir para a dilatação AE, sobrecarga de pressão e hipertrofia. A prevalência reportada de AAE nos indivíduos com excesso de peso e obesidade é variável, dependendo da gravidade e duração da obesidade, da presença ou ausência de comorbidades, tais como a hipertensão e uma variedade de fatores metabólicos, neuro-hormonais e promotores do crescimento, dos efeitos das adipocitocinas e quimiocinas e da presença de inflamação (9,27-29). Isso é discutido em maior detalhe na seção sobre gordura pericárdica e tecido adiposo epicárdico (TAE). O remodelamento AE é um importante determinante da FA nos pacientes obesos (9,27-33).

Alguns estudos individuais reportaram uma diferença significativa no tamanho do AE entre grupos de obesos e não obesos (9,27-33). Vários estudos identificaram o tamanho do AE como um preditor independente para FA (9,20,27-35). Em um estudo longitudinal de 10 anos, a obesidade e a hipertensão foram identificadas como preditores independentes de AAE (35). De forma surpreendente, descobriu-se que a obesidade é um preditor mais forte de AAE do que a hipertensão, mesmo após o ajuste para a idade e o sexo (35). Em um estudo de coorte de 21 anos, com 3.248 pacientes com FA paroxística, o IMC e o volume AE previram incrementalmente o risco de desenvolver uma FA permanente (20).

A variabilidade na relação reportada entre a obesidade e o tamanho do AE, bem como a relação do tamanho do AE para FA podem em parte justificar-se pelos

TABELA 1 Impacto da Obesidade na Hemodinâmica, Estrutura e Função Cardíaca

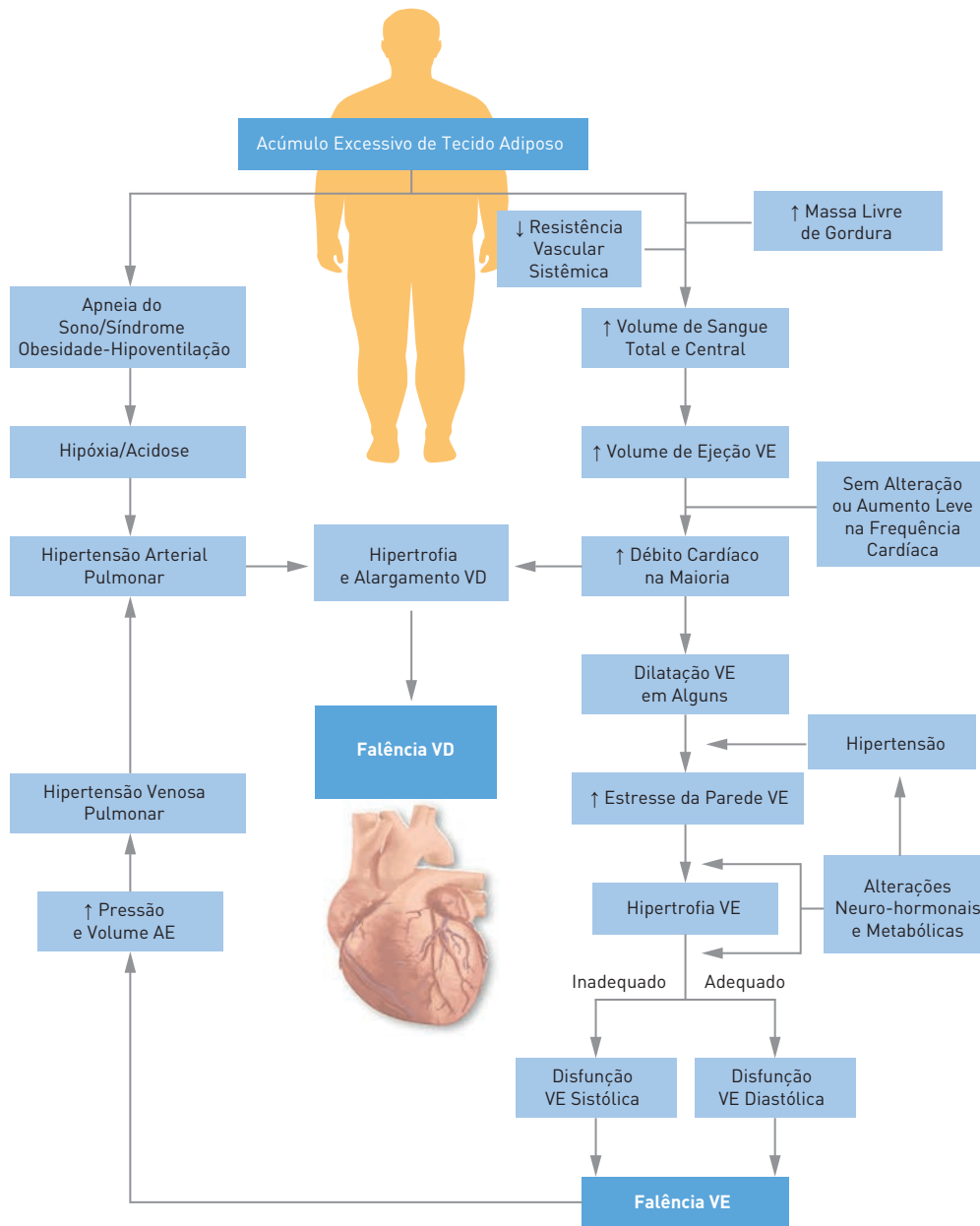
A. Hemodinâmica
1. Aumento do volume de sangue
2. Volume de ejeção aumentado
3. Pressão arterial aumentada
4. Estresse da parede VE aumentada
5. Hipertensão arterial pulmonar
B. Estrutura cardíaca
1. Remodelamento VE concêntrico
2. Hipertrofia VE (excêntrica e concêntrica)
3. Alargamento atrial esquerdo
4. Hipertrofia VD
C. Função cardíaca
1. Disfunção VE diastólica
2. Disfunção VE sistólica
3. Falência VD
D. Inflamação
1. Aumento na proteína C-reativa
2. Superexpressão do fator de necrose tumoral
E. Neuro-humoral
1. Resistência à insulina e hiperinsulinemia
2. Insensibilidade à leptina e hiperleptinemia
3. Adiponectina reduzida
4. Ativação do sistema nervoso simpático
5. Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona
6. Superexpressão do receptor ativado por proliferadores de peroxissomos
F. Celular
1. Hipertrofia
2. Apoptose
3. Fibrose

VD = ventricular direita; VE = ventricular esquerda.

métodos utilizados na avaliação do tamanho do AE. A maioria dos estudos mediu a dimensão do AE utilizando ecocardiografia bidimensional na janela eixo longo paraesternal, com o cursor alinhado ao longo do eixo anteroposterior. Esse método pode subestimar o tamanho do AE. Estudos mais recentes mediram o volume do AE indexado à área de superfície corporal. Esse método também pode ser problemático, especialmente nos pacientes com obesidade grave, nos quais o aumento da gordura corporal pode exceder o aumento da massa corporal magra não óssea. Alguns defenderam a indexação do volume do AE ao peso, mas esse método não foi utilizado de maneira extensiva nos pacientes obesos.

Os mecanismos pelos quais o excesso de peso e a obesidade contribuem para o risco, progressão e gravidade da FA são multifatoriais (9,22-33,36-39). Os elementos-chave incluem o estado elevado do débito cardíaco e a presença de HVE (excêntrica e concêntrica) em associação com disfunção VE diastólica (9,22-28,32). O estado de hipercirculação serve tanto como um contribuidor direto para o AAE como uma importante causa de HVE, disfunção VE diastólica e aumento da pressão no AE (9,22-28,32). A hipertensão ocorre em quase metade dos pacientes obesos e em mais de 60% dos pacientes com obesidade grave (22-24). A hipertensão é uma causa bem estabelecida de AAE, aumento da pressão no AE e hipertrofia AE. Tal deve-se

FIGURA 1 obesidade e DC



Fisiopatologia proposta da cardiomiopatia na obesidade. Este diagrama mostra as alterações hemodinâmicas centrais que resultam do acúmulo excessivo de tecido adiposo nos pacientes com obesidade grave e os efeitos subsequentes na morfologia cardíaca e função ventricular. A hipertrofia ventricular esquerda (VE) na obesidade grave pode ser excêntrica ou concêntrica. Fatores que influenciam o remodelamento e a geometria do VE incluem a gravidade e a duração da obesidade, a duração e gravidade das condições adversas de preenchimento VE (em especial, a hipertensão) e, possivelmente, anormalidades neuro-hormonais e metabólicas tais como tônus aumentado do sistema nervoso simpático, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resistência à insulina com hiperinsulinemia, resistência à leptina com hiperleptinemia, deficiência em adiponectina, lipotoxicidade e lipoapoptose. Estas alterações podem contribuir para o desenvolvimento de falência VE. A falência VE, facilitada pela hipertensão arterial pulmonar da apneia do sono/obesidade-hipoventilação, pode subsequentemente levar a falência ventricular direita (VD). Adaptado de Alpert et al. (22). DCV = doença cardiovascular; AE = atrial esquerdo.

primariamente ao desenvolvimento de HVE e disfunção VE diastólica, mas também às comorbidades, tais como o diabetes melito, DC e apneia obstrutiva do sono. Todas estas comorbidades estão muitas vezes associadas com a obesidade e podem contribuir, por vários mecanismos, para o remodelamento do AE e para a disfunção VE diastólica (22-27,33). Recentemente, foi descrita uma pressão AE anormal durante a diástole em indivíduos obesos (22-24). Também foram reportados um aumento do estiramento e do esvaziamento insuficiente do AE nos pacientes obesos (27). Vários fatores neuro-hormonais e metabólicos, fatores de crescimento, adipocitocinas e marcadores inflamatórios foram descritos em um estudo com 30 ovelhas obesas (29). Abed *et al.* (29) relataram aumentos no volume do AE ($p = 0,01$), no fator de transformação do crescimento $\beta 1$ ($p = 0,02$), no fator de crescimento derivado das plaquetas ($p = 0,02$), na fibrose do AE ($p = 0,02$), nos infiltrados inflamatórios ($p = 0,01$) e na lipídose ($p = 0,02$) no miocárdio do AE (33). Foi proposto que muitos destes fatores contribuem para o remodelamento e para a disfunção do AE nos humanos e, como tal, podem servir tanto como gatilhos como substratos para a FA. Pensa-se que o TAE seja uma fonte de muitos destes fatores. Isso é discutido em maior detalhe na seção seguinte. As alterações na morfologia do AE podem fornecer um substrato para o remodelamento eletrofisiológico do AE, que pode predispor e perpetuar a FA, afetando sua gravidade e a resposta à ablação por cateter.

RELAÇÃO ENTRE O TAE E A GORDURA PERICÁRDICA PARA A FA. Nos últimos anos, tem surgido crescente interesse sobre o papel da gordura cardíaca no desenvolvimento de FA, em particular o TAE e a gordura pericárdica (36-40). O TAE está localizado entre o pericárdio visceral e a camada epicárdica do miocárdio (36,37). O tecido adiposo pericárdico, ou gordura pericárdica, está localizado atrás do pericárdio parietal (36,37). Ambas as formas de gordura pericárdica são derivadas do tecido adiposo marron, embora sejam embriologicamente diferentes (36,37). O TAE é biologicamente muito ativo. Secreta fatores metabólicos (ácidos graxos livres e proteína de desacoplamento-1), fatores angiogênicos (angiotensina, endostatina, fator de crescimento vascular endotelial-1, trombospondina-2, angiopoietina), fatores de crescimento e remodelamento (ativina A, folistatina, fatores transformadores do crescimento 1-3, metaloproteinases da matriz 1-13), adipocitocinas (adiponectina, leptina, resistina, visfatina, omentina), citocinas inflamatórias e quimiocinas e várias interleucinas (incluindo IL-1 β e IL-6), inibidor do ativador do plasminogênio-1, fator de necrose tumoral alfa, proteína quimioatrativa de monócitos 1, ligantes de quimiocinas, adrenomodulina e fosfolipase A2 (36,37). A gordura pericárdica também é biologicamente ativa e é um depósito de tecido adiposo visceral (27,36,37). Como tal, desempenha funções endócrinas, parácrinas e autócrinas que são semelhantes às do tecido adiposo visceral existente em outras partes do corpo (27,36,37). O tecido adiposo cardíaco é mais pronunciado sobre o VD, mas também pode ser encontrado em menor extensão sobre a superfície do VE, nos sulcos

atrioventriculares e ao longo da superfície posterior do AE (22-24,36). Foi demonstrado que a gordura pericárdica e o TAE envolvem-se em redor das veias pulmonares (VP) à medida que elas entram no AE (36,37). O TAE é composto por uma rede densa de gânglios autonômicos (compostos predominantemente de fibras nervosas parassimpáticas) (27,28,36,37).

Vários estudos controlados, que utilizaram técnicas de imagem cardíaca (principalmente a tomografia computadorizada) demonstraram uma associação entre a gordura pericárdica e a FA (36-38). A maioria desses estudos não diferenciou entre gordura pericárdica e o TAE. No entanto, acredita-se que os depósitos de gordura em contato direto com o miocárdio do AE (TAE) contribuam provavelmente mais para o desenvolvimento da FA (36-38). Praticamente todos estes estudos mostraram que volumes maiores ou mais espessos de gordura pericárdica estavam associados com uma prevalência superior de FA paroxística e persistente (36-39). Em um estudo, cada aumento no DP no volume de gordura pericárdica foi associado a um aumento de 28% na prevalência de FA (38). Em outro estudo, um aumento de 10% no volume de gordura pericárdica aumentou a probabilidade de FA em 13% (37). Vários estudos reportaram uma associação entre o volume de gordura pericárdica e a gravidade da FA (uma tendência para FA persistente e mais sintomas) (27,36-39). Múltiplos estudos identificaram a gordura pericárdica excessiva como um preditor de uma maior taxa de recorrência de FA após a ablação por cateter (27,36-39). Em um estudo, as respectivas espessuras pericárdicas de 6,0 e 6,9 mm identificaram pacientes que estavam em risco elevado de recorrência para FA paroxística e não paroxística após a ablação por cateter (37). Com efeito, uma meta-análise recente sugeriu que as associações entre a FA e a gordura pericárdica eram mais fortes do que aquelas com adiposidade abdominal ou global (40). Os volumes de gordura pericárdica correlacionaram-se com eletrogramas fragmentados complexos do AE em pacientes com FA (37). A adiposidade interatrial excessiva pode predispor a FA (41).

A obesidade, em especial a obesidade central, está associada a um aumento dos volumes de gordura pericárdica (22-24). Nos pacientes com obesidade grave, os depósitos de gordura pericárdica podem ser volumosos e mais difusos do que nos indivíduos não obesos (22-24). Os mecanismos pelos quais o aumento da gordura pericárdica e o TAE contribuem para o desenvolvimento da FA são desconhecidos. Tem sido postulado que o aumento do tônus simpático e parassimpático relacionado com a densa inervação dos depósitos de gordura em contiguidade com o AE e as VP possa desempenhar um papel. Os efeitos patogênicos da gordura epicárdica incluem a indução de fibrose atrial através de uma ação parácrina das adipocitocinas, infiltração contígua de gordura para o miocárdio atrial e remodelamento fibrótico do tecido adiposo no subepicárdio atrial através de respostas imunológicas e inflamatórias (42-44). Também apresentou-se a hipótese de que as citocinas e quimiocinas inflamatórias podem facilitar a fibrose do miocárdio do AE, predispondo ao desenvolvimento de circuitos de microreentrada. Os fato-

TABELA 2 Causas de FA na Obesidade
1. Prevalência aumentada de IC
2. DC aumentada
3. HTA aumentada
4. Anormalidades VE geométricas aumentadas
a) Remodelamento concêntrico
b) Hipertrofia VE concêntrica e excêntrica
5. Hemodinâmica alterada (p. ex., volume de sangue aumentado)
6. Anormalidades atriais esquerdas
a) Remodelamento
b) Alargamento
c) Fibrose
7. Aumento da gordura epicárdica e pericárdica
8. Neuro-humoral
9. Inflamação
10. Anormalidades cardiometabólicas
11. Disfunção autonômica
12. Apneia obstrutiva do sono
13. Baixa aptidão cardiopulmonar
DC = doença coronária; FA = fibrilação atrial; HTA = hipertensão arterial; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventricular esquerda.

res de crescimento e remodelação podem causar hipertrofia e dilatação do AE, contribuindo assim com o substrato para a FA. Também parece que alguns efeitos parácrinos do TAE podem contribuir para o desenvolvimento do remodelamento do AE e para a fibrose, criando assim um substrato arritmogênico que facilita o desenvolvimento de FA.

Em resumo, os efeitos parácrinos da gordura cardíaca excessiva (especialmente o TAE) nos pacientes obesos, em associação com a modulação do sistema nervoso autônomo, podem servir como gatilhos para o desenvolvimento de FA e contribuir para a sua gravidade.

REMODELAMENTO ATRIAL ELETROANATÓMICO DEVIDO À OBESIDADE.

Em consequência da obesidade, o AE sofre um remodelamento de tal modo que produz um meio propício ao desenvolvimento de FA. Em um modelo ovino de obesidade por dieta hipercalórica, o ganho de peso ao longo de oito meses resultou em remodelamento atrial elétrico e estrutural progressivo (29). Tal incluiu AAE, diminuição da condução, aumento da heterogeneidade na condução, aumento da fibrose intersticial, inflamação e lipidose miocárdica, resultando em um aumento da FA espontânea e induzida, apesar da refratariedade atrial inalterada (29,45). Além disso, o mapeamento endocárdico nas ovelhas após obesidade sustentada durante 72 semanas mostrou um fracionamento significativo no eletrograma atrial e uma voltagem AE posterior reduzida, ao passo que o exame histológico revelou infiltração do miocárdio atrial contíguo por gordura epicárdica, um fenômeno único não observado em outras condições predisponentes para FA (42). Nos indivíduos obesos com FA, a desaceleração da condução nos óstios das VP e o período de refratariedade efetivo encurtado nas VP e nos átrios são alterações eletrofisiológicas-chave em con-

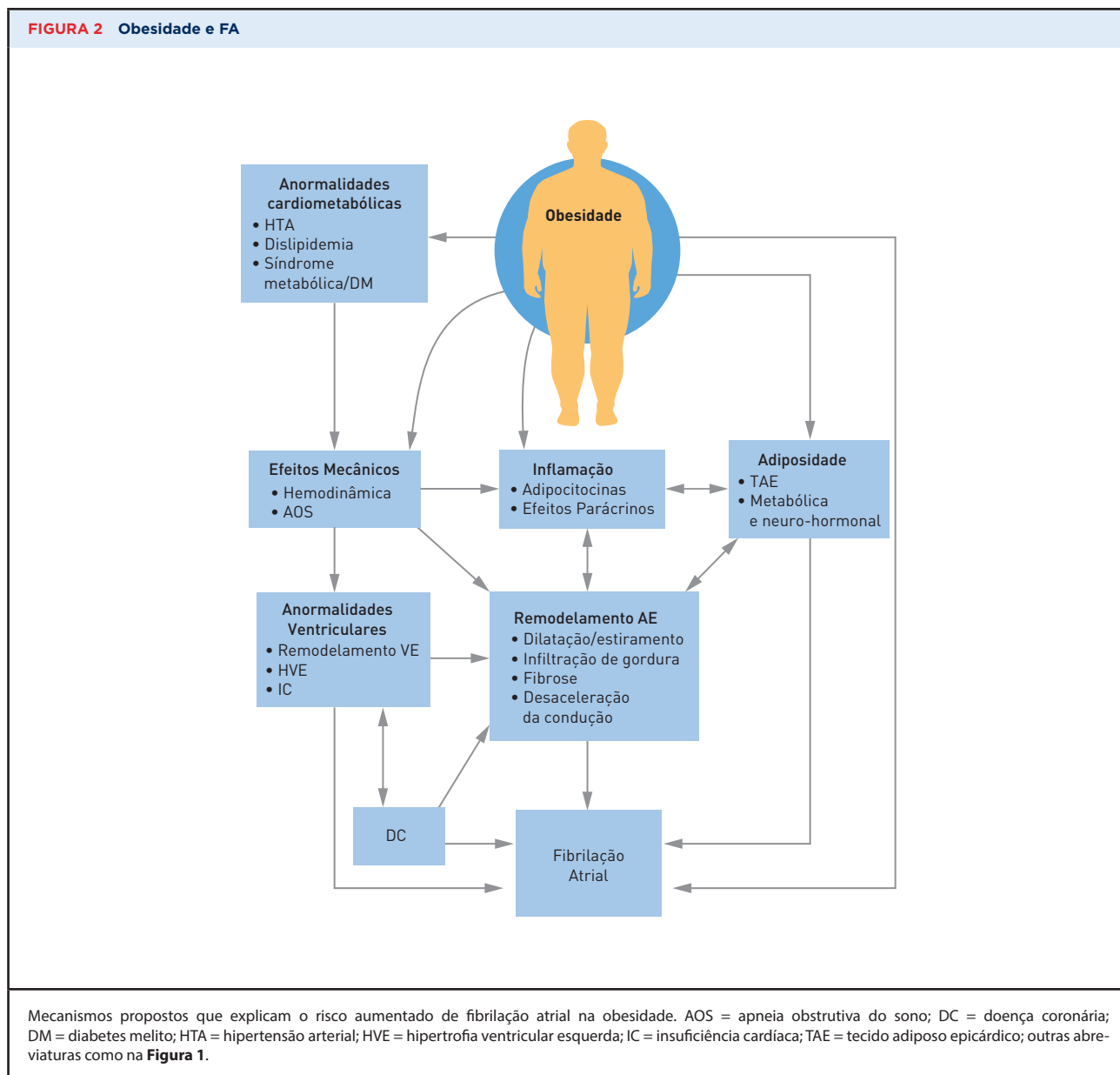
junto com o alargamento do AE, a elevação da pressão AE e o alongamento e a contração comprometida do AE (32,42).

MECANISMOS DE FA NA OBESIDADE. Os mecanismos fisiopatológicos que relacionam a obesidade e a FA são altamente complexos e continuam por ser compreendidos na totalidade, mas incluem a desregulação em diferentes domínios, tais como a desregulação hemodinâmica, neuro-humoral, inflamatória, metabólica, de adipocinas e autonômica (10,11), bem como o impacto da obesidade para aumentar a IC e a DC (Tabela 2, Figura 2). É provável que uma destas combinações contribua para o início e a manutenção da FA nos átrios de obesos, através dos dois principais mecanismos prevalentes de FA de atividade ectópica focal ou de reentrada (46). Em resumo, as alterações hemodinâmicas englobam uma elevação na pressão arterial sistólica e no AE e disfunção VE diastólica para resultar em estiramento atrial e “gatilhos” para a FA (47). O aumento do tecido adiposo pode resultar em um estado hipóxico devido à inadequada capilarização, que é pró-inflamatória com liberação de citocinas que podem alterar os níveis das adipocinas, a função dos canais de íons, a homeostase do cálcio e o aumento da fibrose atrial, bem como a arritmogênese nas VP, resultando em FA (11,48). A ativação das vias de sinalização-chave, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, TGF-β, fator de crescimento de tecido conectivo e endotelina-1 podem resultar em uma deposição aumentada de colágeno intersticial, que interrompe a condução atrial, originando um substrato que favorece a reentrada e a perpetuação da FA (29). A desregulação autonômica em consequência da obesidade pode desencadear a FA em um indivíduo obeso com apneia obstrutiva do sono concomitante (49). No entanto, estudos muito recentes sugerem que a massa corporal magra, em oposição aos parâmetros específicos de adiposidade, são os fatores de risco antropométricos predominantes para FA (50,51).

PROGNÓSTICO DA FA RELACIONADA COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL - PARADOXO DA OBESIDADE.

Tem existido interesse crescente na avaliação do impacto da obesidade nos resultados clínicos a longo prazo entre indivíduos com FA estabelecida. Vários estudos implicaram a obesidade na progressão da FA e na recorrência após a ablação ou cardioversão. Estudos recentes demonstraram uma forte associação gradativa entre a maior adiposidade global, conforme medida pelo IMC, e o risco de FA persistente e pós-ablação (40,52). Associações semelhantes também foram reportadas para as medições de adiposidade em locais específicos, tais como a gordura epicárdica e a adiposidade visceral, bem como o risco de progressão e recorrência para FA (51).

Em contraste com o maior risco de recorrência e progressão de FA com o aumento da adiposidade, estudos de coorte recentes demonstraram o fenômeno do “paradoxo da obesidade” para o risco de mortalidade entre os pacientes com FA prevalente, de tal modo que o excesso de peso e a obesidade (*versus* IMC normal)



foram associados a um risco de mortalidade por todas as causas significativamente inferior no acompanhamento a longo prazo (53-55). Em um estudo do registro ORBIT-AF (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*), uma coorte contemporânea de pacientes com FA prevalente, Pandey et al. (55) demonstraram um risco 35% inferior na mortalidade por todas as causas entre os pacientes com obesidade classe I com FA em comparação com aqueles com IMC normal. Foram também relatados achados semelhantes de análises secundárias de estudos randomizados controlados em populações, tais como o estudo ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Throm-*

boembolic Events in Atrial Fibrillation) e o estudo AF-FIRM (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*) (53,54). Estes achados do paradoxo da obesidade para a mortalidade por todas as causas em pacientes com FA foram recentemente confirmados em uma grande meta-análise de oito estudos de tais coortes (56).

Os mecanismos subjacentes ao fenômeno do paradoxo da obesidade não são bem compreendidos (**Tabela 3**) e permanece incerto se esse é um fenômeno biológico verdadeiro ou se está relacionado com fatores de confusão residuais. Primeiro, os pacientes com IMC normal são significativamente mais velhos do que

TABELA 3 Potenciais Razões para o Paradoxo da Obesidade na FA
1. Perda de peso não propositada
2. Maiores reservas metabólicas
3. Menor caquexia
4. Citocinas protetoras
5. Apresentação precoce*
6. Resposta atenuada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona
7. Pressão arterial elevada acarretando mais medicamentos cardíacos
8. Causas diferentes de DCV e FA
9. Aumento da massa e da força muscular
10. Implicações relacionadas com a aptidão cardiorrespiratória
11. Confusão e viés de colisão
*Causada por baixos níveis de peptídeo natriurético atrial, doença pulmonar restritiva, insuficiência venosa e assim por diante.
DCV = doença cardiovascular; FA = fibrilação atrial.

aqueles com IMC superiores na maioria das coortes observacionais e o efeito confundidor da idade pode não ser completamente contabilizado através do ajustamento estatístico. Tal é especialmente relevante porque a idade é um dos principais preditores da mortalidade por todas as causas entre os pacientes com FA (37). Estudos anteriores também observaram diferenças significativas nas estratégias de tratamento da FA nas diferentes categorias de IMC, com maior utilização de intervenções de controle de ritmo, betabloqueadores e anticoagulantes entre os pacientes com excesso de peso e obesos em comparação aos pacientes com peso normal (54,57,58). Além disso, o “IMC normal” pode não ser essencialmente fisiológico e pode estar relacionado com condições médicas subjacentes ou estados pró-inflamatórios. Assim, os pacientes com IMC normal podem ter baixas reservas metabólicas para contrabalancear o estresse catabólico aumentado da FA. Finalmente, e de modo semelhante à IC, é plausível que um paradoxo da obesidade na FA esteja amplamente relacionado com as diferenças nas ACR (59). É digno de nota que o paradoxo da obesidade não é consistentemente observado nos resultados clínicos não fatais, como a incidência de acidente vascular cerebral e de IC entre pacientes com FA (54-56,58). Embora sejam necessários mais estudos para determinar a relevância clínica desse fenômeno, a evidência atual dos estudos de intervenção com perda de peso, tal como discutido no texto seguinte, argumentam que o paradoxo da obesidade não deve ser utilizado como argumento contra as modificações agressivas nos fatores de risco dos estilos de vida, incluindo perda de peso para o tratamento dos pacientes com FA. Além disso, alguns argumentam que o paradoxo da obesidade, bem como outros paradoxos, deve ser encarado com ceticismo, sugerindo que esse aparente paradoxo é simplesmente o resultado de estratificação de colisão, uma fonte de viés de seleção (60-63).

PROBLEMAS ESPECÍFICOS DO TRATAMENTO DOS PACIENTES OBESOS COM FA.

Existem dados limitados sobre o tratamento de problemas específicos dos pacientes obesos com FA. É bem conhecido que a obesidade pode alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica de vários medicamentos. Por exemplo, foi demonstrado que a depuração da amiodarona era significativamente diminuída naqueles com IMC >25 kg/m² e os indivíduos obesos apresentavam uma resposta reduzida à anticoagulação com varfarina, requerendo doses mais elevadas e maiores tempos para alcançar os intervalos terapêuticos (64,65). Além disso, o estado de obesidade é conhecido por alterar a exposição aos anti-coagulantes orais diretos, tais como a apixabana e a rivaroxabana. Por outro lado, os dados dos resultados clínicos na utilização destes novos agentes em indivíduos obesos continuam em falta (66). Foi necessária uma maior energia de choque para aumentar o sucesso do primeiro choque quando a corrente de cardioversão direta transtorácica foi estudada nos indivíduos com excesso de peso ou obesidade (67). Os dados do estudo AFFIRM sugerem que o sucesso das estratégias de controle de ritmo que utilizam medicamentos antiarrítmicos e cardioversão não diferiram de acordo com a categoria de IMC (68). No entanto, no mesmo estudo, os pacientes obesos submetidos a estratégias de controle de frequência eram mais propícios a ter frequências cardíacas de repouso maiores e não controladas quando comparados com as contrapartes mais magras (68). Os pacientes obesos submetidos a ablação por cateter por FA apresentaram uma exposição superior a radiação e um maior tempo de procedimento do que as contrapartes com peso normal, embora não tenham existido diferenças nas taxas de complicações principais (69,70). No entanto, descobriu-se que a taxa de complicações na ablação por cateter da FA era significativamente superior no grupo com obesidade mórbida (IMC >40 kg/m²), ao ritmo de 5% de aumento por cada 1 U de aumento no IMC (71). É por isso necessária mais investigação dedicada para melhorar os resultados nos pacientes obesos com FA, especialmente em função do sinal claro de recorrência elevada da FA, apesar dos procedimentos invasivos de ablação por cateter (19).

Existe pouca informação em relação aos efeitos das intervenções para reduzir o volume de gordura pericárdica (37,72-75). Os estudos mais convincentes envolvem pacientes de cirurgia cardíaca (37,74,75). Uma meta-análise de seis estudos de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização sugeriu que a pericardiectomia posterior reduziu de modo significativo a incidência de FA pós-operatória (74). Mais recentemente, um estudo que avaliou a injeção de toxina botulínica em coxins de gordura epicárdica reduziu a taxa de recorrência de FA após a cirurgia cardíaca (75).

IMPLICAÇÕES SOBRE A PERDA DE PESO NA FA E PROGNÓSTICO.

A perda substancial de peso em pessoas normotensas com expansão do volume de sangue total e central é capaz de reduzir o volume de sangue total e central, o volume de ejeção VE e o débito cardíaco (22-24). A perda de peso nesses indivíduos aumenta a RVS na maioria, mas isso depende da resposta da

pressão sanguínea, produzindo independentemente disso uma regressão na HVE. Os efeitos na pressão diastólica final do VE e na pressão do AE são mais variáveis, com redução em alguns pacientes e sem alteração significativa em outros (22-24). O comprometimento dos parâmetros de preenchimento VE diastólico não invasivo em geral melhora com a perda de peso (22-24). A função VE sistólica normalmente não se altera com a perda de peso ou apenas diminui levemente (22-24). No entanto, a função VE sistólica pode melhorar nos pacientes com uma função de ejeção VE reduzida (22-24). Os sintomas e os sinais de IC geralmente melhoram naqueles com cardiomiopatia por obesidade (24). Os efeitos da perda de peso na pressão arterial pulmonar, na resistência vascular pulmonar e na pressão cardíaca direita são variáveis, dependendo das contribuições da IC do lado esquerdo e da resposta hemodinâmica à apneia do sono e da hipoventilação na obesidade (22-24). Em muitos pacientes, as hemodinâmicas pulmonares e as pressões cardíacas direitas melhoram à medida que a IC e os distúrbios da respiração no sono melhoram (22-24). Estas alterações relacionadas com o peso foram associadas com reduções na frequência, no peso dos sintomas e na gravidade da FA (72,73).

Achados de grandes estudos de coorte prospectivos, tais como os do *Women's Health Study* e do estudo ARIC, mostraram que o ganho de peso está associado com um aumento no risco de FA (14,76). De modo semelhante, vários estudos de intervenção no estilo de vida demonstraram que a modificação dos fatores de risco no estilo de vida com perda de peso intencional apresenta um impacto favorável na epidemiologia da FA. Em uma coorte da Swedish Obese Subjects, Jamaly *et al.* (77) demonstraram que a perda de peso através de cirurgia bariátrica está associada com uma incidência mais baixa de FA entre indivíduos com obesidade grave (77). Isso ocorre em contraste com os achados do estudo *Look AHEAD (Look AHEAD: Action for Health in Diabetes)*, onde a perda moderada de peso resultante de intervenções intensivas no estilo de vida não foi associada com um menor risco de FA nos indivíduos com diabetes (78). Analisados em conjunto, estes achados sugerem que pode ser necessária uma perda de peso substancial para diminuir significativamente a incidência de FA nos pacientes em risco.

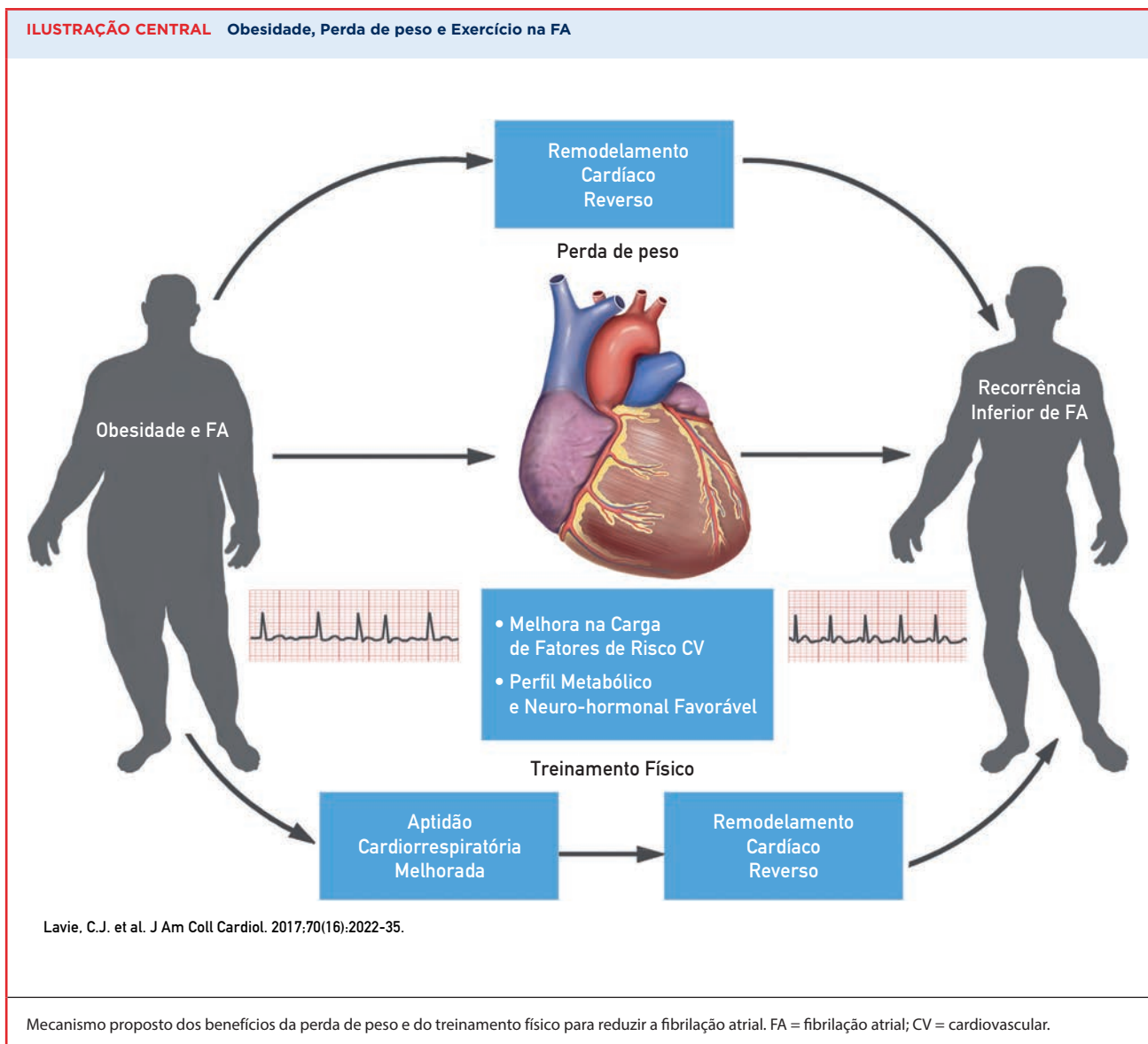
Entre os pacientes com FA estabelecida, as intervenções nos estilos de vida com perda de peso sustentada foram associadas a reduções no peso da FA e na gravidade dos sintomas de uma forma dose-dependente. Em um estudo controlado randomizado com 248 pacientes com FA prevalente, Abed *et al.* (72) demonstraram que a redução de peso através da participação em um programa de manejo do peso estruturado foi associada com uma redução significativa na carga dos sintomas da FA e a um menor risco de recorrência de FA. De modo semelhante, na coorte observacional *LEGACY (Long-Term Effect of Goal Directed Weight Management on Atrial Fibrillation Cohort: A 5 Year Follow-Up Study)*, Pathak *et al.* (73) demonstraram que os pacientes com FA com perda de peso intencional significativa ao longo de cinco anos de acompanhamento (>10%) apresentavam uma probabilidade seis vezes superior de sobrevi-

da livre de arritmia em comparação com aqueles sem alterações ou com alterações modestas no peso (<3%). Achados semelhantes foram observados na coorte mediterrânea de pacientes com FA, onde os indivíduos com IMC mais elevado e crescente, em acompanhamento de longo prazo, tiveram maior risco de recorrência de FA (79).

Programas estruturados de manejo de fatores de risco e do peso dirigidos por médicos também demonstraram melhorar o sucesso a longo prazo da ablação da FA com melhor controle dos sintomas e sobrevida livre de recorrência (80). O mecanismo subjacente ao impacto favorável da perda de peso nos resultados relacionados com FA está relacionado com os efeitos indiretos nos fatores de risco das DCV e com os efeitos diretos na estrutura e na função cardíaca (73,80,81). A perda de peso tem sido associada a remodelamento cardíaco estrutural favorável, com diminuição nos volumes do AE, no espessamento da parede do VE e melhora na função diastólica VE (73,80,81). Além disso, estudos recentes também demonstraram que a perda de peso intencional está associada a uma redução significativa no TAE, um mediador bem estabelecido de FA através de efeitos parácrinos pró-inflamatórios e fibróticos (52,81,82). Tomados em conjunto, estes estudos fornecem uma evidência forte em favor de estratégias de tratamento direcionadas à perda de peso e às modificações do substrato cardíaco associadas entre os pacientes com FA sintomática. São necessários mais estudos para determinar se as estratégias de perda de peso podem diminuir o risco a longo prazo de resultados clínicos adversos, tais como mortalidade, acidente vascular cerebral e a hospitalização por IC.

IMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM A ATIVIDADE FÍSICA, O EXERCÍCIO, A ACR E A FA. A inatividade física e uma baixa ACR têm sido tradicionalmente associadas a um risco mais elevado de DCV, como DC e IC (83-87). A relação entre os níveis de atividade física e o risco de FA é mais complexa. Vários estudos longitudinais e estudos de caso-controle reportaram que um maior risco de FA está especialmente presente entre os atletas que participam em esportes de resistência (88-91). Entre indivíduos saudáveis, mas não atletas, a associação entre a atividade física e o risco de FA não está tão bem estabelecida. Alguns estudos relataram um risco superior de FA com o aumento dos níveis de atividade física ao longo da vida, ao passo que outros detectaram uma associação inversa, ou em curva J, entre os níveis de atividade física e o risco de FA (76,90,92-97). Em uma meta-análise recente de 19 estudos de coorte, Kwok *et al.* (98) não observaram nenhuma associação entre a atividade física e o risco de FA, embora uma revisão mais recente sugira um benefício modesto da atividade física em aproximadamente 1.000 a 1.500 equivalentes metabólicos de tarefa (MET – *metabolic equivalents of task*)/minutos por semana (99). Tomados em conjunto, os achados destes estudos sugerem que maiores níveis de atividade física, dentro de um intervalo ótimo, podem ser benéficos e não estão associados a risco aumentado de FA.

Estudos recentes também exploraram a associação entre níveis de ACR, uma medida precisa e objetiva da



capacidade de exercício e o risco de FA na população geral. Estes estudos demonstraram uma associação dose-dependente inversa consistente entre ACR e os riscos de FA (100-102). Assim, uma ACR baixa pode representar um importante fator de risco modificável para FA, podendo constituir um alvo para as intervenções incluindo exercício físico. No entanto, em um estudo clínico recente do ensaio clínico Look AHEAD, Alonso *et al.* (78) não observaram uma associação significativa entre as melhorias na ACR com intervenções intensivas no estilo de vida e os riscos de FA entre os indivíduos com diabetes. Isso poderá estar relacionado com as únicas alterações, relativamente modestas, nos níveis de ACR entre os participantes do estudo Look AHEAD com as intervenções no estilo de vida (<1 MET no final

do estudo) e ocorrência relativamente pequena de eventos de FA neste grande estudo.

No entanto, entre os pacientes com FA existente, níveis mais elevados de ACR foram associados com maior sobrevida livre de arritmias. No estudo CARDIOFIT (*Impact of Cardiorespiratory Fitness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation*), Pathak *et al.* (103) demonstraram que a ACR superior a 1 MET no início do estudo estava associada a um risco 13% inferior de recorrência de FA. Além disso, a melhora na ACR no acompanhamento a longo prazo também foi associada a uma carga de sintomas de FA e recorrência significativamente menor. De modo semelhante, em um estudo randomizado controlado recente, Malmö *et al.* (104) mostraram que o treinamento físico com

intervalo aeróbico foi associado a uma carga significativamente menor de FA entre os pacientes em acompanhamento a curto prazo. Também observaram uma tendência em direção a melhorias nos resultados clínicos, tais como a necessidade de cardioversão e hospitalização entre os participantes no exercício.

Vários fatores podem justificar os efeitos benéficos observados do exercício e ACR superior na diminuição da carga de FA, incluindo melhora no perfil dos fatores de risco cardiometabólicos, menor *drive* simpático e alterações favoráveis na estrutura e função cardíaca (103,105). Isso é consistente com os efeitos pleiotrópicos favoráveis do exercício previamente reportados, entre os indivíduos saudáveis, bem como naqueles com IC (106-108).

Os programas de treinamento físico e reabilitação cardíaca (TFRC) demonstraram melhorar a capacidade de exercício, a carga dos sintomas e diminuir a taxa de hospitalização nos pacientes com outras condições de DCV, tais como a DC e a IC (108,109). As diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association apresentam recomendações fortes para o TFRC como uma componente-chave para o tratamento destas DCV (110,111). No entanto, o papel do exercício no tratamento da FA não está totalmente definido nas diretrizes atuais. Os achados dos estudos discutidos anteriormente fornecem evidência forte em favor da incorporação do exercício como uma estratégia adjunta no tratamento da FA (**Ilustração Central**). São necessários grandes estudos controlados randomizados para determinar se os efeitos benéficos do exercício físico nos pacientes com FA, no curto prazo, se traduzem em resultados favoráveis para as DCV no acompanhamento a longo prazo.

LIMITAÇÕES E INVESTIGAÇÃO FUTURA.

- Os dados atuais sobre o paradoxo da obesidade e os resultados de mortalidade são estatisticamente ajustados a partir de coortes não pareadas, com características de base muito diferentes, incluindo idade, perfil de risco para DCV e utilização de medicamentos.
- Existe uma clara falta de investigação dedicada aos indivíduos obesos, com dados disponíveis limitados

para orientar de modo seguro a utilização de tratamentos antiarrítmicos e anticoagulantes.

- É necessário mais trabalho para avaliar o impacto da adiposidade epicárdica na fisiopatologia da FA, de modo a orientar potenciais terapias específicas.
- É desconhecido se a perda de peso intencional e o exercício nos indivíduos obesos com FA podem conferir benefícios na mortalidade, além de melhorar os resultados da FA e da qualidade de vida.

CONCLUSÕES

A obesidade e a FA estão aumentando em proporções epidêmicas nos Estados Unidos e na maior parte do mundo ocidentalizado. Estes distúrbios estão fortemente interrelacionados e o risco de FA encontra-se acentuadamente aumentado no contexto da obesidade e do excesso de peso. No entanto, tal como em outras DCV, foi reportado um forte paradoxo da obesidade na FA em vários estudos individuais e em grandes meta-análises, mostrando que os indivíduos com FA e excesso de peso ou obesidade parecem ter melhor prognóstico do que as respectivas contrapartes magras com FA. Não obstante, evidências recentes indicam que os programas de redução de peso, bem como programas de aumento da atividade física, do exercício e dos níveis de ACR, reduzem a recorrência de FA nos pacientes com uma história de FA. Por outro lado, maiores níveis de ACR parecem estar associados com a prevenção primária de FA. São necessários mais estudos para avaliar o impacto do TFRC e outros programas de perda de peso, bem como da atividade física/exercício na prevenção de outros eventos importantes de DCV, incluindo DC e IC, e da mortalidade por DCV e por todas as causas entre os pacientes com FA.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Carl J. Lavie, Cardiac Rehabilitation, Exercise Laboratories, John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School - The University of Queensland School of Medicine, 1514 Jefferson Highway, New Orleans, Louisiana 70121-2483. E-mail: clavie@ochsner.org.

REFERÊNCIAS

1. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016;315:2284-91.
2. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis: the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:537-47.
3. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:393-400.
4. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NA III. The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1778-810.
5. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142-7.
6. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, et al. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:105-16.
7. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:117-25.
8. Lau DH, Middeldorp ME, Sanders P. Obesity paradox in atrial fibrillation: a distracting reality or fictitious finding? *Eur Heart J* 2016;37:2879-81.
9. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;37:3-11.
10. Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:119-26.
11. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol* 2015;31:203-10.
12. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
13. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk

- of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–71.
14. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (Women's Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319–27.
 15. Knuiman M, Briffa T, Divitini M, et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busseton Health Study. *Eur J Epidemiol* 2014;29:181–90.
 16. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, 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* 2011;123:1501–8.
 17. Chatterjee NA, Giulianini F, Geelhoed B, et al. Genetic obesity and the risk of atrial fibrillation: casual estimates from Mendelian randomization. *Circulation* 2017;135:741–54.
 18. Norby FL, Soliman EZ, Chen LY, et al. Trajectories of cardiovascular risk factors and incidence of atrial fibrillation over a 25-year follow-up: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation* 2016;134:599–610.
 19. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and postablation atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP* 2015;1:139–52.
 20. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J* 2008;29:2227–33.
 21. Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB, et al. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000916.
 22. Alpert MA, Omran J, Bostick B. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep* 2016;5:424–34.
 23. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:391–400.
 24. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestation and management. *Transl Res* 2014;164:345–56.
 25. Movahed MR, Saito Y. Obesity is associated with left atrial enlargement. *Exp Clin Cardiol* 2008;13: 89–91.
 26. Kumar PV, Mundi A, Caldito G, Reddy PC. Higher body mass index is an independent predictor of left atrial enlargement. *Int J Clin Med* 2011;2:556–60.
 27. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Ketikoglou DC. Obesity and atrial fibrillation: a comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol* 2015;66:361–9.
 28. Abed HS, Wittert GA. Obesity and atrial fibrillation. *Obes Rev* 2013;14:929–38.
 29. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10: 90–100.
 30. Pathak R, Lau DH, Mahajan R, Sanders P. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation* 2013;6:986. eCollection.
 31. Magnani JW, Hylek EM, Apovian CM. Obesity begins atrial fibrillation. A contemporary summary. *Circulation* 2013;128:401–5.
 32. Munger TM, Dong YX, Masaki M, et al. Electrophysiological and hemodynamic, characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:851–60.
 33. Pandit SV, Anumonwo J, Jalife J. Atrial fibrillation susceptibility in obesity. An excess adiposity and fibrosis complicity? *Circulation Res* 2016;146:8–71.
 34. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:310–5.
 35. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1982–9.
 36. Hatem SN, Redheuil A, Grandjean H. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2016;109:502–9.
 37. Al-Rawahi M, Proletti R, Thansoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms and interventions. *Int J Cardiol* 2015; 195:98–103.
 38. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2010;3:345–50.
 39. Wong CX, Abed H, Molaee P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1745–51.
 40. Wong CX, Sun MT, Odotayo A, et al. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004378.
 41. Lai YH, Yun CH, Su CH, et al. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo Res Pract* 2016;3:5–15.
 42. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1–11.
 43. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J* 2015;36:795–805a.
 44. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J* 2017;38: 53–61.
 45. Rogers PA, Bernard ML, Madias C, Thihalolipavan S, Morin DP. Current evidence based understanding of the epidemiology, prevention, and treatment of atrial fibrillation. *Curr Probl Cardiol* 2017. In press.
 46. Nattel S, Dobrev D. Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:575–90.
 47. Thanigaimani S, McLennan E, Linz D, et al. Progression and reversibility of stretch induced atrial remodeling: characterization and clinical implications. *Prog Biophys Mol Biol* 2017 Jul 19 [E-pub ahead of print].
 48. Lee SH, Chen YC, Chen YJ, et al. Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci* 2007;80:1806–15.
 49. Iwasaki YK, Shi Y, Benito B, et al. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm* 2012;9:1409–16.e1.
 50. Fenger-Grøn M, Overvad K, Tjønneland A, Frost L. Lean body mass is the predominant anthropometric risk factor for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2488–97.
 51. Nattel S. Atrial fibrillation and body composition: is it fat or lean that ultimately determines the risk? *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2498–501.
 52. Gujjan L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:748–56.
 53. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med* 2010;123:646–51.
 54. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37:2869–78.
 55. Pandey A, Gersh BJ, McGuire DK, et al. Association of body mass index with care and outcomes in patients with atrial fibrillation: results from the ORBIT-AF registry. *J Am Coll Cardiol EP* 2016;2:355–63.
 56. Zhu W, Wan R, Liu F, et al. Relation of body mass index with adverse outcomes among patients with atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004006.
 57. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, et al. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002197.
 58. Pandey A, Kim S, Moore C, et al. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:44–52.
 59. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2013;88:251–8.
 60. Banack HR, Kaufman JS. The "obesity paradox" explained. *Epidemiology* 2013;24:461–2.
 61. Lajous M, Banack HR, Kaufman JS, Hernán MA. Should patients with chronic disease be told to gain weight? The obesity paradox and selection bias. *Am J Med* 2015;128:334–6.
 62. Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med* 2014;62:96–102.
 63. Banack HR, Kaufman JS. Does selection bias explain the obesity paradox among individuals with cardiovascular disease? *Ann Epidemiol* 2015;25:342–9.
 64. Fukuchi H, Nakashima M, Araki R, et al. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:329–36.
 65. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:96–101.
 66. Buckley LF, Rybak E, Aldemerdash A, Cheng JW, Fanikos J. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal impairment, extremes in weight, or advanced age. *Clin Cardiol* 2017;40: 46–52.
 67. Glover BM, Walsh SJ, McCann CJ, et al. Biphasic energy selection for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: the BEST AF trial. *Heart* 2008;94:884–7.
 68. Ardestani A, Hoffman HJ, Cooper HA. Obesity and outcomes among patients with established atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:369–73.
 69. Letsas KP, Siklody CH, Korantzopoulos P, et al. The impact of body mass index on the efficacy and safety of catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;164:94–8.

- 70.** Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, et al. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:234–42.
- 71.** Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, et al. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol* 2013;111:368–73.
- 72.** Abed H, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2013;310:2050–60.
- 73.** Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, 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* 2015;65:2159–69.
- 74.** Biancari F, Mahar MA. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of posterior pericardiectomy in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:158–61.
- 75.** Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, et al. Botulinum toxin in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:628–9.
- 76.** Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:620–5.
- 77.** Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom L, Karason K. Bariatric surgery and the risk of new-onset atrial fibrillation in Swedish obese subjects. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2497–504.
- 78.** Alonso A, Bahnson JL, Gaussoin SA, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD randomized trial. *Am Heart J* 2015;170:770–7.e5.
- 79.** Fioravanti F, Brisinda D, Sorbo AR, Fenici R. BMI reduction decreases AF recurrence rate in a Mediterranean cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2264–5.
- 80.** Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222–31.
- 81.** Abed HS, Nelson AJ, Richardson JD, et al. Impact of weight reduction on pericardial adipose tissue and cardiac structure in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2015;169:655–62.e2.
- 82.** Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J* 2017;38:1294–302.
- 83.** Berry JD, Pandey A, Gao A, et al. Physical fitness and risk for heart failure and coronary artery disease. *Circ Heart Fail* 2013;6:627–34.
- 84.** Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Doseresponse relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015;132:1786–94.
- 85.** Pandey A, Patel M, Gao A, et al. Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the Cooper Center Longitudinal Study. *Am Heart J* 2015;169:290–7.e1.
- 86.** Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789–95.
- 87.** Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1129–42.
- 88.** Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance crosscountry skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 2013;34:3624–31.
- 89.** Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008;10:618–23.
- 90.** Myrstad M, Lochén ML, Graff-Iversen S, et al. Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice. *Scand J Med Sci Sports* 2014;24:e238–44.
- 91.** Grimsø J, Grundvold I, Maehlum S, Arnesen H. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors—a 28–30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:100–5.
- 92.** Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:1572–7.
- 93.** Azarbal F, Stefanick ML, Salmoiraghi-Blotcher E, et al. Obesity, physical activity, and their interaction in incident atrial fibrillation in postmenopausal women. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001127.
- 94.** Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart* 2014;100:1037–42.
- 95.** Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Physical activity is associated with a reduced risk of atrial fibrillation in middle-aged and elderly women. *Heart* 2015;101:1627–30.
- 96.** Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. *Eur Heart J* 2016;37:2307–13.
- 97.** Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;118:800–7.
- 98.** Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;177:467–76.
- 99.** Elliott AD, Maatman B, Emery MS, Sanders P. The role of exercise in atrial fibrillation prevention and promotion: finding optimal ranges for health. *Heart Rhythm* 2017 Jul 8 [E-pub ahead of print].
- 100.** Faselis C, Kokkinos P, Tsimploulis A, et al. Exercise capacity and atrial fibrillation risk in veterans: a cohort study. *Mayo Clin Proc* 2016;91:558–66.
- 101.** Khan H, Kella D, Rauramaa R, Savonen K, Lloyd MS, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: a population-based followup study. *Heart Rhythm* 2015;12:1424–30.
- 102.** Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation: results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation* 2015;131:1827–34.
- 103.** Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITNESS on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985–96.
- 104.** Malmo V, Nes BM, Amundsen BH, et al. Aerobic interval training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term: a randomized trial. *Circulation* 2016;133:466–73.
- 105.** Pandey A, Allen N, Ayers C, et al. Fitness in young adulthood and long-term cardiac structure and function: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:347–55.
- 106.** Brinker SK, Pandey A, Ayers CR, et al. Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study. *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:238–46.
- 107.** Pandey A, Darden D, Berry JD. Low fitness in midlife: a novel therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction prevention. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:87–93.
- 108.** Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;8:33–40.
- 109.** O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–50.
- 110.** Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology, Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125–35.
- 111.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239.

PALAVRAS-CHAVE arritmia cardíaca, doença cardiovascular, gordura, aptidão, ritmo cardíaco