

## FIBRILAÇÃO ATRIAL E OBESIDADE: UMA RELAÇÃO DA CONTEMPORANEIDADE.

Autor (Andrew Bonifácio Ferreira<sup>1</sup>); Co-autor (Asdrubal Nobrega Montenegro Neto<sup>2</sup>); Orientador (Alyne da Silva Portela<sup>3</sup>).

<sup>1</sup>UNIFACISA – CENTRO UNIVERSITÁRIO. [andrewbonifacio@hotmail.com](mailto:andrewbonifacio@hotmail.com)

<sup>2</sup>Instituto Federal de Ciência e Tecnologia da Paraíba. [netotraducao@hotmail.com](mailto:netotraducao@hotmail.com)

<sup>3</sup> UNIFACISA - CENTRO UNIVERSITÁRIO. [alyneportelaufem@yahoo.com.br](mailto:alyneportelaufem@yahoo.com.br)

**Resumo:** A FA (Fibrilação Atrial) é a arritmia sustentada mais comum e é considerada uma das três crescentes epidemias cardiovasculares do século 21. Existe um aumento na sua incidência que está intimamente relacionado com a mudança do perfil lipídico da população. O que estabelece uma relação entre obesidade e fibrilação atrial, mesmo de forma isolada. Este artigo objetiva elencar estudos que expliquem esta relação, apontando os principais mecanismos. Para tanto, foi feita uma revisão bibliográfica sistemática da literatura, na base de dados MEDLINE, em artigos de 2000 a 2016. Os mecanismos mais destacados para tal efeito arritmico da obesidade são a disfunção diastólica, com dilatação atrial esquerda; gordura no pericárdio e inflamação sistêmica. O IMC (índice de massa corporal) é fortemente relacionado com o tamanho do átrio esquerdo, que se relaciona com a FA, pois está ligado à acomodação de circuitos de reentrada. O tecido adiposo epicárdico, por sua vez, comporta-se como uma glândula endócrina secretora de citocinas, adipocinas e espécies reativas. A fibrose, consequente da liberação dessas substâncias contribui para a desorganização elétrica da condução, em decorrência de um remodelamento atrial. A obesidade também está ligada ao aumento dos níveis de inflamação sistêmica, que predispõe o surgimento e persistência de FA. Portanto, a obesidade relaciona-se com FA, em vários mecanismos patofisiológicos e o conhecimento dessa relação é importante para sua prevenção e tratamento.

**Palavras-chave:** Obesidade, Fibrilação Atrial, Inflamação.

## INTRODUÇÃO

A FA (Fibrilação Atrial) é a arritmia sustentada mais comum e é considerada uma das três crescentes epidemias cardiovasculares do século 21 (SCRIDON, 2015). Seus desdobramentos tromboembólicos preocupam e motivam a comunidade científica a buscar medidas profiláticas e terapêuticas para esta arritmia.

Na FA, estímulos ectópicos atriais e reentrantes supraventriculares disparam como marca-passos cardíacos aleatoriamente, dentro do átrio, em uma frequência de 350-500 contrações por minuto, inibindo o estímulo sinusal. A forma de identificar a FA, no Eletrocardiograma – ECG, é a linha de base ondulada ou tremula sem onda P, antes de um complexo QRS estreito, com frequência aumentada e irregular de 120-180 batimentos por minuto – bpm. Os estímulos anárquicos da FA são filtrados pelo nó atrioventricular que permite menor passagem de impulsos para o ventrículo, mas ainda com frequência aumentada e irregular (MALCOHN, 2013).

Estima-se que a FA seja a causa de 33% das internações por arritmias. No Brasil, cerca de 1,5 milhões de indivíduos são acometidos e nos Estados Unidos, 2,5 milhões. Sua aparição

está intimamente ligada à idade, com prevalência de aproximadamente 20% em pacientes com mais de 85 anos (NATTEL, 2008), e, por conseguinte, ao envelhecimento da população. Uma pesquisa que compilou causas de morte em 187 países, de 1980 a 2010, apontou que em 1980 aconteceram 34.4 mortes por fibrilação atrial, isolada, e em 2010, 114.7. O que aponta um aumento de 233.9%. ( LOZANO et al, 2012)

O estudo de Framingham aponta que a FA dobra os riscos de Acidente Vascular Encefálico - AVE, insuficiência cardíaca e mortalidade total. Além disso, o prognóstico de pacientes com FA que enfartam é bem pior do que aqueles que possuem ritmo sinusal.

A relação de AVE com FA merece maior destaque. Estima-se que 1 a cada 13 pacientes com FA, com mais de 70 anos, desenvolve essa patologia. Por esse motivo, a terapia anticoagulante é vastamente empregada em pacientes portadores de FA. O principal objetivo da anticoagulação é prevenir os eventos trombóticos, sem expor o paciente a hemorragias. (ZIMERMAN, 2009)

O perfil lipídico e a idade do paciente se relacionam de forma interessante com os desdobramentos fatais da FA. Idosos obesos,

com FA, fazendo uso de varfarina tem melhor prognóstico que idosos com Índice de Massa Corpórea - IMC normal, o que consiste no “paradoxo da obesidade”. A explicação para isso é que o idoso obeso geralmente utiliza mais medidas preventivas, pois sabe que faz parte de um grupo de risco, possui uma tolerância maior ao estresse metabólico, baixos níveis de peptídeo natriurético atrial e melhor controle da anticoagulação com varfarina. (SENOO, 2015)

A origem de FA pode estar ligada a diversas causas como inflamação, fatores genéticos, cirurgia cardíaca, choque, infarto, pericardite, miocardite, desequilíbrios no sistema nervoso autônomo, hipertireoidismo, embolia, doenças pulmonares entre outras (Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial, 2009).

A obesidade tem sido destacada como um dos fatores predisponentes da FA (ALONSO, 2015), (WANG, 2004), por diferentes vias como acúmulo de gordura epicárdica e pericárdica, produção de citocinas pró-inflamatórias, dilatação atrial, ativação neuro-hormonal e aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (SCRIDON, 2015).

Este trabalho objetiva, portanto, explicitar o que há na literatura sobre a relação da obesidade com a FA, porque essa relação tem se tornado cada vez mais relevantes, com

o passar do tempo e quais os principais mecanismo que a possibilitam.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática da literatura realizada na base de dados MEDLINE, em artigos de 2000 a 2016, que tratam da relação entre obesidade e FA, utilizando os seguintes descritores: "Obesity" e "atrial fibrillation".

## **A RELAÇÃO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL COM A OBESIDADE**

A população mundial passou por uma transição epidemiológica importante nos últimos 30 anos, com aumento da expectativa de vida e maus hábitos alimentares. O que resultou no aumento da prevalência de doenças que antes tinham menor importância como hipertensão, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, coronariopatias, valvopatias, assim como, aumento associado da frequência de FA (SCRIDON, 2015)

Acredita-se que a mudança do perfil lipídico da população exerce influência sobre esse aumento de incidência da FA, de modo que o aumento da frequência da FA segue intimamente ligado ao aumento da obesidade. (SCRIDON, 2015) (NALLIAH, 2015)

A obesidade é acompanhada de disfunção diastólica, níveis séricos aumentados de fatores inflamatórios, anormalidades autonômicas e dilatação atrial,

que são fatores conhecidos por serem causadores de arritmias. (NALLIAH, 2015)

Pode-se aferir a relação da obesidade isolada com a FA através do estudo Karosoy *et al.*, que usou dados de 271 203 mulheres em idade fértil, excluindo-se aquelas com doenças cardíacas pregressas, e constatou um relevante aumento na taxa de internação por AF, no grupo de obesas (IMC de 30-35) e muito obesas (IMC>35), 15.8 e 27.3 por 100 000 pessoas/ano, respectivamente. Isso comparada a uma taxa de 7.4 por 100 000 pessoas/ano, nas mulheres com IMC normal. O que demonstra a sólida relação entre obesidade e FA, ainda que sem outros fatores de risco concomitantes. (KARASOY, 2013)

O estudo de Framingham demonstrou que a cada unidade de IMC acrescida ao peso de um indivíduo, seu risco de desenvolver FA aumenta em 4-5% e atribui isto à dilatação atrial na obesidade, o que tem sido seguido por grande parte da literatura. (NALLIAH, 2015) Em pacientes obesos, o aumento do risco de desenvolver FA é 50% maior. (WANG, 2004)

Além do aparecimento da FA, em paciente com IMC elevado, Tsang *et al.*, em um estudo de coorte longitudinal com 3248 pacientes, encontrou uma relação dose-resposta entre a progressão IMC com a evolução da FA de paroxística para permanente. (TSANG, 2008)

O estudo ainda demonstrou que esta relação se mantém excluindo-se a influência da dilatação do átrio esquerdo e outros fatores de risco como insuficiência cardíaca congestiva e idade avançada. O estudo acrescenta que, mediante a independência da dilatação atrial na FA, outros fatores presentes na obesidade podem ser determinantes para o surgimento desta arritmia como alterações neuro-hormonais, apneia do sono e aumento dos níveis de marcadores inflamatórios. (TSANG, 2008)

Observa-se ainda que a redução do peso atua na prevenção e tratamento de pacientes com FA, provavelmente por reduzir a dilatação e hipertensão atrial esquerda, comum em pacientes obesos. Além disso, a diminuição do peso atua indiretamente contra a FA, na medida em que reduz seus fatores de risco como: Hipertensão arterial, apneia do sono e diabetes mellitus. Dessa forma, observa-se que a perda de peso pode atuar de forma sincrônica na debelamento da FA (HANY *et al.*, 2013).

Não obstante tudo que já foi dito sobre perda de peso, a prática de atividade física, mesmo sendo elemento imprescindível para este objetivo, deve ser utilizada com moderação. Um estudo realizado com 115 casos de pacientes com FA isolada, ou seja, sem outros fatores de risco, atesta que o acúmulo de mais de 2000 horas em práticas de exercício aeróbico é um fator de risco para FA.

Números de horas inferiores a este se mostram protetores para FA. (CALVO, 2015) A prática do esporte aumenta entre 2 e 10 vezes a probabilidade de sofrer FA e os mecanismos a que se atribui essa hipótese são diversos. A dilatação atrial de 20% encontrada em atletas é apontada como uma das prováveis causas. (MONT, 2009)

## **MECANISMOS**

Os mecanismos que mais se destacam, quando se relaciona a obesidade diretamente com FA, são disfunção diastólica com dilatação atrial esquerda; inflamação e gordura no pericárdio (NALLIAH, 2015).

### **As Alterações Atriais: Dilatação E Remodelamento**

O estudo de Framingham aponta a dilatação atrial esquerda como um dos mecanismos causadores da FA, em obesos. O IMC é fortemente correlacionado com o tamanho do átrio esquerdo, que por sua vez é correlacionado com a FA. (WANG,2004).

Uma série de estudos compara as dimensões atriais de indivíduos saudáveis e com FA. Em análise ecocardiográfica, a média do átrio esquerdo em homens obesos foi 4,4 cm, 4,1 com sobrepeso e 3,8 com IMC normal. Nas mulheres obesas o diâmetro atrial em média foi 4,0, 3,8 com sobrepeso e 3,5 com IMC normal. Nesse estudo o diâmetro do átrio esquerdo foi fortemente associado com FA (WANG,2004).

A perda de peso também está relacionada com a melhora em quadro de disfunção diastólica. (HANY, 2013) Além disso, a dilatação do átrio esquerdo também foi encontrada em crianças obesas. (DI SALVO, 2007). REANT *et al.* encontrou um aumento de área atrial de 40% na FA paroxística e 84% em pacientes com FA crônica. (REANT, 2005)

O alargamento do átrio esquerdo é apontado como ponto final de uma série de processos que chegam à FA e como um dos mais fortes preditores da sua ocorrência. (CHEKAKIE, 2010) O diâmetro anteroposterior e longitudinal sofre aumento, sem alteração no diâmetro transversal, fazendo com que o átrio assuma um formato oval. (ITO, 2011)

A dilatação atrial e o aumento de tecido atrial está relacionada com acomodação de circuitos de reentrada. Dessa forma, quanto maior o átrio, maior a chance de ocorrer múltiplos circuitos de reentrada, causando FA. (NATTEL, 2008)

A redução das dimensões do átrio esquerdo, decorrente do tratamento da hipertensão, também tem sido relacionado com a prevenção de episódios de FA. (HANY, 2013)

Pacientes com apneia obstrutiva do sono, desdobração comum em obesos (ZIMERMAN, 2009), apresentam muito frequentemente remodelamento atrial

caracterizado por anormalidades estruturais com distúrbios de condução elétrica atrial, presença de regiões de silêncio elétrico, condução lenta e disfunção do nodo sinusal. Isso correlaciona de forma indireta a obesidade à FA, por meio da apneia obstrutiva do sono que também é indicada por promover a manutenção e progressão da FA (DIMITRI, 2012)

O remodelamento estrutural do átrio tem sido atribuído particularmente à fibrose. Várias são as moléculas envolvidas neste processo, como angiotensina II, TGF- $\beta$ , PDGF, atuando em determinadas patologias, orquestrando uma deposição de tecido fibroso. (NATTEL, 2008).

#### **Gordura no pericárdio e epicárdico:**

No coração encontra-se tecido adiposo na sua superfície que é composto por duas camadas, uma localizada fora do pericárdio visceral e outra adjacente ao epicárdio, a gordura epicárdica. Esta última está em contato direto com o miocárdio e, por esse motivo, acaba viabilizando uma comunicação parácrina de adipocinas, citocinas inflamatórias e espécies reativas. (HATEM, 2016)

A gordura pericárdica é apontada como uma importante ligação entre obesidade e FA. (HATEM, 2016) Em um estudo feito com ovelhas submetidas à alimentação hipercalórica, constatou-se infiltração da

gordura do epicárdio na parede posterior do átrio esquerdo. (MAHAJAN, 2015)

A obesidade é apontada como fator predisponente para o excesso de gordura do epicárdio, entretanto, o tecido adiposo visceral está mais fortemente relacionado. Foi encontrada uma correlação positiva entre triglicérido no miocárdio, IMC e massa do ventrículo esquerdo. (MAHAJAN, 2014)

O volume de tecido epicárdico está bem correlacionado com circunferência da cintura, pressão arterial diastólica, níveis de insulina no plasma, colesterol LDL e adiponectina plasmática. A relação de volume de gordura epicárdica e gordura visceral existe, provavelmente, pela origem embrionária comum. (IACOBELLIS, 2003)

Está estabelecido que o tecido adiposo cardíaco é um preditor de FA (HATEM, 2016), isoladamente ou em associação com outras doenças cardíacas estruturais, como doença arterial coronariana e cardiomiopatia hipertrófica. Em um estudo com 279 pacientes, verificou-se que um índice de volume periatrial de  $\geq 27$  ml / m<sup>2</sup> mostrou uma sensibilidade de 88% e especificidade de 92% para predição de FA. (NAKANISHI, 2012)

Chekakie *et al.* demonstraram uma relação entre a persistência da FA e o volume de gordura pericárdica. De modo que pacientes com FA permanente tinham maior volume do que pacientes com FA paroxística, que, por

sua vez, tinham maior volume que pacientes com ritmo sinusal. Além disso, tal associação foi feita independente de fatores como idade, hipertensão, sexo, alargamento do átrio esquerdo, doença valvar cardíaca, fração de ejeção ventricular esquerda, diabetes mellitus e IMC. (CHEKAKIE, 2010)

O tecido adiposo epicárdico comporta-se como uma glândula endócrina (YORGUN, 2011) secretora de citocinas, adipocinas e espécies reativas. A fibrose, consequente da liberação dessas citocinas e adipocinas, contribui para os bloqueios de condução local e desorganização elétrica da condução, em decorrência de um remodelamento atrial. (HATEM, 2016) A gordura epicárdica produz IL-1, IL-6, TNF e proteína quimiotático de monócito-1. Tais citocinas têm sido apontadas como responsáveis por ativar fibroblastos que promovem a deposição de matriz extracelular. (WONG, 2011)

Dentre a adipocitocinas, a Adiponina A, membro da superfamília do TGF-B, é apontada como indutora de fibrose. Os níveis desta substância estão aumentados na insuficiência cardíaca (ANTER, 2009) e em obesos diabéticos (PALLISGAARD, 2015), coincidentemente ou não, duas condições associadas também com a fibrilação atrial.

### **Inflamação**

A relação entre inflamação e FA foi encontrada observando-se o surgimento desta

arritmia em pacientes expostos à elevações de marcadores inflamatórios na pericardite, pós-cirurgia cardíaca e até mesmo tratamento de metástase de melanoma e carcinoma de células renais. (SCRIDON, 2015)

A obesidade está ligada ao aumento dos níveis de inflamação sistêmica, que está ligada ao surgimento e persistência de FA (SCRIDON, 2015). A redução de peso também se correlaciona à diminuição de mediadores inflamatórios como IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  e Proteína C-reativa - PCR. (MARFELLA, 2004)

Estudos apontam que os níveis de PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$  estão aumentados em pacientes que sofrem de fibrilação atrial, quando comparados ao controle com ritmo sinusal, estando ainda relacionados com a permanência da arritmia, sendo essas últimas citocinas apontadas com papel central na inflamação, mediada pela obesidade. (GEDIKLI, 2007)

Um estudo longitudinal de 9,4 anos, com 293 constatou que a PCR constitui um marcador independente de risco de mortalidade em pacientes com FA. Além disso, aqueles que possuem PCR alto têm o dobro de chance de morte cardiovascular. (HERMIDA, 2012)

A ligação da inflamação com a obesidade surge quando se constata que o tecido adiposo tem um comportamento pró-inflamatório, pois secreta várias citocinas.



(SCRIDON, 2015). A secreção de IL-6, um conhecido mediador da liberação de PCR, dentre outras proteínas da inflamação aguda, pelo fígado, está ligada ao tecido adiposo visceral. (FONTANA, 2007)

Sabe-se que essas citocinas podem ser produzidas por outras células, sobretudo as de defesa como macrófagos e linfócitos. Entretanto, existem algumas citocinas, conhecidas por adipocinas, que são produzidas principalmente por adipócitos como leptina, adiponectin e resistina. (SCRIDON, 2015)

A leptina induz o decréscimo na ingestão de alimentos e o aumento do consumo de energia e está envolvida no aumento das taxas basais de inflamação sistêmica, sendo considerada como a ligação funcional entre homeostase energética e o sistema imunológico (GUALILLO, 2007), ainda está relacionada como promotora de fibrose atrial. (FUKUI, 2013)

A adiponectina é uma proteína produzida no tecido adiposo que age no fígado, diminuindo a síntese de glicose, nos miócitos, aumentando a oxidação de ácidos graxos, e ainda tem ação cardioprotetora. Dessa forma, sua produção está ligada à diminuição de peso e aumento da sensibilidade à insulina.

A obesidade tem um papel de inibição da produção de adiponectina, já que as citocinas produzidas no seu estado pró-inflamatório

inibem a produção de adiponectina. (GUALILLO, 2007)

Um estudo realizado com 3190 indivíduos, entretanto, encontrou uma relação positiva entre níveis de adiponectina e FA, o que contradiz o que a literatura aponta a respeito de suas propriedades cardioprotetoras (MACHERET, 2015).

## CONCLUSÃO

A FA, como arritmia sustentada mais frequente e causa de eventos trombóticos cerebrais tem despertado a comunidade científica na busca de fatores que estejam ligados ao seu surgimento. Estudos realizados demonstraram que seu aumento de prevalência está ligado à elevação da expectativa de vida da população, mas não só isso, pois a sua relação com o IMC da população também se mostrou importante.

A obesidade está amplamente ligada a FA, em vários mecanismos patofisiológicos. Os destacados nesse artigo foram a dilatação atrial esquerda e remodelamento atrial, volume de tecido adiposo epicárdico e taxa inflamação sistêmica. Entretanto, registramos que existem outras vias de atuação como diabetes mellitus, apnéia obstrutiva do sono e hipertensão que também pode constituir uma via alternativa ligando a obesidade à FA.

Tendo em vista toda relevância epidemiológica que a FA tem ganhado nas últimas décadas, acompanhada da obesidade e



morbidades associadas, observamos que mais estudos para elucidar seus fatores predisponentes são essenciais para estipular terapêuticas curativas e, sobretudo, preventivas.

## REFERÊNCIAS

1. SCRIDON, A.; DOBREANU, D.; CHEVALIER, P.; STERBAN R. C. Inflammation, a link between obesity and atrial fibrillation. **Inflammation Research**. 1 Maio 2015. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00011-015-0827-8>>. Acesso em: 18 abr. 2016.
2. THALER, Malcolm. **ECG essencial: eletrocardiograma na prática diária**. Porto Alegre: Artmed, 2013.
3. NATTEL, S.; BURSTEIN, B.; DOBREV, D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2008. Disponível em: < <http://circep.ahajournals.org/content/1/1/62.full.pdf+html>> . Acesso em: 18 abr. 2016
4. ZIMERMAN, L.I.; FENELON G.; MARTINELLI F. M.; GRUPI C.; ATIÉ J.; LORGA, F. A., e cols. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6 supl.1):1-39
5. SENOO, K.; LIP, G.Y.H. Body Mass Index and Adverse Outcomes in Elderly Patients With Atrial Fibrillation The AMADEUS Trial. 2015. **American Heart Association, Inc**. Disponível em: < <http://stroke.ahajournals.org/content/47/2/523.long>> . Acesso em: 19 abr. 2016.
6. WANG, T. J; PARISE, H.; LEVY, D.; D'AGOSTINO, R. B.; WOLF, P. A; VASAN R. S; BENJAMIN, E. J. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. 2004. **JAMA**. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=199858>> . Acesso em: 28 abr. 2016.
7. ALONSO, A.; BAHNSON, J.L.; GAUSSOIN, S.A.; BERTONI, G.; JOHNSON, K.C.; LEWIS, C.E.; VETTER, M.; MANTZOROS, C.S.; JEFFERY, R.W.; SOLIMAN, E.Z. Look AHEAD Research Group. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD randomized trial. **Am Heart J**. out. 2015. Disponível em: < [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-8703\(15\)00466-4](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-8703(15)00466-4)> . Acesso em: 23 abr. 2016.
8. NALLIAH, C J. N.; SANDERS, P. S.; Kottkamp H.; Kalman, J. M. The role of obesity in atrial fibrillation. **European Heart Journal**. 25 ago. 2015. Disponível em: < <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/09/13/eurheartj.ehv486.long>> . Acesso em: 23 abr. 2016.
9. KARASOY, D.; JENSEN, T. B.; HANSEN, M.; HANSEN, L., SCHMIEGELOW M.; LAMBERTS, M.; GISLASON, G. H; HANSEN, J.; PEDERSEN, C. T.; OLESEN, J. B . Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. 2 Janeiro 2013. **Europace**. Disponível em: < <http://europace.oxfordjournals.org/content/15/6/781.long>> . Acesso em: 10 abr. 2016.
10. TSANG, T.S.; BARNES, M.E.; MIYASAKA, Y.; CHA, S.S.; BAILEY, K.R.; VERZ

- OSA, G.C.; WARD, J.B.;  
GERSH, B.J. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. **Eur Heart Jan.**2008. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2733739/>> . Acesso em: 15 abr. 2016.
11. HANY, S.; ABED, G. A.; WITTERT, D. P.; LEONG, M. G.; SHIRAZI, B.B.; MIDDELDORP M. E.; LORIMER M. F. L.; LAU D. H.; ANTIC N. A.; Brooks A. G. B., Walter P. ABHAYARATNA, J. M.; KALMAN, P. S. Effect of Weight Reduction and Cardiometabolic Risk Factor Management on Symptom Burden and Severity in Patients With Atrial Fibrillation. **JAMA**, 2013. Disponível em:< <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.280521>>. Acesso em: 12 fev. 2016.
12. CALVO, N.; RAMOS, P.; MONTSERRAT, S.; GUASCH, E.; COLL-VINENT, B.; DOMENECH, M.; BISBAL, F.; HEVIA, S.; VIDORRETA, S.; BORRAS, R.; FALCES, C.; EMBID, C.; MONTSERRAT, J.M.; BERRUEZO, A.; COCA, A.; SITGES, M.; BRUGADA, J.; MONT, L. Emerging risk factors and the dose–response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case–control study. **Europace**. 18 jan. 2016. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739323/> >. Acesso em: 19 abr. 2016.
13. MONT, L.; ELOSUA, R.; BRUGADA, J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. **Europace**. 11 jan. 2009. Disponível em:< <http://cpr.sagepub.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=23610454> >. Acesso em: 19 abr. 2016.
14. DI SALVO, G.; PACILEO, G.; DEL GIUDICE, E.M.; NATALE, F.; LIMONGELLI, G.; VERRENGIA, M.; REA A.; FRATTA, F.; CASTALDI, B.; GALA, S.; COPPOLA, F.; RUSSO, M.G.; CASO, P.; Perrone, L.C. R. Atrial myocardial deformation properties in obese nonhypertensive children. **Epub**. 12 jul. 2007. Disponível em:< [http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(07\)00416-6/abstract](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(07)00416-6/abstract)>. Acesso em: 15 fev. 2016.
15. REANT, P.; LAFITTE, S.; JAÏS, P.; SERRI, K.; WEERASOORIYA, R.; HOCINI, M.; PILLOIS, X.; CLEMENTY, J.; HAÏSSAGUERRE, M.; ROUDAUT, R. Reverse Remodeling of the Left Cardiac Chambers After Catheter Ablation After 1 Year in a Series of Patients With Isolated Atrial Fibrillation. **Epub** 31 out. 2005. Disponível em:< <http://circ.ahajournals.org/content/112/19/2896.long> >. Acesso em: 15 fev. 2016.
16. AL CHEKAKIE, M.O.; WELLES, C.C.; METOYER, R.; IBRAHIM, A.; SHAPIRA, A.R.; CYTRON, J.; SANTUCCI, P.; WILBER, D.J.; AKAR, J.G. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**. 31 ago. 2010. Disponível em:<[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097\(10\)02329-6](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097(10)02329-6)>. Acesso em: 20 fev.2016.
17. ITO, K.; DATE, T.; KAWAI, M.; NOJIRI, A.; NARUI, R.; HIOKI, M.; TANIGAWA, S.; YAMASHITA, S.; TOKUDA, M.; INADA, K.; MATSUO, S.; YAMANE, T.; YOSHIMURA, M. Morphological change of left atrium in obese individuals. **Int J Cardiol**. 6 out 2010. Disponível em:< [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-5273\(11\)00738-8](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-5273(11)00738-8) >. Acesso em: 19 abr. 2016.

18. DIMITRI, H.; NG, M.; BROOKS, A.G.; KUKLIK, P.; STILES, M.K.; LAU, D.H.; ANTIC, N.; THORNTON, A.; SAINT, D.A.; MCEVOY, D.; ANTIC, R.; KALMAN, J.M.; SANDERS, P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea : implications for atrial fibrillation. **Heart Rhythm**. 9 mar. 2012. Disponível em: <[http://www.heartrhythmjournal.com/article/S15475271\(11\)01236-7/abstract](http://www.heartrhythmjournal.com/article/S15475271(11)01236-7/abstract)>. Acesso em: 19 abr. 2016.
19. HATEM, S.N.; REDHEUIL, A.; GANDJBAKHCH, E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. **Cardiovasc Res**. 19 jan. 2016. Disponível em: <<http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/109/4/502.long>>. Acesso em: 19 abr. 2016.
20. MAHAJAN, R.; LAU, D.H.; BROOKS, A.G.; SHIPP, N.J.; MANAVIS, J.; WOOD, J.P.; FINNIE, J.W.; SAMUEL, C.S.; ROYCE, S.G.; TWOMEY, D.J.; THANIGAIMANI, S.; KALMAN, J.M.; SANDERS, P. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. **J Am Coll Cardiol**. 7 jul. 2015. Disponível em: <[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S07351097\(15\)02194-4](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S07351097(15)02194-4)>. Acesso em: 1 mai. 2016.
21. IACOBELLIS, G.; RIBAUDO, M.C.; ASSAEL, F.; VECCI, E.; TIBERTI, C.; ZAPPATERRENO, A.; DI MARIO, U.; LEONETTI, F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. **J Clin Endocrinol Metab**. 8 nov. 2003. Disponível em: <[http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2003-030698?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2003-030698?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)>. Acesso em: 23 fev. 2016.
22. NAKANISHI, K.; FUKUDA, S.; TANAKA, A.; OTSUKA, K.; SAKAMOTO, M.; TAGUCHI, H.; YOSHIKAWA, J.; SHIMADA, K.; YOSHIYAMA, M. Peri-atrial epicardial adipose tissue is associated with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. **Circ J**. 2012. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/76/12/76\\_CJ-12-0637/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/76/12/76_CJ-12-0637/_article)>. Acesso em: 20 fev. 2016.
23. AL CHEKAKIE, M.O.; WELLES, C.C.; METOYER, R.; et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**. 2010. Disponível em: <[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097\(10\)02329-6](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097(10)02329-6)>. Acesso em: 19 fev. 2016.
24. YORGUN, H.; CANPOLAT, U.; AYTEMIR, K.; HAZIROLAN, T.; ŞAHINER, L.; KAYA, E.B.; KABAKCI, G.; TOKGÖZOĞLU, L.; ÖZER N.; OTO, A. Association of epicardial and peria-trial adiposity with the presence and severity of non-valvular atrial fibrillation. **Int J Cardiovasc Imaging**. 31 mar. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10554-014-0579-5>>. Acesso em: 19 fev. 2016.
25. ANTER, E.; JESSUP, M.; CALLANS, D.J. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. **Circulation**. 12 mai. 2009. Disponível em: <<http://circ.ahajournal.org/content/119/18/2516.long>>. Acesso em: 18 fev. 2016.
26. WONG, C.X.; ABED H.S.; MOLAEI, P.; NELSON, A.J.; BROOKS, A.G.; SHARMA, G.; LEONG, D.P.; LAU, D.H.; MIDDELDORP, M.E.; ROBERTS-

- THOMSON, K.C.; WITTERT, G.A.; ABHAYARATNA, W.P.; WORTHLEY, S.G.; SANDERS, P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. **J Am Coll Cardiol.** 2011 Apr 26. Disponível em: <[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097\(11\)00552-3](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097(11)00552-3)> Acesso em: 16 fev. 2016.
27. PALLISGAARD, J.L.; SCHJERNING, A.M.; LINDHARDT, T.B.; PROCIDA, K.; HANSEN, M.L.; TORP-PEDERSEN, C.; GISLASON, G.H.; Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. **Eur J Prev Cardiol.** 7 de ago. 2015. Disponível em: <<http://cpr.sagepub.com/cgi/lookup?View=long&pmid=26254188>> Acesso em: 19 abr. 2016.
28. MARFELLA, R.; ESPOSITO, K.; SINISCALCHI, M.; CACCIAPUOTI, F.; GIUGLIANO, F.; LABRIOLA, D.; CIOTOLA, M.; DI PALO, C.; MISSO, L.; GIUGLIANO, D. Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. **Diabetes Care.** 27 jan 2004. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/27/1/47.long>> Acesso em: 16 fev. 2016.
29. GEDIKLI, O.; DOGAN, A.; ALTUNTAS, I.; ALTINBAS, A.; OZAYDIN M.; AKTURK O.; et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. **Int J Cardiol.** 2007. Disponível em: <[http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(06\)01325-8/abstract](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(06)01325-8/abstract)> Acesso em: 19 abr. 2016.
30. HERMIDA, J.; LOPEZ, F.L.; MONTES, R.; MATSUSHITA, K.; ASTOR, B.C.; ALONSO, A. **Am J Cardiol.** 1 jan. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062871/>> Acesso em: 16 abr. 2016.
31. GUALILLO, O.; GONZALEZ-JUANATE Y, J.R.; LAGO F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. **Trends Cardiovas Med.** 2007. Disponível em: <[http://www.tcmonline.org/article/S10501738\(07\)00182-X/abstract](http://www.tcmonline.org/article/S10501738(07)00182-X/abstract)> Acesso em: 19 abr. 2016.
32. FONTANA, L.; EAGON, J.C.; TRUJILLO, M.E.; SCHERER, P.E.; KLEIN, S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese subjects. **Diabetes.** 2007. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/56/4/1010.long>> Acesso em: 15 fev. 2016.
33. FUKUI, A.; TAKAHASHI, N.; NAKADA, C.; MASAKI, T.; KUME, O.; SHINOHARA, T.; TESHIMA, Y.; HARA, M.; SAIKAWA, T. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 6 de abr. 2013. Disponível em: <<http://circep.ahajournals.org/content/6/2/402.long>> Acesso em: 10 abr. 2016.
34. MACHERET, F.; BARTZ, T.M.; DJOUSSE, L.; IX, J.H.; MUKAMAL, K.J.; ZIEMAN, S.J.; SISCOVICK, D.S.; TRACY, R.P.; HECKBERT, S.R.; PSATY, B.M.; KIZER, J.R. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults. **Heart.** 10 set. 2015. Disponível em: <<http://heart.bmj.com/content/101/17/1368.long>> Acesso em: 23 abr. 2016.