

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: FISIOLOGIA E
FARMACOLOGIA

GABRIELA LOPES MARTINS

**ASPECTOS INFLAMATÓRIOS ENVOLVIDOS NA FIBRILAÇÃO ATRIAL EM UMA
POPULAÇÃO EM USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS**

Belo Horizonte - MG

2018

GABRIELA LOPES MARTINS

**ASPECTOS INFLAMATÓRIOS ENVOLVIDOS NA FIBRILAÇÃO ATRIAL EM UMA
POPULAÇÃO EM USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Helton José dos Reis

Co-orientadora: Profa. Dra. Cláudia Natália Ferreira

Belo Horizonte – MG

2018

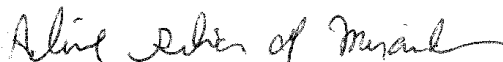
- 043 Martins, Gabriela Lopes.
Aspectos inflamatórios envolvidos na fibrilação atrial em uma população em uso de anticoagulantes orais [manuscrito] / Gabriela Lopes Martins. – 2018.
- 109 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientador: Prof. Dr. Helton José dos Reis. Co-orientadora: Profa. Dra. Cláudia Natália Ferreira.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.
1. Fisiologia. 2. Farmacologia. 3. Fibrilação atrial. 4. Inflamação. 5. Varfarina. 6. Rivaroxabana. I. Reis, Helton José dos. II. Ferreira, Cláudia Natália. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612:615

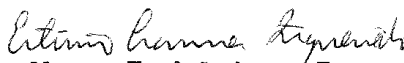
**"ASPECTOS INFLAMATÓRIOS ENVOLVIDOS NA
FIBRILAÇÃO ATRIAL EM UMA POPULAÇÃO EM USO DE
ANTICOAGULANTES ORAIS"**

GABRIELA LOPES MARTINS

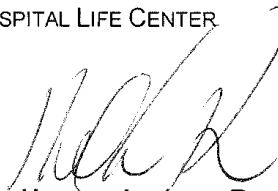
Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 26 de abril de 2018, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROFA. DR^a. ALINE SILVA DE MIRANDA
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF. MESTRE ESTÊVÃO LANNA FIGUEIREDO
HOSPITAL LIFE CENTER



PROF. DR. HELTON JOSÉ DOS REIS
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - ORIENTADOR

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Fisiologia e Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Belo Horizonte, 26 de abril de 2018.

Dedico este trabalho à minha família,
por ser a minha base de tudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força e inspiração.

Aos meus pais, Adair e Vânia, que sempre me apoiaram e me acompanharam durante todo o trajeto até a finalização deste trabalho, vibrando muito para a concretização deste objetivo.

Ao meu irmão Davi, pelo carinho e amizade.

À minha avó Cacilda e minha tia Vanilde, que comemoraram com muita alegria a minha aprovação no mestrado e torceram vigorosamente para a realização deste.

Aos meus familiares que sempre vibraram por mim.

Aos meus amigos que me acompanharam e me deram apoio essencial durante o trajeto para a consolidação deste objetivo.

Ao meu orientador, professor Helton José dos Reis, pelo acolhimento, confiança, amizade e ótima convivência, além da enorme disposição em ajudar e esclarecer todas as dúvidas.

À minha co-orientadora, professora Cláudia Natália Ferreira, por ser tão querida, demonstrando enorme carinho, amizade, generosidade, humildade e imensa disposição em me auxiliar em cada etapa da execução deste trabalho.

À doutora Rita Carolina Figueiredo Duarte, que foi minha colega durante a parte inicial deste projeto, e não poupou esforços em me ensinar a execução da triagem, coletas e separação das amostras, além de auxiliar nas análises estatísticas.

À doutora Érica Leandro Marciano Vieira, que contribuiu significativamente para as análises dos parâmetros inflamatórios e marcadores relacionados a doenças cardiovasculares, com muita paciência e disposição em ensinar cada parte do processo.

À doutora Natália Pessoa Rocha, que ao final do projeto teve um papel essencial para a realização das análises estatísticas, sempre muito simpática e disposta a ensinar e esclarecer as dúvidas sobre cada análise.

À Luma Clara Martins, pelo carinho, amizade, e enorme auxílio tanto na etapa das coletas e separação das amostras, quanto nas análises bioquímicas.

À Daisy, que ajudou muito na separação das amostras no início do projeto.

Aos professores e colegas do Laboratório de Neurofarmacologia, pelo acolhimento, amizade e ótima convivência durante os anos de mestrado.

A todos os pacientes e controles que voluntariamente participaram deste projeto, sem os quais a realização deste trabalho não seria possível.

Aos médicos cardiologistas que colaboraram para a seleção de pacientes.

Aos Hospitais Ipsemg, Lifecenter e Semper, onde foram realizadas as coletas de pacientes para o projeto.

Às academias da Cidade dos Bairros Universitário, Serrano e São Francisco, onde foram realizadas as coletas de controles para o trabalho.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Risoleta Tolentino Neves, onde foram realizadas as análises bioquímicas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pelo investimento financeiro no desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum na prática clínica, e está associada ao elevado risco de acidente vascular encefálico e embolia sistêmica. No entanto, a fisiopatologia da doença ainda não está bem elucidada. Evidências sugerem que a inflamação pode desempenhar um papel na patogênese da FA e sua manutenção, bem como na trombose relacionada a esta condição. Com base nisso, o presente estudo teve como objetivo avaliar parâmetros inflamatórios e marcadores relacionados a doenças cardiovasculares em indivíduos com fibrilação atrial (n = 71), em tratamento com dois anticoagulantes orais, varfarina (n = 42) ou rivaroxabana (n = 29), bem como em um grupo de indivíduos controle (n = 52), para fins de comparação. Para este escopo, em amostras de plasma de indivíduos com idade média de 70 anos, realizou-se a quantificação de mediadores inflamatórios e de marcadores relacionados a doenças cardiovasculares pelos métodos de *Cytometric Bead Array* (CBA) e LUMINEX[®], respectivamente. Os resultados mostraram que os indivíduos com fibrilação atrial, em comparação aos controles, apresentaram valores significativamente elevados de diversos parâmetros inflamatórios, incluindo mediadores cuja associação com a FA não havia sido descrita em estudos prévios, como IL-4, IFN- γ e IP-10. Com relação à dosagem de marcadores relacionados a doenças cardiovasculares, os indivíduos com FA apresentaram níveis significativamente elevados de fator de GDF-15 e de lipocalina-2/NGAL, em relação aos controles. Ainda, ao comparar os indivíduos com FA com relação aos anticoagulantes, de forma geral, níveis mais elevados de parâmetros inflamatórios como IL-2, IL-4 e IL-10 foram observados naqueles em uso de varfarina, em comparação à rivaroxabana. Face ao exposto, foi possível relacionar a inflamação com a fibrilação atrial e identificar potenciais marcadores de predição de ocorrência e progressão da doença, bem como verificar um possível efeito anti-inflamatório da rivaroxabana. Em suma, com este trabalho constatou-se que uma compreensão do mecanismo de inflamação na fisiopatologia da FA pode proporcionar oportunidades de inovação na prevenção, terapia e manejo de pacientes com esta arritmia.

Palavras-chave: fibrilação atrial, inflamação, marcadores inflamatórios, marcadores cardiovasculares, varfarina, rivaroxabana

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice, and is associated with a high risk of stroke and systemic embolism. However, the pathophysiology of the disease has not yet been well elucidated. Evidence suggests that inflammation may play a role in the pathogenesis of AF and its maintenance, as well as in thrombosis related to this condition. Based on this, the present study had as objective to evaluate inflammatory parameters and markers related to cardiovascular diseases in individuals with atrial fibrillation (n = 71), in treatment with two oral anticoagulants, warfarin (n = 42) or rivaroxaban (n = 29), as well as in one group of control subjects (n = 52), for comparison. For this purpose, in plasma samples of individuals with mean age of 70 years, the quantification of inflammatory mediators and markers related to cardiovascular diseases by Cytometric Bead Array (CBA) and LUMINEX®, respectively, were performed. The results showed that subjects with atrial fibrillation, compared to controls, presented significantly elevated values of various inflammatory parameters, including mediators whose association with AF had not been described in previous studies, such as IL-4, IFN- γ and IP-10. Regarding the dosage of markers related to cardiovascular diseases, subjects with AF presented significantly elevated levels of GDF-15 and lipocalin-2/NGAL in relation to controls. Furthermore, when comparing subjects with AF in relation to anticoagulants, in general, higher levels of inflammatory parameters such as IL-2, IL-4 and IL-10 were observed in those taking warfarin compared to rivaroxaban. In view of the above, it was possible to relate inflammation to atrial fibrillation and to identify potential markers for predicting the occurrence and progression of the disease, as well as to verify a possible anti-inflammatory effect of rivaroxaban. In summary, this study showed that an understanding of the mechanism of inflammation in the pathophysiology of AF can provide opportunities for innovation in the prevention, therapy and management of patients with this arrhythmia.

Keywords: atrial fibrillation, inflammation, inflammatory markers, cardiovascular markers, warfarin, rivaroxaban

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do fluxo sanguíneo em um coração em ritmo sinusal, comparando a outro com fibrilação atrial, em que há a formação de trombo que leva ao AVE (Adaptado de Thompson <i>et al.</i> , 2015).....	17
Figura 2. Relação entre inflamação e trombogênese na fibrilação atrial (Adaptado de Hu <i>et al.</i> , 2015)..	36
Figura 3. Níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias IL-2 (A), IL-4 (B), IL-6 (C), IL-10 (D), TNF (E), IFN- γ (F), TGF- β (G), MCP-1 (H), RANTES (I), IL-8 (J), MIG (K) e IP-10 (L) comparando os grupos controle (n=56) e FA (n=71)	52
Figura 4. Níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias IL-2 (A), IL-4 (B), IL-6 (C), IL-10 (D), TNF (E), IFN- γ (F), TGF- β (G), MCP-1 (H), RANTES (I), IL-8 (J), MIG (K) e IP-10 (L) comparando os grupos controle (n=56) e varfarina (n=42) e rivaroxabana (n=29)	53
Figura 5. Níveis plasmáticos dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares GDF-15 (A), SAA (B), ADAMTS13 (C), P-selectina (D), sICAM-1 (E), sVCAM-1 (F), MPO (G), Lipocalina-2/NGAL (H) e Mioglobina (I) comparando os grupos controle (n=56) e FA (=71)	57
Figura 6. Níveis plasmáticos dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares GDF-15 (A), SAA (B), ADAMTS13 (C), P-selectina (D), sICAM-1 (E), sVCAM-1 (F), MPO (G), Lipocalina-2/NGAL (H) e Mioglobina (I) comparando os grupos controle (n=56), varfarina (n=42) e rivaroxabana (n=29).....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos grupos controle e FA...	46
Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos grupos controle, varfarina e rivaroxabana.....	47
Tabela 3. Caracterização laboratorial dos grupos controle e FA.....	49
Tabela 4. Caracterização laboratorial dos grupos controle, varfarina e rivaroxabana.....	50
Tabela 5. Níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias comparando-se os grupos controle e FA.	54
Tabela 6. Níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana.....	55
Tabela 7. Níveis plasmáticos dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares comparando-se os grupos controle e FA.	59
Tabela 8. Níveis plasmáticos dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana.	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Escala de CHA ₂ DS ₂ -VASc utilizada para avaliação do risco tromboembólico em pacientes com fibrilação atrial (MAGALHÃES <i>et al.</i> , 2016).	20
Quadro 2. Divisão esquemática dos mediadores inflamatórios e seus principais representantes.....	28
Quadro 3. Principais moléculas de adesão de leucócitos ao endotélio (Panés <i>et al.</i> , 1999).	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico
ACOs: anticoagulantes orais
AINEs: antiinflamatórios não esteroidais
AIT: ataque isquêmico transitório
ALT: alanina aminotransferase
AODs: anticoagulantes orais diretos
AST: aspartato aminotransferase
ATP: adenosina trifosfato
AVE: acidente vascular encefálico
bpm: batimentos por minuto
CD: *cluster of differentiation*
CHA₂DS₂-VASc: *congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, e Sex category (female)*
CICr: *clearance* de creatinina
COEP: Comitê de Ética em Pesquisa
DM: diabetes mellitus
ECG: eletrocardiograma
EDTA: etilenodiaminotetraacético
eNOS: óxido nítrico sintase endotelial
FA: fibrilação atrial
FAP: fator de ativação plaquetária
Fator IIa: fator II ativado
Fator Xa: fator X ativado
Fator XIa: fator XI ativado
FC: frequência cardíaca
GDF-15: fator de diferenciação de crescimento-15
GGT: gama glutamil transferase
HAS: hipertensão arterial sistêmica
HDL: lipoproteína de alta densidade
HR: *hazard ratio*
IC: insuficiência cardíaca
ICAM: molécula de adesão intercelular

ICB: Instituto de Ciências Biológicas
IFN: interferon
Ig: imunoglobulinas
iNOS: óxido nítrico sintase induzível
IP-10: proteína 10 induzida pelo interferon- γ
LDL: lipoproteína de baixa densidade
LFA-1: antígeno associado à função leucocitária-1
MAC-1: antígeno de macrófago-1
MCP-1: proteína quimiotática de monócitos-1
MIG: monocina induzida pelo interferon- γ
NK: *natural killers*
NO: óxido nítrico
OR: *odds ratio*
PAF: fator ativador plaquetário
PAR: receptores ativados por proteases
PCR: proteína C reativa
RANTES: quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais
RNA: ácido ribonucleico
RNAm: RNA mensageiro
RNI: Relação Normalizada Internacional
SAA: proteína amiloide sérica A
sICAM-1: molécula de adesão intercelular solúvel
SPP: proteína amiloide sérica P
SUS: Sistema Único de Saúde
sVCAM-1: molécula de adesão celular vascular solúvel
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β : fator de crescimento transformador- β
Th: T *helper*
TNF: fator de necrose tumoral
TP: tempo de protrombina
UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais
VCAM-1: molécula de adesão celular vascular
VLA-4: antígeno de ativação muito tardio-4

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Fibrilação atrial: aspectos clínicos	16
2.2 Terapia antitrombótica na fibrilação atrial.....	20
2.2.1 Varfarina.....	20
2.2.2 Rivaroxabana.....	22
2.2.3 Rivaroxabana versus Varfarina.....	24
2.3 Visão geral do sistema imune e do processo inflamatório.....	25
2.3.1 Proteínas de fase aguda	27
2.3.2 Mediadores inflamatórios.....	28
2.3.3 Moléculas de adesão	32
2.4 Remodelamento e fibrose atrial	34
2.5 Mecanismo da inflamação na fibrilação atrial e na trombogênese	35
2.6 Anticoagulantes orais e processo inflamatório	37
3 OBJETIVOS.....	38
3.1 Objetivo Geral	38
3.2 Objetivos Específicos.....	38
4 MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1 Aspectos Éticos	39
4.2 Desenho do estudo.....	39
4.3 Casuística.....	39
4.3.1 Critérios de inclusão.....	40
4.3.2 Critérios de exclusão.....	40
4.4 Amostras biológicas.....	41
4.5 Delineamento experimental	41
4.6 Métodos.....	42
4.6.1 Determinação de PCR e dos parâmetros bioquímicos	42
4.6.2 Contagem de leucócitos.....	43
4.6.3 Quantificação dos parâmetros inflamatórios por microesferas – Cytometric Bead Array (CBA)	43
4.6.4 Análise de marcadores relacionados a doenças cardiovasculares por microesferas – LUMINEX®.....	44

4.7 Análise estatística	44
5 RESULTADOS.....	46
5.1 Características demográficas e clínicas dos participantes do estudo	46
5.2 Caracterização laboratorial dos participantes do estudo	48
5.3 Avaliação dos parâmetros inflamatórios.....	51
5.4 Avaliação dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares.....	56
5.5 Correlações entre as variáveis do estudo	60
6 DISCUSSÃO	62
6.1 Características demográficas e clínicas, e correlação com os parâmetros inflamatórios e marcadores relacionados a doenças cardiovasculares	62
6.2 Caracterização laboratorial e correlação com os parâmetros inflamatórios e marcadores relacionados a doenças cardiovasculares.....	63
6.3 Avaliação dos parâmetros inflamatórios.....	69
6.3.1 Interleucina-6.....	69
6.3.2 Interleucina-2.....	71
6.3.3 Fator de necrose tumoral	72
6.3.4 Interferon- γ	74
6.3.5 Interleucina-4.....	75
6.3.6 Interleucina-10.....	76
6.3.7 Fator de crescimento transformador- β	76
6.3.8 Quimiocinas.....	77
6.3.9 Outros parâmetros inflamatórios.....	80
6.4 Avaliação dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares.....	81
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
REFERÊNCIAS.....	86
ANEXO A	102
APÊNDICE A	103
APÊNDICE B	106
APÊNDICE C	108

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum e de maior relevância na prática clínica, estando associada a risco aumentado de acidente vascular encefálico (AVE) e tromboembolismo sistêmico (PATEL *et al.*, 2014; ZONI-BERISSO *et al.*, 2014). No entanto, as abordagens para o seu tratamento e suas complicações, em especial a trombogênese, apresentam limitações. Além disso, a fisiopatologia da doença ainda não está bem elucidada. Evidências sugerem que o processo inflamatório pode apresentar um papel relevante na patogenia da FA e na sua manutenção, bem como na trombose relacionada a este quadro. Contudo, ainda não foi elucidado se FA pode ser uma causa ou uma consequência da inflamação e, embora diversos marcadores inflamatórios sejam associados a esta arritmia, a utilização prática destes no manejo clínico da FA ainda não está bem estabelecida (GUO *et al.*, 2012; HU *et al.*, 2015).

Dentre estes marcadores, encontram-se a proteína C reativa (PCR), a interleucina (IL)-6, o fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor* - TNF), o fator de crescimento transformador (*transforming growth factor* - TGF)- β , entre outros (VILCHEZ *et al.*, 2014). A PCR e a IL-6, em especial, foram associadas ao risco de desenvolvimento de AVE e tromboembolismo em pacientes com FA crônica (HIJAZI *et al.*, 2016). No entanto, embora estes dois mediadores tenham sido fortemente correlacionados à arritmia, a sua utilização como marcadores de predição de ocorrência e progressão da doença apresenta limitações, uma vez que consistem em marcadores inflamatórios inespecíficos (HARADA *et al.*, 2015; HIJAZI *et al.*, 2016).

A FA, ainda, é associada a marcadores relacionados a doenças cardiovasculares, como o fator de diferenciação de crescimento (*growth differentiation factor* - GDF)-15 (HIJAZI *et al.*, 2017), a molécula de adesão intercelular (*intercellular adhesion molecule* - ICAM)-1 (LEFTHERIOTIS *et al.*, 2009) e a molécula de adesão celular vascular (*vascular cell adhesion molecule* - VCAM)-1 (HARLING *et al.*, 2017), os quais consistem em marcadores de disfunção endotelial, também envolvidos no processo inflamatório.

Face à relação demonstrada entre o processo inflamatório, FA e trombogênese, justifica-se uma avaliação dos parâmetros inflamatórios, bem como de marcadores relacionados a doenças cardiovasculares, em pacientes com FA, de forma a propiciar um melhor entendimento sobre os aspectos inflamatórios desta patologia. Dentro deste contexto, sabe-se que a maioria dos pacientes com FA crônica faz uso de anticoagulantes orais (ACOs), de forma a prevenir os eventos tromboembólicos, como a varfarina e a rivaroxabana. Há estudos demonstrando que pacientes com FA em tratamento com rivaroxabana apresentaram menor incidência de infarto ou embolismo sistêmico, em comparação à varfarina, mas estes resultados não foram associados aos níveis dos marcadores inflamatórios nos indivíduos. Além disso, há estudos demonstrando potenciais efeitos anti-inflamatórios dos inibidores do fator Xa, como a rivaroxabana. Com base nisso, justifica-se avaliar também se existe uma diferença no perfil inflamatório e de marcadores cardiovasculares entre os indivíduos com FA que utilizam estes ACOs. Justifica-se, ainda, verificar se existem correlações entre os marcadores inflamatórios/cardiovasculares e a pontuação no *score* que avalia o risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos em indivíduos com FA, o CHA₂DS₂-VASc [*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, e Sex category (female)*]. Por fim, justifica-se avaliar se há correlações entre os marcadores inflamatórios/cardiovasculares e os parâmetros bioquímicos, os quais caracterizam a situação clínica dos indivíduos com FA.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fibrilação atrial: aspectos clínicos

A fibrilação atrial é uma arritmia cardíaca frequente na prática clínica, cuja prevalência na população geral é estimada entre 0,5 e 1%, e que aumenta significativamente com a idade. Em pacientes com menos de 60 anos, por exemplo, a prevalência é menor que 0,1%, ao passo que naqueles com idade superior a 80 anos é de 8% (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Em situações fisiológicas, o ritmo do coração é controlado pelo nó sinusal, localizado na parede lateral do átrio direito. Ele é responsável pela produção dos impulsos que iniciam a contração dos átrios (sístole atrial), funcionando, assim, como um marcapasso. Uma vez que os átrios se contraem, o impulso é transmitido aos ventrículos através do nó atrioventricular, fazendo com que ocorra a sístole ventricular. Na FA não ocorre a sístole atrial, devido a uma desorganização na atividade elétrica dos átrios, fazendo com que eles percam a sua capacidade de contração. Essa desorganização elétrica é de tamanha intensidade, que promove a inibição do nó sinusal enquanto a FA persistir (JANUARY *et al.*, 2014; MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Durante um episódio de FA, o nó atrioventricular recebe uma elevada quantidade de estímulos que tentam passar aos ventrículos. No entanto, uma vez que este nó possui como característica proteger os ventrículos de frequências atriais muito elevadas, apenas uma quantidade determinada de estímulos elétricos atinge a cavidade ventricular, que em geral não é capaz de comprometer a sua atividade. Contudo, o controle da frequência cardíaca (FC) ocorre de maneira desorganizada, pois, durante a FA não existe um ciclo determinando a chegada regular de estímulos ao nó atrioventricular (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

A dissincronia atrioventricular que ocorre na FA pode promover um fluxo turbulento e estático no átrio. A partir disso, pode ocorrer lesão endotelial que leva à trombogênese, a qual está relacionada à ocorrência de tromboembolismo e AVE. Importante considerar que o apêndice atrial esquerdo, que consiste em uma reentrância na parede do átrio, é o local mais comum de formação de trombos, pois

é mais longo e possui uma entrada estreita, predispondo à estase sanguínea (WATSON *et al.*, 2009). Na **Figura 1** é possível visualizar uma representação esquemática do fluxo sanguíneo em um coração em ritmo sinusal comparado a outro com fibrilação atrial, no qual há a formação de trombo intra-atrial (THOMPSON, 2015).

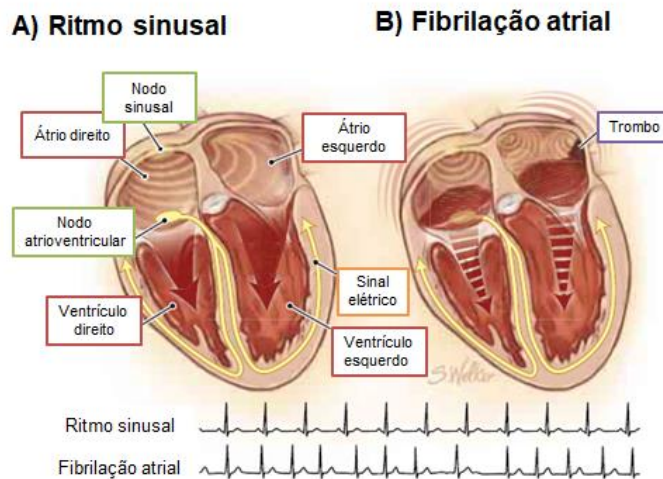


Figura 1. Representação esquemática do fluxo sanguíneo em um coração em ritmo sinusal, comparado a outro com fibrilação atrial, em que há a formação de trombo que leva ao AVE (Adaptado de Thompson *et al.*, 2015).

A irregularidade de estímulos no nó atrioventricular, juntamente com a ausência de uma despolarização atrial organizada, é perceptível ao eletrocardiograma (ECG), sendo o diagnóstico eletrocardiográfico da FA, geralmente, simples e de fácil percepção. No entanto, de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial, além do ECG, deve ser realizado o exame físico, a radiografia de tórax e o ecocardiograma para confirmação diagnóstica da arritmia (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Uma vez diagnosticada, FA pode ser classificada em valvar ou não valvar, sendo a primeira no caso de o paciente apresentar estenose mitral reumática, válvula mecânica ou biológica ou plastia mitral prévia, e não valvar na ausência destas condições (MAGALHÃES *et al.*, 2016). A FA também pode ser classificada em paroxística, persistente e permanente. A primeira reverte-se de forma espontânea ou com intervenção médica em até setes dias. Já a persistente instala-se e é revertida

somente após cardioversão elétrica, ablação por cateter ou terapia com medicamentos antiarrítmicos, apresentando, em geral, episódios com duração superior a sete dias. Quando a doença persiste por mais de um ano, ela pode ser chamada de FA persistente de longa duração. Por fim, a FA permanente é aquela na qual as tentativas de reversão não obtiveram sucesso, ou optou-se por não tentar a reversão da arritmia. Com base nisso, denomina-se de FA crônica quando esta for persistente ou permanente (JANUARY *et al.*, 2014; MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Comumente, observa-se FA associada a outras doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença valvar, e insuficiência cardíaca (IC). No entanto, a FA pode cursar como uma arritmia isolada, sem a presença de outras comorbidades. Além disso, a FA pode apresentar causas reversíveis, provocadas durante situações transitórias, como após ingestão de álcool, cirurgias, infarto do miocárdio, hipertireoidismo e outras doenças metabólicas (JANUARY *et al.*, 2014; VILCHEZ *et al.*, 2014). Dentre as cirurgias, há relatos de que 11 a 40% de indivíduos que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio desenvolveram a arritmia (HABIBOLLAHI *et al.*, 2016). Diversas condições, ainda, são consideradas fatores de risco para FA, como diabetes mellitus (DM), apneia obstrutiva do sono, obesidade, história familiar e fatores genéticos (GAMI *et al.*, 2007; LUBITZ *et al.*, 2010).

A FA pode apresentar-se assintomática durante períodos de duração desconhecida, porém, dentre as suas manifestações clínicas destacam-se as palpitações. Podem ocorrer, também, fenômenos tromboembólicos, como o AVE, e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, que consistem nas suas principais complicações e estão associadas a um aumento na morbidade e na mortalidade observada nesta arritmia (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Face ao exposto, no que diz respeito à conduta com o paciente com FA, portanto, deve-se realizar o controle da frequência cardíaca ou a manutenção do ritmo sinusal, a prevenção de recorrências e, especialmente, de tromboembolismo. Com relação à primeira medida, como mencionado anteriormente, FA pode ser revertida espontaneamente. No entanto, caso isso não aconteça, a cardioversão pode ser realizada pela terapia de ablação por cateter, por tratamento elétrico ou, ainda, farmacológico, utilizando-se medicamentos antiarrítmicos (amiodarona,

propafenona, sotalol). Destaca-se que a medida terapêutica para controlar a frequência cardíaca deve ser selecionada de acordo com a situação clínica individual de cada paciente (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

No que diz respeito à prevenção de tromboembolismo, esta abordagem deve ser enfatizada, uma vez que FA é considerada uma importante fonte de formação de êmbolos de origem cardíaca, sendo o principal fator de risco para o AVE isquêmico. Com base nisso, a terapia medicamentosa com anticoagulantes orais é indicada para os pacientes com FA que apresentam risco elevado de desenvolverem fenômenos tromboembólicos. Este risco é estabelecido com base em escalas que levam em consideração os fatores predisponentes, sendo o CHA₂DS₂-VASc o mais utilizado atualmente (LIP *et al.*, 2010; JANUARY *et al.*, 2014). De acordo com esta escala (**Quadro 1**), atribui-se um ponto para a presença de IC, HAS, DM, doença vascular, idade entre 65 e 74 anos e gênero feminino, e dois pontos para idade igual ou superior a 75 anos, e AVE ou ataque isquêmico transitório (AIT) prévio. Pacientes cuja pontuação for igual a zero (risco muito baixo) não necessitam de anticoagulação, já para aqueles com CHA₂DS₂-VASc igual a um (risco baixo) a terapia antitrombótica é opcional. No entanto, para aqueles cuja pontuação for igual ou maior que dois, as Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial recomendam a terapia com anticoagulantes orais (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Quadro 1. Escala de CHA₂DS₂-VASc utilizada para avaliação do risco tromboembólico em pacientes com fibrilação atrial (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Sigla	Parâmetro	Pontuação
C	<i>Cardiac heart failure</i> (IC/ disfunção ventricular esquerda)	1
H	<i>Hypertension</i> (HAS)	1
A ₂	<i>Age ≥ 75 years</i> (Idade ≥ 75 anos)	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	<i>Stroke / transient ischaemic attack / tromboembolism</i> (histórico de AVE / Ataque isquêmico transitório / tromboembolismo)	2
V	<i>Vascular disease</i> (Doença vascular – infarto agudo do miocárdio prévio, doença arterial periférica ou placa de ateroma na aorta)	1
A	<i>Age 65–74 years</i> (Idade entre 65-74 anos)	1
Sc	<i>Sex category, i.e. female gender</i> (Gênero feminino)	1

Abreviaturas: ICC = Insuficiência cardíaca; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; AVE = Acidente vascular encefálico.

2.2 Terapia antitrombótica na fibrilação atrial

A terapia com anticoagulantes orais, conforme mencionado acima, é recomendada pelas Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial para pacientes com FA crônica que apresentam elevado risco de desenvolverem eventos trombóticos (pontuação igual ou superior a dois na escala do CHA₂DS₂-VASc). Esta terapia, por sua vez, pode ser por meio da utilização da varfarina ou dos anticoagulantes orais diretos (AODs) (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

2.2.1 Varfarina

A varfarina é um inibidor da atividade de vitamina K, que atua por meio da inibição da enzima vitamina K epóxido redutase, a qual promove a redução enzimática (estado REDOX) da vitamina K. Desta forma, impede a obtenção da forma reduzida da vitamina K que, por sua vez, é necessária para que haja a gama carboxilação dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X), imprescindíveis

para a atividade pró-trombótica. Apesar do efeito antitrombótico da varfarina ser dominante, no início da terapia este medicamento pode apresentar um efeito pró-trombótico até se alcançar o equilíbrio da diminuição dos fatores dependentes da vitamina K, pois, inibe também as proteínas anticoagulantes C e S (AGENO *et al.*, 2012; HARTER *et al.*, 2015).

Embora a varfarina seja o anticoagulante oral mais utilizado na prática clínica, apresentando resultados satisfatórios na prevenção de AVE e eventos tromboembólicos em pacientes com FA, este medicamento possui estreita janela terapêutica. É administrado oralmente, em média, em doses de 5 e 10 mg, as quais são ajustadas de acordo com o valor da Relação Normatizada Internacional (RNI), um parâmetro que avalia o estado de coagulação em pacientes que utilizam inibidores da atividade de vitamina K de acordo com o tempo de protrombina (TP) (HARTER *et al.*, 2015). Preconiza-se valores terapêuticos para prevenção de tromboembolismo e redução do risco hemorrágico em pacientes com FA, sendo que se o RNI estiver abaixo da faixa há risco de trombose, e acima, risco elevado de sangramento (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Em termos farmacocinéticos, a varfarina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, apresentando elevada biodisponibilidade (AGENO *et al.*, 2012), meia vida de eliminação de aproximadamente 20 a 60 horas e duração de ação variando entre dois a cinco dias, a qual inicia-se entre 14 e 24 horas depois da primeira dose (ZIVELIN *et al.*, 1996). É primariamente metabolizada pelas enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2). No entanto, o uso concomitante de outros medicamentos que induzam ou inibam as isoformas envolvidas no metabolismo da varfarina – como os digitálicos, amiodarona, claritomicina, macrolídeos e antifúngicos imidazólicos – podem alterar o seu metabolismo e influenciar, assim, no valor de RNI e na resposta terapêutica. Situação semelhante se aplica no caso de variações genéticas, como o polimorfismo da CYP2C9 (HARTER *et al.*, 2015).

O efeito da vitamina K também pode variar em detrimento de outras situações. Alterações genéticas envolvendo o polimorfismo do gene VKORC1, que codifica a enzima vitamina K epóxido redutase e o consumo de alimentos ricos em vitamina K podem atenuar o efeito do fármaco (AGENO *et al.*, 2012). Por outro lado, o uso de

antibióticos que inibem a síntese de vitamina K pela flora intestinal pode potencializar o efeito do anticoagulante (MEGA e SIMON, 2015). Além disso, o uso associado com ácido acetilsalicílico (AAS) e outros fármacos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) pode também aumentar o risco de sangramento, sendo este um dos efeitos adversos mais relevantes da varfarina (AGENO *et al.*, 2012). Uma vez instaurado o quadro hemorrágico pode haver necessidade de hospitalização, transfusão sanguínea e cirurgias. No entanto, em casos de superdosagem administra-se o complexo protrombínico como antídoto para reverter os efeitos da varfarina (KHORSAND *et al.*, 2015).

Considerando, portanto, a estreita faixa terapêutica da varfarina e as diversas interações com medicamentos, alimentos, além da variabilidade genética, enfatiza-se o monitoramento de pacientes em terapia com este fármaco por meio do teste de RNI (HARTER *et al.*, 2015).

2.2.2 Rivaroxabana

Devido às dificuldades encontradas para monitorar e realizar o ajuste de doses da varfarina surgiu a necessidade de desenvolver novos anticoagulantes orais, de forma a tentar minimizar estes problemas. Dentre estes ACOs, encontra-se a rivaroxabana (Xarelto[®]), um dos quatro antiacoagulantes orais diretos que estão disponíveis para uso na prática clínica, o qual consiste em um inibidor direto do fator Xa da coagulação, assim como a apixabana (Eliquis[®]) e a edoxabana (Lixiana[®]). Dentre os AODs, há ainda o inibidor direto do fator IIa, a dabigatrana (Pradaxa[®]) (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Em relação ao mecanismo de ação, a rivaroxabana é em um inibidor seletivo, competitivo e reversível do fator Xa, que atua inibindo tanto o fator Xa livre, quanto a forma associada ao complexo protrombinase, inibindo, conseqüentemente, a geração de trombina e posterior formação de fibrina. De maneira geral, o efeito farmacodinâmico produzido por este fármaco está estreitamente correlacionado à sua concentração plasmática (MUECK *et al.*, 2014).

Para a prevenção de AVE na FA recomenda-se a administração da rivaroxabana uma vez por dia, na dose de 20 mg em pacientes com *clearance* de creatinina (ClCr)

maior ou igual a 50 mL/min, ou de 15 mg em pacientes com a função renal alterada (ClCr entre 15 e 49 mL/min). Esta posologia foi determinada de acordo com o estudo XANTUS (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation*), primeiro estudo clínico internacional, do mundo real, não-intervencionista e prospectivo realizado para avaliar a eficácia e segurança da rivaroxabana na prática clínica (Camm *et al.*, 2015). Administrado oralmente, o fármaco é absorvido rapidamente, alcançando as concentrações plasmáticas máximas entre 2 a 4 horas, apresentando elevada biodisponibilidade (80-100%). O seu metabolismo ocorre por meio de reações de oxidação promovidas pelas enzimas do complexo citocromo P450 (CYP 3A4/5, CYP2J2), além de reações de hidrólise, independentes deste complexo enzimático. Possui meia vida de eliminação plasmática de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e de 11 a 13 horas em idosos, sendo que seus metabólitos são eliminados tanto pela via renal, quanto hepatobiliar. De uma forma geral, o perfil farmacocinético da rivaroxabana é consistente em indivíduos saudáveis e entre as diversas populações de pacientes previamente estudadas (Mueck *et al.*, 2014).

Evita-se a administração deste fármaco concomitantemente a agentes antimicóticos azólicos (como o cetoconazol e o itraconazol), os quais são inibidores potentes da CYP3A4, bem como a inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (como o ritonavir), os quais podem causar uma elevação da concentração da rivaroxabana no plasma. Inibidores da glicoproteína P (verapamil, amiodarona) interagem de forma moderada com a rivaroxabana, devendo-se atentar ao fazer o uso associado destes fármacos em caso de pacientes com ClCr inferior a 50 mL/min (Heidbuchel *et al.*, 2016). Além disso, o uso de rivaroxabana em associação com o AAS e outros AINEs, também pode prolongar o tempo de sangramento, aumentando o risco de hemorragia, que consiste no principal efeito adverso deste medicamento, como ocorre com todos os anticoagulantes (Ageno *et al.*, 2012; Harter *et al.*, 2015).

Uma vez que a rivaroxabana apresenta um perfil farmacológico previsível, é sustentada a sua administração em doses fixas, sem a necessidade de se realizar um monitoramento de rotina ou o ajuste de doses. No entanto, existem algumas situações em que a disponibilidade de um ensaio quantitativo de coagulação pode ser necessária, como em casos de superdosagem, sangramento inesperado, cirurgias, avaliação de potenciais interações medicamentosas ou acúmulo do

fármaco nos compartimentos renais e hepáticos (AGENO *et al.*, 2012). Apesar disso, ainda não há nenhum ensaio laboratorial validado e disponível na prática clínica para se realizar o monitoramento de inibidores do fator Xa (HARTER *et al.*, 2015). Não há disponível, também, um antídoto que seja capaz de reverter o efeito da rivaroxabana, em casos de superdosagem. Novas moléculas têm sido estudadas com este propósito, mas ainda não foram aprovadas para o uso na rotina clínica (AGENO *et al.*, 2012; NIESSNER *et al.*, 2015).

2.2.3 Rivaroxabana versus Varfarina

Antes do surgimento dos AODs, a varfarina era o fármaco de escolha para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA, apresentando eficácia e segurança, apesar do difícil controle posológico. Com o advento dos AODs e sua implementação na clínica, foram conduzidos estudos a fim de comparar o seu efeito terapêutico ao inibidor da atividade de vitamina K. Nesse sentido, encontra-se o estudo clínico randomizado e duplo-cego ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor X Inhibition compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism*). O objetivo deste estudo foi avaliar a não-inferioridade do tratamento com a rivaroxabana, em relação à varfarina, ou seja, se o novo tratamento não era menos eficaz que o outro já estabelecido. Com base nisso, avaliaram-se pacientes com FA, dentre os quais 69,8% apresentavam idade superior a 65 anos, além de comorbidades como hipertensão (60,0%), diabetes mellitus (21,5%) e doença pulmonar crônica (20,0%). Dentre estes, comparou-se àqueles que utilizaram o AOD na dose de 20 mg com os que estavam em terapia com varfarina. Observou-se que a incidência de infarto ou embolismo sistêmico foi de 1,7% por ano no primeiro grupo e 2,2% por ano no segundo [risco relativo (RR) 0,79; IC 95%, 0,66-0,96; $p < 0,001$]. Além disso, no grupo de pacientes utilizando rivaroxabana foram observadas menores taxas de hemorragia intracraniana (0,5% versus 0,7%, $p = 0,02$) e hemorragia fatal (0,2% versus 0,5%, $p = 0,003$), em relação àqueles utilizando a varfarina. Desta forma, este estudo demonstrou que, em comparação à varfarina, a rivaroxabana apresenta eficácia não inferior à varfarina na prevenção de AVE e eventos tromboembólicos em pacientes com FA, além de segurança com relação à ocorrência de eventos hemorrágicos. Com base nisso, foi

proposta como uma alternativa ao inibidor da vitamina K na prevenção primária e secundária destes quadros (PATEL *et al.*, 2011; HANKEY *et al.*, 2012).

De forma semelhante, no estudo clínico internacional, do mundo real, não-intervencionista e prospectivo XANTUS observou-se baixas taxas de AVE e hemorragia fatal na prática clínica em pacientes com FA não valvar, com idade média de 71,5 anos, dos quais 41% eram do sexo feminino e estavam utilizando o AOD. Desta forma, atestou-se a eficácia e a segurança deste medicamento na prevenção de eventos tromboembólicos e hemorrágicos, respectivamente, em indivíduos com a arritmia (CAMM *et al.*, 2015).

Face ao exposto, a escolha do anticoagulante oral a ser utilizado para prevenção de eventos tromboembólicos em indivíduos com FA deve considerar os fatores individuais de cada paciente, avaliando-se a relação custo-benefício e levando-se em conta também os aspectos socioeconômicos de cada paciente (varfarina, por exemplo, está disponível na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Sistema Único de Saúde, enquanto a rivaroxabana ainda apresenta elevado custo financeiro). No entanto, independente do ACO utilizado, o sucesso do tratamento está diretamente influenciado pela educação do paciente e/ou seus cuidadores, enfatizando-se o conhecimento a respeito das possíveis interações medicamentosas e alimentares (no caso da varfarina, em especial), realização de controles laboratoriais e adesão aos horários de administração (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

2.3 Visão geral do sistema imune e do processo inflamatório

O sistema imunológico produz dois tipos de resposta diante da invasão de microrganismos ou de outros patógenos, bem como à lesão tecidual: a inata e a adaptativa. Na primeira estão envolvidos mecanismos celulares e bioquímicos de resposta rápida, cujos componentes consistem nos leucócitos polimorfonucleares (granulócitos), como os neutrófilos, eosinófilos, basófilos e mastócitos, além dos mononucleares (agranulócitos) como os monócitos/macrófagos. Outros elementos também estão presentes na resposta inata, como as células dendríticas e as *natural killers* (NK), além das próprias células endoteliais vasculares e as plaquetas (NICHOLSON, 2016).

A resposta adaptativa, por sua vez, se desenvolve de forma tardia, sendo criada uma memória imunológica, na qual ocorre o reconhecimento do agente lesivo, aumentando a magnitude e a capacidade de defensiva diante do mesmo. Os seus componentes incluem outros tipos de leucócitos, os linfócitos, que podem ser do tipo T e B. Com relação às células T, são conhecidos, ainda, dois tipos: as auxiliares, também conhecidas como T *helper* (Th) CD4, que por sua vez podem ser subdivididas em Th1, Th2 e Th17; e as células T CD8. A diferenciação das células T CD4 ocorre por estímulo de citocinas, e as células T CD8 se desenvolvem em células T citotóxicas (com atividade anti-viral). Já as células B se diferenciam nos anticorpos, os quais incluem as imunoglobulinas (Ig) A, IgD, IgE, IgG e IgM (DELVES e ROITT, 2000; NICHOLSON, 2016).

O processo inflamatório se instaura como uma resposta do sistema imune a infecções ou lesões teciduais, envolvendo os dois tipos de resposta imunológica (CHAPLIN, 2010). A resposta imune inata ocorre imediatamente após o dano tecidual, ou seja, na inflamação aguda. Neste processo ocorre o acúmulo de leucócitos e os demais componentes da resposta inata, além de proteínas plasmáticas (como as proteínas de fase aguda) no sítio inflamatório. Para que isto aconteça, entretanto, ocorre uma série de eventos vasculares, os quais incluem: vasodilatação (com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo), aumento da permeabilidade capilar (trazendo como conseqüência a exsudação de líquidos), a migração (quimiotaxia) e a adesão de leucócitos no endotélio (MEDZHITOV, 2008).

Estas alterações são induzidas por citocinas e outras moléculas mediadoras, que em princípio são derivadas das células presentes nestes tecidos, como os mastócitos, os macrófagos e as células endoteliais. O leucócito primariamente recrutado no caso da inflamação aguda é o neutrófilo, havendo também o envolvimento de células dendríticas, NK, endoteliais vasculares e as plaquetas. Com relação a estas duas últimas, as células endoteliais liberam óxido nítrico (NO), além de expressarem diversas moléculas de adesão e receptores para a ação de diferentes mediadores inflamatórios (TEIXEIRA *et al.*, 2014). Já as plaquetas geram tromboxanos e o fator ativador plaquetário (PAF), os quais produzem espécies reativas de oxigênio e proteínas catiônicas pró-inflamatórias (CHAPLIN, 2010).

Contudo, à medida que a inflamação persiste, os monócitos presentes na circulação sanguínea (e que se tornam macrófagos no tecido) podem se tornar a população de células dominante. Isto ocorre, pois, caso a infecção não seja eliminada ou haja um prolongamento da lesão tecidual, passa a haver um quadro de inflamação crônica, no qual a resposta imune adaptativa inicia-se com a ativação das células Th1, as quais secretam citocinas que atraem os macrófagos para os locais de inflamação (NICHOLSON, 2016).

Enquanto a inflamação aguda se desenvolve em minutos a horas e pode durar por dias, a inflamação crônica é um processo duradouro. De forma geral, nesta situação há o recrutamento e ativação de monócitos e linfócitos, sendo comum haver nos sítios inflamatórios um remodelamento tecidual, com angiogênese e fibrose (MEDZHITOV, 2008; CHAPLIN, 2010).

2.3.1 Proteínas de fase aguda

Como mencionado, quando o processo inflamatório é instaurado, ocorre a migração de proteínas plasmáticas para o local da inflamação, denominadas de proteínas de fase aguda, as quais são sintetizadas primariamente pelo fígado. Nessa situação, a concentração sérica destas proteínas pode aumentar em 50%, sendo a sua síntese estimulada por citocinas inflamatórias (JAIN *et al.*, 2011).

Dentre estas proteínas, destacam-se a PCR, a proteína amiloide sérica P e a proteína amiloide sérica A (SAA). Estas proteínas apresentam funções diversas no processo inflamatório, mas de uma forma geral modulam a resposta imune no combate aos patógenos ou ao dano tecidual (GRUYS *et al.*, 2005).

Clinicamente, a PCR é usada como um marcador diagnóstico não específico de inflamação e infecção. Além disso, já foi demonstrado que pacientes que apresentam níveis basais aumentados desta proteína possuem risco maior de desenvolverem diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares (GRUYS *et al.*, 2005; JAIN *et al.*, 2011; GROVER *et al.*, 2016).

Outras proteínas plasmáticas, além das supracitadas, também migram para o sítio inflamatório, como os componentes da cascata da coagulação. Dentre estes, inclui-

se o fibrinogênio, a protrombina, o fator VIII e o fator de von-Willebrand, os quais participam do processo de coagulação de forma a realizar a reparação tecidual (GRUYS *et al.*, 2005; GROVER *et al.*, 2016).

2.3.2 Mediadores inflamatórios

Existem diversos tipos de mediadores químicos envolvidos na sinalização inflamatória, os quais podem ser divididos, esquematicamente, conforme mostrado no **Quadro 2**.

Quadro 2. Divisão esquemática dos mediadores inflamatórios e seus principais representantes.

Mediadores inflamatórios
1) Aminas vasoativas <ul style="list-style-type: none"> • Histamina; • Serotonina.
2) Proteases Plasmáticas <ul style="list-style-type: none"> a) Sistema do complemento; b) Sistema de cininas: <ul style="list-style-type: none"> • Bradicinina. c) Sistema de coagulação: <ul style="list-style-type: none"> • Trombina; • Fator Xa; • Fator XIa.
3) Mediadores derivados de fosfolípidos <ul style="list-style-type: none"> a) Fator ativador plaquetário; b) Eicosanoides (metabólitos do ácido araquidônico); <ul style="list-style-type: none"> • Prostaglandinas; • Tromboxanos; • Leucotrienos; • Lipoxinas.
4) Citocinas
5) Óxido Nítrico
6) Espécies reativas de oxigênio
7) Neuropeptídeos <ul style="list-style-type: none"> • Substância P
8) Enzimas lisossomais

2.3.2.1 Aminas vasoativas

Com relação às aminas vasoativas, a histamina está presente na maioria dos tecidos, enquanto a serotonina é encontrada nas plaquetas e é liberada após agregação plaquetária. Ambas apresentam funções semelhantes, que incluem: dilatação das arteríolas e aumento da permeabilidade vascular das vênulas (THEOHARIDES *et al.*, 2012).

2.3.2.2 Proteases plasmáticas

No que diz respeito às proteases plasmáticas, estas são compostas pelo sistema do complemento, sistema das cininas e sistema da coagulação (PEJLER *et al.*, 2010; SHARONY *et al.*, 2010). O primeiro consiste em grupo de diversas proteínas que atuam na defesa contra microrganismos, causando aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, estímulo da produção de metabólitos do ácido araquidônico, adesão de leucócitos, quimiotaxia e opsonização (MARKIEWSKI e LAMBRIS, 2007). Já o segundo, tem como principal representante a bradicinina, um peptídeo vasoativo, que aumenta a permeabilidade vascular e a dilatação dos vasos sanguíneos, estando relacionada à dor (BERALDO e ANDRADE, 1997). O terceiro, por sua vez, apresenta diversos componentes, podendo-se destacar na inflamação o papel da trombina na promoção da adesão leucocitária e proliferação de fibroblastos, e dos fatores Xa e XIa no aumento da permeabilidade vascular (PETÄJÄ, 2011).

2.3.2.3 Mediadores derivados de fosfolipídeos

No que se refere aos mediadores derivados de fosfolipídeos, inclui-se o PAF e os eicosanoides. Os primeiros possuem precursores liberados de células inflamatórias ativadas e sua ação envolve agregação plaquetária e aumento da permeabilidade vascular, bem como adesão e quimiotaxia de leucócitos (CHAO e OLSON, 1993). Já os segundos, que consistem em metabólitos do ácido araquidônico, possuem quatro principais representantes: as prostaglandinas e os tromboxanos, originados por ação

das cicloxigenases, e os leucotrienos e lipoxinas, sintetizados a partir da via das lipoxigenases (KIM e LUSTER, 2007).

As prostaglandinas são potentes vasodilatadoras e atuam de forma sinérgica com outros agentes vasodilatadores como a histamina e a bradicinina, potencializando a permeabilidade vascular causada por estes agentes. Os tromboxanos estão relacionados à agregação plaquetária, e os leucotrienos promovem adesão, quimiotaxia e ativação de monócitos e granulócitos, além de produzir estímulo para a proliferação de macrófagos e linfócitos, bem como a síntese de citocinas por estes tipos celulares. As lipoxinas, por fim, apresentam ação antagônica aos estímulos pró-inflamatórios nos granulócitos (KIM e LUSTER, 2007).

2.3.2.4 Citocinas

Com relação às citocinas, estas compreendem um grupo diverso de proteínas que desempenham diferentes funções tanto na resposta imune inata quanto na adquirida, as quais incluem o crescimento e diferenciação das células imunológicas, ativação de funções efetoras de linfócitos e migração das células do sistema imune sanguíneas para os tecidos. Com base nisso, pode-se considerar que todas as células imunológicas secretam citocinas, além de expressarem receptores específicos de sinalização para diversas outras (ADAMS e RLLOYD, 1997).

A nomenclatura e a classificação das citocinas é bastante inconsistente. Existem moléculas denominadas de interleucinas, que estão envolvidas na sinalização leucocitária, e podem ter ações pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. As primeiras são liberadas por macrófagos e vários outros tipos celulares durante a inflamação, o que pode levar à liberação de outras citocinas secundárias, como as quimiocinas. Já as anti-inflamatórias inibem a síntese de citocinas pró-inflamatórias, podendo inibir também as respostas originadas pelas células Th-1. Exemplos de interleucinas pró-inflamatórias incluem: IL-1 e o TNF. Já exemplos de interleucinas anti-inflamatórias compreendem IL-4, IL-10, TGF- β e GDF-15 (ADAMS e RLLOYD, 1997; ZHANG e AN, 2007).

No tocante às quimiocinas, estas apresentam funções quimiotáticas, uma vez que exercem controle na migração de leucócitos, coordenando o tráfego celular durante processos inflamatórios. São classificadas como CC quando existem dois resíduos de cisteína adjacentes, ou CXC quando as cisteínas são separadas por um resíduo de outro aminoácido. Exemplos incluem: quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais (RANTES) ou CCL5; proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) ou CCL2; IL-8 ou CXCL8; monocina induzida pelo interferon- γ (MIG) ou CXCL9; e proteína 10 induzida pelo interferon- γ (IP-10) ou CXCL10 (ADAMS e RLLOYD, 1997; MOSER e WILLIMANN, 2004).

Os interferons (IFN), por fim, são divididos em: IFN- α , IFN- β e IFN- γ . As duas primeiras possuem atividade anti-viral, ao passo que a última apresenta um papel na indução de respostas de células Th1 (WEERD e NGUYEN, 2012).

2.3.2.5 Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) é um radical livre gasoso que desempenha diversos efeitos biológicos. Na inflamação, a sua síntese ocorre por meio da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), a qual é expressa por células inflamatórias em resposta às citocinas. Com relação aos seus efeitos, estes podem ser pró-inflamatórios, incluindo o aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e produção de prostaglandinas. No entanto, também podem ser anti-inflamatórios, como inibição da adesão e agregação plaquetárias, bem como da adesão de neutrófilos (SHARMA *et al.*, 2007; TRIPATHI *et al.*, 2007).

2.3.2.6 Espécies reativas de oxigênio

Com relação às espécies reativas de oxigênio, sua produção ocorre por neutrófilos após a exposição a agentes quimiotáticos, imunocomplexos e macrófagos. São representados principalmente pelo superóxido, peróxido de hidrogênio e ânion hidroxila. Suas ações inflamatórias dependem da concentração local, sendo que baixos níveis levam a um aumento da expressão de quimiocinas, citocinas e moléculas de adesão, enquanto altas concentrações podem causar lesão epitelial,

ativação de proteases e lesão de outros tipos celulares que culminam em lesão tissular (MITTAL *et al.*, 2014).

2.3.2.7 Neuropeptídeos e enzimas lisossomais

Os neuropeptídios estão relacionados à inflamação neurogênica e seu principal representante é a substância P. Entre suas funções destacam-se o aumento da permeabilidade vascular e a transmissão dos sinais de dor (O'CONNOR *et al.*, 2004).

Já as enzimas lisossomais consistem nos produtos dos grânulos de neutrófilos e monócitos. Os grânulos dos neutrófilos podem ser específicos ou azurófilos, os quais podem ser esvaziados em vacúolos fagocíticos, de forma a potencializar a quimiotaxia e a lesão tecidual. Com relação aos primeiros, estes contêm diversas substâncias, como lisozimas, colagenases, histaminases, gelatinases, ativador de plasminogênio, lactoferrinas e fosfatase alcalina. Já os segundos apresentam mieloperoxidase, fatores bactericidas, hidrolases ácidas e proteases neutras (FAURSCHOU e BORREGAARD, 2003).

2.3.3 Moléculas de adesão

No que diz respeito à adesão leucocitária no tecido epitelial, no sítio inflamatório, existe uma família de moléculas de adesão, responsável por este processo, as quais estão mostradas no **Quadro 3**.

Com relação às selectinas, estas consistem em moléculas de adesão que estão ligadas aos carboidratos da membrana plasmática e que realizam o primeiro passo na adesão leucocitária de baixa afinidade nas células endoteliais que recobrem vênulas capilares. Existem três tipos de selectinas: a E-selectina, expressa no endotélio; a P-selectina, presente no tecido endotelial e também nas plaquetas; e a L-selectina, expressa na maioria dos leucócitos (PANÉS *et al.*, 1999).

No que se refere às integrinas, estas são expressas na superfície extracelular de leucócitos, mediando a adesão destas células a outros tipos celulares ou à matriz extracelular, por meio de interações com diversos ligantes, como as imunoglobulinas

de adesão. Três importantes integrinas expressas pelas células do sistema imune consistem no antígeno associado à função leucocitária (LFA)-1, no antígeno de ativação muito tardio (VLA)-4 e no antígeno de macrófago (MAC)-1 (PANÉS *et al.*, 1999).

Quadro 3. Principais moléculas de adesão de leucócitos ao endotélio (PANÉS *et al.*, 1999).

Moléculas de adesão
1. Selectinas <ul style="list-style-type: none"> a. E-selectina b. P-selectina c. L-selectina
2. Integrinas: <ul style="list-style-type: none"> a. Antígeno associado à função leucocitária-1; b. Antígeno de ativação muito tardio-4 c. Antígeno de macrófago-1
3. Imunoglobulinas de adesão <ul style="list-style-type: none"> a. Molécula de adesão intercelular-1 b. Molécula de adesão intercelular-2 c. Molécula de adesão às células vasculares-1

Em relação às imunoglobulinas de adesão, estas podem ser expressas pelas células endoteliais, bem como por leucócitos e outras células do sistema imune. De uma forma geral, ao se ligarem às integrinas expressas nos leucócitos, promovem uma adesão de maior estabilidade entre a superfície leucocitária e a endotelial. Esta adesão mais firme, por sua vez, permite que os leucócitos transpassem as paredes capilares e adentrem o tecido adjacente, resultando na sua migração para o sítio inflamatório (PANÉS *et al.*, 1999).

As principais imunoglobulinas de adesão que participam do processo de adesão leucocitária-endotelial consistem nas moléculas de adesão intercelular (ICAM)-1 e 2, e na molécula de adesão às células vasculares (VCAM)-1. As primeiras consistem em importantes ligantes do LFA-1, enquanto a segunda se liga à VLA-4. A ICAM-1 também é um ligante da MAC-1. Normalmente, existem baixos níveis destas imunoglobulinas no endotélio normal, sendo que um aumento na sua produção ocorre induzido por citocinas durante o processo inflamatório (PANÉS *et al.*, 1999).

2.4 Remodelamento e fibrose atrial

A FA inicia-se na forma paroxística, a qual, geralmente, evolui para as formas persistente e permanente (MAGALHÃES *et al.*, 2016). Isto foi corroborado por estudos experimentais que realizaram a estimulação elétrica rápida dos átrios a 400 bpm, a fim de se induzir a FA paroxística, observando-se que a indução repetida fazia com que a duração destes episódios aumentasse de forma progressiva, até se tornarem persistentes (NATTEL *et al.*, 2005).

A partir disso, foi proposto que a perpetuação da FA é favorecida pelas modificações atriais, chamadas de remodelamento, que são desencadeadas pela própria arritmia, sendo estas alterações elétricas e estruturais. O remodelamento elétrico é caracterizado pela diminuição dos períodos refratários do átrio, havendo, como consequência, encurtamento do comprimento de onda, o qual é atribuído à inativação das correntes de cálcio. A sobrecarga intracelular de cálcio, por sua vez, reduz a contratilidade do átrio, o que facilita a ocorrência dos eventos tromboembólicos (SHIROSHITA-TAKESHITA *et al.*, 2005).

Com relação ao remodelamento estrutural, este é caracterizado pela formação e redistribuição das fibras do tecido conjuntivo no miocárdio, de forma a prevenir e minimizar os efeitos das alterações elétricas. Este processo de adaptação envolve tanto os componentes celulares do miocárdio quanto da matriz extracelular, a qual contém uma variedade de fibras, especialmente de colágeno, resultando, assim na fibrose atrial (DZESHKA *et al.*, 2015; MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Nesse contexto, estão envolvidos principalmente dois tipos celulares: fibroblastos cardíacos e miofibroblastos. Os primeiros possuem papel essencial na formação da matriz extracelular e existem em níveis moderados em adultos saudáveis. Já os segundos estão diretamente relacionados ao processo de fibrose, uma vez que sua capacidade de sintetizar colágeno é superior a dos fibroblastos cardíacos, e são expressos em estados patológicos, quando há um quadro inflamatório, secretando uma variedade de citocinas e quimiocinas. Importante considerar que, entre os fatores de regulação, o TGF- β e a angiotensina II estão entre os mais potentes estimuladores da síntese de colágeno (DZESHKA *et al.*, 2015).

2.5 Mecanismo da inflamação na fibrilação atrial e na trombogênese

Embora a ocorrência de FA seja relativamente comum na prática clínica, os aspectos fisiopatológicos da doença ainda não estão totalmente elucidados (STAERK *et al.*, 2017). Diversos estudos associam esta arritmia a um processo inflamatório, relatando este, tanto como uma causa, quanto uma consequência da FA (GUO *et al.*, 2012; VILCHEZ *et al.*, 2014; HARADA *et al.*, 2015).

Situações consideradas como fatores de risco para a FA, incluindo a doença arterial coronariana, HAS, obesidade, lesões no miocárdio – infarto e cirurgias cardíacas – e doenças valvares estão associadas a aumento do nível de citocinas inflamatórias circulantes, uma vez que induzem quadro inflamatório (GREGOR e HOTAMISLIGIL, 2011; HARRISON *et al.*, 2011; MARZILLI *et al.*, 2012; HU *et al.*, 2015). Neste contexto, a quantidade elevada de mediadores inflamatórios pode ocasionar o remodelamento elétrico e estrutural cardíaco observado na FA, consistindo a inflamação, nesse caso, em uma causa da doença. No entanto, processos inflamatórios também ocorrem em resposta às lesões endoteliais no tecido atrial, provocadas pela arritmia, os quais podem ser responsáveis pela manutenção da doença, pelo mesmo mecanismo de remodelamento, gerando a expressão “FA gera FA” (HU *et al.*, 2015). Além disso, a terapia de ablação por cateter realizada em pacientes que possuem FA também pode ocasionar processo inflamatório, sendo possível fator para a manutenção da arritmia nesta situação (LIM *et al.*, 2014).

A resposta inflamatória induzida após a ocorrência da FA também está associada à trombogênese (**Figura 1**) (HU *et al.*, 2015). Tem-se conhecimento de que a trombogênese ocorre devido à lesão/disfunção endotelial, seguida pela ativação plaquetária/endotelial, com consequente ativação da cascata da coagulação. A lesão endotelial na FA pode ser induzida pelo fluxo turbulento e estático no átrio, causado pela dissincronia atrioventricular (HARADA *et al.*, 2015). A partir disso, é gerada a resposta inflamatória, havendo infiltração de células imunes no átrio, com diminuição da expressão da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), e aumento da expressão do fator de von Willebrand, trombina, fator tissular e dos receptores ativados por proteases (PAR)-1 no átrio. Monócitos e neutrófilos que são parcialmente ativados por citocinas podem, ainda, interagir e ativar plaquetas (pela ação da p-selectina),

evidenciando, assim, o papel da inflamação na formação de trombos em pacientes com FA (HU *et al.*, 2015).

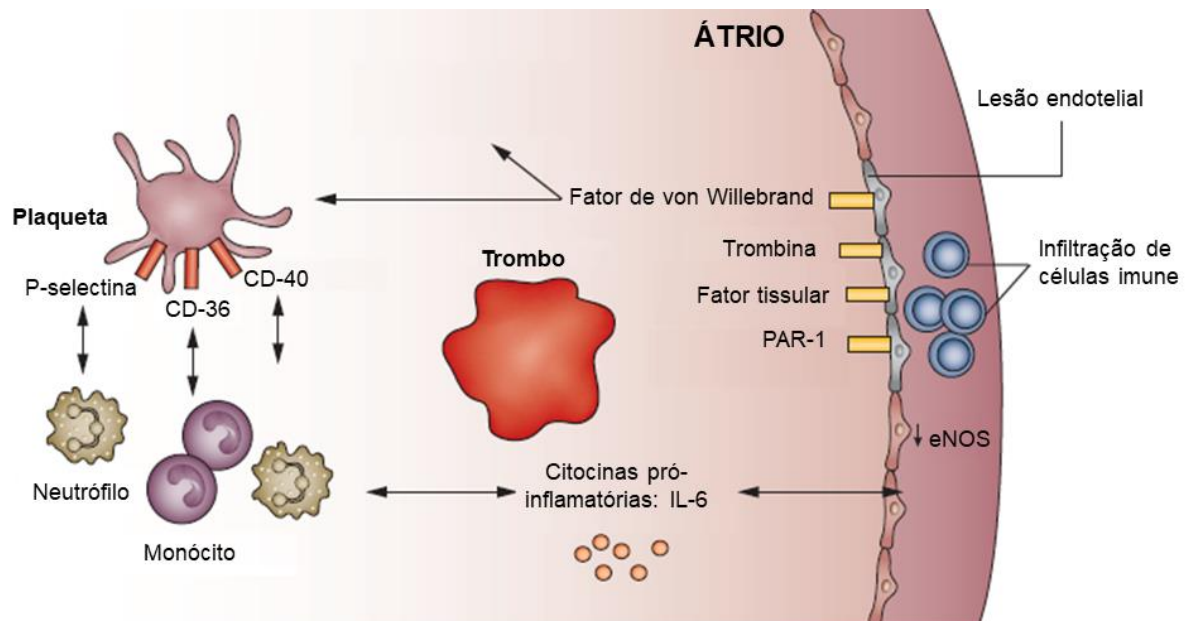


Figura 2. Relação entre inflamação e trombogênese na fibrilação atrial (Adaptado de Hu *et al.*, 2015). Abreviaturas: CD: *cluster of differentiation*; IL: interleucina; PAR-1: receptores ativados por proteases; eNOS: óxido nítrico sintase endotelial.

Diversos estudos, incluindo ensaios clínicos com humanos e estudos experimentais utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*, já demonstraram o papel da inflamação no mecanismo da fibrilação atrial. Em um trabalho utilizando anticorpos CD45 (para detectar a presença de leucócitos), em indivíduos que foram submetidos a cirurgias cardíacas, encontrou-se um número de células inflamatórias (identificadas como CD45 positivas) significativamente maior no miocárdio do átrio direito de pacientes com FA, em relação aos controles em ritmo sinusal. Além disso, o número destas células inflamatórias no átrio esquerdo demonstrou correlação significativa com o encontrado no átrio direito, levando-se à consideração de que existe uma infiltração de células inflamatórias no miocárdio atrial de indivíduos com FA (CHEN *et al.*, 2008).

Outro estudo, por sua vez, analisando populações de células inflamatórias específicas, observou no miocárdio atrial de pacientes com FA, que foram submetidos à cirurgia de revascularização cardíaca ou de válvula, um número elevado de linfócitos T (positivos para o anticorpo de detecção CD3) e de uma

população de monócitos/macrófagos e de células dendríticas (identificados como células positivas para CD68-KP10), em comparação aos controles em ritmo sinusal. No entanto, o número de mastócitos e linfócitos B, positivos para CD20, não diferiu entre os grupos. Desta forma, constatou-se que em indivíduos com FA, comparando-se com aqueles em ritmo sinusal, há um aumento de células inflamatórias e, dentre estas, existe prevalência da linhagem de linfócitos T, monócitos-macrófagos e células dendríticas, que em conjunto com as citocinas que secretam, podem desenvolver uma função no remodelamento atrial e na persistência da FA (SMORODINOVA *et al.*, 2017).

2.6 Anticoagulantes orais e processo inflamatório

Dados prévios na literatura demonstraram que o fator Xa desempenha uma importante função não apenas na cascata da coagulação, como em respostas pró-inflamatórias por meio dos receptores ativados por proteases, em diferentes tipos celulares como células endoteliais e fibroblastos (CROCE e LIBBY, 2007; BORISSOFF *et al.*, 2011). Nesse contexto, Kato *et al.* (2017), a fim de avaliar se os inibidores do fator Xa poderiam desempenhar um papel anti-inflamatório, determinaram os níveis plasmáticos de parâmetros inflamatórios e de ativação plaquetária em pacientes japoneses com FA em uso de rivaroxabana ou apixabana (inibidores diretos do fator Xa) no início do tratamento e após seis meses. Ao final do estudo, foi encontrada uma redução nos valores destes parâmetros e, com isso, sugeriu-se que os inibidores diretos do fator Xa podem desempenhar um papel anti-inflamatório, embora outros estudos sejam necessários para confirmar esta hipótese.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O presente estudo teve como objetivo geral avaliar parâmetros inflamatórios e marcadores relacionados a doenças cardiovasculares em indivíduos com fibrilação atrial, em uso dos anticoagulantes orais varfarina ou rivaroxabana, bem como em um grupo de indivíduos controle, que não estavam sob terapia de anticoagulação, para fins de comparação.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar a caracterização demográfica e clínica da população em estudo;
- Realizar a caracterização laboratorial dos grupos estudados por meio das determinações dos parâmetros bioquímicos (perfis lipídico, hepático e renal);
- Avaliar os aspectos inflamatórios envolvidos na fibrilação atrial, por meio da quantificação plasmática de parâmetros inflamatórios e marcadores relacionados a doenças cardiovasculares, comparando indivíduos com a arritmia e o grupo controle;
- Avaliar se existem diferenças no estado inflamatório em indivíduos com fibrilação atrial em uso de varfarina ou rivaroxabana, por meio da quantificação plasmática dos parâmetros acima descritos, comparando os grupos de cada um destes tratamentos e os controles;
- Investigar a correlação entre os níveis plasmáticos dos parâmetros inflamatórios e cardiovasculares com os parâmetros bioquímicos e com o *escore* de estratificação de risco para eventos tromboembólicos, CHA₂DS₂-VASc, no grupo de indivíduos com fibrilação atrial.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP (**Anexo A**) e pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos hospitais Lifecenter, Semper e Ipsemg, bem como pelo Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte. O esclarecimento sobre os objetivos da pesquisa foi feito a todos os participantes, os quais leram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (**Apêndice A**), tiveram suas dúvidas sanadas e assinaram o presente termo, bem como responderam a um questionário destinado a fornecer informações de interesse médico e da pesquisa (Ficha clínica), apresentado nos **Apêndices B e C**.

4.2 Desenho do estudo

Realizou-se um estudo do tipo observacional, analítico e transversal envolvendo a participação de indivíduos com fibrilação atrial não valvar em uso de varfarina ou de rivaroxabana, bem como o grupo controle.

4.3 Casuística

Os participantes do estudo portadores de FA foram selecionados por médicos cardiologistas durante o período de 2014 a 2017, dentro da rotina de atendimento em consultórios e ambulatórios dos Hospitais Lifecenter, Semper e Ipsemg. O grupo controle foi selecionado nas Academias da Cidade dos bairros Universitário, Serrano e São Francisco, da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte.

Incluiu-se no estudo um total de 127 participantes, compreendendo indivíduos com fibrilação atrial não valvar (n= 71), dos quais 29 estavam em uso de rivaroxabana na dose de 20 mg uma vez ao dia, e 42 de varfarina com RNI dentro da faixa terapêutica (entre 2,00 e 3,00), além do grupo controle (indivíduos sem fibrilação atrial, n= 56).

4.3.1 Critérios de inclusão

4.3.1.1 Indivíduos com fibrilação atrial em uso de varfarina ou de rivaroxabana

Incluiu-se indivíduos com fibrilação atrial não valvar paroxística, persistente ou permanente, que estavam fazendo uso de varfarina ou rivaroxabana por, no mínimo, um mês antes da realização da coleta de sangue, ou seja, que apresentassem risco médio ou alto de eventos tromboembólicos (escala de risco CHA₂DS₂-VASc ≥ 2).

Os participantes elegíveis compreenderam homens e mulheres cuja idade fosse superior a 18 anos e história de fibrilação atrial de qualquer duração, documentada por eletrocardiograma dentro dos 12 meses anteriores à coleta, e para a qual a anticoagulação oral crônica foi indicada.

4.3.1.2 Controle

Incluiu-se como controles indivíduos com as características demográficas semelhantes aos indivíduos com fibrilação atrial, porém, sem confirmação diagnóstica da arritmia, trombose venosa e uso de anticoagulantes orais.

4.3.2 Critérios de exclusão

Excluiu-se do estudo, em quaisquer grupos, indivíduos que apresentassem as seguintes condições:

- Terapia medicamentosa com antiagregante plaquetário, corticoides e anti-inflamatórios não esteroidais, heparina, terapia de reposição hormonal, antifibrinolíticos, amiodarona, verapamil, quinidina, antimicóticos azólicos e ritonavir.
- Etilismo, doença renal crônica (*clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min), insuficiência hepática, distúrbios hemorrágicos adquiridos ou hereditários, doença tireoidiana, infecciosa, inflamatória, autoimune e maligna, bem como qualquer anomalia laboratorial ou clínica relevante detectada pelo médico responsável;
- Gravidez, puerpério e lactação.

4.4 Amostras biológicas

Coletou-se, de cada participante do estudo, 10 mL de sangue venoso em tubos do sistema Vacutainer[®], após jejum de 12 horas, sendo 5 mL em tubos contendo ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) e 5 mL sem anticoagulante.

As amostras de sangue coletadas sem anticoagulante foram centrifugadas a 1100 g por 15 minutos. O soro foi separado do coágulo, aliquotado e transferido para tubos tipo *ependorfs*[®], os quais foram estocados a -80°C para determinação posterior dos parâmetros bioquímicos e dos níveis de PCR.

Já as amostras coletadas em EDTA foram, primeiramente, utilizadas para análise no mesmo dia, no analisador hematológico Coulter T-890, a fim de se obter as contagens de leucócitos. Após esta análise, essas amostras foram centrifugadas a 1100 g por 15 minutos e o plasma foi separado, aliquotado e transferido para tubos tipo *ependorfs*[®], que foram estocados a -80°C até a realização da dosagem dos parâmetros inflamatórios e dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares.

4.5 Delineamento experimental

Realizou-se as seguintes determinações:

- Caracterização laboratorial:
 - Perfil lipídico: colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides;
 - Perfil hepático: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT);
 - Perfil renal: creatinina;
 - Ácido úrico;
 - PCR;
 - Global de leucócitos.
- Parâmetros inflamatórios: PCR, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- γ , TGF- β , MCP-1, RANTES, IL-8, MIG e IP-10.

- Marcadores relacionados a doenças cardiovasculares: SAA, desintegrina e metaloprotease com domínios trombospondina (ADAMTS13), GDF-15, P-selectina, molécula de adesão intercelular solúvel (sICAM-1), molécula de adesão celular vascular solúvel (sVCAM-1), mieloperoxidase (MPO), Lipocalina-2 associada à gelatinase de neutrófilos (lipocalina-2/NGAL), e mioglobina.

Observação 1: PCR e global de leucócitos foram determinadas, a princípio, a fim de caracterizar os participantes do estudo com relação à existência de outros quadros infecciosos e/ou inflamatórios, excluindo-se aqueles que apresentaram resultados acima dos valores de referência.

Observação 2: Dentre os marcadores relacionados a doenças cardiovasculares, muitos estão presentes no processo inflamatório, assim como entre as moléculas do grupo de parâmetros inflamatórios analisados, existe o relato do uso de algumas como marcadores cardiovasculares. Esta divisão, portanto, foi baseada conforme os kits utilizados para a análise destes parâmetros.

4.6 Métodos

4.6.1 Determinação de PCR e dos parâmetros bioquímicos

As determinações séricas de PCR e dos parâmetros bioquímicos colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, AST, ALT, GGT, creatinina e ácido úrico foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Risoleta Tolentino Neves, utilizando o analisador automático Vitros 250, Johnson & Johnson[®].

Adotou-se os seguintes valores de referência:

- PCR: <10,0 mg/L.
- Colesterol total: < 200 mg/dL;
- HDL: 40-59 mg/dL;
- LDL: 100-129 mg/dL;
- Triglicérides: < 150 mg/dL;
- AST: 4 - 38 u/L;

- ALT: 4 - 38 u/L;
- GGT: 4 - 38 u/L;
- Creatinina: 0,4 - 1,3 mg/dL;
- Ácido úrico: 3,5 - 7,2 mg/dL (homens) – 2,6 - 6,0 mg/dL (mulheres).

4.6.2 Contagem de leucócitos

A contagem de leucócitos foi realizada por meio do hemograma obtido pelo analisador hematológico Coulter T-890[®] em amostras de sangue total. O valor de referência considerado foi de 4.000 a 10.000 células/mm³.

4.6.3 Quantificação dos parâmetros inflamatórios por microesferas – *Cytometric Bead Array (CBA)*

As dosagens dos parâmetros inflamatórios do plasma dos indivíduos com fibrilação atrial e dos controles foram realizadas pelo método CBA, conforme instruções do fabricante (BD Bioscience, San Diego, CA, EUA). Utilizou-se os kits *Cytokines Th1/Th2* – IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF e IFN- γ ; *Chemokines* – CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, CXCL9/MIG, CCL2/MCP-1, CXCL10/IP-10; e TGF- β . Brevemente, as amostras de plasma foram incubadas com as microesferas de captura recobertas por anticorpos específicos para as respectivas citocinas e quimiocinas, assim como as proteínas da curva padrão. Adicionou-se, em seguida, o reagente de cor (Ficoeritrina - PE) e incubou-se as amostras por 3 horas. Após a incubação, as amostras foram lavadas (*Wash buffer*[®]) e centrifugadas (4 g, 5 minutos, temperatura ambiente). Desprezou-se o sobrenadante e o precipitado contendo as microesferas foi diluído em 300 μ L de *Wash buffer*. Submeteu-se as amostras ao citômetro de fluxo BD FACSCanto II (Becton & Dickinson, San Jose, CA, USA). Analisou-se os resultados utilizando o *software* FCAP (BD Bioscience), os quais foram representados em pg/mL.

4.6.4 Análise de marcadores relacionados a doenças cardiovasculares por microesferas – LUMINEX®

Para as dosagens dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares, utilizou-se o kit *Human Cardiovascular Disease – Painel II* (Merck Millipore, Billerica, MA, EUA). Seguiu-se as recomendações do fabricante para a análise. Brevemente, as proteínas padrões do kit foram delicadamente homogeneizadas e diluídas (em diluições seriadas). Microesferas de capturas para cada proteína (SAA, ADAMTS13, GDF-15, MPO, lipocalina-2/NGAL, P-selectina, sICAM-1, sVCAM-1 e mioglobina) foram aliquotadas e misturadas para o ensaio. Agitou-se a mistura de microesferas de capturas em vórtex, e adicionou-se 25 µL da mistura em 25 µL de amostra e da proteína padrão nas diluições indicadas. Incubou-se a placa por 16-18 horas a 4°C. Após incubação, lavou-se as amostras e adicionou-se o anticorpo de detecção (25 µL) em todos os poços de análise, incubando por mais 2 horas. Transcorrido o tempo, adicionou-se a estreptavidina (50 µL), reincubando por mais 30 minutos. Após esse período, a placa foi lavada e ressuspensa em tampão de leitura (300 µL) para aquisição no equipamento MagPix (Merck Millipore), utilizando o *software* Exponent. Após a leitura das amostras, os dados foram analisados pelo programa Analyst (Merck Millipore). Os resultados foram expressos em pg/mL.

4.7 Análise estatística

Associações entre variáveis dicotômicas foram realizadas pelo teste Qui-Quadrado de Pearson ou o teste exato de Fischer, quando apropriado. Analisou-se todas as variáveis contínuas para verificar se seguiam uma distribuição normal usando o teste de normalidade Shapiro-Wilk. Os dois grupos (controles *versus* indivíduos com FA) foram comparados usando o teste *t* de *Student* ou *Mann-Whitney* quando os dados se mostraram com distribuição normal ou não normal, respectivamente. Já as comparações entre os três grupos (controles *versus* indivíduos com FA em uso de varfarina *versus* indivíduos com FA em uso de rivaroxabana) foram realizadas pela análise de variância *one-way* ANOVA, para as variáveis normais, e pelo teste de *Kruskal-Wallis*, para as variáveis não normais. Quando apropriado, utilizou-se o teste de múltiplas comparações de *Tukey* (dados normais) e *Dunn* (dados não normais), a fim de se localizar a diferença entre os grupos. Realizou-se, ainda, o teste de

correlação de *Pearson* a fim de examinar a associação entre os parâmetros avaliados no grupo de indivíduos com FA. A magnitude da associação foi interpretada de acordo com os valores do coeficiente de correlação (r) como fraca ($0,10 < r < 0,29$), moderada ($0,30 < r < 0,49$) ou forte ($0,50 < r < 1$). Todos os testes estatísticos foram bilaterais e considerou-se estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,05. Realizou-se as análises pelo *software* SPSS versão 25.0 (*Statistical Package for Social Sciences Inc.*, Chicago, IL, EUA). Para a elaboração dos gráficos utilizou-se o *software* GraphPad Prism[®] versão 6.07 (*GraphPad Software*, La Jolla, CA, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas e clínicas dos participantes do estudo

Participaram desse estudo indivíduos com FA não valvar em uso de varfarina (n= 29) ou rivaroxabana (n= 42), compondo o grupo FA (n= 71), além do grupo controle (n= 56). Na **Tabela 1** estão apresentadas as características demográficas e clínicas dos participantes desse estudo, comparando-se os grupos controle e FA.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos grupos controle e FA.

Variáveis	Controle (n = 56)	FA (n = 71)	p
Idade em anos	72 ± 7	72 ± 8	0,933 ¹
Sexo			
Feminino, n (%)	34 (60,7%)	33 (46,5%)	0,152 ²
Masculino, n (%)	22 (39,3%)	38 (53,5%)	0,152 ²
Tabagista, n (%)	3 (5,4%)	3 (4,2%)	1,000 ²
HAS, n (%)	32 (57,1%)	69 (97,2%)	0,000 ²
DM2, n (%)	7 (12,5%)	23 (32,4%)	0,020 ³
Uso de estatinas, n (%)	22 (39,3%)	37 (52,1%)	0,106 ²
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	4 ± 1	-

¹Teste *t* de *Student* (valores expressos como média e desvio padrão); ²Teste exato de Fisher (valores expressos como frequência absoluta e relativa); ³ teste Qui-Quadrado de *Pearson* (valores expressos como frequência absoluta e relativa).

Abreviaturas: HAS = Hipertensão arterial sistêmica; DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2; CHA₂DS₂-VASc = *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, e Sex category (female)*.

Na **Tabela 2**, por sua vez, estão demonstradas as características demográficas e clínicas dos participantes, comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Variáveis	Controles (n = 56)	Varfarina (n = 42)	Rivaroxabana (n = 29)	p
Idade em anos	72 ± 7	71 ± 7	73 ± 10	0,344 ¹
Sexo				
Feminino, n (%)	34 (60,7%)	20 (47,6%)	13 (44,8%)	0,273 ²
Masculino, n (%)	22 (39,3%)	22 (52,4%)	16 (55,2%)	0,273 ²
Tabagista, n (%)	3 (5,4%)	1 (2,4%)	2 (6,9%)	0,648 ²
HAS, n (%)	32 (57,1%)	40 (95,2%)	29 (100%)	<0,001 ^{2A}
DM2, n (%)	7 (12,5%)	14 (33,3%)	9 (31,0%)	0,094 ²
Uso de estatinas, n (%)	22 (39,3%)	26 (61,9%)	11 (37,9%)	0,046 ^{2B}
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	4 ± 2	4 ± 1	0,776 ³

¹ANOVA (valores expressos como média e desvio padrão); ² teste Qui-Quadrado de *Pearson* (valores expressos como frequência absoluta e relativa); ³Teste *t* de *Student* (valores expressos como média e desvio padrão).

A $p_{\text{controle x varfarina}} = <0,000$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = <0,000$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,233$.

B $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,019$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,899$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,066$.

Abreviaturas: HAS = Hipertensão arterial sistêmica; DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2; CHA₂DS₂-VASc = *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, e Sex category (female)*.

Comparando-se os controles com os indivíduos com FA não verificou-se diferenças com relação à idade, sexo e tabagismo, o que também foi observado comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Observou-se número significativamente elevado de participantes com HAS, nos pacientes com FA em comparação aos indivíduos do grupo controle. No entanto, na maioria dos indivíduos do grupo controle (57,1%) HAS também esteve presente. Esta diferença também foi observada comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana, embora não tenham sido encontrados valores significativamente diferentes entre os usuários de varfarina ou rivaroxabana (apenas entre cada um destes, separadamente, e os controles).

Em relação à presença de DM2, também houve diferença significativa entre os grupos controle e FA, embora a maioria dos participantes não apresentasse a doença (12,5% dos controles e 32,4% dos indivíduos com FA). Comparando-se os

grupos controle, varfarina e rivaroxabana, contudo, não encontrou-se valores significativamente diferentes.

Em relação ao uso de estatinas, não observou-se diferenças significativas entre os indivíduos com FA e o grupo controle. Contudo, entre o grupo FA, foi possível observar que a maioria fazia uso destes fármacos (52,1%). Já na comparação entre os grupos controle, varfarina e rivaroxabana os valores foram significativamente diferentes, embora esta diferença não tenha sido observada entre os indivíduos em tratamento com varfarina ou rivaroxabana, apenas entre os controles e o grupo varfarina, no qual a maioria dos participantes (61,9%) utilizava esta classe farmacológica.

No que diz respeito ao valor de CHA_2DS_2-VASc , entre os indivíduos com FA não houve diferença significativa entre àqueles em tratamento com varfarina ou rivaroxabana, e o valor médio encontrado foi de 4.

5.2 Caracterização laboratorial dos participantes do estudo

A caracterização laboratorial dos participantes do estudo comparando-se os grupos controle e FA pode ser verificada na **Tabela 3**, e comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana, na **Tabela 4**.

Na avaliação do perfil lipídico, observou-se valores séricos significativamente elevados de colesterol total e LDL no grupo controle, em comparação aos indivíduos com FA. No entanto, não houve diferença significativa comparando os dois grupos com relação aos níveis de triglicérides e HDL. Ao comparar-se os grupos controles, varfarina e rivaroxabana, por sua vez, observou-se valores significativamente diferentes apenas de colesterol total, sendo a diferença encontrada somente entre os controles e o grupo rivaroxabana, ou seja, os indivíduos em tratamento com os dois anticoagulantes não apresentaram diferenças com relação ao perfil lipídico.

Tabela 3. Caracterização laboratorial dos grupos controle e FA.

Parâmetros	Controles (n = 56)	FA (n = 71)	p
Colesterol total (mg/dL)	189 ± 38	173 ± 38	0,022¹
LDL (mg/dL)	101 ± 30	88 ± 32	0,017¹
HDL (mg/dL)	56 ± 15	54 ± 15	0,591 ¹
Triglicérides (mg/dL)	159 ± 80	153 ± 75	0,704 ¹
ALT (U/L)	25 ± 10	29 ± 14	0,092 ¹
AST (U/L)	26 (23 – 30)	30 (23 – 30)	0,032²
GGT (U/L)	32 ± 22	60 ± 58	0,001¹
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,3	1,2 ± 0,5	0,003¹
Ácido úrico (mg/dL)	5,6 ± 1,4	6,7 ± 1,7	<0,001¹
Global de leucócitos/mm ³	5647 ± 1649	5548 ± 1496	0,740 ¹
PCR (mg/L)	8 (6 – 11)	5 (5 – 5)	0,004²

¹Teste *t* de *Student* (valores expressos como média e desvio padrão); ²Teste de *Mann-Whitney* (valores expressos como mediana e intervalo interquartil).

Abreviaturas: LDL = Lipoproteína de baixa densidade; HDL = Lipoproteína de alta densidade; ALT = Alanina Aminotransferase; AST = Aspartato Aminotransferase; GGT = Gama Glutamil Transferase; PCR = Proteína C reativa.

Em relação à avaliação da função hepática, os níveis séricos de ALT não diferiram entre os grupos controle e FA, nem entre os grupos controle, varfarina e rivaroxabana. No entanto, observou-se valores significativamente aumentados de AST e GGT no grupo de indivíduos com FA comparando-se com os controles. Ao comparar-se os controles com varfarina e rivaroxabana, também observou-se valores significativamente diferentes com relação a estes dois parâmetros. No que se refere ao AST, a diferença foi encontrada entre os grupos varfarina e rivaroxabana, assim como entre o primeiro e os controles, ou seja, em indivíduos em tratamento com o inibidor de vitamina K observou-se valores de AST significativamente maiores. Já com relação ao GGT, este não diferiu-se entre os grupos varfarina e rivaroxabana, mas sim entre controle e varfarina, e controle e rivaroxabana. Com base nisso, pode-se considerar que os indivíduos com FA, de forma geral, apresentaram valores de GGT significativamente maiores.

Tabela 4. Caracterização laboratorial dos grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Parâmetros	Controle (n = 56)	Varfarina (n = 42)	Rivaroxabana (n = 29)	p
Colesterol total (mg/dL)	189 ± 38	177 ± 41	167 ± 34	0,044 ^{1A}
LDL (mg/dL)	101 ± 30	89 ± 35	87 ± 28	0,058 ¹
HDL (mg/dL)	56 ± 15	56 ± 15	52 ± 16	0,481 ¹
Triglicérides (mg/dL)	159 ± 80	161 ± 79	142 ± 70	0,569 ¹
ALT (U/L)	25 ± 10	30 ± 11	28 ± 18	0,182 ¹
AST (U/L)	26 (23 – 30)	31 (25 – 40)	25 (23 – 33)	0,014 ^{2B}
GGT (U/L)	32 ± 22	57 ± 43	63 ± 75	0,005 ^{1C}
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,3	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,4	0,011 ^{1D}
Ácido úrico (mg/dL)	5,6 ± 1,4	6,7 ± 1,8	6,6 ± 1,3	0,001 ^{1E}
Global de leucócitos	5647 ± 1649	5005 ± 1348	6152 ± 1440	0,020 ^{1F}
PCR (mg/L)	8 (6 – 11)	5 (5 – 7)	7 (5 – 9)	0,004 ^{2G}

¹ANOVA (valores expressos como média e desvio padrão); ²Teste de *Kruskal Wallis* (valores expressos como mediana e intervalo interquartil).

A $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,292$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,040}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,556$.

B $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{0,004}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,635$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = \mathbf{0,047}$.

C $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{0,027}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,013}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,876$.

D $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{0,013}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,098$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,877$.

E $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{0,002}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,049}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,937$.

F $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,157$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,340$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = \mathbf{0,015}$.

G $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{0,001}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,108$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,094$.

Abreviaturas: LDL = Lipoproteína de baixa densidade; HDL = Lipoproteína de alta densidade; ALT = Alanina Aminotransferase; AST = Aspartato Aminotransferase; GGT = Gama Glutamil Transferase; PCR = Proteína C reativa.

No que diz respeito à função renal, avaliada com base nos valores de creatinina sérica, observou-se também níveis significativamente elevados nos indivíduos com FA, em comparação ao grupo controle. Comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana também observou-se valores de creatinina significativamente diferentes, sendo a diferença encontrada entre os controles e indivíduos em tratamento com varfarina.

Referente à dosagem sérica do ácido úrico, os valores deste parâmetro apresentaram-se significativamente maiores nos indivíduos com FA, em relação aos controles. Também observou-se diferenças significativas, ao se comparar os grupos

controle, varfarina e rivaroxabana, sendo que os valores foram significativamente diferentes entre os controles e varfarina, bem como entre controles e rivaroxabana. Desta forma, os níveis séricos de ácido úrico encontraram-se aumentados nos indivíduos com FA, de uma forma geral.

Com relação à contagem global de leucócitos no sangue total, não houve diferença significativa entre os grupos controle e FA. No entanto, na comparação entre controles, varfarina e rivaroxabana observou-se valores significativamente diferentes, sendo a diferença encontrada entre os indivíduos em uso de varfarina ou rivaroxabana. Com base nisso, pode-se considerar que entre os dois tratamentos a contagem global de leucócitos apresentou valores significativamente distintos, observando-se um número maior naqueles em uso de rivaroxabana.

Na dosagem de PCR os valores séricos desta proteína apresentaram diferença significativa comparando-se tanto os grupos controle e FA, quanto os controles, varfarina e rivaroxabana, quando analisados separadamente. Valores significativamente maiores foram observados no grupo controle, em relação aos indivíduos com FA e, entre estes, com aqueles em tratamento com varfarina.

5.3 Avaliação dos parâmetros inflamatórios

Os valores plasmáticos dos parâmetros inflamatórios estão apresentados na **Tabela 5**, comparando-se os grupos controle e FA, e na **Tabela 6**, na comparação entre os indivíduos do grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

De forma geral, observou-se níveis plasmáticos significativamente maiores nos indivíduos com FA, em comparação aos controles, dos seguintes mediadores inflamatórios: IL-2 (**Figura 3A**), IL-4 (**Figura 3B**), IL-10 (**Figura 3D**), TNF (**Figura 3E**), IFN- γ (**Figura 3F**) e IP-10 (**Figura 3L**).

Ao se comparar os grupos controle, varfarina e rivaroxabana, por sua vez, além dos parâmetros mencionados acima, também observou-se valores significativamente diferentes para MCP-1 (**Figuras 4H**) e MIG (**Figura 4K**).

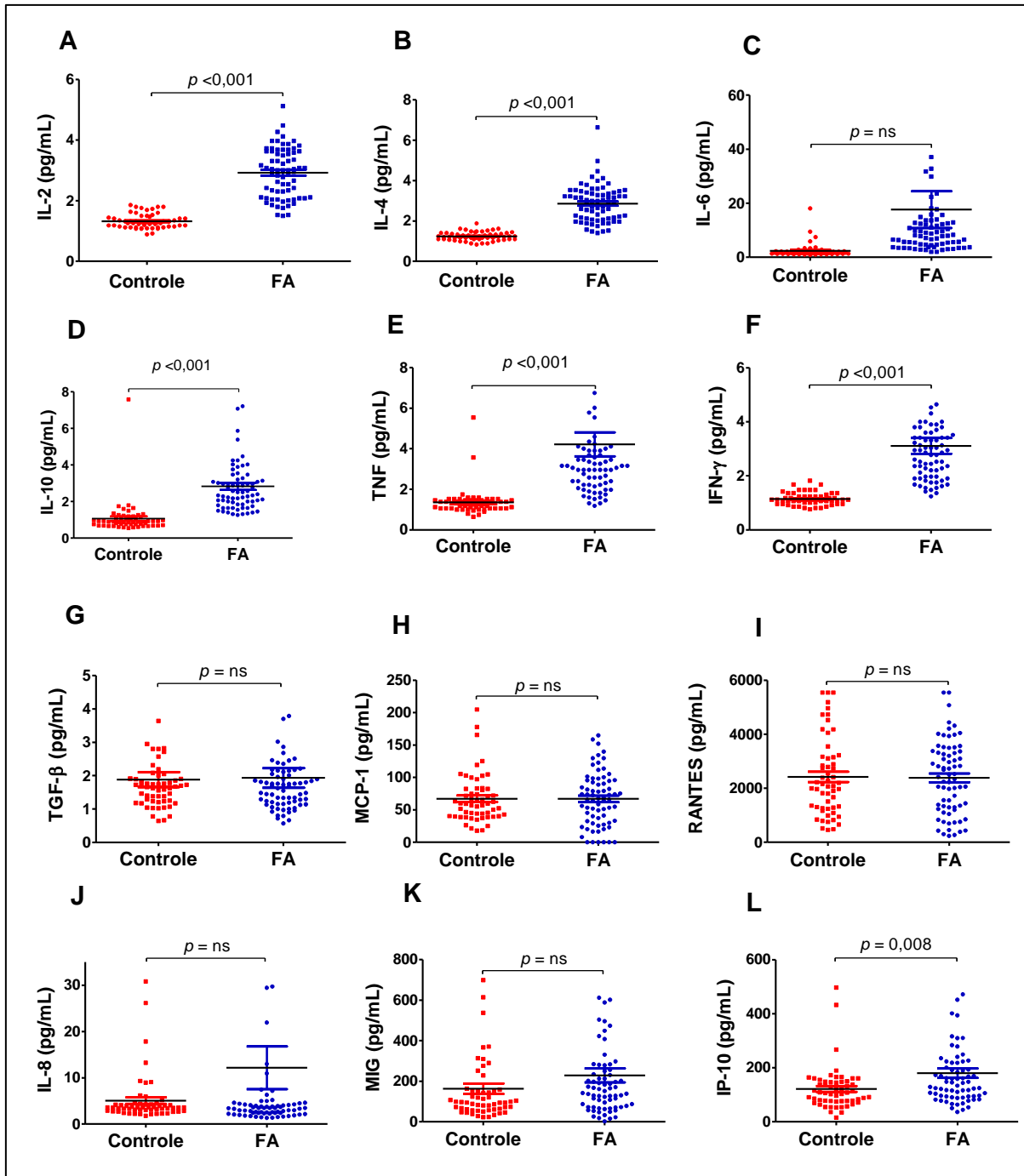


Figura 3. Níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias IL-2 (A), IL-4 (B), IL-6 (C), IL-10 (D), TNF (E), IFN- γ (F), TGF- β (G), MCP-1 (H), RANTES (I), IL-8 (J), MIG (K) e IP-10 (L) comparando os grupos controle (n=56) e FA (n=71). A dosagem dos parâmetros foi realizada por CBA. Foram considerados significativos resultados com valor de $p < 0,05$. Abreviaturas: ns = não significativo; IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral; IFN- γ = Interferon- γ ; TGF- β = fator de crescimento transformador- β ; MCP-1 = proteína quimiotática de monócitos-1; RANTES = Quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais; MIG = Monocina induzida por interferon- γ ; IP-10 = Proteína 10 induzida pelo interferon- γ .

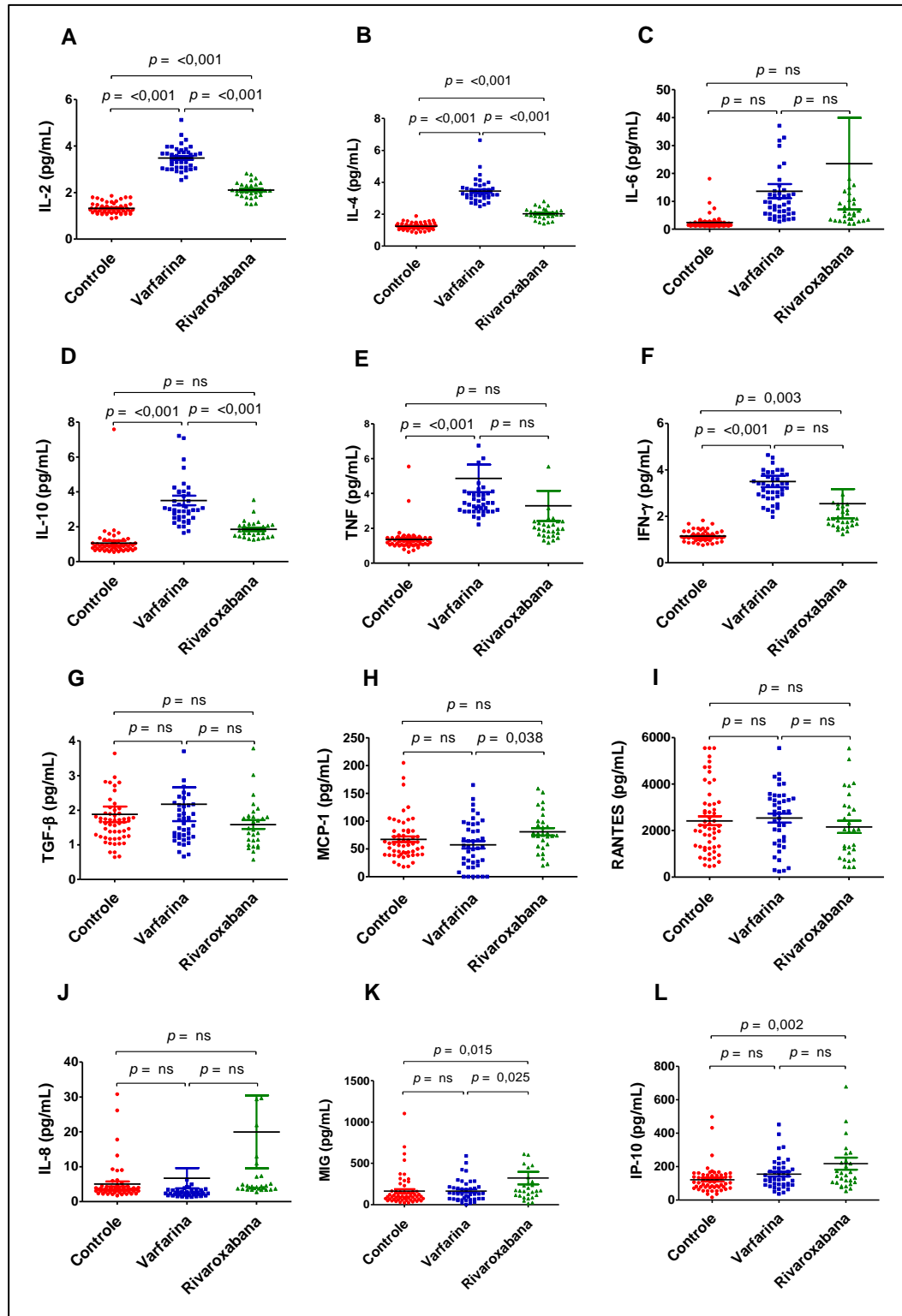


Figura 4. Níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias IL-2 (A), IL-4 (B), IL-6 (C), IL-10 (D), TNF (E), IFN- γ (F), TGF- β (G), MCP-1 (H), RANTES (I), IL-8 (J), MIG (K) e IP-10 (L) comparando os grupos controle (n=56) e varfarina (n=42) e rivaroxabana (n=29). A dosagem dos parâmetros foi realizada por CBA. Foram considerados significativos resultados com valor de $p < 0,05$. Abreviaturas: ns = não significativo; IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral; IFN- γ = Interferon- γ ; TGF- β = fator de crescimento transformador- β ; MCP-1 = proteína quimiotática de monócitos-1; RANTES = Quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais; MIG = Monocina induzida por interferon- γ ; IP-10 = Proteína 10 induzida pelo interferon- γ .

No que se refere à IL-2 e IL-4, observou-se a diferença entre todos os grupos (controle e varfarina, controle e rivaroxabana, e varfarina e rivaroxabana). Valores significativamente elevados foram encontrados nos indivíduos em uso de varfarina, em comparação aos grupos controle e rivaroxabana, bem como nestes últimos comparando-se aos controles (**Figuras 4A e 4B**, respectivamente).

No tocante à IL-10, encontrou-se valores significativamente aumentados deste mediador nos indivíduos em uso de varfarina, em comparação aos grupos controle e rivaroxabana (**Figura 4D**).

Em relação ao TNF, os valores deste parâmetro no grupo varfarina apresentaram-se significativamente elevados, em comparação aos controles (**Figura 4E**).

Tabela 5. Níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias comparando-se os grupos controle e FA.

Parâmetros (pg/dL)	Controles (n = 56)	FA (n = 71)	p
IL-2	1,32 ± 0,23	2,93 ± 0,82	<0,001
IL-4	1,24 ± 0,21	2,87 ± 0,92	<0,001
IL-6	2,39 ± 2,60	17,66 ± 57,59	0,050
IL-10	1,07 ± 0,94	2,83 ± 1,61	<0,001
TNF	1,36 ± 0,69	4,22 ± 4,97	<0,001
IFN-γ	1,15 ± 0,23	3,11 ± 2,48	<0,001
TGF-β	1,88 ± 1,68	1,93 ± 2,47	0,888
MCP-1	67,17 ± 37,80	66,94 ± 41,50	0,975
IL-8	5,03 ± 5,32	12,14 ± 38,89	0,177
RANTES	2421,05 ± 1447,00	2384,11 ± 1340,52	0,882
MIG	162,95 ± 191,45	229,14 ± 290,30	0,144
IP-10	121,27 ± 81,33	179,88 ± 145,20	0,008

Teste *t* de *Student* (valores expressos como média e desvio padrão).

Abreviaturas: IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral; IFN-γ = Interferon-γ; TGF-β = fator de crescimento transformador-β; MCP-1 = proteína quimiotática de monócitos-1; RANTES = Quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais; MIG = Monocina induzida por interferon-γ; IP-10 = Proteína 10 induzida pelo interferon-γ.

Tabela 6. Níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Parâmetros (pg/dL)	Controles (n = 56)	Varfarina (n = 42)	Rivaroxabana (n = 29)	p
IL-2	1,32 ± 0,23	3,49 ± 0,51	2,11 ± 0,34	<0,001^A
IL-4	1,24 ± 0,21	3,45 ± 0,72	2,03 ± 0,35	<0,001^B
IL-6	2,39 ± 2,60	13,64 ± 16,71	23,49 ± 88,46	0,094
IL-10	1,07 ± 0,94	3,51 ± 1,77	1,85 ± 0,50	<0,001^C
TNF	1,36 ± 0,69	4,87 ± 5,13	3,29 ± 4,65	<0,001^D
IFN-γ	1,15 ± 0,23	3,50 ± 1,55	2,55 ± 3,36	<0,001^E
TGF-β	1,88 ± 1,68	2,17 ± 3,16	1,59 ± 0,69	0,526
MCP-1	67,17 ± 37,80	57,35 ± 43,03	80,83 ± 35,44	0,049^F
IL-8	5,03 ± 5,32	6,72 ± 18,65	19,98 ± 56,24	0,069
RANTES	2421,05 ± 1447,00	2538,15 ± 1277,44	2161,01 ± 1419,80	0,526
MIG	162,95 ± 191,45	165,12 ± 131,85	321,85 ± 412,53	0,012^G
IP-10	121,27 ± 81,33	153,95 ± 90,85	217,44 ± 195,32	0,003^H

ANOVA (valores expressos como média e desvio padrão);

A $p_{\text{controle x varfarina}} = <0,001$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = <0,001$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = <0,001$.

B $p_{\text{controle x varfarina}} = <0,001$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = <0,001$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = <0,001$.

C $p_{\text{controle x varfarina}} = <0,001$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,016$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = <0,001$.

D $p_{\text{controle x varfarina}} = <0,0001$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,064$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,188$.

E $p_{\text{controle x varfarina}} = <0,001$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,003$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,084$.

F $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,438$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,282$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,038$.

G $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,999$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,015$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,025$.

H $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,376$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,002$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,075$.

Abreviaturas: IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral; IFN-γ = Interferon-γ; TGF-β = fator de crescimento transformador-β; MCP-1 = proteína quimiotática de monócitos-1; RANTES = Quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais; MIG = Monocina induzida por interferon-γ; IP-10 = Proteína 10 induzida pelo interferon-γ.

No que concerne ao IFN-γ, os valores deste apresentaram-se significativamente aumentados nos grupos varfarina e rivaroxabana, comparando-se ambos com os controles (**Figura 4F**).

Em relação à MCP-1 e MIG, no grupo rivaroxabana estes mediadores apresentaram valores significativamente elevados, em comparação aos indivíduos em uso de varfarina (**Figuras 4H e 4K**, respectivamente). No que se refere à MIG, por sua vez, esta diferença também foi observada comparando-se ao grupo controle.

No que concerne à IP-10, foram encontrados valores significativamente maiores deste mediador nos indivíduos em uso de rivaroxabana, em comparação aos controles (**Figura 4L**).

5.4 Avaliação dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares

Os valores plasmáticos dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares estão exibidos na **Tabela 7**, comparando-se os grupos controle e FA, e na **Tabela 8**, ao se comparar os grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Nos indivíduos com FA, de uma forma geral, observou-se valores significativamente elevados de GDF-15 (**Figura 5A**) e Lipocalina-2/NGAL (**Figura 5H**), em comparação aos participantes do grupo controle. Avaliando os grupos controle, varfarina e rivaroxabana separadamente observou-se valores significativamente diferentes somente para o GDF-15, encontrando-se a diferença entre os indivíduos em uso de rivaroxabana e os controles (**Figura 6A**).

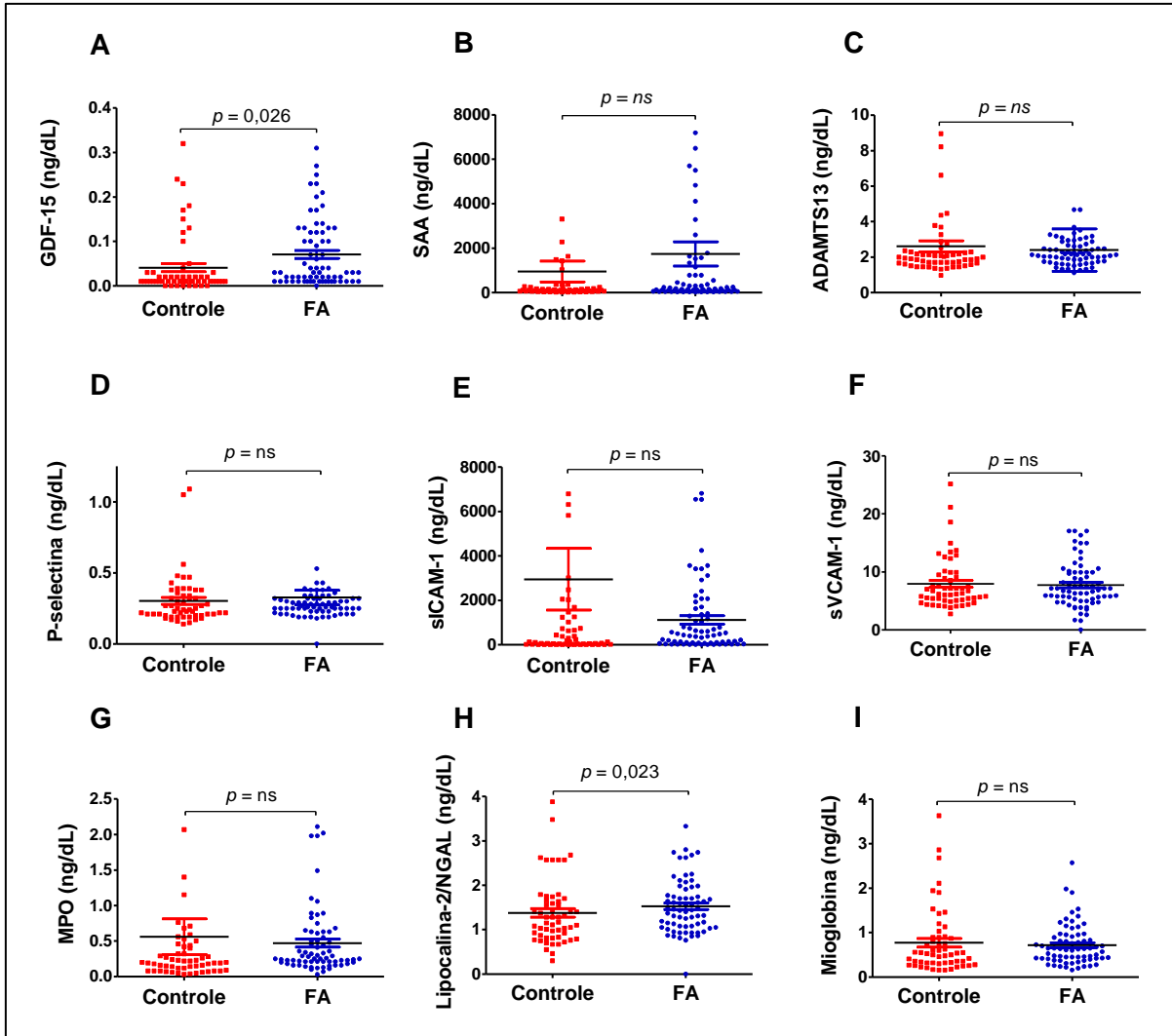


Figura 5. Níveis plasmáticos dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares GDF-15 (A), SAA (B), ADAMTS13 (C), P-selectina (D), sICAM-1 (E), sVCAM-1 (F), MPO (G), Lipocalina-2/NGAL (H) e Mioglobina (I) comparando os grupos controle (n=56) e FA (n=71). A dosagem dos parâmetros foi realizada por LUMINEX®. Foram considerados significativos resultados com valor de $p < 0,05$. Abreviaturas: ns = não significativo; GDF-15 = Fator de Diferenciação de Crescimento-15; SAA = Proteína amiloide A sérica; ADAMTS-13 = desintegrina e metaloprotease com domínios trombospondina-13; sICAM-1 = Molécula de adesão intercelular-1; sVCAM-1 = Molécula de adesão celular-vascular-1; MPO = Mieloperoxidase; Lipocalina-2/NGAL = Lipocalina-2 associada à gelatinase de neutrófilos.

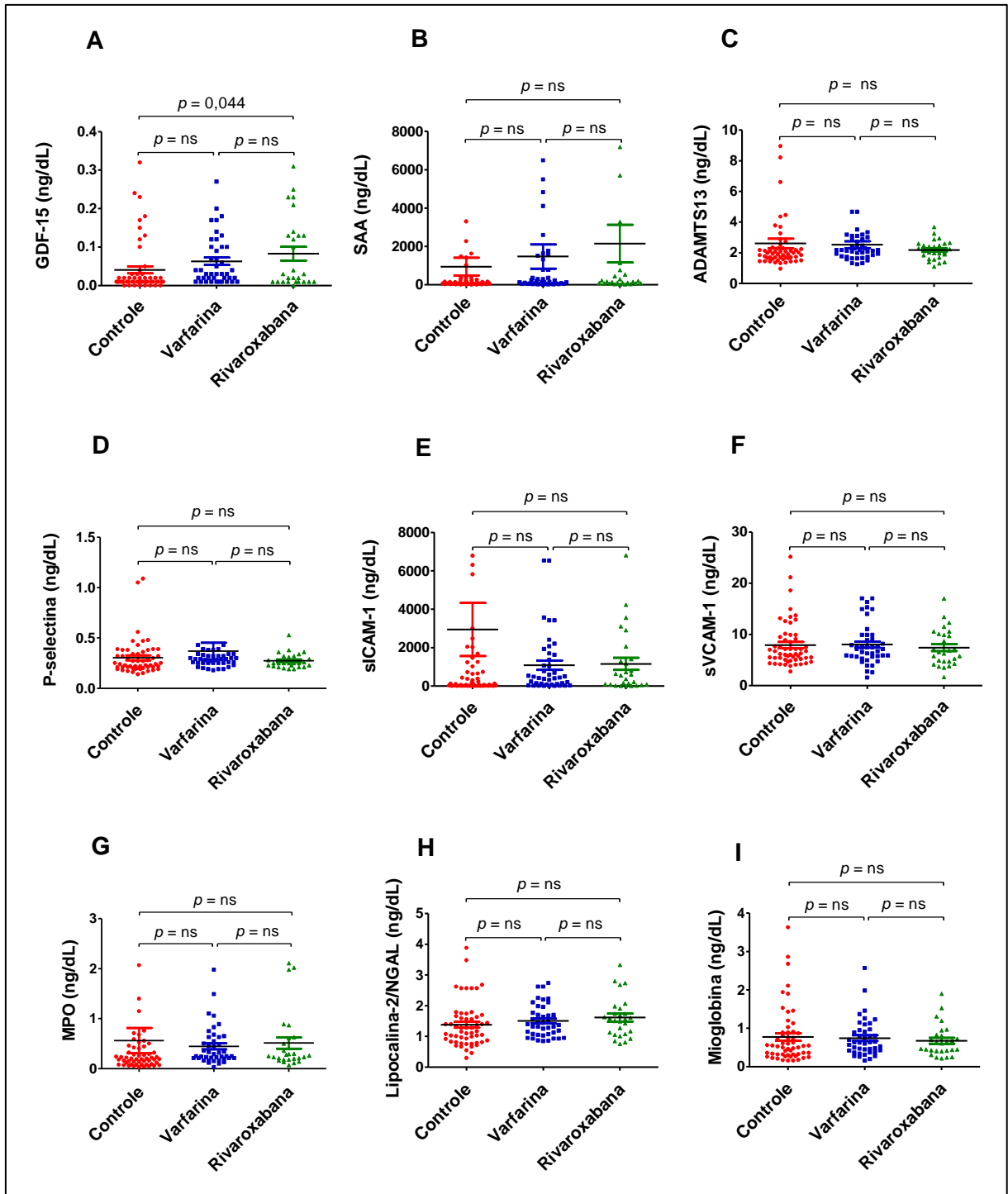


Figura 6. Níveis plasmáticos dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares GDF-15 (A), SAA (B), ADAMTS13 (C), P-selectina (D), sICAM-1 (E), sVCAM-1 (F), MPO (G), Lipocalina-2/NGAL (H) e Mioglobina (I) comparando os grupos controle (n=56), varfarina (n=42) e rivaroxabana (n=29). A dosagem dos parâmetros foi realizada por LUMINEX®. Foram considerados significativos resultados com valor de $p < 0,05$. Abreviaturas: NS = não significativo; GDF-15 = Fator de Diferenciação de Crescimento-15; SAA = Proteína amiloide A sérica; ADAMTS-13 = desintegrina e metaloprotease com domínios trombospondina-13; sICAM-1 = Molécula de adesão intercelular-1; sVCAM-1 = Molécula de adesão celular-vascular-1; MPO = Mieloperoxidase; Lipocalina-2/NGAL = Lipocalina-2 associada à gelatinase de neutrófilos.

Tabela 7. Níveis plasmáticos dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares comparando-se os grupos controle e FA.

Parâmetros (ng/dL)	Controles (n = 56)	FA (n = 71)	p
GDF-15	0,04 ± 0,07	0,07 ± 0,08	0,026 ¹
SAA	946,99 ± 3439,88	1736,59 ± 4497,33	0,284 ¹
ADAMTS-13	2,61 ± 2,30	2,40 ± 1,19	0,497 ¹
P-selectina	0,30 ± 0,18	0,33 ± 0,42	0,631 ¹
sICAM-1	115,74 (11,18 – 1234,00)	431,20 (73,58 – 1511,50)	0,066 ²
sVCAM-1	7,93 ± 4,46	7,79 ± 3,84	0,854 ¹
MPO	0,56 ± 1,87	0,47 ± 0,48	0,701 ¹
Lipocalina-2/NGAL	1,17 (0,83 – 1,66)	1,46 (1,08 – 1,84)	0,023 ²
Mioglobina	0,77 ± 0,73	0,72 ± 0,46	0,609 ¹

¹Teste *t* de *Student* (valores expressos como média e desvio padrão); ²Teste de *Mann-Whitney* (valores expressos como mediana e intervalo interquartil).

Abreviaturas: GDF-15 = Fator de Diferenciação de Crescimento-15; SAA = Proteína amiloide A sérica; ADAMTS-13 = desintegrina e metaloprotease com domínios trombospondina-13; sICAM-1 = Molécula de adesão intercelular-1; sVCAM-1 = Molécula de adesão celular-vascular-1; MPO = Mieloperoxidase; Lipocalina-2/NGAL = Lipocalina-2 associada à gelatinase de neutrófilos.

Tabela 8. Níveis plasmáticos dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Parâmetros (ng/dL)	Controles (n = 56)	Varfarina (n = 42)	Rivaroxabana (n = 29)	p
GDF-15	0,04 ± 0,07	0,06 ± 0,6	0,08 ± 0,9	0,047^{1A}
SAA	946,99 ± 3439,88	1474,16 ± 4114,01	2144,82 ± 5091,64	0,453 ¹
ADAMTS-13	2,61 ± 2,30	2,53 ± 1,44	2,18 ± 0,6	0,578 ¹
P-selectina	0,30 ± 0,18	0,37 ± 0,54	0,27 ± 0,7	0,451 ¹
sICAM-1	115,74 (11,18 – 1234,00)	423,04 (70,65 – 1639,75)	560,00 (73,58 – 1402,00)	0,184 ²
sVCAM-1	7,93 ± 4,46	8,03 ± 4,01	7,42 ± 3,61	0,825 ¹
MPO	0,56 ± 1,87	0,45 ± 0,39	0,51 ± 0,59	0,910 ¹
Lipocalina-2/ NGAL	1,17 (0,83 – 1,66)	1,39 (1,07 – 1,82)	1,56 (1,08 – 1,91)	0,066 ²
Mioglobina	0,77 ± 0,73	0,74 ± 0,48	0,68 ± 0,42	0,789 ¹

¹ANOVA (valores expressos como média e desvio padrão); ²Teste de *Kruskal Wallis* (valores expressos como mediana e intervalo interquartil).

^A $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,301$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,044}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,530$.

Abreviaturas: GDF-15 = Fator de Diferenciação de Crescimento-15; SAA = Proteína amiloide A sérica; ADAMTS-13 = desintegrina e metaloprotease com domínios trombospondina-13; sICAM-1 = Molécula de adesão intercelular-1; sVCAM-1 = Molécula de adesão celular-vascular-1; MPO = Mieloperoxidase; Lipocalina-2/NGAL = Lipocalina-2 associada à gelatinase de neutrófilos.

5.5 Correlações entre as variáveis do estudo

No grupo de indivíduos com FA, a idade apresentou correlação positiva fraca com os parâmetros inflamatórios IP-10 ($r = 0,275$, $p = 0,024$) e positiva moderada com MIG ($r = 0,389$, $p = 0,001$). Já para o CHA₂DS₂-VASc observou-se uma correlação positiva fraca com IL-8 ($r = 0,248$, $p = 0,042$).

No que diz respeito ao perfil lipídico, o colesterol total apresentou correlação positiva moderada com o IFN- γ ($r = 0,310$, $p = 0,009$) e com MPO ($r = 0,318$, $p = 0,009$). Já para o parâmetro triglicérides encontrou-se uma correlação positiva moderada apenas com o IFN- γ ($r = 0,355$, $p = 0,003$).

Com relação ao perfil hepático, a enzima ALT apresentou correlação positiva fraca com IL-6 ($r = 0,272$, $p = 0,024$), ao passo que para AST observou-se correlações positivas fracas com IL-10 ($r = 0,250$, $p = 0,038$), IL-4 ($r = 0,252$, $p = 0,037$), IL-2 ($r = 0,266$, $p = 0,027$) e TGF- β ($r = 0,271$, $p = 0,024$). GGT, por sua vez, mostrou correlação positiva moderada com IP-10 ($r = 0,404$, $p = 0,001$) e MIG ($r = 0,384$, $p = 0,001$) e correlação positiva forte com SAA ($r = 0,515$, $p < 0,001$).

No que se refere à função renal, creatinina apresentou correlação positiva fraca com IP-10 ($r = 0,272$, $p = 0,024$) e correlação positiva moderada com Lipocalina-2/NGAL ($r = 0,350$, $p = 0,004$).

Relativo ao ácido úrico, foi observada correlação negativa forte com GDF-15 ($r = -0,927$, $p = 0,024$).

6 DISCUSSÃO

6.1 Características demográficas e clínicas, e correlação com os parâmetros inflamatórios e marcadores relacionados a doenças cardiovasculares

Não foram observadas diferenças significativas com relação à idade, sexo e hábito de fumar, tanto na comparação dos grupos controle e FA (**Tabela 1**), quanto entre os grupos controle, varfarina e rivaroxabana (**Tabela 2**). No que se refere à idade, em especial, foi possível observar uma prevalência de indivíduos com idade superior a setenta anos em todos os grupos estudados. Estudos prévios já demonstraram uma associação da prevalência da doença com o aumento da idade. Desta forma, com o envelhecimento populacional, FA tem-se apresentado mais prevalente na população, de forma geral (ZONI-BERISSO *et al.*, 2014; MAGALHÃES *et al.*, 2016).

No presente estudo, ao avaliar o grupo de indivíduos com FA, observou-se, ainda, que a idade apresentou correlação positiva fraca com o parâmetro inflamatório IP-10 ($r = 0,275$, $p = 0,024$) e correlação positiva moderada com MIG ($r = 0,389$, $p = 0,001$). Estes resultados permitem considerar a existência de uma associação entre idade e inflamação. Uma vez que a FA apresenta maior prevalência em indivíduos com idade avançada, a presença de inflamação nestes pode favorecer a manutenção da arritmia.

No que diz respeito à presença de HAS e DM2, no grupo de indivíduos com FA observou-se um número significativamente elevado de participantes com estas doenças, em comparação ao grupo controle (**Tabela 1**). Estas duas patologias são consideradas as comorbidades mais frequentemente associadas à FA. Já foi demonstrado, por exemplo, que HAS e DM2 podem levar à fibrose e ao remodelamento elétrico e estrutural do átrio (TADIC e CUSPIDI, 2015). Desta forma, consistem em importantes fatores de risco para o desenvolvimento e manutenção da arritmia, bem como de suas complicações. Assim, controlando-se estes fatores é possível obter respostas terapêuticas mais efetivas na FA.

Em relação à utilização de estatinas, não foram observadas diferenças significativas comparando-se os participantes do grupo controle e os indivíduos com FA de forma geral (**Tabela 1**). No entanto, foram encontradas diferenças ao comparar os grupos

varfarina e controle (**Tabela 2**). Tem-se conhecimento de que esta classe farmacológica, estatinas, apresenta propriedades anti-inflamatórias (BU *et al.*, 2011) e anti-trombóticas (PHILLIP OWENS III e MACKMAN, 2014), embora os dados que relacionam a sua utilização clínica na terapia da FA ainda sejam inconclusivos. Em modelos animais, as estatinas apresentaram uma redução na vulnerabilidade do desenvolvimento da FA (SHIROSHITA-TAKESHITA *et al.*, 2004). Adicionalmente, em estudos clínicos, o uso prévio desta classe de fármacos reduziu a incidência de FA pós-operatória (MAESEN *et al.*, 2011). No entanto, não se mostraram efetivas na prevenção da arritmia, nem de recorrências após cardioversão farmacológica e ablação por cateter (BANG *et al.*, 2013).

No que concerne ao CHA_2DS_2-VASc , não houve diferença significativa no valor do *score* entre os indivíduos com FA, em tratamento com varfarina ou rivaroxabana, sendo o valor médio encontrado igual a 4 (**Tabela 2**), o que confirma a necessidade da terapia de anticoagulação oral. Além disso, foi observada correlação positiva fraca deste *score* com IL-8 ($r = 0,248$, $p = 0,042$). Contudo, no presente estudo não foram observadas diferenças significativas nos níveis de IL-8 entre os indivíduos com FA e os controles, nem na comparação entre os três grupos (controle, varfarina e rivroxabana). Desta forma, não foi possível associar inflamação e CHA_2DS_2-VASc com base nos resultados deste estudo.

6.2 Caracterização laboratorial e correlação com os parâmetros inflamatórios e marcadores relacionados a doenças cardiovasculares

Na avaliação do perfil lipídico, foram observados valores séricos significativamente elevados de colesterol total e LDL no grupo controle, comparando-se aos indivíduos com FA. Este resultado pode ser devido à maior utilização de estatinas pelo grupo FA. Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas com relação ao uso desta classe farmacológica entre os indivíduos com FA e os participantes do grupo controle, conforme discutido acima, é possível observar que a maioria dos participantes com FA (52,1%) fazia uso de estatinas (**Tabela 1**). Ainda com relação ao perfil lipídico, não foram observadas diferenças com relação a este nos indivíduos com FA em uso de varfarina ou rivaroxabana (**Tabela 3**). Além disso, em ambos os

grupos os níveis de colesterol total mantiveram-se dentro da faixa desejável (menor que 200 mg/dL). Uma vez que hipercolesterolemia está associada ao risco aumentado de desenvolvimento de AVE, o controle dos níveis de colesterol total é uma medida que deve ser enfatizada nos indivíduos com FA (POL *et al.*, 2018). A variável colesterol total apresentou, ainda, correlação positiva moderada com IFN- γ ($r = 0,310$, $p = 0,009$) e com MPO ($r = 0,318$, $p = 0,009$). Já para o parâmetro triglicérides foi encontrada correlação positiva moderada apenas com IFN- γ ($r = 0,355$, $p = 0,003$). Com base nisso, é possível considerar que o aumento nos níveis de colesterol total e triglicérides estão associados à elevação nos valores de IFN- γ , o que pode favorecer a manutenção do estado inflamatório existente na FA. Assim, pode-se associar dislipidemia, inflamação e FA.

No que diz respeito à função hepática, observou-se níveis séricos significativamente mais altos de AST e GGT no grupo de indivíduos com FA, em comparação aos controles (**Tabela 3**). Em relação ao primeiro, observou-se, ainda, diferença significativa entre os grupos varfarina e rivaroxabana (**Tabela 4**). AST é uma enzima hepática circulante, utilizada clinicamente para avaliar a homeostasia hepatocelular, bem como lesão no fígado, enquanto GGT reflete um estado de lesão hepática e estresse oxidativo (ALONSO *et al.*, 2014). Em um estudo que avaliou participantes das coortes *Framingham Heart Study Original* e *Offspring*, AST foi associada ao risco de desenvolver FA em 10 anos [*hazard ratio* (HR): 1,12, intervalo de confiança (IC) 95%: 1,01-1,24, $p = 0,03$] (SINNER *et al.*, 2013). Em outro estudo prospectivo, por sua vez, elevados níveis séricos de GGT, encontrados em indivíduos que desenvolveram FA, foram associados à incidência da arritmia (HR: 1,30, IC 95%: 1,06–1,60, $p = 0,01$) (ALONSO *et al.*, 2014). Em pacientes com doença coronariana, o surgimento de FA foi associado também aos elevados níveis de GGT (HR: 1,66, IC 95%: 1,53-1,81, $p < 0,001$). Desta forma, propôs-se a utilização desta enzima como um marcador de risco da arritmia (NDREPEPA *et al.*, 2017). Ainda, em pacientes com FA paroxística submetidos à terapia de ablação por cateter, elevados níveis de GGT foram encontrados nos indivíduos que apresentaram recorrência da arritmia, em relação aos que mantiveram o ritmo sinusal após a terapia. Com base nisso, GGT foi associada à recorrência da FA (HR: 4,47, IC 95%: 1,66-12,09, $p = 0,003$), sugerindo-se a sua quantificação para avaliar os pacientes que possuem maior risco

de serem recorrentes após a terapia de ablação, naqueles onde esta abordagem é indicada (UÇAR *et al.*, 2016).

Sobre correlações, a enzima ALT apresentou correlação positiva fraca com IL-6 ($r = 0,272$, $p = 0,024$), enquanto que para AST foram observadas correlações positivas fracas com IL-10 ($r = 0,250$, $p = 0,038$), IL-4 ($r = 0,252$, $p = 0,037$), IL-2 ($r = 0,266$, $p = 0,027$) e TGF- β ($r = 0,271$, $p = 0,024$). Já GGT apresentou correlação positiva moderada com IP-10 ($r = 0,404$, $p = 0,001$), SAA ($r = 0,515$, $p = <0,001$) e MIG ($r = 0,384$, $p = 0,001$). A associação entre as enzimas hepáticas e os parâmetros inflamatórios pode ser um possível fator para que estas, em especial a GGT, tenham sido relacionadas nos estudos acima à incidência de FA. Em outras palavras, se um aumento de enzimas hepáticas está associado à elevação de mediadores inflamatórios, e já foi demonstrado que a presença de um estado inflamatório prévio pode promover o remodelamento elétrico e estrutural cardíaco observado na arritmia, é possível associar as transaminases hepáticas, inflamação e FA (HU *et al.*, 2015).

Referente à função renal, os níveis de creatinina sérica também apresentaram-se significativamente elevados nos indivíduos com FA, em comparação ao grupo controle (**Tabela 3**), sendo maiores nos indivíduos em tratamento com varfarina (**Tabela 4**). Este resultado corrobora com Böhm *et al.* (2015), que observaram um declínio da taxa de filtração glomerular em pacientes com FA utilizando varfarina ($-3,68 \pm 0,24$ mL/min) em comparação aos que estavam usando dabigatrana na dose de 110 mg ($-2,57 \pm 0,24$ mL/min; $p = 0,0009$ vs. varfarina) ou 150 mg ($-2,46 \pm 0,23$ mL/min; $p = 0,0002$ vs. varfarina), em um período de 30 meses.

Apesar dos níveis de creatinina encontrados no presente estudo serem significativamente maiores nos indivíduos com FA, em relação ao grupo controle, estes valores mantiveram-se próximos aos de referência (entre 0,4 e 1,3 mg/dL). Considerando que FA é uma doença que acomete principalmente idosos e que a função renal reduz gradualmente com a idade, é esperado que estas duas condições clínicas possam coexistir. Entretanto, assim como FA, a disfunção renal também está associada ao risco de desenvolver eventos tromboembólicos. Um estudo mostrou que pacientes japoneses com FA não-valvar com CÍCr menor que 80 mL/minuto apresentaram incidências aumentadas de tromboembolismo (CrCl 30-

49,9, HR: 2.27, IC 95%: 1,09-4,72, $p=0,029$; e CrCl 50-79,9, HR 1,99, IC 95%: 1,07-3,72, $p=0,030$) em comparação àqueles que apresentaram CICr superior a este valor (KODANI *et al.*, 2017). Com base nisso, o monitoramento da função renal em pacientes com esta arritmia merece atenção especial.

Quando estudadas as correlações, observou-se que creatinina apresentou associação positiva fraca com IP-10 ($r = 0,272$, $p = 0,024$) e associação positiva moderada com lipocalina-2/NGAL ($r = 0,350$, $p = 0,004$), sendo que este último resultado é condizente com o estudo de Devarajan *et al.* (2008), o qual sugeriu esta proteína como um biomarcador para doença renal. Uma vez que no presente estudo lipocalina-2/NGAL apresentou valores significativamente elevados em pacientes com FA, em comparação aos controles, pode-se sugerir um papel desta proteína como potencial marcador para FA, especialmente naqueles indivíduos que apresentam valores mais altos de creatinina.

Com relação ao ácido úrico, foram observados níveis séricos deste parâmetro significativamente maiores nos indivíduos com FA, em relação aos indivíduos controles (**Tabela 3**), não tendo sido observadas diferenças entre os tratamentos com varfarina e rivaroxabana (**Tabela 4**). Diversos estudos têm correlacionado os valores séricos do ácido úrico ao risco de desenvolver FA, como a coorte realizada por Kim *et al.* (2016) envolvendo mais de 70 mil pacientes com diagnóstico de gota, cuja taxa de incidência de acometimento pela arritmia mostrou-se elevada (7,19 para 1.000 pessoas/ano, HR: 1,13, IC 95%: 1,04-1,23). Em outra coorte envolvendo 9.078 participantes foi observada que a prevalência de FA foi maior em indivíduos que apresentaram hiperuricemia (1,1%) em comparação àqueles que não desenvolveram este quadro (0,5%), associando também elevados níveis de ácido úrico ao risco de desenvolver a arritmia [*odds ratio* (OR): 2,051, IC 95%: 1,063-3,856, $p = 0,03$] (CHEN *et al.*, 2017). Com base nisso, sugeriu-se que terapias para redução da uricemia podem apresentar um papel na prevenção e tratamento da FA.

No que se refere às correlações para o ácido úrico, no presente estudo observou-se associação negativa forte com GDF-15 ($r = -0,927$, $p = 0,024$). Apesar de terem sido encontrados elevados níveis deste marcador em indivíduos com FA, em relação aos controles, com base nessa correlação pode-se considerar que o GDF-15 não poderia ser utilizado como marcador para FA em pacientes com hiperuricemia.

Concernente à contagem global de leucócitos, não houve diferença significativa entre os grupos controle e FA (**Tabela 3**), mas sim entre os indivíduos em uso de varfarina ou rivaroxabana, observando-se número maior naqueles que estavam em tratamento com o último (**Tabela 4**). Na prática clínica a contagem destas células é utilizada amplamente para avaliar a presença de um quadro de inflamação sistêmica. Um estudo que avaliou 936 participantes da coorte *Framingham Heart Study Original* observou que, durante 5 anos, 9% dos indivíduos desenvolveram FA e apresentaram contagem da global de leucócitos elevada, em comparação àqueles em ritmo sinusal, associando este parâmetro à incidência da doença (HR = 2,22, IC 95%: 1,10–4,48; $p = 0,03$) (RIENSTRA *et al.*, 2012). No entanto, em outros dois estudos de coorte realizados por Dieleman *et al.* (2014) e Jacob *et al.* (2017), esta associação não foi verificada. Estes pesquisadores avaliaram pacientes em ritmo sinusal que foram submetidos à cirurgia cardíaca e desenvolveram FA após o procedimento cirúrgico e a contagem de leucócitos não foi associada ao surgimento da arritmia (HR 1,14, IC 95%: 0,65–2,03, $p = 0,645$; HR 1,03, IC 95%: 0,96-1,11, $p = 0,200$, respectivamente). Com base nisso, pode-se considerar que a contagem elevada na global de leucócitos pode predizer o desenvolvimento de FA, que não seja de causa cirúrgica. Ainda, com base nos dados do presente estudo poder-se-á dizer que os indivíduos em uso de varfarina apresentam quadro de inflamação sistêmica significativamente maior em relação aos que utilizam rivaroxabana. No entanto, não é possível fazer essa afirmação considerando apenas esta variável.

No que se refere à dosagem de PCR, no presente estudo foram observados valores significativamente maiores deste parâmetro no grupo controle, em relação aos indivíduos com FA (**Tabela 3**), e dentro destes, com aqueles em tratamento com varfarina (**Tabela 4**). Este resultado pode ser explicado pelo fato de que a maioria dos indivíduos do grupo FA (52,1%) fazia uso de estatinas, as quais apresentam ação anti-inflamatória. Além disso, dentre os participantes com FA, aqueles em tratamento com varfarina eram os que mais utilizavam estatinas (61,9%), em comparação aos controles (39,3%), tendo sido encontrada diferença significativa entre estes grupos, com relação a este parâmetro. Desta forma, a utilização de estatinas poderia contribuir para que os níveis de PCR se apresentassem menores nos indivíduos com FA.

Outro motivo que pode explicar este resultado consiste no fato de não ter sido feita a quantificação de PCR pelo método ultrasensível. Assim, o equipamento utilizado para esta análise não era capaz de ler valores inferiores a 5 mg/L. Estes dados, por sua vez, não puderam ser contabilizados na análise estatística. Importante considerar que, no presente trabalho, a dosagem de PCR, assim como a contagem da global de leucócitos, foi realizada, a princípio, para caracterizar os participantes do estudo. Desta forma, excluiu-se aqueles que apresentaram valores superiores ao de referência, pois estariam expostos a outros processos infecciosos e/ou inflamatórios que poderiam influenciar nos resultados.

Ainda com relação à PCR, esta é uma proteína de fase aguda secretada pelo fígado em resposta a diversas citocinas inflamatórias, cujos níveis séricos aumentam rapidamente em resposta a traumas, infecções e inflamação aguda, embora também possam ocorrer alterações em estados de inflamação crônica (DU CLOS, 2000). Clinicamente, a dosagem de PCR no soro é amplamente utilizada como auxiliar no diagnóstico e progressão de diversas doenças inflamatórias e infecções, motivo pelo qual é considerada um marcador inflamatório não específico. Também foi proposta a sua utilização em doenças cardiovasculares (AGUIAR *et al.*, 2013).

No que se refere à FA, um dos primeiros estudos que propuseram relação direta entre a doença e a inflamação foi realizado em 1997, no qual observou-se aumento do desenvolvimento de FA após cirurgia de revascularização cardíaca. Os autores relataram que a arritmia apareceu entre o segundo e terceiro dia de pós-operatório, coincidindo com o pico de concentração de PCR (BRUINS *et al.*, 1997). Outro estudo, por sua vez, detectou elevados níveis de PCR em amostras de sangue periférico de indivíduos com FA que não foram submetidos à cirurgia, em comparação a grupos controle em ritmo sinusal, sendo observados níveis maiores em pacientes com FA persistente, em comparação à paroxística (CHUNG *et al.*, 2001). Além disso, os níveis séricos de PCR detectados em amostras de pacientes hipertensos com FA paroxística, após 48 horas de admissão hospitalar, também relacionaram-se a fator de risco para recorrências de FA após cardioversão farmacológica (OR: 0,06, IC 95%: 0,01-0,47, $p = 0,008$) (RIZOS *et al.*, 2010).

Em um estudo de coorte envolvendo mais de 5000 participantes do *Cardiovascular Health Study*, os níveis de PCR encontrados em indivíduos que desenvolveram FA

foram considerados como fator preditivo para o desenvolvimento da arritmia (OR: 1,24; IC 95%: 1,11-1,40, $p < 0,001$) (AVILES *et al.*, 2003). No entanto, no estudo realizado por Marott *et al.* (2010), embora elevados níveis de PCR tenham sido encontrados no plasma de pacientes com FA, em relação a controles em ritmo sinusal, após comparar o genótipo de PCR em uma população geral e em pacientes com FA, este marcador, por si só, não foi considerado como fator de risco para o desenvolvimento da doença (HR: 6,2, IC 95%: 2,2-17,6, $p = 0,001$).

No que diz respeito à relação entre ACOs e os valores de marcadores inflamatórios, Amini *et al.* (2013) investigaram os níveis de PCR e de marcadores de ativação plaquetária comparando indivíduos com FA em uso de varfarina ou dabigatrana. Foram encontrados valores mais baixos destes parâmetros no último grupo, em comparação ao primeiro. Considerando o papel da inflamação na manutenção e nas complicações da FA, estes autores consideraram que a dabigatrana pode contribuir para a redução de marcadores relacionados à inflamação nos pacientes com a arritmia e, conseqüentemente, de eventos trombóticos.

6.3 Avaliação dos parâmetros inflamatórios

6.3.1 Interleucina-6

IL-6 é uma citocina que possui uma variedade de atividades biológicas, incluindo respostas pró e anti-inflamatórias. É produzida não apenas por células do sistema imune, como linfócitos, mas também por componentes cardiovasculares, como células endoteliais e do músculo liso vascular. Esta citocina estimula a síntese de reagentes de fase aguda, como PCR e fibrinogênio, além de contra regular os efeitos do TNF (VILCHEZ *et al.*, 2014). Devido à sua função nos processos inflamatórios, a dosagem desta citocina é realizada na prática clínica de forma a auxiliar o diagnóstico e avaliar a progressão de doenças inflamatórias, destacando-se o seu envolvimento em doenças cardiovasculares (VOLPATO *et al.*, 2001).

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas nos valores plasmáticos de IL-6 entre os grupos controle e FA (**Tabela 5, Figura 3C**), bem como entre os controles, e os indivíduos em uso de varfarina ou rivaroxabana (**Tabela 6, Figura 4C**). No entanto, no que tange à sua relação com a FA, diversos trabalhos

demonstraram a sua associação com a doença, em diferentes condições clínicas, de forma a evidenciar também a existência de um processo inflamatório na fisiopatogenia da arritmia (AZEVEDO *et al.*, 2006).

Li *et al.* (2010) encontraram níveis elevados de IL-6 em pacientes com FA, em relação aos controles. Além disso, ao se comparar os tipos clínicos da doença, níveis significativamente maiores de IL-6 foram detectados em pacientes com FA paroxística e persistente, em relação à forma permanente.

Marcus *et al.* (2010) também observaram que na ausência de FA, os níveis de IL-6 em amostras de sangue periférico foram similares em pacientes com e sem episódios prévios da doença. No entanto, os níveis destes marcadores em amostras de sangue obtidas do átrio esquerdo, do seio coronário e da artéria e veia femoral apresentaram-se significativamente elevados na presença de FA, em comparação a indivíduos em ritmo sinusal, associando FA e inflamação.

Os níveis de IL-6 encontrados em indivíduos que desenvolveram FA após cirurgia de revascularização, comparando-se aos que mantiveram ritmo sinusal, tanto em amostras de sangue periférico, quanto em tecidos intracardíacos, como átrio esquerdo e apêndices atriais esquerdo e direito, também relacionaram de forma significativa este marcador ao risco de desenvolvimento de FA (KAIREVICIUTE *et al.*, 2010). IL-6 foi, ainda, associada à recorrência de FA após ablação, uma vez que níveis elevados deste marcador foram detectados no plasma de pacientes com FA persistente isolada, antes e após a cardioversão, em comparação a pacientes com FA permanente e controles saudáveis (HENNINGSEN *et al.*, 2009).

Com relação ao risco de AVE e tromboembolismo decorrente da FA, um estudo observou que 106 pacientes com FA crônica associada a outras doenças cardiovasculares e comorbidades apresentaram concentrações plasmáticas de PCR e IL-6 aumentadas em comparação aos 41 controles saudáveis (normotensos, em ritmo sinusal e sem evidências clínicas de outras doenças). Além disso, os níveis de IL-6 foram mais elevados em pacientes com FA que possuíam maior risco de desenvolver AVE (CONWAY *et al.*, 2004). Um estudo de coorte realizado por Roldán *et al.* (2012) relatou que os níveis de IL-6 detectados no plasma de 930 pacientes com FA que estavam em terapia de anticoagulação oral com varfarina foram

relacionados ao desenvolvimento de eventos adversos vasculares e trombóticos, tais como AVE/ataque isquêmico transitório, síndrome coronariana e insuficiência cardíaca agudas (HR: 1,97, IC 95%: 1,29-3,02, $p = 0,002$), bem como à mortalidade pela doença. Desta forma, considerou-se que quanto maiores os níveis deste marcador, maior a probabilidade de ocorrer estes eventos, sugerindo-se a quantificação deste marcador no auxílio ao prognóstico da FA.

No que tange à relação entre ACOs e perfil inflamatório, Kirchhof *et al.* (2017) avaliou os níveis de marcadores inflamatórios e de ativação plaquetária em pacientes com FA não-valvar em uso de rivaroxabana ou varfarina. Foram encontrados no primeiro grupo níveis mais baixos de PCR e IL-6, em comparação ao segundo, demonstrando que a rivaroxabana pode atenuar o processo inflamatório em pacientes com FA, considerando o papel pró-inflamatório da IL-6 na indução de proteínas de fase aguda como a PCR.

6.3.2 Interleucina-2

IL-2 é uma citocina pró-inflamatória produzida por linfócitos *T-helper* do tipo 1 (Th1), a qual pode ativar células T e NK (RIZOS *et al.*, 2007; GUO *et al.*, 2012). Possui um papel crucial na regulação das células T, tendo sido proposta a sua utilização como um agente imunoterapêutico (BOYMAN e SPRENT, 2012).

Com relação à FA, Rizos *et al.* (2007) correlacionaram os baixos níveis de IL-2 detectados em amostras de soro de pacientes com hipertensão e outras doenças da artéria coronariana admitidos com FA desenvolvida recentemente, ao sucesso da terapia de cardioversão com amiodarona (OR: 0,154, IC 95%: 0,043-0,552, $p = 0,004$). Além disso, níveis séricos elevados de IL-2 foram detectados em amostras de sangue venoso de pacientes que desenvolveram FA após cirurgia de revascularização, em comparação a indivíduos sem a arritmia, associando esta citocina ao desenvolvimento de FA pós-cirúrgico (HAK *et al.*, 2009) .

IL-2 foi, ainda, considerada como fator preditivo independente para a recorrência de FA (OR: 1,18, IC 95%: 1,12-1,38), uma vez que elevados níveis deste marcador, em comparação a indivíduos controle em ritmo sinusal, foram detectados em amostras de plasma obtidos de sangue periférico de pacientes com FA paroxística e ausência

de doenças cardíacas estruturais, que apresentaram recorrência de FA após a terapia de ablação por cateter (CABRERA-BUENO *et al.*, 2015).

No presente estudo foram observados níveis plasmáticos significativamente maiores de IL-2 nos indivíduos com FA, em comparação aos participantes do grupo controle (**Tabela 5, Figura 3A**), sendo mais elevados nos indivíduos em uso de varfarina, em comparação aos grupos controle e rivaroxabana, assim como nestes últimos em relação aos controles (**Tabela 6, Figura 4A**). Com base nisso, foi possível associar este parâmetro inflamatório à FA. Ainda, ao comparar varfarina e rivaroxabana, sugere-se que este último poderia atenuar a liberação deste mediador. Isto pode ser explicado pelo fato da rivaroxabana ser um inibidor direto do fator Xa. Bukowska *et al.* (2013) observou que no tecido atrial de humanos, o fator Xa ativou uma resposta inflamatória. Isto foi evidenciado ao cultivar células do tecido atrial, obtidas de pacientes que foram submetidos a cirurgias cardíacas, com o fator Xa. Observou-se um aumento da expressão da molécula de adesão ICAM-1 e da quimiocina IL-8, além da supra-regulação do receptor ativado por protease (PAR)-2, o qual é ativado por proteases inflamatórias. Por outro lado, o estímulo com a rivaroxabana inibiu estes efeitos. Em conjunto com os resultados do presente estudo, pode-se sugerir um potencial efeito anti-inflamatório deste fármaco.

6.3.3 Fator de necrose tumoral

O fator de necrose tumoral (TNF) consiste em uma glicoproteína descrita previamente pela sua ação no processo de necrose de tumores, identificando-se posteriormente seu papel na regulação da resposta inflamatória. É sintetizado por monócitos, macrófagos e linfócitos T, apresenta atividade pró-inflamatória, e foi descrita a supra-regulação da sua atividade em uma variedade de doenças cardiovasculares (GUO *et al.*, 2012).

No que se refere à sua relação com FA, diversos trabalhos já investigaram esta associação. Em um estudo experimental utilizando camundongos, os quais receberam injeção de TNF, estes animais apresentaram no átrio aumento de fibrose atrial, TGF- β e metaloproteinases de matriz 2 (MMP-2). Além disso, demonstraram redução dos níveis de conexina-40, em comparação aos animais controle, que

receberam injeção de solução salina. Uma vez que estas alterações estão relacionadas ao substrato arritmogênico e ao desenvolvimento de FA, sugeriu-se o envolvimento de TNF na patogenia da doença (LIEW *et al.*, 2013).

Já em cultura obtida de tecido atrial de humanos com FA foi observada diminuição dos níveis do mRNA que codifica canais para íons cálcio do tipo T, ao passo que os níveis de TNF foram aumentados, em comparação aos controles em ritmo sinusal. Ainda, em cultura de miócitos atriais de murinos (células HL-1) que receberam TNF, esta citocina também reduziu a expressão dos níveis de proteína dos canais para íons cálcio do tipo T, bem como a densidade das correntes destes mesmos canais, em comparação a células que não receberam o tratamento. Uma vez que os canais do tipo T estão presentes no sistema de condução do coração, facilitando a despolarização desencadeada pelo nodo sinusal, com base nesses achados, sugeriu-se o envolvimento do TNF na patogenia da FA (RAO *et al.*, 2016).

Em outros estudos com humanos, detectou-se valores de TNF significativamente elevados em amostras de soro obtidas de sangue venoso de pacientes com FA, em comparação aos controles. Níveis elevados deste marcador, ainda, foram encontrados comparando-se pacientes com FA isolada e os controles não arrítmicos, além de terem sido detectados em pacientes com FA persistente e permanente em relação àqueles com FA paroxística (LI *et al.*, 2010).

Pacientes com FA valvar também apresentaram aumento nos níveis de TNF em tecido cardíaco (átrio direito), bem como maior infiltração de leucócitos e fibrose, em comparação a pacientes com doença valvar, mas em ritmo sinusal (QU *et al.*, 2009). Ainda, os valores de TNF encontrados no plasma de pacientes com FA crônica não valvar foram considerados como preditivos para o desenvolvimento de AVE isquêmico (PINTO *et al.*, 2009). Isto foi verificado por meio da determinação dos níveis plasmáticos de TNF nos 373 pacientes envolvidos no estudo em 72h de admissão no hospital. Após 3 anos de seguimento, período no qual avaliou-se a ocorrência de AVE, as dosagens foram repetidas. Com base nestes resultados, mostrou-se uma evidente associação do TNF à FA, e sugeriu-se o seu papel como um marcador da doença.

No presente estudo, foram encontrados valores significativamente elevados de TNF nos indivíduos com FA, em relação aos participantes do grupo controle (**Tabela 5**,

Figura 3E), sendo que no grupo varfarina, ainda, foram encontrados valores maiores, comparando-se aos participantes em ritmo sinusal (**Tabela 6, Figura 4E**). Desta forma, foi possível associar este marcador à FA, assim como nos estudos supracitados. Na comparação entre os anticoagulantes, apesar de não terem sido encontradas diferenças entre varfarina e rivaroxabana, também não encontrou-se entre esta e os controles. Com isso, pode-se sugerir que a rivaroxabana pode estar atenuando os níveis de TNF, pelo fato de ser um inibidor direto do fator Xa, conforme explanado no tópico anterior.

6.3.4 Interferon- γ

O interferon (IFN- γ) pertence à família dos interferons, os quais estão relacionados à proteção de células de infecções virais. No entanto, em relação aos outros tipos de interferons, o IFN- γ apresenta menor atividade antiviral e maiores propriedades imunomodulatórias. É produzido por uma variedade de células, incluindo NK, CD4⁺ Th1, CD8⁺ T citotóxicas, macrófagos, células dendríticas e até mesmo células B (TEIXEIRA *et al.*, 2005).

Uma aplicação clínica sugerida para o IFN- γ na FA foi apresentada no estudo realizado por Pudil *et al.* (2016), no qual esta citocina foi associada ao número de impulsos em pacientes com FA submetidos à terapia de ablação por cateter, sugerindo a sua utilização para quantificar a lesão miocárdica após este tipo de terapia. No entanto, em outros estudos a associação deste parâmetro com a arritmia ainda não havia sido demonstrada.

No presente estudo, os valores de IFN- γ no grupo FA (**Tabela 5, Figura 3F**), e nos grupos de tratamentos com varfarina e rivaroxabana (**Tabela 6, Figura 4F**) apresentaram-se significativamente aumentados em relação aos controles. Uma vez que esta citocina está relacionada à indução de respostas de células Th1, evidencia-se um quadro de inflamação crônica nestes pacientes. Ainda, foi possível associá-la à FA, o que ainda não havia sido descrito em estudos anteriores. Com base nisso, pode-se sugerir a sua utilização como potencial marcador de FA.

6.3.5 Interleucina-4

IL-4 consiste em uma citocina que possui ações regulatórias em respostas alérgicas, além de efeitos anti-tumorais e anti-inflamatórios. Esta proteína é expressa e produzida por linfócitos T ativados e basófilos, atuando em linfócitos B, monócitos, células dendríticas e fibroblastos (GONZÁLEZ-MARISCAL *et al.*, 2010).

Em estudos anteriores que quantificaram os níveis plasmáticos de IL-4, como os de Cabrera-Bueno *et al.* (2015) e Wu *et al.* (2016) não foram encontradas diferenças significativas entre os níveis desta citocina em pacientes com FA e controles. Por outro lado, Negreva *et al.* (2015) encontraram elevados níveis de IL-4 em pacientes admitidos no serviço hospitalar com FA paroxística, em comparação aos controles. Desta forma, para estes autores esta citocina foi considerada um marcador preditivo da incidência de FA e sugeriu-se a sua utilização no manejo da doença.

No presente trabalho foram encontrados níveis plasmáticos significativamente maiores de IL-4 nos indivíduos com FA, em relação aos participantes do grupo controle (**Tabela 4, Figura 3B**), sendo mais elevados nos indivíduos em uso de varfarina, em comparação aos grupos controle e rivaroxabana, assim como nestes últimos em relação aos controles (**Tabela 5, Figura 4B**). Desta forma, foi possível verificar a associação deste parâmetro inflamatório com a FA. Apesar de IL-4 ser uma citocina anti-inflamatória, uma vez que é liberada por linfócitos T, e estes estão envolvidos em respostas inflamatórias crônicas, é possível sugerir que a sua liberação pode estar relacionada a um mecanismo de regulação. Sabe-se, por exemplo, que IL-4 atua como um regulador negativo de IFN- γ (SCHRODER *et al.*, 2004), o qual apresentou-se elevado no grupo FA, em comparação aos controles, no presente estudo. Com base nisso, os níveis elevados de IL-4 no grupo varfarina, em comparação à rivaroxabana, podem indicar que o processo inflamatório estava mais acentuado nos pacientes em uso do inibidor da vitamina K, o que justifica a maior liberação desta citocina regulatória nestes indivíduos.

6.3.6 Interleucina-10

IL-10 consiste em uma citocina anti-inflamatória que atua suprimindo as citocinas produzidas pelas células T, aumentando a sobrevivência, proliferação e produção de anticorpos pelas células B e bloqueando a sinalização inflamatória via fator nuclear- κ B (NF- κ B) (HARADA *et al.*, 2015).

Li *et al.* (2010) encontraram concentrações significativamente elevadas de IL-10 em sangue periférico de pacientes com FA, comparando-se aos controles, e concentrações maiores deste marcador foram detectadas em pacientes com FA persistente e permanente, em relação àqueles com FA paroxística. Elevados níveis séricos de IL-10 também foram detectados em sangue venoso de pacientes que desenvolveram FA após cirurgia de revascularização (HAK *et al.*, 2009).

No presente estudo, foram encontrados níveis plasmáticos significativamente maiores desta citocina em indivíduos com FA, em relação aos controles (**Tabela 5, Figura 3D**), sendo que nos indivíduos em uso de varfarina, comparando-se aos grupos controle e rivaroxabana os níveis foram mais elevados (**Tabela 6, Figura 4D**). Com base nisso, foi possível verificar a associação deste parâmetro inflamatório com a FA. Ainda, pode-se sugerir que a IL-10, devido à sua ação anti-inflamatória, pode ser liberada no processo fisiopatológico da FA em resposta à liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T, como um mecanismo de regulação, assim como descrito para IL-4.

6.3.7 Fator de crescimento transformador- β

O fator de crescimento transformador- β (TGF- β) é uma proteína sintetizada em diversos tecidos, desempenhando funções no desenvolvimento embrionário, diferenciação celular, secreção hormonal e papel imunológico, além de ser um importante modulador da via pró-fibrótica (CHAUDHURY e HOWE, 2009).

Associação desta proteína com FA tem sido demonstrada em diversos estudos. Em modelos experimentais, nos quais foram utilizados camundongos transgênicos, com fibrose atrial seletiva provocada pela superexpressão de TGF- β , observou-se aumento da condução heterogênea no átrio esquerdo, em comparação aos

controles do tipo selvagem, indicando maior vulnerabilidade para produzir substrato para FA (VERHEULE *et al.*, 2004).

Semelhante ao estudo acima, utilizando o mesmo modelo animal, observou-se, após o isolamento do RNA obtido dos átrios dos camundongos, diminuição da expressão de genes relacionados à fibrose nos camundongos transgênicos, na presença de um inibidor do receptor de TGF- β . Desta forma, corroborou-se o efeito do TGF- β na fibrose atrial e, conseqüentemente, na FA (RAHMUTULA *et al.*, 2013).

Em estudos com humanos, TGF- β é também relacionado à ocorrência de FA, embora esta relação ainda seja inconclusiva. Níveis elevados de TGF- β foram detectados em plasma de pacientes com FA não paroxística que apresentaram recorrência da doença após terapia de ablação por cateter, em comparação àqueles que não apresentaram recorrência. Desta forma, sugeriu-se o papel deste marcador como um fator preditivo de recorrência da arritmia em pacientes com FA não paroxística (WU *et al.*, 2013). Apesar deste resultado, em um estudo de coorte, este marcador não foi associado como fator de risco de incidência de FA (ROSENBERG *et al.*, 2014).

No presente trabalho, não encontraram-se diferenças significativas nos valores plasmáticos de TGF- β entre os grupos controle e FA (**Tabela 5, Figura 3G**), bem como entre os controles, e os indivíduos em uso de varfarina ou rivaroxabana (**Tabela 6, Figura 4G**). Com base nisso, não foi possível verificar a associação entre o TGF- β e a arritmia.

6.3.8 Quimiocinas

Entre as quimiocinas analisadas no presente estudo, foram encontrados níveis elevados da proteína 10 induzida pelo interferon gama (IP-10) em indivíduos com FA (**Tabela 5, Figura 3L**), e dentro destes, naqueles em uso de rivaroxabana, em comparação aos controles (**Tabela 6, Figura 4L**). Já para a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e monocina induzida por interferon-gama (MIG) não foram encontradas diferenças significativas comparando-se os grupos controle e FA (**Tabela 5, Figura 3H e Figura 3K**, respectivamente). No entanto, no grupo

rivaroxabana os valores destas últimas apresentaram-se significativamente elevados, em comparação aos indivíduos em uso de varfarina (**Tabela 6, Figura 4H e 4K**, respectivamente).

IP-10, também conhecida como CXCL10, é um membro da família das alfa-quimiocinas ou quimiocinas CXC que se liga aos receptores CXCR3. Apresenta propriedades pró-inflamatórias e anti-angiogênicas, tendo sido proposto o seu papel chave na ligação entre inflamação e angiogênese. Sua expressão é induzida não apenas por estímulos pró-inflamatórios provenientes do IFN- γ , como também pelo TNF, vírus e produtos microbianos, seja de forma direta ou pela ativação do NF- κ B (GOTSCH *et al.*, 2007).

Foi proposto na literatura o envolvimento desta quimiocina em diversas doenças inflamatórias e cardiovasculares, como aterosclerose e síndromes coronarianas (ROTHENBACHER *et al.*, 2006). No entanto, há poucas as evidências mostrando o seu envolvimento com FA. Chen *et al.* (2008) observaram elevados níveis de angiotensina II e um grande número de infiltrados de macrófagos no apêndice atrial esquerdo de pacientes com FA, em relação a controles em ritmo sinusal. A partir disso, fibroblastos atriais de camundongos foram estimulados com angiotensina II, observando-se a quimiotaxia de macrófagos para o local, bem como a expressão de diversas quimiocinas, incluindo IP-10.

Os níveis de IP-10 encontrados no presente estudo em pacientes com FA podem ser explicados pelo fato desta quimiocina ser induzida tanto por IFN- γ , quanto por TNF, e estes marcadores apresentaram valores significativamente elevados no grupo FA, comparando-se aos controles. IFN- γ , ainda, apresentou-se significativamente aumentado no grupo rivaroxabana em comparação ao controle, de forma semelhante com o encontrado para IP-10. Com base nisso, pode-se considerar que o resultado encontrado para esta quimiocina pode estar relacionado à atuação de IFN- γ . Na comparação entre os anticoagulantes, apesar da rivaroxabana ter apresentado menores níveis das citocinas até então descritas, em comparação ao grupo varfarina, os níveis de IFN- γ apresentaram-se elevados nos pacientes em uso do inibidor direto do fator Xa, em comparação aos controles. Com isso, os níveis aumentados de IP-10 no grupo em uso deste fármaco, ao se comparar com os grupos varfarina e controle, pode ser também explicado pela atuação do IFN- γ .

No que se refere à MCP-1, esta consiste em uma quimiocina cuja expressão pode ser induzida por uma variedade de mediadores, os quais incluem o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), IL-1, IL-4 e o fator de crescimento do endotélio vascular. As principais fontes desta quimiocina são os monócitos e macrófagos, e a sua atividade está relacionada com o risco de aterosclerose (GUO *et al.*, 2012).

Em outros estudos com humanos, foram encontrados valores significativamente elevados de MCP-1 em amostras de sangue venoso de pacientes com FA, em relação aos controles em ritmo sinusal. (LI *et al.*, 2010). Além disso, níveis elevados deste marcador também foram encontrados no plasma de pacientes com FA paroxística e permanente, em relação a indivíduos em ritmo sinusal (ALEGRET *et al.*, 2013). Desta forma, esta quimiocina foi associada à presença de FA, podendo ser considerada fator preditivo para o desenvolvimento da doença. No entanto, em outros estudos, esta associação não foi verificada (MARCUS *et al.*, 2008; SCHNABEL *et al.*, 2009).

No que se refere à associação com anticoagulantes, em modelo de camundongos com trombose, aqueles que foram tratados com rivaroxabana apresentaram níveis plasmáticos mais baixos de MCP-1 ao final de 21 dias, em comparação àqueles tratados com veículo (controles). Desta forma, sugeriu-se que a rivaroxabana pode apresentar um potencial efeito anti-inflamatório por atenuar este parâmetro (TERRY *et al.*, 2016). Entretanto, no presente trabalho os valores de MCP-1 apresentaram-se significativamente elevados no grupo rivaroxabana, em comparação aos indivíduos em uso de varfarina. Este efeito também pode ser explicado pela atuação do IFN- γ , o qual é um regulador positivo desta quimiocina, e apresentou-se elevado no grupo rivaroxabana, em relação aos controles (SCHRODER *et al.*, 2004).

Por fim, com relação à quimiocina induzida por interferon-gama (MIG) ou CXCL9, esta pertence à família das quimiocinas CXC (alfa-quimiocinas). É induzida em macrófagos e outros tipos celulares, como células T e NK, em resposta ao IFN- γ , ligando-se aos receptores CXCR3 presentes nestas células, promovendo a ativação e recrutamento destas para os locais de inflamação (EGESTEN *et al.*, 2007).

Há trabalhos demonstrando a relação desta quimiocina com doenças cardiovasculares (LIANG *et al.*, 2017), embora existam escassas evidências

demonstrando a sua relação com a FA. Em um estudo de coorte envolvendo 909 participantes foi avaliada a associação entre a incidência da FA e marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial, porém, a MIG não foi associada de forma significativa (WILLEIT *et al.*, 2017).

No presente estudo, os valores significativamente elevados de MIG detectados no grupo rivaroxabana, em comparação aos indivíduos em uso de varfarina e aos controles, podem ser explicados pela atuação do IFN- γ , pois MIG pode ser induzida por IFN- γ . Este por sua vez, apresentou valores significativamente aumentados no grupo rivaroxabana em relação aos controles, de forma semelhante ao demonstrado para as quimiocinas acima.

6.3.9 Outros parâmetros inflamatórios

No presente estudo, ao comparar os grupos controle e FA, não observou-se diferenças significativas nos valores plasmáticos da quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais (RANTES, **Tabela 5, Figura 3I**) e de IL-8 (**Tabela 5, Figura 3J**). O mesmo foi verificado para estas quimiocinas ao comparar os controles e os indivíduos em uso de varfarina ou rivaroxabana analisados separadamente (**Tabela 6, Figura 4I e Figura 4J**, respectivamente).

De forma geral, há poucos trabalhos relacionando RANTES à arritmia. Encontrou-se níveis elevados de RANTES no soro de pacientes com diferentes tipos de FA (paroxística, persistente e permanente) que estavam sob terapia medicamentosa com ácido acetilsalicílico, em comparação a controles em ritmo sinusal. No entanto, o significado desta elevação e a sua correlação com o estado inflamatório crônico existente na FA não ficou elucidado (NIKOO *et al.*, 2014).

Por outro lado, no que se refere à IL-8, no estudo realizado por Liuba *et al.* (2008) níveis elevados de IL-8 foram detectados em pacientes com FA permanente em comparação àqueles com FA paroxística. Os níveis de IL-8 estavam elevados no sangue periférico, átrio direito e no seio coronário destes pacientes, mas não nas veias pulmonares, sugerindo-se uma possível fonte de inflamação na circulação sistêmica (LIUBA *et al.*, 2008). Por outro lado, De Gennaro *et al.* (2012) verificaram que as concentrações de IL-8 obtidas de amostras de sangue venoso encontram-se

elevadas em pacientes com FA de duração inferior a seis meses, em relação àqueles com FA com duração superior a este tempo.

Concentrações significativamente elevadas de IL-8 séricas também foram detectadas tanto em pacientes com FA, de forma geral, bem como em pacientes com FA isolada, em comparação a controles, sugerindo, portanto, que esta interleucina poderia estar associada à ocorrência de FA (LI *et al.*, 2010).

6.4 Avaliação dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares

Entre os marcadores relacionados a doenças cardiovasculares analisados no presente estudo, encontrou-se níveis significativamente maiores do Fator de Diferenciação de Crescimento (GDF)-15 (**Tabela 7, Figura 5A**) em pacientes com FA, em comparação aos controles. O mesmo resultado foi encontrado para a lipocalina-2 associada à gelatinase de neutrófilos (lipocalina-2/NGAL, **Tabela 7, Figura 5H**) em pacientes com FA, em comparação aos controles.

Ao comparar os grupos controle, varfarina e rivaroxabana, por sua vez, foram encontradas diferenças significativas somente para o GDF-15, detectando-se níveis elevados em indivíduos em uso de rivaroxabana em relação aos controles (**Tabela 8, Figura 6A**).

O Fator de Diferenciação de Crescimento (GDF)-15 é um membro da superfamília de citocinas do Fator Transformador de Crescimento (TGF)- β , expresso e regulado nos cardiomiócitos em resposta a estiramento mecânico, produzindo efeitos anti-apoptóticos, anti-hipertróficos e anti-remodelamento no coração lesionado, sendo considerado um marcador de estresse oxidativo e inflamação (CHEN *et al.*, 2010; RIENSTRA *et al.*, 2014).

Embora o GDF-15 seja associado à insuficiência cardíaca e ao infarto agudo do miocárdio, sua relação com FA ainda não foi bem estabelecida. Níveis plasmáticos deste marcador foram avaliados em relação à incidência de FA, em indivíduos participantes do estudo de *Framingham*, por um período de dez anos. Durante o seguimento, dentre os indivíduos que desenvolveram arritmia, ajustando o modelo para idade e sexo, o GDF-15 foi associado à incidência de FA (HR: 1,31, IC 95%: 1,14-1,49, $p < 0,0001$), porém, ajustando-se para outros marcadores, como o

peptídeo natriurético do tipo B e PCR, esta associação não foi verificada (HR: 1,05, IC 95%: 0,91-1,21, $p = 0,49$) (RIENSTRA *et al.*, 2014).

Outro trabalho, porém, avaliando indivíduos participantes do estudo ARISTOTOLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) associou os elevados níveis plasmáticos de GDF-15 em indivíduos com FA, em uso de apixabana ou varfarina, como um fator de risco de sangramento, mortalidade e AVE, em comparação àqueles portadores da arritmia que não apresentaram estes quadros. Este valor prognóstico foi obtido independente de características e escalas de risco clínicos, e o ajuste para outros biomarcadores cardíacos atenuou este valor apenas para o risco de AVE (WALLENTIN *et al.*, 2014). Além disso, o tratamento com apixabana, em comparação à varfarina, apresentou maior redução de AVE, mortalidade e sangramento, mas estas condições não foram associadas aos níveis de GDF-15.

No presente estudo, por sua vez, ao considerar a comparação entre os grupos FA e controles, foi possível associar GDF-15 à arritmia, o que pode ser explicado pelos efeitos anti-remodelamento exercidos por este marcador. Desta forma, pode-se sugerir que o GDF-15 pode ser liberado em resposta às alterações atriais.

Em relação à lipocalina-2 associada à gelatinase de neutrófilos (lipocalina-2/NGAL), esta consiste em uma glicoproteína expressa nos grânulos de neutrófilos que possui função bacteriostática, além de atuar como um agente quimioatrativo para neutrófilos e inibidor do estresse oxidativo celular (CHAKRABORTY *et al.*, 2011). Com isso, sua expressão apresenta-se alterada na presença de doenças inflamatórias, metabólicas e malignas, tendo sido proposta como um biomarcador para doença renal (DEVARAJAN, 2008). Também foi sugerido um papel desta proteína em processos inflamatórios cardiovasculares e na fibrose que resulta no remodelamento cardíaco (CHOI *et al.*, 2008; DING *et al.*, 2010).

No estudo presente, foram observados nos indivíduos com FA, quando agrupados, valores significativamente elevados de Lipocalina-2/NGAL, em comparação aos participantes do grupo controle (**Tabela 7, Figura 5H**), embora nenhuma diferença tenha sido encontrada ao comparar, separadamente, os grupos controle, varfarina e rivaroxabana (**Tabela 8, Figura 6H**).

Apesar de ocorrer um remodelamento cardíaco na FA, há poucos estudos avaliando os níveis de lipocalina-2/NGAL em pacientes portadores da arritmia. Sonmez *et al.* (2014) determinaram os níveis séricos de lipocalina-2/NGAL em amostras obtidas de sangue venoso em pacientes com FA não valvar e indivíduos em ritmo sinusal, porém, ao comparar os dois grupos não foram encontradas diferenças significativas na concentração desta proteína entre ambos. Com base nisso, mais evidências associando lipocalina-2/NGAL e FA são necessárias para avaliar a viabilidade desta proteína como um marcador de progressão da doença.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Dentre os parâmetros bioquímicos avaliados, GGT e ácido úrico apresentaram níveis elevados nos indivíduos com FA, em relação aos controles, os quais podem ser potenciais marcadores a serem utilizados para predizer a incidência da arritmia;
- Após a análise de correlações, foi possível observar, ainda, que GGT foi correlacionada a diferentes parâmetros inflamatórios. Desta forma, pode-se sugerir que os níveis elevados de marcadores inflamatórios, em conjunto com o deste parâmetro bioquímico pode favorecer a incidência de FA;
- CHA₂DS₂-VASc apresentou correlação apenas com o parâmetro inflamatório IL-8, não sendo possível associar, com base nos dados do presente estudo, este escore com o processo inflamatório de forma geral;
- Diversos parâmetros inflamatórios mostraram-se significativamente elevados nos indivíduos portadores de FA, em relação aos controles, evidenciando a existência de um processo inflamatório na fisiopatologia da doença;
- Dentre os parâmetros inflamatórios cujos valores foram significativamente elevados nos indivíduos com FA, comparando-se aos controles, encontram-se mediadores cuja associação com a doença havia sido relatada em poucos estudos ou não tinha sido descrita, como IL-4, IFN- γ e IP-10, os quais podem ser potenciais marcadores de predição de ocorrência e progressão da FA;
- Com relação aos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares, ao comparar indivíduos portadores de FA e controles, GDF-15 e lipocalina-2/NGAL apresentaram níveis significativamente elevados no primeiro grupo, sendo que para esta última essa associação não havia sido descrita em estudos prévios. Desta forma, estas proteínas também podem ser potenciais marcadores de predição no diagnóstico e prognóstico da doença;
- Ao comparar os indivíduos com FA em tratamento com varfarina ou rivaroxabana, de uma forma geral, observou-se níveis de parâmetros inflamatórios, tanto pró quanto anti-inflamatórios, mais elevados no primeiro

grupo. Considerando o papel regulatório das citocinas anti-inflamatórias, pode-se considerar que a sua maior liberação em pacientes em uso de varfarina pode ser decorrente de um estado inflamatório acentuado nestes. Estes resultados corroboram os dados da literatura que demonstraram potencial efeito anti-inflamatório da rivaroxabana. No entanto, é preciso investigar se os níveis mais elevados de parâmetros inflamatórios observados nos pacientes em uso de varfarina possui alguma implicação clínica na manutenção da FA.

REFERÊNCIAS

ADAMS, D. H.; RLLOYD, A. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. **The Lancet**, v. 349, n. 9050, p. 490-495, 1997. ISSN 0140-6736.

AGENO, W.; GALLUS, A. S.; WITTKOWSKY, A.; CROWTHER, M.; HYLEK, E. M.; PALARETI, G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **CHEST Journal**, v. 141, n. 2_suppl, p. e44S-e88S, 2012. ISSN 0012-3692.

AGUIAR, F. J.; FERREIRA-JÚNIOR, M.; SALES, M. M.; CRUZ-NETO, L. M.; FONSECA, L. A.; SUMITA, N. M.; DUARTE, N. J.; LICHTENSTEIN, A.; DUARTE, A. J. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 85-92, 2013. ISSN 0104-4230.

ALEGRET, J. M.; ARAGONÈS, G.; ELOSUA, R.; BELTRÁN-DEBÓN, R.; HERNÁNDEZ-AGUILERA, A.; ROMERO-MENOR, C.; CAMPS, J.; JOVEN, J. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 43, n. 4, p. 324-331, 2013. ISSN 1365-2362. Disponível em: < <http://doi.org/10.1111/eci.12047> >.

ALONSO, A.; MISIALEK, J. R.; AMIIN, M. A.; HOOGEVEEN, R. C.; CHEN, L. Y.; AGARWAL, S. K.; LOEHR, L. R.; SOLIMAN, E. Z.; SELVIN, E. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. **Heart**, v. 100, n. 19, p. 1511-1516, 2014. ISSN 1355-6037.

AMINI, S.; GHOLAMI, K.; BAKHSHANDEH, H.; FARSAD, B. F. Effect of oral anticoagulant therapy on coagulation activity and inflammatory markers in patients with atrial fibrillation undergoing ablation: a randomized comparison between dabigatran and warfarin. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 12, n. 4, p. 945, 2013.

AVILES, R. J.; MARTIN, D. O.; APPERSON-HANSEN, C.; HOUGHTALING, P. L.; RAUTAHARJU, P.; KRONMAL, R. A.; TRACY, R. P.; VAN WAGONER, D. R.; PSATY, B. M.; LAUER, M. S.; CHUNG, M. K. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. **Circulation**, v. 108, n. 24, p. 3006-10, Dec 16 2003. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14623805> >.

AZEVEDO, E. M.; MEDEIROS, A. M.; SOSTER, J. D. M.; PEREIRA, D. R.; AGUIAR, D. C. Prognostic value of interleukin-6 in the outcome of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation [Abstract in English]. **Scientia Medica**, v. 16, n. 4, p. 162-167, 2006. ISSN 1980-6108.

BANG, C. N.; GREVE, A. M.; ABDULLA, J.; KØBER, L.; GISLASON, G. H.; WACHTELL, K. The preventive effect of statin therapy on new-onset and recurrent

atrial fibrillation in patients not undergoing invasive cardiac interventions: a systematic review and meta-analysis. **International journal of cardiology**, v. 167, n. 3, p. 624-630, 2013. ISSN 0167-5273.

BERALDO, W. T.; ANDRADE, S. P. Discovery of Bradykinin and the Kallikrein—Kinin System. In: (Ed.). **The Kinin System**: Elsevier, 1997. p.1-8.

BÖHM, M.; EZEKOWITZ, M. D.; CONNOLLY, S. J.; EIKELBOOM, J. W.; HOHNLOSER, S. H.; REILLY, P. A.; SCHUMACHER, H.; BRUECKMANN, M.; SCHIRMER, S. H.; KRATZ, M. T. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 23, p. 2481-2493, 2015. ISSN 0735-1097.

BORISSOFF, J. I.; SPRONK, H. M.; TEN CATE, H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 18, p. 1746-1760, 2011. ISSN 0028-4793.

BOYMAN, O.; SPRENT, J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 12, n. 3, p. 180-190, 2012. ISSN 1474-1733.

BRUINS, P.; TE VELTHUIS, H.; YAZDANBAKHS, A. P.; JANSEN, P. G.; VAN HARDEVELT, F. W.; DE BEAUMONT, E. M.; WILDEVUUR, C. R.; EIJSMAN, L.; TROUWBORST, A.; HACK, C. E. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. **Circulation**, v. 96, n. 10, p. 3542-8, Nov 18 1997. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396453> >.

BU, D.-X.; GRIFFIN, G.; LICHTMAN, A. H. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. **Current opinion in lipidology**, v. 22, n. 3, p. 165-170, 2011. ISSN 0957-9672.

BUKOWSKA, A.; ZACHARIAS, I.; WEINERT, S.; SKOPP, K.; HARTMANN, C.; HUTH, C.; GOETTE, A. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. **European journal of pharmacology**, v. 718, n. 1-3, p. 114-123, 2013. ISSN 0014-2999.

CABRERA-BUENO, F.; MEDINA-PALOMO, C.; RUIZ-SALAS, A.; FLORES, A.; RODRIGUEZ-LOSADA, N.; BARRERA, A.; JIMENEZ-NAVARRO, M.; ALZUETA, J. Serum levels of interleukin-2 predict the recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein ablation. **Cytokine**, v. 73, n. 1, p. 74-8, May 2015. ISSN 1096-0023 (Electronic) 1043-4666 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25743240> >.

CAMM, A. J.; AMARENCO, P.; HAAS, S.; HESS, S.; KIRCHHOF, P.; KUHLS, S.; VAN EICKELS, M.; TURPIE, A. G. XANTUS: a real-world, prospective, observational

study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. **European heart journal**, v. 37, n. 14, p. 1145-1153, 2015. ISSN 1522-9645.

CHAKRABORTY, S.; KAUR, S.; TONG, Z.; BATRA, S. K.; GUHA, S. Neutrophil gelatinase associated lipocalin: structure, function and role in human pathogenesis. In: (Ed.). **Acute Phase Proteins-Regulation and Functions of Acute Phase Proteins**: InTech, 2011.

CHAO, W.; OLSON, M. S. Platelet-activating factor: receptors and signal transduction. **Biochemical Journal**, v. 292, n. 3, p. 617-629, 1993. ISSN 0264-6021.

CHAPLIN, D. D. Overview of the immune response. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, p. S3-S23, 2010. ISSN 0091-6749.

CHAUDHURY, A.; HOWE, P. H. The tale of transforming growth factor-beta (TGFbeta) signaling: a soigne enigma. **IUBMB Life**, v. 61, n. 10, p. 929-39, Oct 2009. ISSN 1521-6551 (Electronic)
1521-6543 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787707> >.

CHEN, M.-C.; CHANG, J.-P.; LIU, W.-H.; YANG, C.-H.; CHEN, Y.-L.; TSAI, T.-H.; WANG, Y.-H.; PAN, K.-L. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. **The American journal of cardiology**, v. 102, n. 7, p. 861-865, 2008. ISSN 0002-9149.

CHEN, W.-C.; TRAN, K. D.; MAISEL, A. S. Biomarkers in heart failure. **Heart**, v. 96, n. 4, p. 314-320, 2010. ISSN 1468-201X.

CHEN, Y.; XIA, Y.; HAN, X.; YANG, Y.; YIN, X.; QIU, J.; LIU, H.; ZHOU, Y.; LIU, Y. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China. **BMJ open**, v. 7, n. 12, p. e019037, 2017. ISSN 2044-6055.

CHOI, K.; LEE, J.; KIM, E.; BAIK, S.; SEO, H.; CHOI, D.; OH, D.; PARK, C. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. **European Journal of Endocrinology**, v. 158, n. 2, p. 203-207, 2008. ISSN 0804-4643.

CHUNG, M. K.; MARTIN, D. O.; SPRECHER, D.; WAZNI, O.; KANDERIAN, A.; CARNES, C. A.; BAUER, J. A.; TCHOU, P. J.; NIEBAUER, M. J.; NATALE, A.; VAN WAGONER, D. R. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. **Circulation**, v. 104, n. 24, p. 2886-91, Dec 11 2001. ISSN 1524-4539 (Electronic)
0009-7322 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739301> >.

CONWAY, D. S.; BUGGINS, P.; HUGHES, E.; LIP, G. Y. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 11, p. 2075-82, Jun 2 2004. ISSN 0735-1097 (Print)

0735-1097 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172416> >.

CROCE, K.; LIBBY, P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. **Current opinion in hematology**, v. 14, n. 1, p. 55-61, 2007. ISSN 1065-6251.

DE GENNARO, L.; BRUNETTI, N. D.; MONTRONE, D.; DE ROSA, F.; CUCULO, A.; DI BIASE, M. Inflammatory activation and carbohydrate antigen-125 levels in subjects with atrial fibrillation. **Eur J Clin Invest**, v. 42, n. 4, p. 371-5, Apr 2012. ISSN 1365-2362 (Electronic)

0014-2972 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21913917> >.

DELVES, P. J.; ROITT, I. M. The immune system. **New England journal of medicine**, v. 343, n. 1, p. 37-49, 2000. ISSN 0028-4793.

DEVARAJAN, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 68, n. sup241, p. 89-94, 2008. ISSN 0036-5513.

DIELEMAN, S.; JACOB, K.; NATHOE, H.; TEN BERG, M.; VAN OSCH, D.; FRENCKEN, J.; VAN DIJK, D. White blood cell count and new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. **Critical Care**, v. 18, n. 1, p. P183, 2014. ISSN 1364-8535.

DING, L.; HANAWA, H.; OTA, Y.; HASEGAWA, G.; HAO, K.; ASAMI, F.; WATANABE, R.; YOSHIDA, T.; TOBA, K.; YOSHIDA, K. Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis. **Circulation Journal**, v. 74, n. 3, p. 523-530, 2010. ISSN 1346-9843.

DU CLOS, T. W. Function of C-reactive protein. **Annals of medicine**, v. 32, n. 4, p. 274-278, 2000. ISSN 0785-3890.

DZESHKA, M. S.; LIP, G. Y.; SNEZHITSKIY, V.; SHANTSILA, E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 66, n. 8, p. 943-959, 2015. ISSN 0735-1097.

EGESTEN, A.; ELIASSON, M.; JOHANSSON, H. M.; OLIN, A. I.; MÖRGELIN, M.; MUELLER, A.; PEASE, J. E.; FRICK, I.-M.; BJÖRCK, L. The CXC chemokine MIG/CXCL9 is important in innate immunity against *Streptococcus pyogenes*. **The Journal of infectious diseases**, v. 195, n. 5, p. 684-693, 2007. ISSN 1537-6613.

FAURSCHOU, M.; BORREGAARD, N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. **Microbes and infection**, v. 5, n. 14, p. 1317-1327, 2003. ISSN 1286-4579.

GAMI, A. S.; HODGE, D. O.; HERGES, R. M.; OLSON, E. J.; NYKODYM, J.; KARA, T.; SOMERS, V. K. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial

fibrillation. **J Am Coll Cardiol**, v. 49, n. 5, p. 565-71, Feb 6 2007. ISSN 1558-3597 (Electronic)
0735-1097 (Linking). Disponible em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276180> >.

GONZÁLEZ-MARISCAL, L.; GARAY, E.; QUIRÓS, M. Regulation of claudins by posttranslational modifications and cell-signaling cascades. In: (Ed.). **Current Topics in Membranes**: Elsevier, v.65, 2010. p.113-150. ISBN 1063-5823.

GOTSCH, F.; ROMERO, R.; FRIEL, L.; KUSANOVIC, J. P.; ESPINOZA, J.; EREZ, O.; THAN, N. G.; MITTAL, P.; EDWIN, S.; YOON, B. H. CXCL10/IP-10: a missing link between inflammation and anti-angiogenesis in preeclampsia? **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 20, n. 11, p. 777-792, 2007. ISSN 1476-7058.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu Rev Immunol**, v. 29, p. 415-45, 2011. ISSN 1545-3278 (Electronic)
0732-0582 (Linking). Disponible em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219177> >.

GROVER, H.; SAINI, R.; BHARDWAJ, P.; BHARDWAJ, A. Acute-phase reactants. **Journal of Oral Research and Review**, v. 8, n. 1, p. 32-35, January 1, 2016 2016. ISSN 2249-4987. Disponible em: <
<http://www.jorr.org/article.asp?issn=2249-4987;year=2016;volume=8;issue=1;spage=32;epage=35;aulast=Grover> >.

GRUYS, E.; TOUSSAINT, M.; NIEWOLD, T.; KOOPMANS, S. Acute phase reaction and acute phase proteins. **Journal of Zhejiang University. Science. B**, v. 6, n. 11, p. 1045, 2005.

GUO, Y.; LIP, G. Y.; APOSTOLAKIS, S. Inflammation in atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**, v. 60, n. 22, p. 2263-70, Dec 4 2012. ISSN 1558-3597 (Electronic)
0735-1097 (Linking). Disponible em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194937> >.

HABIBOLLAHI, P.; JAM, S. H.; VAHDATI, S. S.; BAGHI, H. M.; AMIRI, H. Amiodaron in atrial fibrillation: post coronary artery bypass graft. **World journal of emergency medicine**, v. 7, n. 4, p. 250, 2016.

HAK, L.; MYSLIWSKA, J.; WIECKIEWICZ, J.; SZYNDLER, K.; SIEBERT, J.; ROGOWSKI, J. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG). **J Interferon Cytokine Res**, v. 29, n. 6, p. 327-32, Jun 2009. ISSN 1557-7465 (Electronic)
1079-9907 (Linking). Disponible em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450160> >.

HANKEY, G. J.; PATEL, M. R.; STEVENS, S. R.; BECKER, R. C.; BREITHARDT, G.; CAROLEI, A.; DIENER, H.-C.; DONNAN, G. A.; HALPERIN, J. L.; MAHAFFEY, K. W. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 4, p. 315-322, 2012. ISSN 1474-4422.

HARADA, M.; VAN WAGONER, D. R.; NATTEL, S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. **Circ J**, v. 79, n. 3, p. 495-502, 2015. ISSN 1347-4820 (Electronic)

1346-9843 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25746525> >.

HARLING, L.; LAMBERT, J.; ASHRAFIAN, H.; DARZI, A.; GOODERHAM, N. J.; ATHANASIOU, T. Pre-operative serum VCAM-1 as a biomarker of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. **Journal of cardiothoracic surgery**, v. 12, n. 1, p. 70, 2017. ISSN 1749-8090.

HARRISON, D. G.; GUZIK, T. J.; LOB, H. E.; MADHUR, M. S.; MARVAR, P. J.; THABET, S. R.; VINH, A.; WEYAND, C. M. Inflammation, immunity, and hypertension. **Hypertension**, v. 57, n. 2, p. 132-40, Feb 2011. ISSN 1524-4563 (Electronic)

0194-911X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149826> >.

HARTER, K.; LEVINE, M.; HENDERSON, S. O. Anticoagulation drug therapy: a review. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 16, n. 1, p. 11, 2015.

HEIDBUCHEL, H.; VERHAMME, P.; ALINGS, M.; ANTZ, M.; DIENER, H.-C.; HACKE, W.; OLDGREN, J.; SINNAEVE, P.; CAMM, A. J.; KIRCHHOF, P. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. **European heart journal**, p. ehw058, 2016. ISSN 0195-668X.

HENNINGSEN, K. M.; THERKELSEN, S. K.; BRUUNSGAARD, H.; KRABBE, K. S.; PEDERSEN, B. K.; SVENDSEN, J. H. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion. **Scand J Clin Lab Invest**, v. 69, n. 3, p. 425-32, 2009. ISSN 1502-7686 (Electronic)

0036-5513 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204850> >.

HIJAZI, Z.; AULIN, J.; ANDERSSON, U.; ALEXANDER, J. H.; GERSH, B.; GRANGER, C. B.; HANNA, M.; HOROWITZ, J.; HYLEK, E. M.; LOPES, R. D. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation. **Heart**, v. 102, n. 7, p. 508-517, 2016. ISSN 1355-6037.

HIJAZI, Z.; OLDGREN, J.; ANDERSSON, U.; CONNOLLY, S. J.; EIKELBOOM, J. W.; EZEKOWITZ, M. D.; REILLY, P. A.; YUSUF, S.; SIEGBAHN, A.; WALLENTIN, L. Growth-Differentiation Factor 15 and Risk of Major Bleeding in Atrial Fibrillation: Insights from the RE-LY Trial. **American Heart Journal**, 2017. ISSN 0002-8703.

HU, Y. F.; CHEN, Y. J.; LIN, Y. J.; CHEN, S. A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. **Nat Rev Cardiol**, v. 12, n. 4, p. 230-43, Apr 2015. ISSN 1759-5010 (Electronic)

1759-5002 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25622848> >.

JACOB, K. A.; BUIJSROGGE, M. P.; FRENCKEN, J. F.; MAARTEN, J.; SUYKER, W. J.; VAN DIJK, D.; DIELEMAN, J. M. White blood cell count and new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. **International journal of cardiology**, v. 228, p. 971-976, 2017. ISSN 0167-5273.

JAIN, S.; GAUTAM, V.; NASEEM, S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 3, n. 1, p. 118, 2011.

JANUARY, C. T.; WANN, L. S.; ALPERT, J. S.; CALKINS, H.; CIGARROA, J. E.; CLEVELAND, J. C., JR.; CONTI, J. B.; ELLINOR, P. T.; EZEKOWITZ, M. D.; FIELD, M. E.; MURRAY, K. T.; SACCO, R. L.; STEVENSON, W. G.; TCHOU, P. J.; TRACY, C. M.; YANCY, C. W.; AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE, G. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. **J Am Coll Cardiol**, v. 64, n. 21, p. e1-76, Dec 2 2014. ISSN 1558-3597 (Electronic)
0735-1097 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685669> >.

KAIREVICIUTE, D.; BLANN, A. D.; BALAKRISHNAN, B.; LANE, D. A.; PATEL, J. V.; UZDAVINYS, G.; NORKUNAS, G.; KALINAUSKAS, G.; SIRVYDIS, V.; AIDIETIS, A.; LIP, G. Y. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. **Thromb Haemost**, v. 104, n. 1, p. 122-7, Jul 2010. ISSN 0340-6245 (Print)
0340-6245 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458440> >.

KATOH, H.; NOZUE, T.; MICHISHITA, I. Anti-inflammatory effect of factor-Xa inhibitors in Japanese patients with atrial fibrillation. **Heart and vessels**, v. 32, n. 9, p. 1130-1136, 2017. ISSN 0910-8327.

KHORSAND, N.; KOOISTRA, H. A.; VAN HEST, R. M.; VEEGER, N. J.; MEIJER, K. A systematic review of prothrombin complex concentrate dosing strategies to reverse vitamin K antagonist therapy. **Thrombosis research**, v. 135, n. 1, p. 9-19, 2015. ISSN 0049-3848.

KIM, N. D.; LUSTER, A. D. Regulation of immune cells by eicosanoid receptors. **The Scientific World Journal**, v. 7, p. 1307-1328, 2007.

KIM, S. C.; LIU, J.; SOLOMON, D. H. Risk of incident atrial fibrillation in gout: a cohort study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 75, n. 8, p. 1473-1478, 2016. ISSN 0003-4967.

KIRCHHOF, P.; EZEKOWITZ, M.; PURMAH, Y.; SCHIFFER, S.; MENG, I.; CAMM, A.; HOHNLOSER, S.; SCHULZ, A.; HEMMRICH, M.; CAPPATO, R. P2642Effect of rivaroxaban on coagulation and inflammation biomarkers: results from an X-VerT substudy. **European Heart Journal**, v. 38, n. suppl_1, 2017. ISSN 0195-668X.

KODANI, E.; ATARASHI, H.; INOUE, H.; OKUMURA, K.; YAMASHITA, T.; ORIGASA, H.; INVESTIGATORS, J.-R. R. Impact of creatinine clearance on outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM Registry. **European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes**, v. 4, n. 1, p. 59-68, 2017. ISSN 2058-5225.

LEFTHERIOTIS, D. I.; FOUNTOULAKI, K. T.; FLEVARI, P. G.; PARISSIS, J. T.; PANOU, F. K.; ANDREADOU, I. T.; VENETSANO, K. S.; ILIODROMITIS, E. K.; KREMASTINOS, D. T. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation. **Int J Cardiol**, v. 135, n. 3, p. 361-9, Jul 10 2009. ISSN 1874-1754 (Electronic) 0167-5273 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640731> >.

LI, J.; SOLUS, J.; CHEN, Q.; RHO, Y. H.; MILNE, G.; STEIN, C. M.; DARBAR, D. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. **Heart Rhythm**, v. 7, n. 4, p. 438-44, Apr 2010. ISSN 1556-3871 (Electronic) 1547-5271 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153266> >.

LIANG, Y.; YANG, C.; ZHOU, Q.; PAN, W.; ZHONG, W.; DING, R.; WANG, A. Serum Monokine Induced by Gamma Interferon Is Associated With Severity of Coronary Artery Disease. **International heart journal**, v. 58, n. 1, p. 24-29, 2017. ISSN 1349-2365.

LIEW, R.; KHAIRUNNISA, K.; GU, Y.; TEE, N.; YIN, N. O.; NAYLYNN, T. M.; MOE, K. T. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. **Circulation Journal**, v. 77, n. 5, p. 1171-1179, 2013. ISSN 1346-9843.

LIM, H. S.; SCHULTZ, C.; DANG, J.; ALASADY, M.; LAU, D. H.; BROOKS, A. G.; WONG, C. X.; ROBERTS-THOMSON, K. C.; YOUNG, G. D.; WORTHLEY, M. I.; SANDERS, P.; WILLOUGHBY, S. R. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. **Circ Arrhythm Electrophysiol**, v. 7, n. 1, p. 83-9, Feb 2014. ISSN 1941-3084 (Electronic) 1941-3084 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24446024> >.

LIP, G. Y.; NIEUWLAAT, R.; PISTERS, R.; LANE, D. A.; CRIJNS, H. J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. **Chest**, v. 137, n. 2, p. 263-272, 2010. ISSN 0012-3692.

LIUBA, I.; AHLMROTH, H.; JONASSON, L.; ENGLUND, A.; JONSSON, A.; SAFSTROM, K.; WALFRIDSSON, H. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. **Europace**, v. 10, n. 7, p. 848-53, Jul 2008. ISSN 1532-2092 (Electronic) 1099-5129 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18523031> >.

LUBITZ, S. A.; YIN, X.; FONTES, J. D.; MAGNANI, J. W.; RIENSTRA, M.; PAI, M.; VILLALON, M. L.; VASAN, R. S.; PENCINA, M. J.; LEVY, D.; LARSON, M. G.; ELLINOR, P. T.; BENJAMIN, E. J. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. **JAMA**, v. 304, n. 20, p. 2263-9, Nov 24 2010. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21076174> >.

MAESEN, B.; NIJS, J.; MAESSEN, J.; ALLESSIE, M.; SCHOTTEN, U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. **Europace**, v. 14, n. 2, p. 159-174, 2011. ISSN 1532-2092.

MAGALHÃES, L. P.; FIGUEIREDO, M. J. O.; CINTRA, F. D.; SAAD, E. B.; KUNIYISHI, R. R.; TEIXEIRA, R. A. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arq Bras Cardiol**, v. 106, n. 4, supl. 2, p. 1-22, 2016.

MARCUS, G. M.; SMITH, L. M.; ORDOVAS, K.; SCHEINMAN, M. M.; KIM, A. M.; BADHWAR, N.; LEE, R. J.; TSENG, Z. H.; LEE, B. K.; OLGIN, J. E. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. **Heart Rhythm**, v. 7, n. 2, p. 149-54, 2010. ISSN 1556-3871 (Electronic) 1547-5271 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022819> >.

MARCUS, G. M.; WHOOLEY, M. A.; GLIDDEN, D. V.; PAWLIKOWSKA, L.; ZAROFF, J. G.; OLGIN, J. E. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. **Am Heart J**, v. 155, n. 2, p. 303-9, Feb 2008. ISSN 1097-6744 (Electronic) 0002-8703 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215601> >.

MARKIEWSKI, M. M.; LAMBRIS, J. D. The Role of Complement in Inflammatory Diseases From Behind the Scenes into the Spotlight. **The American Journal of Pathology**, v. 171, n. 3, p. 715-727, 05/23/accepted 2007. ISSN 0002-9440 1525-2191. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1959484/> >.

MAROTT, S. C.; NORDESTGAARD, B. G.; ZACHO, J.; FRIBERG, J.; JENSEN, G. B.; TYBJAERG-HANSEN, A.; BENN, M. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. **J Am Coll Cardiol**, v. 56, n. 10, p. 789-95, Aug 31 2010. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20797493> >.

MARZILLI, M.; MERZ, C. N.; BODEN, W. E.; BONOW, R. O.; CAPOZZA, P. G.; CHILIAN, W. M.; DEMARIA, A. N.; GUARINI, G.; HUQI, A.; MORRONE, D.; PATEL, M. R.; WEINTRAUB, W. S. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! **J Am Coll Cardiol**, v. 60, n. 11, p. 951-6, Sep 11 2012. ISSN 1558-3597 (Electronic)

0735-1097 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954239> >.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428, 2008. ISSN 1476-4687.

MEGA, J. L.; SIMON, T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. **The Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 281-291, 2015. ISSN 0140-6736.

MITTAL, M.; SIDDIQUI, M. R.; TRAN, K.; REDDY, S. P.; MALIK, A. B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. **Antioxidants & redox signaling**, v. 20, n. 7, p. 1126-1167, 2014. ISSN 1523-0864.

MOSER, B.; WILLIMANN, K. Chemokines: role in inflammation and immune surveillance. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 63, n. suppl 2, p. ii84-ii89, 2004. ISSN 0003-4967.

MUECK, W.; STAMPFUSS, J.; KUBITZA, D.; BECKA, M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. **Clinical pharmacokinetics**, v. 53, n. 1, p. 1-16, 2014. ISSN 0312-5963.

NATTEL, S.; SHIROSHITA-TAKESHITA, A.; BRUNDEL, B. J.; RIVARD, L. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 48, n. 1, p. 9-28, 2005. ISSN 0033-0620.

NDREPEPA, G.; XHEPA, E.; COLLERAN, R.; BRAUN, S.; CASSESE, S.; FUSARO, M.; LAUGWITZ, K.-L.; KASTRATI, A. Gamma-glutamyl transferase and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 465, p. 17-21, 2017. ISSN 0009-8981.

NEGREVA, M.; GEORGIEV, S.; PRODANOVA, K.; VITLIANOVA, K.; ARABADZHIEVA, D. Interleukin-4 and Paroxysmal Atrial Fibrillation. **Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 3, n. 7, p. 271-277, 2015.

NICHOLSON, L. B. The immune system. **Essays in biochemistry**, v. 60, n. 3, p. 275-301, 2016. ISSN 0071-1365.

NIESSNER, A.; TAMARGO, J.; MORAIS, J.; KOLLER, L.; WASSMANN, S.; HUSTED, S. E.; TORP-PEDERSEN, C.; KJELDSSEN, K.; LEWIS, B. S.; DREXEL, H. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. **European heart journal**, v. 38, n. 22, p. 1710-1716, 2015. ISSN 0195-668X.

NIKOO, M. H.; TAGHAVIAN, S. R.; GOLMOGHADDAM, H.; ARANDI, N.; ABDI ARDAKANI, A.; DOROUDCHI, M. Increased IL-17A in atrial fibrillation correlates with

neutrophil to lymphocyte ratio. **Iran J Immunol**, v. 11, n. 4, p. 246-58, Dec 2014. ISSN 1735-367X (Electronic) 1735-1383 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549592> >.

O'CONNOR, T. M.; O'CONNELL, J.; O'BRIEN, D. I.; GOODE, T.; BREDIN, C. P.; SHANAHAN, F. The role of substance P in inflammatory disease. **Journal of cellular physiology**, v. 201, n. 2, p. 167-180, 2004. ISSN 1097-4652.

PANÉS, J.; PERRY, M.; GRANGER, D. N. Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. **British journal of pharmacology**, v. 126, n. 3, p. 537-550, 1999. ISSN 1476-5381.

PATEL, M. R.; MAHAFFEY, K. W.; GARG, J.; PAN, G.; SINGER, D. E.; HACKE, W.; BREITHARDT, G.; HALPERIN, J. L.; HANKEY, G. J.; PICCINI, J. P. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 10, p. 883-891, 2011. ISSN 0028-4793.

PATEL, N. J.; DESHMUKH, A.; PANT, S.; SINGH, V.; PATEL, N.; ARORA, S.; SHAH, N.; CHOTHANI, A.; SAVANI, G. T.; MEHTA, K. Trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. **Circulation**, p. CIRCULATIONAHA.114.008201, 2014. ISSN 0009-7322.

PEJLER, G.; RÖNNBERG, E.; WAERN, I.; WERNERSSON, S. Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease. **Blood**, v. 115, n. 24, p. 4981-4990, 2010. ISSN 0006-4971.

PETÄJÄ, J. Inflammation and coagulation. An overview. **Thrombosis research**, v. 127, p. S34-S37, 2011. ISSN 0049-3848.

PHILLIP OWENS III, A.; MACKMAN, N. The antithrombotic effects of statins. **Annual review of medicine**, v. 65, p. 433-445, 2014. ISSN 0066-4219.

PINTO, A.; TUTTOLOMONDO, A.; CASUCCIO, A.; DI RAIMONDO, D.; DI SCIACCA, R.; ARNAO, V.; LICATA, G. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAf). **Clin Sci (Lond)**, v. 116, n. 10, p. 781-9, May 2009. ISSN 1470-8736 (Electronic) 0143-5221 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980576> >.

POL, T.; HELD, C.; WESTERBERGH, J.; LINDBÄCK, J.; ALEXANDER, J. H.; ALINGS, M.; EROL, C.; GOTO, S.; HALVORSEN, S.; HUBER, K. Dyslipidemia and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Therapy: Insights From the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 3, p. e007444, 2018. ISSN 2047-9980.

PUDIL, R.; VASATOVA, M.; PARIZEK, P.; HAMAN, L.; HORAKOVA, L.; PALICKA, V. Increase of serum interleukin 6 and interferon γ is associated with the number of

impulses in patients with supraventricular arrhythmias treated with radiofrequency catheter ablation. **Biomedical papers**, v. 160, n. 1, p. 106-110, 2016.

QU, Y. C.; DU, Y. M.; WU, S. L.; CHEN, Q. X.; WU, H. L.; ZHOU, S. F. Activated nuclear factor-kappaB and increased tumor necrosis factor-alpha in atrial tissue of atrial fibrillation. **Scand Cardiovasc J**, v. 43, n. 5, p. 292-7, 2009. ISSN 1651-2006 (Electronic)
1401-7431 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169931> >.

RAHMUTULA, D.; MARCUS, G. M.; WILSON, E. E.; DING, C.-H.; XIAO, Y.; PAQUET, A. C.; BARBEAU, R.; BARCZAK, A. J.; ERLE, D. J.; OLGIN, J. E. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- β 1. **Cardiovascular research**, v. 99, n. 4, p. 769-779, 2013. ISSN 1755-3245.

RAO, F.; XUE, Y. M.; WEI, W.; YANG, H.; LIU, F. Z.; CHEN, S. X.; KUANG, S. J.; ZHU, J. N.; WU, S. L.; DENG, C. Y. Role of tumour necrosis factor-a in the regulation of T-type calcium channel current in HL-1 cells. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 43, n. 7, p. 706-711, 2016. ISSN 1440-1681.

RIENSTRA, M.; SUN, J. X.; MAGNANI, J. W.; SINNER, M. F.; LUBITZ, S. A.; SULLIVAN, L. M.; ELLINOR, P. T.; BENJAMIN, E. J. White blood cell count and risk of incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). **American Journal of Cardiology**, v. 109, n. 4, p. 533-537, 2012. ISSN 0002-9149.

RIENSTRA, M.; YIN, X.; LARSON, M. G.; FONTES, J. D.; MAGNANI, J. W.; MCMANUS, D. D.; MCCABE, E. L.; COGLIANESE, E. E.; AMPONSAH, M.; HO, J. E. Relation between soluble ST2, growth differentiation factor-15, and high-sensitivity troponin I and incident atrial fibrillation. **American heart journal**, v. 167, n. 1, p. 109-115. e2, 2014. ISSN 0002-8703.

RIZOS, I.; RIGOPOULOS, A. G.; KALOGEROPOULOS, A. S.; TSIODRAS, S.; DRAGOMANOVITS, S.; SAKADAKIS, E. A.; FAVIOU, E.; KREMASTINOS, D. T. Hypertension and paroxysmal atrial fibrillation: a novel predictive role of high sensitivity C-reactive protein in cardioversion and long-term recurrence. **J Hum Hypertens**, v. 24, n. 7, p. 447-57, Jul 2010. ISSN 1476-5527 (Electronic)
0950-9240 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20072146> >.

RIZOS, I.; TSIODRAS, S.; RIGOPOULOS, A. G.; DRAGOMANOVITS, S.; KALOGEROPOULOS, A. S.; PAPATHANASIOU, S.; SAKADAKIS, E. A.; KREMASTINOS, D. T. Interleukin-2 serum levels variations in recent onset atrial fibrillation are related with cardioversion outcome. **Cytokine**, v. 40, n. 3, p. 157-64, Dec 2007. ISSN 1096-0023 (Electronic)
1043-4666 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923414> >.

ROLDAN, V.; MARIN, F.; DIAZ, J.; GALLEGO, P.; JOVER, E.; ROMERA, M.; MANZANO-FERNANDEZ, S.; CASAS, T.; VALDES, M.; VICENTE, V.; LIP, G. Y.

High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. **J Thromb Haemost**, v. 10, n. 8, p. 1500-7, Aug 2012. ISSN 1538-7836 (Electronic) 1538-7836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22681487> >.

ROSENBERG, M. A.; MAZIARZ, M.; TAN, A. Y.; GLAZER, N. L.; ZIEMAN, S. J.; KIZER, J. R.; IX, J. H.; DJOUSSE, L.; SISCOVICK, D. S.; HECKBERT, S. R.; MUKAMAL, K. J. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS). **Am Heart J**, v. 167, n. 5, p. 723-8 e2, May 2014. ISSN 1097-6744 (Electronic) 0002-8703 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766983> >.

ROTHENBACHER, D.; MÜLLER-SCHOLZE, S.; HERDER, C.; KOENIG, W.; KOLB, H. Differential expression of chemokines, risk of stable coronary heart disease, and correlation with established cardiovascular risk markers. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 26, n. 1, p. 194-199, 2006. ISSN 1079-5642.

SCHNABEL, R. B.; LARSON, M. G.; YAMAMOTO, J. F.; KATHIRESAN, S.; RONG, J.; LEVY, D.; KEANEY, J. F., JR.; WANG, T. J.; VASAN, R. S.; BENJAMIN, E. J. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. **Am J Cardiol**, v. 104, n. 1, p. 92-6, Jul 1 2009. ISSN 1879-1913 (Electronic) 0002-9149 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19576326> >.

SCHRODER, K.; HERTZOG, P. J.; RAVASI, T.; HUME, D. A. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. **Journal of leukocyte biology**, v. 75, n. 2, p. 163-189, 2004. ISSN 1938-3673.

SHARMA, J.; AL-OMRAN, A.; PARVATHY, S. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. **Inflammopharmacology**, v. 15, n. 6, p. 252-259, 2007. ISSN 0925-4692.

SHARONY, R.; YU, P.-J.; PARK, J.; GALLOWAY, A. C.; MIGNATTI, P.; PINTUCCI, G. Protein targets of inflammatory serine proteases and cardiovascular disease. **Journal of Inflammation**, v. 7, n. 1, p. 45, 2010. ISSN 1476-9255.

SHIROSHITA-TAKESHITA, A.; BRUNDEL, B. J.; NATTEL, S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology**, v. 13, n. 3, p. 181-193, 2005. ISSN 1383-875X.

SHIROSHITA-TAKESHITA, A.; SCHRAM, G.; LAVOIE, J.; NATTEL, S. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. **Circulation**, v. 110, n. 16, p. 2313-2319, 2004. ISSN 0009-7322.

SINNER, M. F.; WANG, N.; FOX, C. S.; FONTES, J. D.; RIENSTRA, M.; MAGNANI, J. W.; VASAN, R. S.; CALDERWOOD, A. H.; PENCINA, M.; SULLIVAN, L. M. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial

fibrillation. **American Journal of Cardiology**, v. 111, n. 2, p. 219-224, 2013. ISSN 0002-9149.

SMORODINOVA, N.; BLÁHA, M.; MELENOVSKÝ, V.; ROZSÍVALOVÁ, K.; PŘIDAL, J.; ĎURIŠOVÁ, M.; PIRK, J.; KAUTZNER, J.; KUČERA, T. Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm. **PloS one**, v. 12, n. 2, p. e0172691, 2017. ISSN 1932-6203.

SONMEZ, O.; ERTEM, F. U.; VATANKULU, M. A.; ERDOGAN, E.; TASAL, A.; KUCUKBUZCU, S.; GOKTEKIN, O. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 20, p. 463, 2014.

STAERK, L.; SHERER, J. A.; KO, D.; BENJAMIN, E. J.; HELM, R. H. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. **Circulation research**, v. 120, n. 9, p. 1501-1517, 2017. ISSN 0009-7330.

TADIC, M.; CUSPIDI, C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: from mechanisms to clinical practice. **Archives of cardiovascular diseases**, v. 108, n. 4, p. 269-276, 2015. ISSN 1875-2136.

TEIXEIRA, B. C.; LOPES, A. L.; MACEDO, R. C. O.; CORREA, C. S.; RAMIS, T. R.; RIBEIRO, J. L.; REISCHAK-OLIVEIRA, A. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 108-115, 2014. ISSN 1677-5449.

TEIXEIRA, L. K.; FONSECA, B. P.; BARBOZA, B. A.; VIOLA, J. P. The role of interferon-gamma on immune and allergic responses. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, p. 137-144, 2005. ISSN 0074-0276.

TERRY, C. M.; HE, Y.; CHEUNG, A. K. Rivaroxaban improves patency and decreases inflammation in a mouse model of catheter thrombosis. **Thrombosis research**, v. 144, p. 106-112, 2016. ISSN 0049-3848.

THEOHARIDES, T. C.; ALYSANDRATOS, K.-D.; ANGELIDOU, A.; DELIVANIS, D.-A.; SISMANOPOULOS, N.; ZHANG, B.; ASADI, S.; VASIADI, M.; WENG, Z.; MINIATI, A. Mast cells and inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 1, p. 21-33, 2012. ISSN 0925-4439.

THOMPSON, A. E. Atrial fibrillation. **Jama**, v. 313, n. 10, p. 1070-1070, 2015. ISSN 0098-7484.

TRIPATHI, P.; TRIPATHI, P.; KASHYAP, L.; SINGH, V. The role of nitric oxide in inflammatory reactions. **Pathogens and Disease**, v. 51, n. 3, p. 443-452, 2007. ISSN 1574-695X.

UÇAR, F. M.; ÝPEK, E. G.; BURAK, A.; MURAT, G.; ABDULLAH, T.; ÖZEKE, Ö.; GEYÝK, B.; TOPALOGLU, S.; ARAS, D. Gamma-glutamyl transferase predicts

recurrences of atrial fibrillation after catheter ablation. **Acta cardiologica**, v. 71, n. 2, p. 205-210, 2016. ISSN 0001-5385.

VERHEULE, S.; SATO, T.; EVERETT, T.; ENGLE, S. K.; OTTEN, D.; RUBART-VON DER LOHE, M.; NAKAJIMA, H. O.; NAKAJIMA, H.; FIELD, L. J.; OLGIN, J. E. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1. **Circulation research**, v. 94, n. 11, p. 1458-1465, 2004. ISSN 0009-7330.

VILCHEZ, J. A.; ROLDAN, V.; HERNANDEZ-ROMERO, D.; VALDES, M.; LIP, G. Y.; MARIN, F. Biomarkers in atrial fibrillation: an overview. **Int J Clin Pract**, v. 68, n. 4, p. 434-43, Apr 2014. ISSN 1742-1241 (Electronic)
1368-5031 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372915> >.

VOLPATO, S.; GURALNIK, J. M.; FERRUCCI, L.; BALFOUR, J.; CHAVES, P.; FRIED, L. P.; HARRIS, T. B. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. **Circulation**, v. 103, n. 7, p. 947-953, 2001. ISSN 0009-7322.

WALLENTIN, L.; HIJAZI, Z.; ANDERSSON, U.; ALEXANDER, J. H.; DE CATERINA, R.; HANNA, M.; HOROWITZ, J. D.; HYLEK, E. M.; LOPES, R. D.; ÅSBERG, S. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. **Circulation**, p. CIRCULATIONAHA. 114.011204, 2014. ISSN 0009-7322.

WATSON, T.; SHANTSILA, E.; LIP, G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. **The Lancet**, v. 373, n. 9658, p. 155-166, 2009. ISSN 0140-6736.

WEERD, N. A.; NGUYEN, T. The interferons and their receptors—distribution and regulation. **Immunology & Cell Biology**, v. 90, n. 5, p. 483-491, 2012. ISSN 1440-1711.

WILLEIT, K.; PECHLANER, R.; WILLEIT, P.; SKROBLIN, P.; PAULWEBER, B.; SCHERNTHANER, C.; TOELL, T.; EGGER, G.; WEGER, S.; OBERHOLLENZER, M. Association Between Vascular Cell Adhesion Molecule 1 and Atrial Fibrillation. **JAMA cardiology**, v. 2, n. 5, p. 516-523, 2017. ISSN 2380-6583.

WU, C. H.; HU, Y. F.; CHOU, C. Y.; LIN, Y. J.; CHANG, S. L.; LO, L. W.; TUAN, T. C.; LI, C. H.; CHAO, T. F.; CHUNG, F. P.; LIAO, J. N.; CHEN, S. A. Transforming growth factor-beta1 level and outcome after catheter ablation for nonparoxysmal atrial fibrillation. **Heart Rhythm**, v. 10, n. 1, p. 10-5, Jan 2013. ISSN 1556-3871 (Electronic)
1547-5271 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982967> >.

WU, N.; XU, B.; LIU, Y.; CHEN, X.; TANG, H.; WU, L.; XIANG, Y.; ZHANG, M.; SHU, M.; SONG, Z.; LI, Y.; ZHONG, L. Elevated plasma levels of Th17-related cytokines

are associated with increased risk of atrial fibrillation. **Sci Rep**, v. 6, p. 26543, 2016. ISSN 2045-2322 (Electronic) 2045-2322 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27198976> >.

ZHANG, J.-M.; AN, J. Cytokines, inflammation and pain. **International anesthesiology clinics**, v. 45, n. 2, p. 27, 2007.

ZIVELIN, A.; RAO, L. V. M.; RAPAPORT, S. I. Plasma PIVKA proteins in rabbits given warfarin. **Thrombosis research**, v. 82, n. 5, p. 429-438, 1996. ISSN 0049-3848.

ZONI-BERISSO, M.; LERCARI, F.; CARAZZA, T.; DOMENICUCCI, S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. **Clinical epidemiology**, v. 6, p. 213, 2014.

ANEXO A

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 12603413.0.0000.5149

**Interessado(a): Profa. Cláudia Natália Ferreira
Setor de Patologia Clínica
COLTEC - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de maio de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Varfarina versus novos coagulantes orais: estudo hemostático comparativo em uma população de pacientes com fibrilação atrial**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa “**VARFARINA versus NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS: ESTUDO HEMOSTÁTICO COMPARATIVO EM UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL**”

Prezado Sr. (a),

A pesquisa que o senhor (a) está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) é um estudo científico que tem como objetivo avaliar alguns parâmetros da coagulação em indivíduos com fibrilação atrial em uso de varfarina, dabigatrana ou rivaroxabana. O benefício que você receberá será através da possibilidade de avaliar o uso do medicamento sobre o ponto de vista da eficácia, segurança e do controle laboratorial que poderá auxiliar o médico responsável em uma melhor conduta terapêutica.

Nesta pesquisa, cada participante deverá responder a um questionário, que será aplicado pela equipe da pesquisa, e deverá doar uma única amostra de sangue, na qual serão realizados vários exames laboratoriais gratuitos, cujos resultados serão encaminhados para o seu médico.

A coleta de sangue venoso inclui um pequeno risco de acidente de punção, representado, principalmente por extravasamento sangüíneo subcutâneo de pequena gravidade, que pode resultar em leve dor localizada e formação de pequeno hematoma. Para minimizar este risco, a coleta de sangue será realizada em local adequado, por um profissional farmacêutico, com capacidade técnica e experiência que estará atento e tomará todas as providências necessárias. Na coleta de 20 mL de sangue será utilizado material descartável de boa qualidade (agulhas e tubos a vácuo), visando o êxito do procedimento.

Serão armazenadas amostras de sangue e de DNA extraídas do sangue coletado, por um período de cinco anos, no Banco de Material Biológico do departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia. Essas amostras poderão ser eventualmente utilizadas em futuras análises para avanços científicos no uso dos anticoagulantes orais e na fibrilação atrial. Neste caso, todos os participantes serão consultados e novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será coletado.

O nome do participante e, também, os resultados dos exames serão mantidos em segredo e privacidade, sob a responsabilidade da equipe de pesquisadores. Os resultados serão

apresentados em reuniões clínicas, nos setores da instituição ligados ao estudo ao final do trabalho e estarão disponíveis inclusive para os participantes. Este projeto visa também publicação dos resultados em revistas especializadas e tese de doutorado.

Não haverá despesas pessoais para o paciente, ficando o ônus (material, recurso humano, despesa com laboratório) para o patrocinador, também não haverá compensação financeira pela sua participação, nem remuneração financeira do pesquisador, cujo interesse é apenas científico.

Caso você não queira participar da pesquisa, não haverá qualquer prejuízo no seu tratamento ou na assistência recebida pelo seu médico. Para qualquer dúvida sobre esta pesquisa você deverá entrar em contato, por telefone, com as pessoas responsáveis pela mesma, cujos nomes estão relacionados a seguir:

- Profa. Dra. Cláudia Natália Ferreira – Tel: (31) 3409-4983, 8807-6903.
Professora de Análises Clínicas do Setor de Patologia Clínica do Coltec/UFMG.
Assinatura: _____

- Profa Maria das Graças Carvalho – Tel: (31) 3409-6881
Professora Titular do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFMG.
Assinatura: _____

- Dr. Estevão Lanna Figueiredo
Médico Cardiologista colaborador do projeto de pesquisa.
Assinatura: _____

- Aluno de mestrado ou doutorado a ser selecionado pelo Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.
Assinatura: _____

- COEP – UFMG: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, BH, MG. Tel: (31) 3409-4592.

- CEP – Hospital Lifecenter: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Lifecenter. Endereço: Avenida do Contorno, 4747, 20º andar, Bairro: Serra, Belo Horizonte, MG. Tel: (31) 3280-4114.

Agradecemos pela sua valiosa participação!

TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que, após convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar como voluntário (a) do projeto de pesquisa **“Varfarina versus novos anticoagulantes orais: estudo hemostático comparativo em uma população de pacientes com fibrilação atrial”**, e autorizo a coleta de 20 mL de sangue e o armazenamento do mesmo e de amostras de DNA para eventuais futuras análises sobre anticoagulação oral e fibrilação atrial e que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Nome completo: _____

Documento de identificação: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

APÊNDICE B

FICHA CLÍNICA – PACIENTES

Projeto de Pesquisa: “VARFARINA *versus* NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS: ESTUDO HEMOSTÁTICO COMPARATIVO EM UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL”

I – IDENTIFICAÇÃO:

1.Nome: _____

2.Data de nascimento: ____/____/____

3.Endereço: _____

4.Telefone: _____ 5. CEP: _____

6.Data da entrevista/coleta de sangue: ____/____/____ 7.Jejum: _____

II – DADOS DEMOGRÁFICOS:

1.Sexo: () M () F

2.Estado Civil: () solteiro () casado () viúvo () separado () divorciado

3.Tabagista: () Não () Sim Quantos cigarros por dia, em média: _____

4.Ex-tabagista: () Não () Sim Parou a quanto tempo: _____

5.Etilista: () Não () Sim Qual bebida: _____ Quantidade/dia: _____

6.Ex-etilista: () Não () Sim Parou a quanto tempo: _____

7.Doenças:

() Hipertensão arterial () Insuficiência cardíaca () Arritmia

() Doença coronariana () Asma, enfisema () Doença renal

() Doença hepática () Doença hemorrágica () Tromboses

() Neoplasias () Doença da tireóide () Diabetes mellitus

() Outras: _____

8.Cirurgias prévias: _____

9.Atividade física regular? () Não () Sim : Qual modalidade: _____

Freqüência semanal: _____ Duração dos exercícios: _____

10.Diagnóstico de dislipidemia prévia: () Não () Sim Qual: _____

Tempo de diagnóstico: _____ Medicamentos em uso e dose: _____

11.Uso de anticoagulantes orais? () Não () Sim

Quais: () Varfarina () Dabigatrana () Rivaroxabana Dose: _____

12. Outros medicamentos em uso e dose:

12. Grau de escolaridade: () Fundamental incompleto () Fundamental completo

() Médio incompleto () Médio completo () Graduação () Pós-Graduação

III – HISTÓRIA FAMILIAR:

1. Etnia: () Caucasiano () Mestiço: mulato, pardo () Negro () Índio () Asiático ()

Outros mestiços: _____

2. Seu pai tem/tinha alguma doença? () Não () Sim (Qual? _____)

3. Sua mãe tem/tinha alguma doença? () Não () Sim (Qual? _____)

4. Algum filho seu tem alguma doença? () Não () Sim () Não se aplica
(Qual? _____)

5. Existe alguma doença presente em mais de uma pessoa de sua família (incluindo tios, tias, primos, avós, sobrinhos)? () Não () Sim (Qual e membros afetados? _____)

IV- EXAME FÍSICO:

Peso : _____

altura: _____

IMC: _____

Circunferência abdominal: _____

Pressão arterial _____

Medida do quadril: _____

Frequência cardíaca _____

HAS-BLED _____

V-CRITÉRIOS PARA FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO REUMÁTICA

() Paroxística () Persistente () Permanente

Recorrente: () Sim () Não

Escore de risco CHADS2 = _____

Escore de risco CHA2DS2-VASc = _____

Fatores de risco predisponentes para fibrilação atrial: () AVC () EIT () Idade > 75 anos

() Idade entre 65-74 anos () Insuficiência cardíaca () Diabetes mellitus () HAS

() Sexo feminino () Doença vascular

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

CLÍNICOS	MEDICAMENTOSOS
<ul style="list-style-type: none"> - Distúrbios hemorrágicos adquiridos ou hereditários; - Doenças hepáticas, malignas, auto-ímmunes, tireoidianas, inflamatórias e infecciosas; - Insuficiência renal grave (Clearance de creatinina inferior a 30 mL/min); - Gravidez; - Etilismo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Heparina - Fondaparinux - Antiplaquetários e fibrinolíticos - Amiodarona - Verapamil - Quinidina - Cetoconazol - Ritonavir - Corticóides - Antiinflamatórios - Terapia de reposição hormonal - Anticoncepcional

médico responsável
(carimbo e assinatura)

APÊNDICE C

FICHA CLÍNICA – GRUPO CONTROLE

Projeto de Pesquisa: “VARFARINA *versus* NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS: ESTUDO HEMOSTÁTICO COMPARATIVO EM UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL/TROMBOEMBOLISMO VENOSO PROFUNDO”

I – IDENTIFICAÇÃO:

- 1.Nome: _____
 2.Data de nascimento: ____/____/____
 3.Endereço: _____
 4.Telefone: _____ 5. CEP: _____
 6.Data da entrevista/coleta de sangue: ____/____/____ 7.Jejum: _____

II – DADOS DEMOGRÁFICOS:

- 1.Sexo: () M () F
 2.Estado Civil: () solteiro () casado () viúvo () separado () divorciado
 3.Tabagista: () Não () Sim Quantos cigarros por dia, em média: _____
 4.Ex-tabagista: () Não () Sim Parou há quanto tempo? _____
 5.Etilista: () Não () Sim Qual bebida: _____ Quantidade/dia: _____
 6.Ex-etilista: () Não () Sim Parou há quanto tempo? _____
 7.Doenças:
 () Hipertensão arterial () Insuficiência cardíaca
 () Doença coronariana () Asma, enfisema () Doença renal
 () Doença hepática () Doença hemorrágica () Diabetes mellitus
 () Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo () Neoplasias ()
 Doença da tireóide () Outras: _____
 8.Cirurgias prévias: _____
 9.Atividade física regular? () Não () Sim : Qual modalidade: _____
 Frequência semanal: _____ Duração dos exercícios: _____
 10.Diagnóstico de dislipidemia prévia: () Não () Sim Qual: _____
 Tempo de diagnóstico: _____ Medicamentos em uso e dose: _____
 11. Medicamentos em uso e dose: _____
 12. Grau de escolaridade: () Fundamental incompleto () Fundamental completo
 () Médio incompleto () Médio completo () Graduação () Pós-Graduação

III – HISTÓRIA FAMILIAR:

1. Seu pai tem/tinha alguma doença? () Não () Sim (Qual? _____)
2. Sua mãe tem/tinha alguma doença? () Não () Sim (Qual? _____)
3. Algum filho seu tem alguma doença? () Não () Sim () Não se aplica
(Qual? _____)
4. Existe alguma doença presente em mais de uma pessoa de sua família (incluindo tios, tias, primos, avós, sobrinhos)? () Não () Sim
Quais membros afetados? _____)

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Faixa etária: > 18 anos. Idade: ----- anos
- Não apresentar histórico de fibrilação atrial
- Não apresentar histórico de trombose
- Não apresentar histórico de câncer

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

CLÍNICOS	MEDICAMENTOSOS
<ul style="list-style-type: none"> - Distúrbios hemorrágicos adquiridos ou hereditários; - Doenças hepáticas, malignas, auto-imunes, tireoidianas, inflamatórias e infecciosas; - Insuficiência renal grave (<i>Clearance</i> de creatinina inferior a 30 mL/min); - Gravidez; - Etilismo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Varfarina - Rivaroxabana - Dabigatrana - Heparina - Fondaparinux - Antiplaquetários e fibrinolíticos - Amiodarona - Verapamil - Quinidina - Cetoconazol - Ritonavir - Corticóides - Antiinflamatórios - Terapia de reposição hormonal - Anticoncepcional

médico responsável
(carimbo e assinatura)