DIÊGO ALBERNAZ PIMENTA

Avaliação da relação entre a onda P e o intervalo PR (índice P/PRi) na predição de fibrilação atrial paroxística

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca do IDPC.

São Paulo
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Pimenta, Diêgo Albernaz

Avaliação da relação entre a onda P e o intervalo PR (índice P/PRi) na predição de fibrilação atrial paroxística / Diêgo Albernaz Pimenta. – São Paulo, 2019.

Tese (doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira

Descritores: 1. Fibrilação Atrial / diagnóstico 2. Onda p. 3. Fatores de Risco. 4. Arritmias.

USP/IDPC/Biblioteca/093/19

Primeiramente, a Deus, o que tornou tudo isso possível;

A minha querida mãe, Neusa, pelo apoio em todos os momentos, possibilitando o meu crescimento pessoal e profissional;

A meu pai, Antonio Pimenta, que foi sempre um exemplo de trabalho e determinação;

A meu irmão, Christian, pela amizade e pelo companheirismo;

A minha prima Karina e ao meu tio Antonio Castelo Branco, exemplos de fontes de conhecimento e produção científica;

E a minha amada esposa, Débora, pelo incentivo e pela paciência nessa caminhada e por estar sempre ao meu lado em todos os momentos, ajudando a superar todos os desafios.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e a Faculdade de Medicina de Itajubá, que solidificou minha formação médica e abriu caminhos para minha atividade acadêmica e científica.

Aos membros e colegas do setor de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese, pela harmoniosa convivência e pelo apoio nessa jornada.

Ao Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, meu orientador, fonte inspiradora e inesgotável de conhecimentos, contribuindo para a minha formação acadêmica e médica na Faculdade de Medicina de Itajubá e no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

“Aprender é a única coisa
de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende...”

Leonardo da Vinci

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS
LISTA DE SIGLAS
LISTA DE FIGURAS
LISTA DE TABELAS
RESUMO
ABSTRACT
1 INTRODUÇÃO....2
1.1 Fibrilação atrial 2
1.1.1 Epidemiologia 2
1.1.2 Classificação....3
1.1.3 Complicações....4
1.1.4 Diagnóstico 6
1.2 A onda P e o intervalo PR como preditores de risco para a FA 6
1.3 A relação da onda P com intervalo PR como preditor de risco para fibrilação atrial 10
1.4 Outros preditores de risco independentes para FA 12
1.4.1 Idade....12
1.4.2 Sexo 13
1.4.3 Hipertensão arterial 13
1.4.4 Diabetes mellitus 15
1.4.5 Obesidade....16
1.4.6 Tabagismo....17
1.4.7 Insuficiência cardíaca....18
1.4.8 Variáveis clínicas e ecocardiográficas, e o risco de FA....18
1.4.9 Ectopias atriais e o risco de FA....19
1.5 Importância dos índices eletrocardiográficos e clínicos na predição de FA....21
2 OBJETIVOS 24
2.1 Objetivo primário 24
2.2 Objetivo secundário 24

3 HIPOTESE.....26
4 JUSTIFICATIVA 28
5 METODOLOGIA.....30
5.1 População.....30
5.2 Critérios de inclusão 30
5.3 Critérios de exclusão.....31
5.4 Medidas das ondas P e PRi.....31
5.5 Avaliação das outras variáveis estudadas 32
5.5.1 Clínicas 32
5.5.2 Eletrocardiográficas 33
5.5.3 Ecocardiográficas.....34
5.6 Análise estatística.....35
6 RESULTADOS 38
6.1 Características da população do estudo 38
6.2 O índice P/PRi na predição da FA 39
6.3 Outras variáveis estudadas na predição da FA 42
6.4 Correlação das medidas eletrocardiográficas 44
7 DISCUSSÃO.....46
7.1 Variáveis clínicas e risco de FA.....49
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....54
9 CONCLUSÕES.....57
10 REFERÊNCIAS 59

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio Esquerdo
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BAV	Bloqueio Atrioventricular
CB	Coeficiente de *Bias*
CCC	Coeficiente Correlação de Concordância
DAOP	Doença Arterial Periférica Obstrutiva
DM	Diabetes *Mellitus*
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ESSV	Extrassístole Supraventricular
FA	Fibrilação Atrial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IMC	Índice de Massa Corpórea
ms	Milissegundos
PRi	Intervalo PR

LISTA DE SIGLAS

±	Mais ou menos
<	Menor
CHADS e CHA_2DS_2VASc	Escores de risco para eventos tromboembólicos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Classificação da fibrilação atrial de acordo com a evolução clínica segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia[6] 3

Figura 2 Escore CHA_2DS_2-VASc e o risco anual de acidente vascular encefálico. (Adaptado de Manolis *et al*.[14]) 5

Figura 3 Incidência de FA atrial de acordo com a duração do intervalo PR (Adaptado de Magnani *et al*.[25])..... 9

Figura 4 Prevalência da fibrilação atrial associada ao incremento na idade (Fonte: II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial[44]) 13

Figura 5 Fisiopatologia da fibrilação atrial de acordo com fatores de risco (Adaptado de Manolis *et al*.[14]) 14

Figura 6 Prevalência da fibrilação atrial em diferentes estudos na população com hipertensão arterial (Adaptado de Manolis *et al*.[14]) 15

Figura 7 Metanálise com a relação entre fibrilação atrial e Diabetes *Mellitus* tipo 2 em estudos de coorte e caso-controles publicados (Adaptado de Huxley *et al*.[50])..... 16

Figura 8 Fatores envolvidos na patogênese da fibrilação atrial (Adaptado de Kumar *et al*.[57]) 17

Figura 9 Curva de *Kaplan-Meier* representando a incidência da fibrilação atrial pelos quartis de ectopias supraventriculares (Adaptado de Johnson *et al.*[75]) 20

Figura 10 Box plot com a comparação dos índices P/PRi dos grupos-controle e FA (p<0,01). Observe o maior valor desse índice no grupo FA em comparação ao grupo-controle 39

Figura 11 Curva ROC do índice P/PRi para identificar pacientes com FA paroxística ao Holter. Representada com área sob a curva de 0,81 40

Figura 12 Box plot com a comparação dos índices P/PRi dos grupos-controle e FA (P<0,01) em pacientes que não faziam uso de bloqueadores do nodo AV. Observe o maior valor desse índice no grupo FA em comparação ao grupo-controle 41

Figura 13 Curva ROC do índice P/PRi como preditor de FA em pacientes que não faziam uso de bloqueadores do nodo AV. Representada com área sob a curva de 0,82 41

Figura 14 Curva ROC do índice P/PRi associado a outras variáveis independentes (idade, sexo, volume atrial, ESSV/h) representada com área abaixo da curva de 0,91..... 43

Figura 15 Comparação do índice P/PRi encontrados no Holter e ECG 44

Figura 16 Relação entre ativação atrial, nodal, feixe de His e seus ramos com o intervalo PR do eletrocardiograma. (Adaptado de Malmivuo J, *et al.*)[85] 46

Figura 17 Representação eletrocardiográfica da divisão do intervalo PR em segmentos. (Adaptado de Smith *et al.*[86]) 48

Figura 18 Índice P/Pri mensurado logo antes do início da fibrilação atrial paroxística..... 49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Faixa de valores normais e os pontos de corte de graus de severidade para o volume atrial esquerdo 35

Tabela 2 Características da população do estudo 38

Tabela 3 Análise das variáveis independentes para FA para serem incluídas na análise multivariada 43

Tabela 4 Correlação das medidas do Holter com ECG 44

RESUMO

Pimenta DA. *Avaliação da relação entre a onda P e o intervalo PR (índice P/PRi) na predição de fibrilação atrial paroxística* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2019.

Introdução: Existem inconsistências ao estudar os achados eletrocardiográficos relacionados à predição de eventos cardíacos. No cenário da fibrilação atrial (FA), a maior duração da onda P, bem como a sua dispersão e variabilidade, estão associados ao maior risco para esta arritmia. Retardos da condução do impulso elétrico atrial favorecem mecanismos reentrantes atriais traduzidos por ondas P de longa duração visualizadas em diferentes derivações eletrocardiográficas. Além das características desta onda, várias publicações associam o bloqueio atrioventricular de primeiro grau com maior risco de FA; porém, sem esclarecimento do seu mecanismo envolvido, e ainda com informações contraditórias. Alguns autores ainda discutem o real valor do aumento do intervalo PR como fator de risco para a FA. Suspeitamos, então, que o percentual da ocupação da onda P dentro desse intervalo poderia ser um fator identificador para o surgimento dessa arritmia. Em estudo recente, foi demonstrado que, quando esse percentual superava 70%, associava-se a uma maior taxa de mortalidade, independente da duração do intervalo PR. Contudo, a causa responsável por este aumento não foi esclarecida. Nos últmos anos, observamos que pacientes com FA paroxística ao Holter de 24 horas apresentavam encurtamento do segmento PR, ou seja, com o final da onda P muito próximo ao início do QRS. Esse fato despertou nosso interesse em avaliar se o percentual da onda P ocupado dentro do intervalo PR poderia ser uma variável útil para predição de risco para a FA. A confirmação desse achado nos daria suporte para o entendimento da maior mortalidade observada no estudo citado anteriormente. **Objetivo**: O objetivo desse estudo é avaliar se a relação entre a duração da onda P e o intervalo PR (índice P/PRi) seria um preditor de risco para a FA documentada em pacientes submetidos ao Holter de 24 horas. De modo conjunto, avaliar outras variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, descritas na literatura como preditores de risco para FA. **Métodos:** Foram incluídos neste estudo 223 pacientes submetidos ao Holter de 24 horas, dos quais 110 apresentavam FA paroxística. De modo padronizado, foram realizadas as aferições das durações da onda P e intervalo PR no canal 2 dos traçados do Holter. As ondas P e o intervalo PR desse canal apresentam cartacterísticas similares à derivação D2 do eletrocardiograma. Com esses dados, foi calculado o índice P/PRi em ambos os grupos. Variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas foram obtidas a partir da análise dos prontuários, e, conjuntamente a este índice, foram utilizadas para

caracterizar pacientes com maior risco de apresentar FA. O índice P/PRi variou entre 0,57 e 0,92 (média 0,71), e entre 0,43 e 0,78 (média 0,62) nos grupos FA e controle, respectivamente. Ao se estabelecer um valor de corte do índice P/PRi de 0,69, a sensibilidade e especificidade foi de 52% e 85%, respectivamente. O índice P/PRi pela análise multivariada mostrou-se um bom preditor independente para a FA, com um poder discriminativo de 81%. Quando associado a outras variáveis estudadas (idade, sexo, volume atrial e ectopias supraventriculares por hora), aumentou seu poder discriminativo para 91%. **Conclusões:** O índice P/PRi apresenta-se como um importante preditor independente para a FA. O poder discriminativo dessa variável aumenta quando associado às variáveis como sexo, idade, volume atrial e densidade de ectopias supraventriculares.

Descritores: Fibrilação atrial; intervalo PR; duração da onda P; índice P/Ri.

ABSTRACT

Pimenta DA. *Evaluation of the relationship between the P wave and the PR interval (P/PRi index) in the prediction of paroxysmal atrial fibrillation* [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, institute associated with the University of São Paulo, 2019.

Introduction: There are inconsistencies in studying the electrocardiographic findings related to the prediction of cardiac events. In the scenario of atrial fibrillation (AF), the longer duration of the P wave, as well as its dispersion and variability, are associated with a higher risk for this arrhythmia. Delays in conduction of the atrial electrical impulse favor atrial reentrant mechanisms translated by long-term P waves visualized in different electrocardiographic leads. In addition to the characteristics of this wave, several publications associate first-degree atrioventricular block with an increased risk of AF; however, without clarifying its mechanism involved, and with contradictory information. Some authors still discuss the real value of increased PR interval as a risk factor for AF. We suspect that the percentage of P wave occupancy within this interval could be an identifiable factor for the onset of this arrhythmia. In a recent study, it was shown that, when this percentage exceeded 70%, it was associated with a higher mortality rate, regardless of the duration of the PR interval. However, the cause responsible for this increase has not been clarified. In recent years, we observed that patients with paroxysmal AF subjected to 24-hour Holter monitoring presented shortening of the PR segment, that is, with the end of the P wave very close to the beginning of the QRS. This fact aroused our interest in evaluating whether the percentage of the P wave occupancy within the PR interval could be a useful variable to predict risk for AF. Confirmation of this finding would support the understanding of the higher mortality observed in the study cited previously. **Objective**: The objective of this study was to evaluate whether the relationship between the duration of the P wave and the PR interval (P/PRi index) would be a predictor of risk for AF documented in patients subjected to 24-hour Holter monitoring. Jointly, to evaluate other clinical, electrocardiographic and echocardiographic variables, which are described in the literature as predictors of risk for AF. **Methods:** A total of 223 patients subjected to 24-hour Holter monitoring were included in the study, of whom 110 had paroxysmal AF. The P waves and the PR interval of this channel have similar characteristics to the D2 lead of the electrocardiogram. With these data, the P/PRi index was calculated in both groups. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic variables were obtained from the analysis of the medical records and, together with this index, were used to characterize patients at higher risk of having AF. The P / PRi index ranged from 0.57 to 0.92 (mean 0.71), and from 0.43 to 0.78 (mean 0.63) in the AF and control groups, respectively. When a P/PRi index cutoff value of 0.69 was established, the sensitivity and specificity were 52%

and 85%, respectively. The P/PRi index by multivariate analysis proved to be a good independent predictor of AF, with a discriminative power of 81%. When associated with other variables studied (age, sex, atrial volume and supraventricular ectopies per hour), it increased its discriminative power to 91%. **Conclusions:** The P/PRi index is an important independent predictor of AF. The discriminative power of this variable increases when associated with variables such as sex, age, atrial volume and density of supraventricular ectopies.

Keywords: Atrial fibrillation; PR interval; P wave duration; P/PRi index.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fibrilação atrial

1.1.1 Epidemiologia

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica, aumentando a sua prevalência com o avanço da idade, e associada às altas taxas de mortalidade e morbidade na população.[1,2] Trata-se de uma taquiarritmia supraventricular com ativação elétrica atrial caótica e, consequentemente, contração atrial inefetiva.[3]

Afeta, aproximadamente, 1,5 a 2% da população geral, na faixa etária entre 75 e 85 anos; e uma prevalência de 2,7 a 6,1 milhões de adultos nos Estados Unidos, com expectativa de dobrar este número em 2050. Na Europa, os dados epidemiológicos apontam para 6 milhões de pacientes acometidos.[3-6] No Brasil, estima-se um total de 1,5 milhão de pessoas portadoras de FA.[7] Dados levantados no Setor de Tele-eletrocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) evidenciaram uma prevalência de 2,3% de pacientes com FA em postos de saúde no Estado de São Paulo.[8]

Tais achados epidemiológicos indicam que se trata de uma arritmia que acomete particularmente indivíduos de idade avançada, condição na qual muitos fatores de risco cardiovascular estão presentes, e com maior chance de gerar instabilização na atividade elétrica atrial. Além disso, essa classe de pacientes seria vulnerável às complicações relacionadas com a FA, como o acidente vascular encefálico (AVE) e a insuficiência cardíaca (IC). Por outro lado, com o conhecimento da maior longevidade da população na atualidade, estima-se documentar a FA de maneira mais frequente nos consultórios médicos, confirmando os dados epidemiológicos acima.

1.1.2 Classificação

A classificação de uma entidade nosológica é feita com objetivo de melhor entendê-la e homogeneizar a sua forma de tratar, tornando a terapêutica menos empírica. Uma nova classificação para FA foi proposta pela Sociedade Europeia de Cardiologia, de acordo com a sua duração e apresentação, distinguindo-se cinco grupos como demonstrado na figura 1:

Figura 1 – Classificação da fibrilação atrial de acordo com a evolução clínica segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia.[6]
FA = Fibrilação atrial.

- Primeiro episódio detectado: ausência de informação sobre episódios anteriores, realizada a primeira detecção da arritmia independente da sua duração ou gravidade dos sintomas;
- Paroxística: episódios recorrentes com reversão espontânea em até 7 dias, usualmente em menos de 48 horas;
- Persistente: episódios recorrentes, com duração maior que uma semana, com necessidade de cardioversão química ou elétrica para restabelecer o ritmo cardíaco normal;
- Persistente de longa duração: forma persistente com duração maior que um ano, quando se opta pela estratégia em manter o

controle do ritmo, particularmente por meio da ablação de veias pulmonares;

- Permanente: fibrilação atrial na qual foi optado pelo controle da frequência cardíaca, não mais almejada a restauração do ritmo sinusal, ou seja, por decisão clínica, do médico e/ou do paciente, a cadioversão não será mais tentada.[6]

Esta classificação permite ainda avaliar o prognóstico e decidir o tratamento mais adequado para cada situação clínica. O melhor prognóstico está presente nos pacientes com a forma paroxísitica e persistente. As condições de maior gravidade estariam presentes na FA no primeiro episódio detectado e na forma permanente, pois frequentemente associam-se a outras doenças, cardíacas ou não, que implicariam uma evolução clínica desfavorável.[3]

Um outro tipo de FA descrita seria a forma silenciosa (subclínica), na qual o paciente desconhece a arritmia. Esta seria descoberta pelo exame físico ou por meio de registros eletrocardiográficos. Não raramente, seu diagnóstico é realizado quando o paciente se apresenta com um quadro de isquemia cerebral ou de insuficiência cardíaca.[6]

1.1.3 Complicações

A FA está associada ao aumento das taxas de mortalidade, AVE e a outros eventos tromboembólicos, assim como à disfunção ventricular e a hospitalizações, reduzindo a capacidade para atividades físicas e a qualidade de vida dos pacientes acometidos.[6] Neste contexto, o AVE apresenta-se com cinco vezes mais chance de ocorrer em paciente com FA. Além disso, o AVE nessa condição costuma ser de maior gravidade quando comparado com outras etiologias, hipertensão por exemplo, com um acometimento do tecido cerebral mais extenso, gerando maior risco de sequelas e com maior mortalidade associada.[9-10]

Alguns escores de risco foram criados com intuito de se estimar o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com FA. O maior objetivo é estratificar o risco para tromboembolismo sistêmico e orientar a terapêutica anticoagulante preventiva. Ferramenta simples e útil, o escore $CHADS_2$ inclui fatores de risco independentes, que formam o seguinte acrônimo: insuficiência cardíaca (**C**), hipertensão arterial sistêmica (**H**), idade maior ou igual a 75 anos (**A**, ou *age* da Língua Inglesa), Diabetes *Mellitus* (**D**) e AVE ou ataque isquêmico transitório (**S**, ou *stroke* da Língua Inglesa).[6] Com a finalidade de refinar esta estratificação de risco, o escore CHA_2DS_2-VASc incluiu a doença vascular (**V**), o sexo feminino (**Sc**) e considera-se uma outra faixa etária de risco compreendendo 65 e 74 anos (**A**) como um dos fatores de risco, seguindo a pontuação como demonstra a Figura 2.[6,11,12] Cada letra recebe um ponto no escore, exceto idade acima de 75 anos e AVE ou AIT que recebem 2 pontos. Para pacientes com este escore maior ou igual a 2 em homens ou maior ou igual a 3 pontos no sexo feminino, a anticoagulação oral é recomendada.[13]

	Fatores de Risco	Escore
C	Insuficiência Cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A_2	Idade $\geq$ 75 anos	2
D	Diabetes Mellitus	1
S_2	AVE prévio	2
V	Doenças Vasculares (IAM prévio, DAOP, placa aórtica)	1
A	Idade entre 65-74 anos	1
Sc	Sexo feminino	1

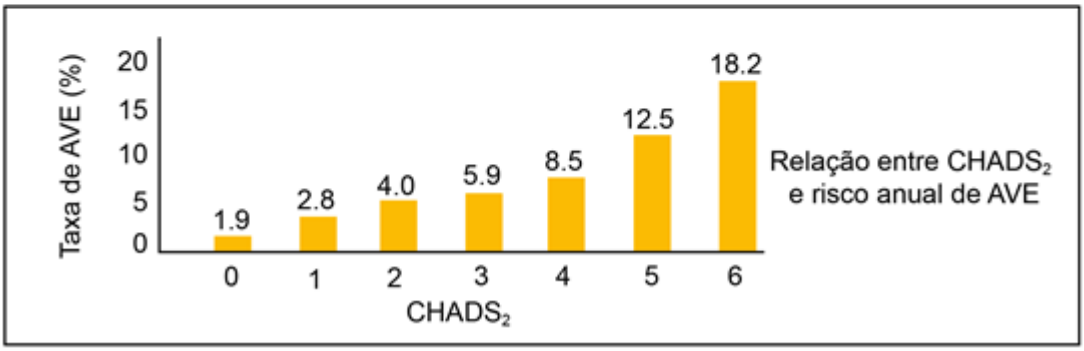

Figura 2 - Escore CHA_2DS_2-VASc e o risco anual de acidente vascular encefálico. (Adaptado de Manolis *et al.*[14])
AVE = Acidente vascular encefálico; IAM = Infarto agudo do miocárdio; DAOP = Doença arterial obstrutiva periférica).

1.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da FA é suspeitado por meio da história clínica, exame físico e confirmado pelo registro eletrocardiográfico. Este pode ser obtido por meio de um eletrocardiograma de repouso (ECG), de uma derivação do Holter de 24 horas, de um registro de monitor de eventos ou mesmo pela memória interna de um marcapasso ou por desfibrilador automático com função Holter.[3] O traçado eletrocardiográfico é caracterizado pela ausência de ondas P, que são substituídas por ondas irregulares, com amplitudes variadas e frequência variando de 400 a 600 bpm, convencionalmente denominadas de ondas f. Podem ser mais bem visualizadas na derivação V1 do ECG devido à maior proximidade desta com os átrios.[6]

Frente à dificuldade frequente de esclarecer alguns sintomas relatados pelo paciente com FA, principalmente na forma paroxística, e ainda em alguns casos para definir a etiologia de um AVE, um traçado eletrocardiográfico obtido por quaisquer das técnicas acima ganha destaque neste cenário. Na dificuldade em se documentar a arritmia, deve-se buscar alguma “pista” no traçado que sugira a maior possibilidade da sua presença, como alterações na onda P e no intervalo PR.

1.2 A onda P e o intervalo PR como preditores de risco para a FA

Cada vez mais tem se dado importância aos achados eletrocardiográficos para a predição para eventos cardiovasculares, e, em se tratando da FA, não seria diferente. As vantagens do ECG são o fato de ser uma técnica de baixo custo, de fácil alcance e podendo ser realizado quantas vezes for necessário, ou seja, de elevada reprodutibilidade.

A duração da onda P apresenta-se como uma variável amplamente conhecida e relacionada ao maior risco para o surgimento da FA. Admite-se uma onda P prolongada, aquela com duração maior que 120 ms, bem como, sua força terminal negativa aumentada na derivação V1 do ECG. Esta,

quando atinge uma área de pelo menos 0,04 mm/s ou igual a 1 mm^2 (índice de *Morris*), apresenta-se com uma especificidade maior para caracterização de risco para FA do que sua duração isolada. A desvantagem dessa última seria a sua baixa sensibilidade.[15,16]

Com base na nossa compreensão atual, a associação entre a maior duração da onda P e o surgimento da FA pode, pelo menos em parte, ser explicada pela progressão de anormalidades eletrofisiológicas, como a redução da velocidade de condução do impulso atrial, além de alterações no período refratário atrial. Estas geralmente são causadas por lesões fibróticas, inflamação ou calcificações teciduais. Platonov *et al*. demonstraram que pacientes com FA tiveram de três a cinco vezes mais fibrose e infiltração gordurosa nos átrios em relação a pacientes sem esta arritmia, independente da idade.[17,18] Conhecida como remodelamentos atriais elétrico e anatômico, essa condição seria causada por doenças sistêmicas (hipertensão arterial, diabetes, apneia do sono, obesidade), uso do tabaco, dentre outras. Ectopias atriais e episódios intermitentes de taquicardia atrial são outras condições predisponentes que modificariam a matriz tecidual atrial, predispondo a esta arritmia. O retardo da condução do impulso atrial, muitas vezes heterogêneo, manifesta-se pelo prolongamento da duração das ondas P em diferentes derivações eletrocardiográficas, carcterizando, assim, a dispersão de sua duração além da sua maior variabilidade.[19,20]

Nielsen *et al*. analisaram, por quase sete anos, uma amostra com mais de 280 mil ECGs em Copenhagen e demonstraram clara relação entre o aparecimento da FA com o aumento da duração da onda P. Fato interessante é que, neste mesmo estudo, também foi evidenciada a relação da diminuição da onda P (ondas P menores que 80 ms) com esta arritmia.[19]

O prolongamento máximo da onda P, superior ao percentil 5, foi associado a longo prazo ao risco elevado para FA, segundo estudo de Magnani *et al*. envolvendo 1150 pacientes com idade superior a 60 anos.[21] Por meio de dados do *Framingham Heart Study* e *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, Magnani *et al.* identificaram também aumento do risco

para FA em pacientes com duração da onda P > 120 ms, comparados com valores normais desta.[22]

Utilizando-se da duração da onda P e outros marcadores da condução atrial derivados do ECG, como fase negativa da onda P em V1, amplitude, área da onda P e intervalo PR, Magnani *et al.*, em outro estudo, demonstraram forte associação da duração da onda P com o aumento da mortalidade, particularmente cardiovascular.[23]

Deste modo, independente do desenho do estudo (caso-controle, metanálise ou estudos longitudinais de coorte) ou da característica da população estudada, está bem estabelecida a relação de risco entre o aumento da duração da onda P e a FA.[17-23]

Considerando-se a onda P como a despolarização atrial direita e esquerda, o intervalo PR representa a condução atrial desde o nó sinusal até a despolarização das primeiras fibras do septo interventicular.[23] Nos últimos anos, o prolongamento da duração do intervalo PR vem sendo estudado também como outro possível preditor eletrocardiográfico para FA e para mortalidade cardiovascular, porém ainda com dados contraditórios.

Ao relacionar-se o prolongamento do intervalo PR com o aumento da mortalidade, Cheng *et al.,* em uma amostra com mais de sete mil pacientes do *Framingham Heart Study,* identificaram um risco elevado para FA com este intervalo acima de 200 ms no ECG.[24]

Resultados semelhantes foram encontrados em uma análise de mais de 2000 ECGs em um estudo de Magnani *et al*.[25] , como demonstrado na figura 3. Foi identificado um risco maior para IC e fibrilação atrial em pacientes com bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau durante uma década de seguimento. Justificativa plausível seria a coexistência de fatores de risco para a gênese do prolongamento do PR, assim como para FA e IC, tais como a obesidade, a HAS e a síndrome metabólica.[25-38]

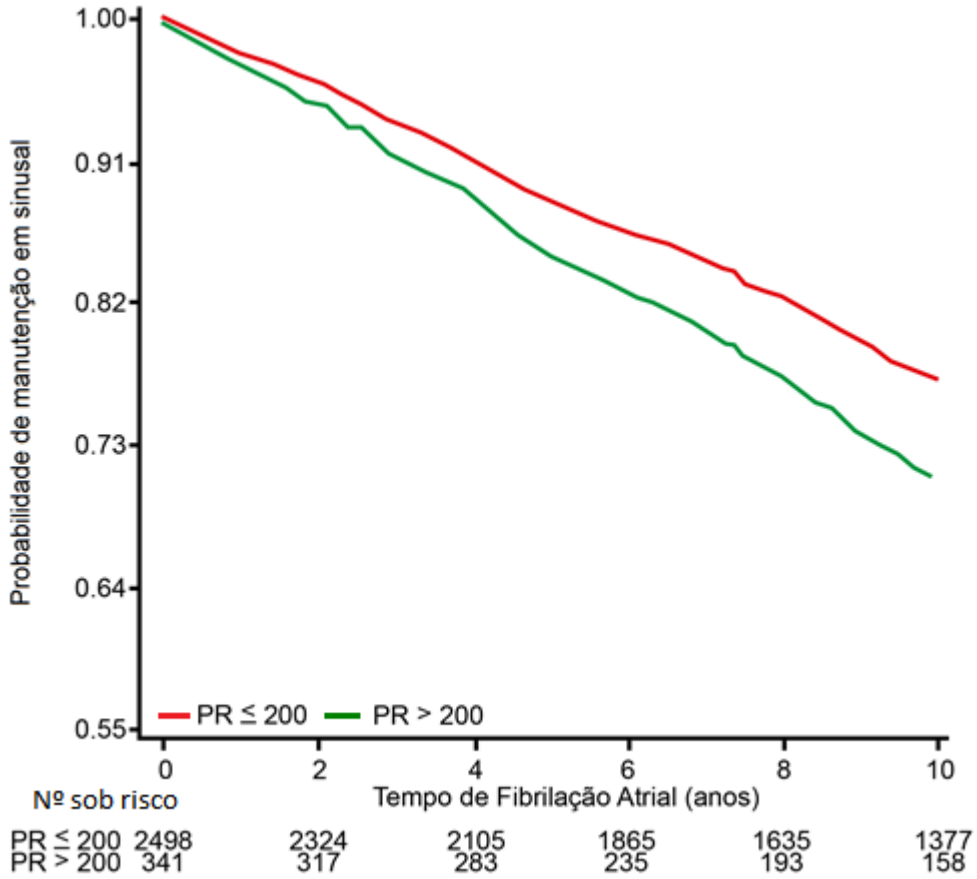

Figura 3 - Incidência de FA atrial de acordo com a duração do intervalo PR (Adaptado de Magnani *et al*.[25])

Utilizando-se de ECGs digitalizados de um banco de dados em Copenhagen, Dinamarca, Nielsen *et al.*[39] encontraram também aumento da incidência da FA em pacientes com BAV de primeiro grau, independente do sexo. Algumas hipotéses levantadas para explicar este fato seriam a presença de fatores etiológicos comuns (fibrose, inflamação e calcificação), os quais estariam envolvidos na gênese da FA assim como no prolongamento do PR. Outra questão seria a influência do sistema nervoso autonômico, um desequilíbrio entre sistema simpático e parassimpático sobre átrio e a junção atrioventricular acarretaria o surgimento da FA ou do BAV de primeiro grau. E, por fim, com o aumento do intervalo PR, aumentaria a possibilidade de contração atrial contra uma válvula atrioventricular parcialmente ou completamente fechada, causando um aumento da pressão atrial, seguida de alterações da refratariedade tecidual

e surgimento de ectopias atriais. Condições que facilitariam o desencadeamento da fibrilação atrial. Achado adicional neste estudo, foi a presença maior desta arritmia em pacientes do sexo feminino com intervalo PR curto.[39]

Em um levantamento de quase 5000 pacientes do *Framingham Heart Study*, com o objetivo de identificar fatores de risco para FA, Schnabel *et al.* não destacaram o aumento do intervalo PR frente a outras variáveis de risco, tais como idade, sexo, HAS, índice de massa corpórea (IMC), alterações ecocardiográficas (diâmetro do átrio esquerdo, fração de encurtamento e a espessura do ventrículo esquerdo), entre outras.[40]

Entre as variáveis eletrocardiográficas analisadas, em estudo já mencionado de Magnani *et al.*, foram encontrados dados concisos para a relação da duração prolongada da onda P com o aumento da mortalidade cardiovascular, porém não podendo estender estes achados para o prolongamento do intervalo PR.[23]

Neste mesmo cenário de controvérsias, Aro *et al.*, com uma amostra considerável, não conseguiram relacionar o BAV de primeiro grau com o aumento da mortalidade, internações devido a eventos coronários, IC, AVE e FA.[41]

1.3 A relação da onda P com intervalo PR como preditor de risco para fibrilação atrial

Com o crescente interesse na busca de novos preditores não invasivos para doenças cardiovasculares, particularmente para a FA, nos últimos anos, inúmeros estudos têm se focado neste ponto. Por meio de parâmetros do ECG, identificou-se clara relação do aumento da mortalidade cardiovascular com aumento da duração da onda P, mas não com a duração do intervalo PR, apresentando-se este último com resultados inconsistentes. Tais achados indicam que a associação do intervalo PR com a mortalidade, e, provavelmente, doença cardiovascular, seria mais complexa que

inicialmente havia se pensado; sendo necessários mais estudos para esclarecimento destas incertezas.

Utilizando-se da análise da duração da onda P, do segmento e do intervalo PR, Macruz *et al*. já haviam relatado que, quando a relação da duração da P com o segmento PR estivesse aumentada, poderia sugerir uma sobrecarga atrial esquerda, mantendo-se o intervalo PR inalterado. Tal fato seria explicado pelo aumento da câmara atrial esquerda, e, consequentemente, atraso na despolarização e prolongamento da porção final da onda P no ECG, ocupando o segmento PR e mantendo constante o intervalo PR. Deste modo, uma relação P/segmento PR aumentada (conhecida como sinal de Macruz) às custas de uma duração maior da onda P (>120ms), associar-se-ia ao aumento atrial esquerdo. Porém, não foi realizada qualquer análise sobre o impacto desta relação na população, como o aumento da mortalidade ou a incidência maior para FA.[42]

Partindo deste ponto, Soliman *et al.* apresentaram uma nova hipótese com intuito de esclarecer melhor estes fatos. Estes autores propuseram que a associação da mortalidade com o intervalo PR dependeria não do intervalo PR especificamente, mas sim, da contribuição da duração da onda P dentro deste intervalo.[43] Utilizando-se de uma amostra obtida do NHANES *study* entre 1988 e 1994, de ECGs de boa qualidade técnica e de dados do registro como mortalidade geral, antecedentes patológicos e medicações em uso, foram avaliados em 7501 pacientes em ritmo sinusal. Foram excluídas alterações eletrocárdiográficas que pudessem interferir na análise, tais como bloqueio de ramo esquerdo, pré-excitação ventricular ou QRS maior ou igual a 120 ms. Durante um seguimento por quase 14 anos, ocorreram 2541 mortes. Em primeira análise, o aumento do intervalo PR (maior que 200 ms) não foi associado ao aumento da mortalidade, ao contrário do intervalo PR curto (menor 120 ms). Porém, o mais interessante foi a observação de que a associação entre o PRi e a mortalidade dependeria do nível de ocupação da onda P neste intervalo. Quantificada e avaliada a contribuição da onda P na duração do PRi, usando-se da fórmula P duração/PRi x 100, foi encontrada uma variação de 30 a 90%, com uma média de 70% nesta relação.[43]

Deste modo, após análise detalhada, pacientes com alta contribuição da duração da onda P no intervalo PR (igual ou acima de 70%), independente se intervalo PR longo ou curto, foram associados com aumento da mortalidade geral, diferentemente de pacientes com esta relação menor que este valor. Resultados semelhantes foram encontrados em uma subanálise quando pacientes que faziam uso de fármacos antiarrítmicos ou bloqueadores da condução pelo nodo atrioventricular foram excluídos.[43]

Assim, frente a estes resultados, os autores puderam apoiar sua hipotése, ajudando a elucidar melhor tais inconsistências do intervalo PR em predizer eventos cardiovasculares. Além disso, a relação P/PRi aumentada identificou pacientes com maior risco daqueles eventos, mas não de FA.

1.4 Outros preditores de risco independentes para FA

Assim como parâmetros eletrocardiográficos, outras variáveis clínicas e ecocardiográficas se destacam em predizer o risco para FA.

1.4.1 Idade

A idade avançada é um fator de risco independente para o surgimento desta arritmia. Dados europeus apontam para uma prevalência de 10% em pacientes na faixa etária de 80 anos, e 18% naqueles com idade superior a 85 anos.[6] Em se tratando de pacientes acima de 65 anos, dados americanos estimam um aumento na prevalência de 0,3% ao ano e um crescimento absoluto de 4,5% no período de 1993 a 2007, atribuído ao envelhecimento crescente da população. Em pacientes com menos de 60 anos, a prevalência é inferior a 0,1%, ao passo que, naqueles acima de 80 anos, sua prevalência é de 8%.[7,44] Esta clara relação da idade com a FA é

demonstrada na Figura 4, observando o número de pacientes com esta arritmia, de acordo com as diferentes faixas etárias.

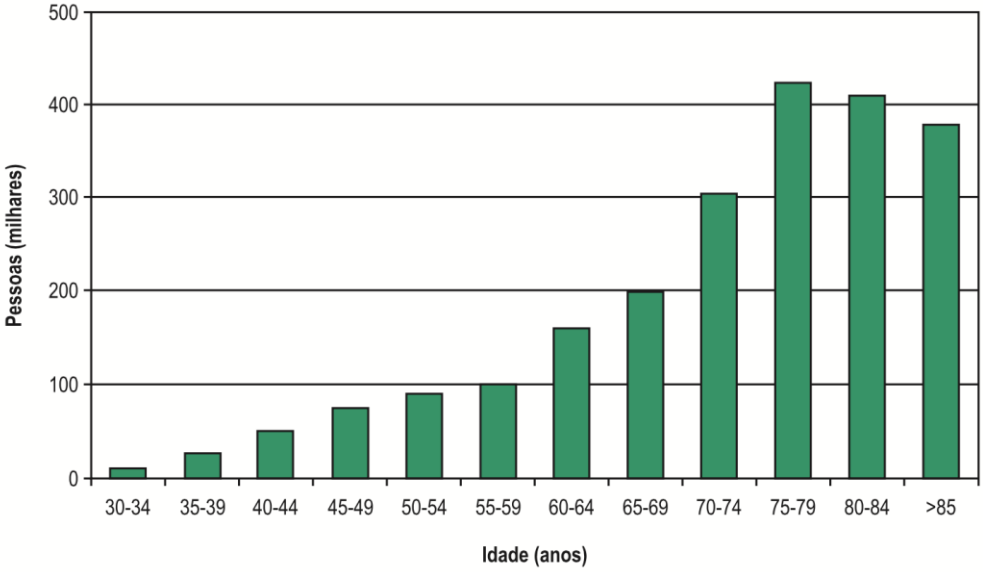

Figura 4 - Prevalência da fibrilação atrial associada ao incremento na idade (Fonte: II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial[44])

1.4.2 Sexo

O sexo masculino tem maior predisposição para FA, sendo 20% mais comum neste gênero, apesar do sexo feminino, devido a sua maior expectativa de vida, apresentar-se com maior quantidade absoluta de pacientes. Outro dado interessante, as mulheres são mais sintomáticas e suceptíveis para eventos tromboembólicos, com uma maior mortalidade neste grupo.[7,44,45,46] Baseados em dados do *Framingham Heart Study,* Benjamin EJ *et al.* também demonstraram maior prevalência desta arritmia no sexo masculino, sendo 1,5 vezes mais comum em homens, mesmo após o ajuste para outros fatores de risco para FA.[47]

1.4.3 Hipertensão arterial

Neste mesmo estudo, independente do sexo, foi encontrada maior prevalência da FA em pacientes hipertensos, obesos e diabéticos, assim como, em pacientes com cardiopatia estrutural.[47] Vários mecanismos fisiopatológicos, como alterações estruturais, ativação neuro-hormonal, aterosclerose, fibrose, entre outras, têm sido defendidos para explicar o mecanismo da FA, responsáveis pelo remodelamento atrial elétrico e anatômico (Figura 5).[14]

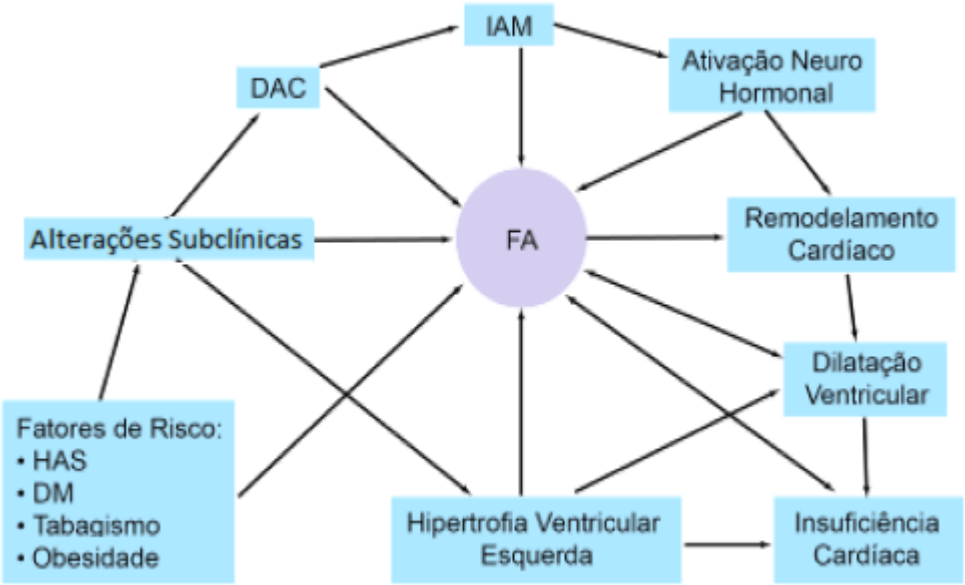

Figura 5 - Fisiopatologia da fibrilação atrial de acordo com fatores de risco (Adaptado de Manolis *et al*.[14]).
HAS = Hipertensão arterial sistêmica; DM = *Diabetes Mellitus*; DAC = Doença arterial coronária; IAM = Infarto agudo do miocárdio; FA = Fibrilação atrial.

A hipertensão arterial sistêmica, doença com alta prevalência na população, ganha destaque como principal fator etiológico para FA (Figura 6), assim como, para suas complicações tromboembólicas.[6,14] A HAS, por si só, aumenta, aproximadamente, este risco em duas vezes.[47] Isto é explicado pelo fato de, a longo prazo, a hipertensão causar aumento das pressões intracavitárias, o que levaria ao aumento do tamanho do átrio esquerdo, ou seja, maior tecido atrial para acomodar o circuito reentrante da FA.

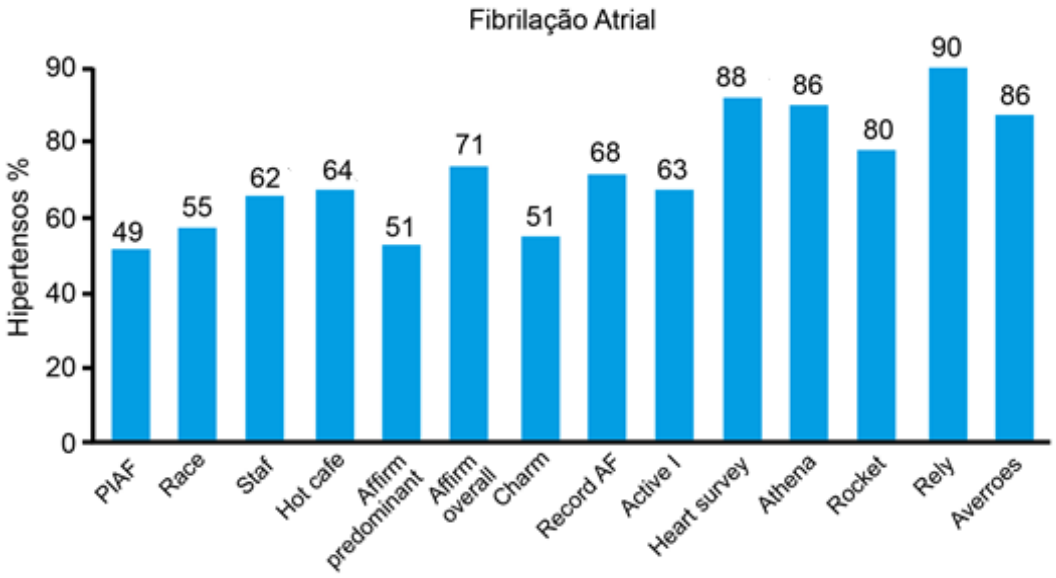

Figura 6 - Prevalência da fibrilação atrial em diferentes estudos na população com hipertensão arterial (Adaptado de Manolis *et al*.[14])

Uma comprovação interessante do efeito causal HAS com a FA é a redução da incidência da arritmia com o tratamento dos pacientes hipertensos, com diferenças entre classes de anti-hipertensivos. Inibidores da enzima conversora da angiotensina assim como bloqueadores do receptor da angiotensina II ganham destaque neste contexto em relação a outras classes de fármacos, principalmente quando presente em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda e disfunção ventricular.[14,48,49]

1.4.4 Diabetes mellitus

Apesar da Diabetes *Mellitus* compartilhar outros fatores de risco como causa de FA (HAS, aterosclerose manifesta, obesidade entre outras), ela é considerada um fator de risco independente para esta arritmia.[50-53] Estima-se um risco maior de 1,4 a 1,6 vezes para esta associação (Figura 7).[47]

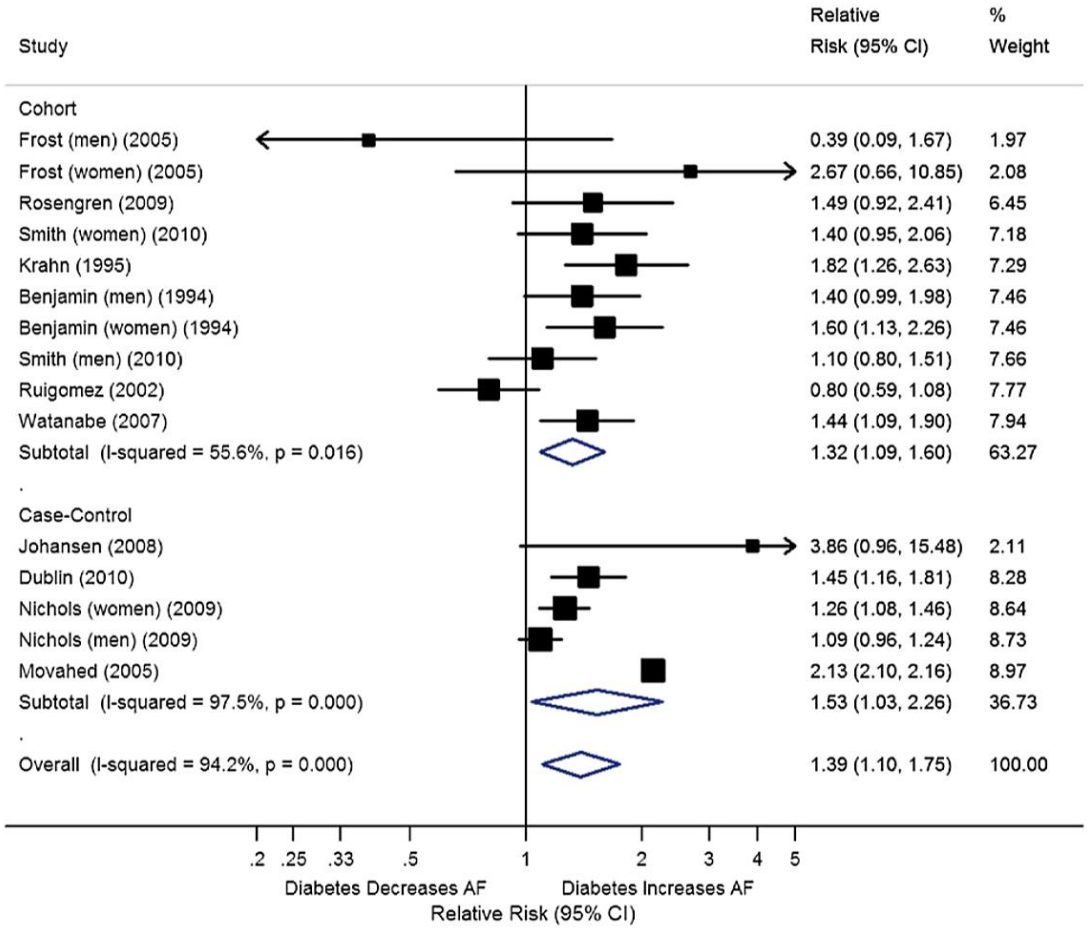

Figura 7 - Metanálise com a relação entre fibrilação atrial e Diabetes *Mellitus* tipo 2 em estudos de coorte e caso-controles publicados (Adaptado de Huxley *et al*.[50])

O mecanismo fisiopatológico da DM em relação a esta arritmia ainda não está muito claro, porém especula-se que, devido ao seu estado inflamatório persistente, danos ao tecido atrial e uma disfunção autonômica proporcionaria a geração e a perpetuação da FA.[50,51]

1.4.5 Obesidade

Outro distúrbio metabólico, a obesidade, com sua incidência aumentando cada vez mais nos últimos anos, teria também seu destaque como fator etiológico da FA. Utilizando-se do índice de massa corpórea, calculado pela razão entre peso e altura ao quadrado, estudos comparando

pessoas com este índice normal (IMC < 25 Kg/m^2) com indivíduos considerados sobrepesos (IMC, 25 a 30 Kg/m^2) e obesos (IMC > 30 Kg/m^2), evidenciam um risco aumentado para FA.[54,55] Para cada unidade aumentada deste índice, aumentaria o risco para FA de 3 a 7%.[56]

O papel da obesidade tem sido explicado por múltiplos mecanismos, dentre eles, o fato desta estar frequentemente associada a fatores constituintes da síndrome metabólica, tais como DM ou resistência insulínica, HAS e dislipidemia, como exemplicado na figura 8.[57] A obesidade também estaria diretamente relacionada ao aumento do átrio esquerdo,[58] à presença de um estado inflamatório persistente, a um tônus adrenérgico elevado e à associação frequente com síndrome da apneia obstrutiva do sono.[59-61]

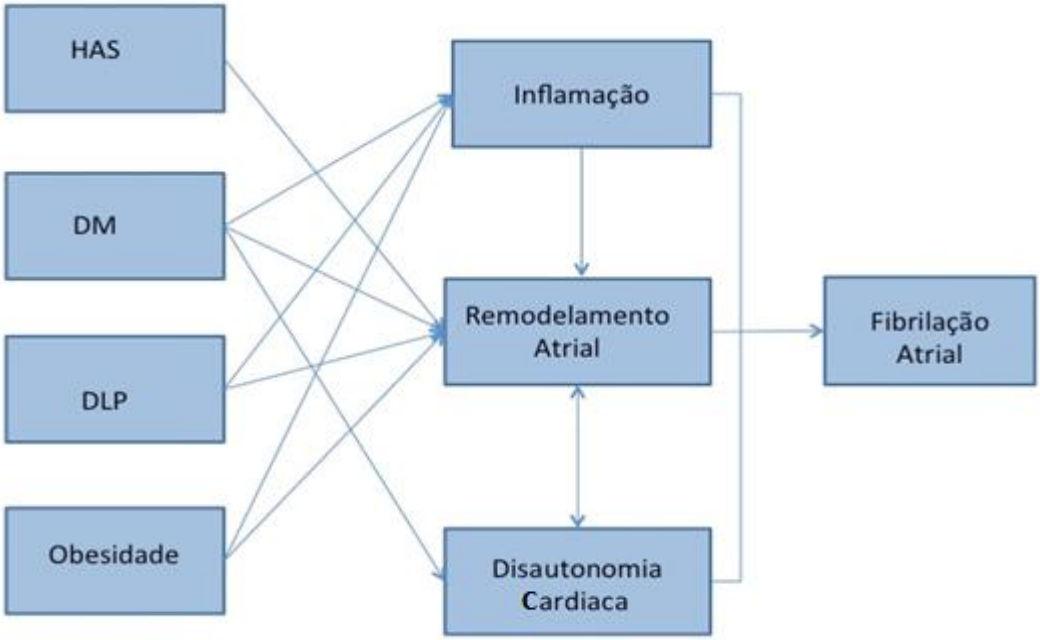

Figura 8 – Fatores envolvidos na patogênese da fibrilação atrial (Adaptado de Kumar *et al*.[57]).
HAS = Hipertensão arterial sistêmica; DM = *Diabetes Mellitus*; DLP = Dislipidemia.

1.4.6 Tabagismo

O tabagismo também é considerado um fator de risco independente para FA, sendo o dobro em fumantes ativos em relação a pessoas que nunca fumaram.[62,63] O risco para o seu aparecimento relaciona-se diretamente com a carga tabágica anual.[63] A toxicidade direta da nicotina e do monóxido de carbono, estimulação simpática, hipoperfusão miocárdica regional e um estado inflamatório associado à fibrose seriam alguns mecanismos envolvidos para justificar essa relação.[64,65] Associado a estes, há também o fato do cigarro ser fator causal de outras doenças cardiovasculares e pulmonares que estão relacionadas com a FA.

O tabaco, além deste seu papel na etiologia da FA, associa-se também à maior recorrência desta arritmia em pacientes que foram submetidos à ablação por cateter.[65]

1.4.7 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca pode ser considerada tanto uma causa como uma consequência da FA. A disfunção ventricular com a sobrecarga de volume e, consequentemente, o aumento da pressão atrial associado a uma estimulação neuro-humoral crônica, facilitaria o aparecimento da FA.[6] Por outro lado, a taquicardiomiopatia assim como a descompensação da IC pela frequência cardíaca elevada seriam consequências desta arritmia. Independente da etiologia da disfunção ventricular, está associada a um risco maior de 4,5 vezes para FA.[66]

1.4.8 Variáveis clínicas e ecocardiográficas, e o risco de FA

Os já mencionados escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc utilizados para predizer o risco de eventos tromboembólicos, como contemplam diversas variáveis em comum ao maior risco para FA, são considerados fatores de riscos independentes para esta arritmia.[67,68]

Por meio do ecocardiograma transtorácico (ECO), alterações cardíacas estruturais relacionadas com a FA (doença valvar mitral e aórtica, cardiopatias hipertensivas e isquêmicas, entre outras) podem ser facilmente reconhecidas. A disfunção diastólica, avaliada adequadamente por este exame, também possui estreita relação com o surgimento desta arritmia. Entre os mecanismos envolvidos, estariam o aumento da pós-carga atrial, o estiramento dos miócitos e o estresse na parede dos átrios, determinando, assim, o aumento das pressões de enchimento e dilatação atriais. [69-71]

Além da determinação das funções sistólicas e diastólicas, outros parâmetros ecocardiográficos se destacam. As medidas do átrio esquerdo (AE), tanto em sua aferição linear como em seu volume, possuem relação direta com a maior incidência para FA. Obtendo-se o diâmetro do AE, encontrou-se um risco aumentado para FA de 39% para cada 5 mm de aumento desta medida. Além do aumento do tamanho do AE, o aumento da espessura da parede e a diminuição da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo seriam outros fatores de risco relacionados.[72]

1.4.9 Ectopias atriais e o risco de FA

Informação importante adquirida da análise do Holter, uma densidade elevada de ectopias supraventriculares (ESSV) e de taquicardias atriais, representaria uma instabilidade e remodelamento elétrico nos átrios e, deste modo, aumentaria o risco para o desenvolvimento da FA.[72,73] Jhonson *et al.,* por meio da mensuração da densidade das ectopias atriais em Holter, e dividindo-as em quatro grupos baseados na quantidade de ectopias, demonstraram tal relação de risco. O aumento da atividade elétrica atrial é um preditor de risco independente, ajustado para outros fatores de risco conhecidos, para FA. Neste mesmo estudo, nem a duração dos episódios das taquicardias atriais assim como sua frequência foram associadas com maior risco para FA (Figura 9).[75]

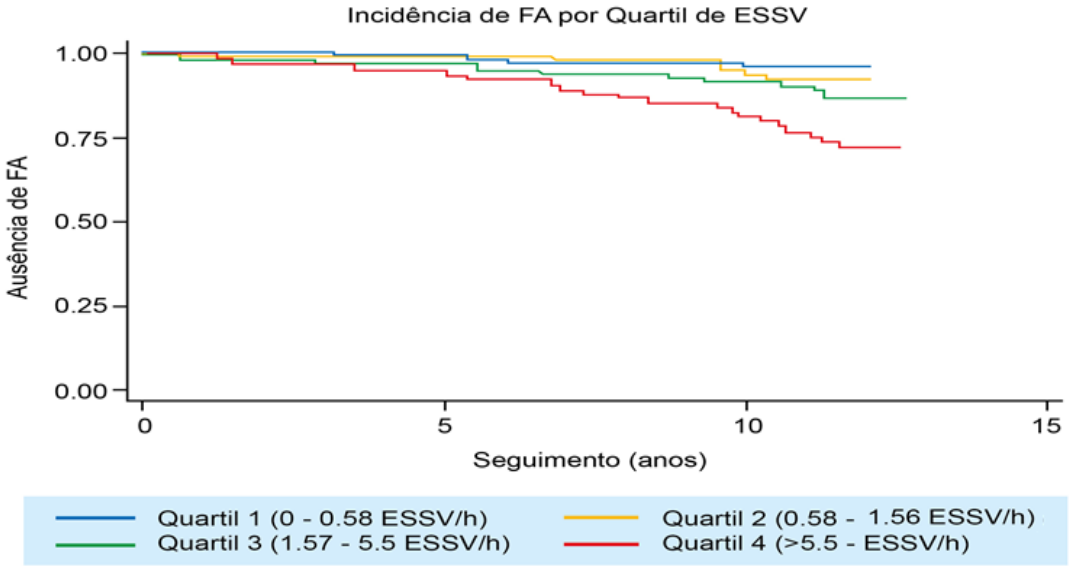

Figura 9 – Curva de *Kaplan-Meier* representando a incidência da fibrilação atrial pelos quartis de ectopias supraventriculares (Adaptado de Johnson *et al.*[75]).
ESSV/h = Extrassístoles supraventiculares por hora; FA = Fibrilação atrial.

Binici *et al.* ao considerarem como atividade elétrica aumentada um valor maior que 30 ESSV por hora ou uma taquicardia atrial com mais de 20 batimentos ectópicos demonstraram um risco aumentado de 2,7 para FA. Para cada acréscimo de 10 ESSV por hora, ocorreu um aumento de 50% de chance para o aparecimento desta arritmia.[76] Associando-se pacientes com ESSV frequentes com escore $CHADS_2$ elevado, Suzuki *et al.* demonstraram também um aumento do risco para FA, com um efeito adicional destas duas variáveis.[77]

Com a análise do comportamento das taquicardias atriais, em outro estudo, Johnson *et al.* notaram que a irregularidade destas (associada ou não à dificuldade em determinar a onda P) poderia ser considerada como um novo preditor para FA. E, ainda, nestes pacientes, foram encontradas taxas maiores de AVE.[78]

1.5 Importância dos índices eletrocardiográficos e clínicos na predição de FA

Baseado nos comentários anteriores, ficou claro que a FA (particularmente na forma paroxística) associa-se a uma série de condições clínicas e a índices eletrocardiográficos, os quais permitem estimar a sua ocorrência. Estas podem ser utilizadas de maneira isolada ou em conjunto, visando à caracterização de um paciente de maior risco para esta arritmia.

Outra aplicação desse conhecimento fica reservada quando se planeja a prevenção de complicações tromboembólicas, principal causa de morbimortalidade na população acometida pela FA. Após um quadro cerebral isquêmico agudo, ocorre sempre a suspeita de uma etiologia de origem cardioembólica. Assim, a disponibilidade de informações adicionais para assegurar o máximo de acurácia no diagnóstico e, posteriormente, uma adequada decisão clínica, é fundamental. A identificação da FA paroxística como provável etiologia de um quadro neurológico proporcionaria um planejamento de investigação mais detalhada, a fim de se programar uma terapêutica adequada (anticoagulação oral, por exemplo) e, deste modo, reduzir as chances de recorrência.

Portanto, informações advindas do ECG podem ser úteis já na sala de emergência, paticularmente quando associadas ao conhecimento de outros fatores de risco. Não raramente, entretanto, os pacientes podem se apresentar com ondas P e intervalo PR normais, e, nessa situação, aqueles índices eletrocardiográficos baseados em suas durações perdem utilidade. Em recente estudo que incluiu 52 pacientes com AVE sem etiologia definida (confirmados por dados clínicos, tomografia e ressonância magnética cerebral, e submetidos posteriormente à monitorização eletrocardiografica pelo Holter), 85% apresentavam-se com ondas P e 97% com intervalo PR dentro da normalidade.[79] Tal fato confirma muitas vezes a perda da acurácia e utilidade dos índices que utilizam a duração de P (duração máxima de P, dispersão de P e variabilidade de onda P) e o intervalo PR para estratificação de risco, de modo isolado. Assim, a utilização da relação entre

a duração da onda P e o intervalo PR pode se destacar como um índice para apontar a FA como provável causa do AVE.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar se o percentual de ocupação da onda P dentro do intervalo PR, demonstrado pela relação P/PRi do ECG, identifica pacientes com maior risco para desenvolverem FA.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar se variáveis clínicas e ecocardiográficas descritas na literatura como preditoras de risco para a FA, quando associadas ao índice P/PRi, incrementam acurácia diagnóstica desta variável para identificar pacientes com maior risco para esta arritmia.

3 HIPÓTESE

3 HIPÓTESE

A hipótese defendida nesse estudo é que indivíduos com FA paroxística apresentam um índice P/PRi maior comparados aos pacientes sem esta arritmia. Essa relação aumentada, então, seria um fator de risco independente para a FA. E, ainda, quando associado a outros preditores de risco conhecidos para esta arritmia, aumentaria a chance para seu surgimento.

4 JUSTIFICATIVA

4 JUSTIFICATIVA

Assim como já mencionado, Soliman *et al.* demonstraram que a duração da onda P em relação ao PRi (índice P/PRi) esteve relacionada a uma maior mortalidade em uma análise de ECGs de 7501 indivíduos. Quando a duração da onda P superava 70% da duração do PRi, seja em indivíduos com intervalo PR curto (<120 ms) seja em condições de intervalo PR longo (>200 ms), a taxa de mortalidade dos indivíduos incluídos no estudo era maior em comparação com aqueles em que a duração da onda P era <70% do PRi. Os autores, entretanto, não esclareceram a causa da morte nestes pacientes.[43]

Pelo fato de ser uma arritmia muito frequente na população e com grande impacto na morbidade e mortalidade, é provável que a causa do aumento da mortalidade relatada no estudo acima seja o maior risco para o desenvolvimento da FA nestes pacientes com a relação P/PRi aumentada.

Associado, ainda, a este índice, alguns preditores independentes sabidamente relacionados com o surgimento de FA poderiam aumentar a sua acurácia na estratificação de risco.

5 METODOLOGIA

5 METODOLOGIA

5.1 População

Foram selecionadas gravações consecutivas de Holter de 24 horas de pacientes da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), que se apresentavam com FA paroxística e pacientes sem esta arritmia. Estes últimos, considerados como grupo-controle, foram selecionados de modo sequencial, seguindo a numeração ordinal dos pedidos dos exames na seção, de acordo com a demanda da instituição.

Após a seleção e análise dos exames, foi realizada uma revisão detalhada dos prontuários destes pacientes, com o intuito de se obter as variáveis clínicas e ecocardiográficas a serem estudadas.

5.2 Critérios de inclusão

Para inclusão no estudo, os participantes deveriam apresentar os seguintes requisitos:

- Matriculados no IDPC com seus prontuários ativos;
- Terem sido submetidos ao Holter e ecocardiograma bidimensional, não distando um intervalo superior a um ano de um exame para outro;
- Holters realizados com qualidade técnica adequada associado a uma duração do exame maior ou igual a 20 horas gravadas.

5.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos da análise os indivíduos que se apresentavam com:

- Ondas P com duração abaixo de 80 ms ou acima de 120 ms;
- Intervalo PR maior que 200 ms;
- Intervalo PR menor que 120 ms com ou sem pré-excitação ventricular;
- Marca-passo cardíaco e alterações eletrocardiográficas que impossibilitem a correta avaliação dos registros da duração de P e do PRi;
- Cardiopatias congênitas, FA valvar e pós-operatório de cirurgia cardíaca;
- No grupo-controle, foram excluídos os pacientes que, após análise do prontuário, apresentaram FA ou flutter atrial, identificados pela história clínica ou em exames anteriores.

5.4 Medidas das ondas P e PRi

As ondas P e o PRi foram aferidas na derivação MC5 (canal 2) dos traçados do Holter de 24 horas, medidas realizadas com cursor eletrônico após amplificação do traçado em 400%. As gravações de 24 horas foram realizadas pelo gravador *Cardiolight*® e analisadas pelo sistema *Cardios500*®. Aceitos registros de, no mínimo 20 horas, com boa qualidade técnica que permitiram a identificação das ondas P, bem como, do PRi. Foi padronizado realizar medidas no período da manhã, com frequências cardíacas variando entre 60 e 100 bpm, de preferência, com uma frequência em torno de 70 bpm. Inicialmente, aferiu-se o PRi, do ínico da onda P até o ínicio do QRS. E, posteriormente, mantendo-se o cursor na mesma posição do início deste intervalo, realizou-se a aferição da onda P trazendo o cursor até o final da onda P. Todas as medidas foram realizadas por dois

observadores experientes (eletrofisiologistas clínicos), e, no caso de dúvidas, um terceiro analisador foi requerido.

Havendo possibilidade, foram convocados pacientes de ambos os grupos para realização do ECG a fim de se correlacionar as medidas realizadas na derivação D2 com as do Holter em MC5. Visto que essa derivação D2 seria mais paralela ao vetor de despolarização da onda P e com menor influência da posição dos eletrodos. Seguindo os mesmo critérios de inclusão e exclusão, foram aceitos ECGs com qualidade adequada, os quais possibilitassem a visualização da onda P e intervalo PR, e exames com frequência cardíaca entre 60 a 100 bpm. Para esta análise comparativa, foi utilizado o ECG *TEB*® digitalizado e o Holter *Cardios500*®, ambos com um filtro padrão 60 Hertz; deste modo, minimizando ao máximo eventuais diferenças gráficas de ambos os métodos.

5.5 Avaliação das outras variáveis estudadas

Por meio da análise dos prontuários, dados clínicos, Holters de 24 horas e ecocardiograma bidimensional foram analisadas as outras variáveis a seguir:

5.5.1 Clínicas

- Sexo;
- Idade;
- Hipertensão arterial sistêmica:
  - Considerados pacientes em uso de medicação anti-hipertensiva ou com níveis pressóricos elevados em consulta com dignóstico relatado, condizentes aos critérios da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.[80]
- Diabetes *Mellitus*:

- Pacientes em uso de hipoglicemiantes orais ou em insulinoterapia, com diagnóstico descrito em consultas ou com exames laboratoriais sugestivos de DM (Glicemia de jejum ou hemoglobina glicada alteradas) segundo a Diretriz Brasileira de Diabetes *Mellitus*.[81]

- Dislipidemia:
  - Uso de hipolipemiantes orais ou laboratório com perfil lipídico alterado, segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.[82]
- Índice de massa corpórea:
  - Calculado por meio da divisão do peso pela altura ao quadrado, considerados valores normais menores que 25 Kg/m^2, com sobrepeso IMC entre 25 a 30 Kg/m^2 e obesos acima de 30 Kg/m^2.
- Tabagismo:
  - Foram considerados pacientes com carga tabágica expressiva (20 maços/ano) descrita no prontuário ou interrupção do tabagismo nos últimos 6 meses da realização do Holter.
- Acidente vascular encefálico:
  - Registro no prontuário.
- Doença arterial manifesta (doença coronária, doença arterial periférica ou placas ateroscleróticas em aorta):
  - Registro do prontuário ou por meio de exames complementares que identifiquem aterosclerose manifesta.
- Escores CHADS e CHA_2DS_2-VASc:
  - Calculado após a soma de suas váriáveis coletadas do prontuário, com o estabelecimento do risco para eventos tromboembólicos (Figura 2).

5.5.2 Eletrocardiográficas

- Total de ectopias supraventriculares por hora:

- Obtido por meio da divisão do número absoluto destas ectopias pelo número de horas gravadas do Holter. Excluídos, para realização deste cálculo, os períodos de FA paroxística, taquicardias atriais ou ventriculares presentes no exame.
- Número de episódios de taquicardias supraventriculares;
- Surgimento de bloqueio atrioventricular de primeiro grau ou com graus maiores de bloqueio durante a gravação.

5.5.3 Ecocardiográficas

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo;
- Função diastólica do ventrículo esquerdo;
  - Seguindo a classifição: normal, tipo I (alteração do relaxamento), tipo II (pseudonormal) e tipo III (restritiva);[83]
  - Alguns casos foram considerados como não avaliados devido à presença de arritmias durante o exame, fusão das ondas diastólicas ou qualquer outro motivo o qual impossibilitou a correta análise do fluxo diastólico.
- Diâmetro do átrio esquerdo;
- Volume atrial esquerdo:
  - Aferições realizadas seguindo a orientação da Sociedade Americana de Ecocardiografia. Os volumes do AE foram categorizados, de acordo com suas dimensões, em 4 grupos (independente do sexo): valores normais, levemente, moderadamente e gravemente anormais (tabela 1).[84]

Tabela 1 – Faixa de valores normais e os pontos de corte de graus de severidade para o volume atrial esquerdo

	Faixa normal	**Levemente Anormal**	**Moderadamente anormal**	**Gravemente Anormal**
Máximo volume do AE/SC (ml/m^2)	16-34	35-41	42-48	>48

(Adaptado de Lang RM *et al.*[84])
AE = Átrio esquerdo; SC = Superfície corpórea; ml/m² = Mililitros por metro quadrado.

Sabendo-se que algumas medicações anti-hipertensivas ou antiarrítmicas poderiam interferir na duração do intervalo PR, e, consequentemente, alterar o resultado da relação da onda P com este intervalo, selecionamos pacientes de ambos os grupos, os quais não faziam uso destas medicações, para a análise do índice P/PRi e, deste modo, correlacionar este índice com as outras variáveis estudadas neste grupo.

5.6 Análise estatística

Trata-se de um estudo transversal, observacional, no qual os pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência da FA documentada ao Holter de 24 horas (FA e Controle).

Os valores normais aceitos para a relação entre P e PRi variam entre 0,50 e 0,60, segundo Macruz *et al*.[42] Pelo estudo de Soliman *et al.,* foi observado que o aumento da mortalidade geral foi encontrado em pacientes com a relação P/PRi >0,7.[43] Então, partindo deste estudo, para o cálculo do tamanho da amostra, foi considerado um poder estatístico de 95%, um alfa de 5% associado ainda a um desvio padrão de 0,06 e uma diferença a ser detectada de 0,05. Deste modo, foi necessário um tamanho de amostra de mínimo de 90 pacientes (45 em cada grupo). Porém, estima-se perda de dados em torno de 10% devido ao erro de prontuário, assim, o tamanho da amostra foi definido em 100 casos (50 em cada grupo).

Variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão, e as qualitativas como frequência absoluta e percentagem. Para a relação entre as variáveis quantitativas entre os grupos, utilizou-se o teste t

de *Student*. O teste qui quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para estabelecer as relações entre as variáveis qualitativas. Com a utilização do teste de regressão logística, foi avaliada a relação entre as variáveis eletrocardiográficas, clínicas e ecocardiográficas em cada grupo, e, posteriormente, aplicou-se o método *Stepwise backward* para selecionar as variáveis para o modelo reduzido.

Pelo Coeficiente Correlação de Concordância (CCC) e do Coeficiente de *Bias* (CB), foi estabelecida a correlação entre as aferições realizadas por dois pesquisadores diferentes, buscando uma concordância aceitável entre as medidas. Do mesmo modo, foram obtidos estes coeficientes entre medidas realizadas no Holter (derivação MC5) com as do ECG (derivação D2).

Para toda análise estatística, foram considerados significativos valores de $p<0,05$.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Características da população do estudo

Foram incluídos 223 pacientes, sendo 110 Holters selecionados com FA paroxística e 113 no grupo-controle.

A Tabela 2, abaixo, lista as características das populações estudadas, estratificadas de acordo com a presença ou não da FA paroxística ao Holter:

Tabela 2 - Características da população do estudo

	Sem FA (n =113)	Com FA (n =110)	Valor *P* (<0,05)	OR
Idade (anos)	55,3 (16,5)	63,2(11,0)	<0,01	1,041
Sexo masculino (n, %)	36 (37,5)	60 (62,5)	<0,01	2,567
Hipertensão arterial (n, %)	70 (44,9)	86 (55,1)	0,01	2,201
Diabetes *Mellitus* (n, %)	20 (41,7)	28 (58,3)	0,16	1,588
Dislipidemia (n, %)	46 (44,2)	58 (55,8)	0,07	1,625
Obesidade (IMC >30)	18 (37,5)	30 (62,5)	0,04	1,979
Tabagismo (n,%)	17 (34)	33 (66)	<0,01	0,010
CHADS	0,94 (0,94)	1,44 (1,04)	<0,01	1,694
CHA_2DS_2-VASc	2,03 (1,49)	2,55 (1,48)	<0,01	1,274
CHA_2DS_2-VASc ≥2 (n,%)	68 (60,1)	84 (76,4)	0,02	2,034
Fração de ejeção	63,76 (9,50)	59,48 (9,51)	<0,01	0,946
Diástole				
• Normal	66 (58,4)	19 (22,4)	<0,01	---
• Tipo I (alteração de relaxamento)	37 (32,7)	61 (55,5)		5,727
• Tipo II (pseudonormal)	5 (4,4)	15 (13,6)		10,421
• Tipo III	0	0		---
• Não avaliada	5 (4,4)	15 (13,6)		
Diâmetro AE (mm)	36,25 (5,99)	41,52 (4,91)	<0,01	1,200
Volume AE (n, %)				
• Normal	85 (75,2)	27 (24,6)	<0,01	----
• Levemente anormal	18 (15,9)	44 (40,0)		7,965
• Moderadamente Anormal	7 (6,2)	25 (22,7)		11,243
• Gravemente anormal	3 (2,7)	14 (12,7)		14,69
ESSV/hora	7,78 (39,71)	109,30 (112,7)	<0,01	1,090
Número de taquicardias atriais	1,42 (7,2)	57,83 (261)	<0,01	1,084
Índice P/PRi	0,62 (0,06)	0,71 (0,07)	<0,01	1,222

OR = *Odds Ration;* IMC = Índice de massa corpórea; ESSV/hora = Extrassístoles supraventriculares por hora; mm: Milímetros; AE = Átrio esquerdo. Valores expressados como médias (DP) ou números (%).

6.2 O índice P/PRi na predição da FA

As médias da duração da onda P e do intervalo PR foram, respectivamente, 111,6 ± 7,7 ms e 157,4 ± 19,1 ms no grupo FA, e 98,1 ± 12,7 ms e 156,5 ± 20,9 ms no grupo-controle. O índice P/PRi teve valor médio de 0,71 (variando entre 0,57 e 0,92) e 0,63 (variando entre 0,43 a 0,78) nos grupos FA e controle, respectivamente (*p*<0,01) como visualizado na figura abaixo (figura 10).

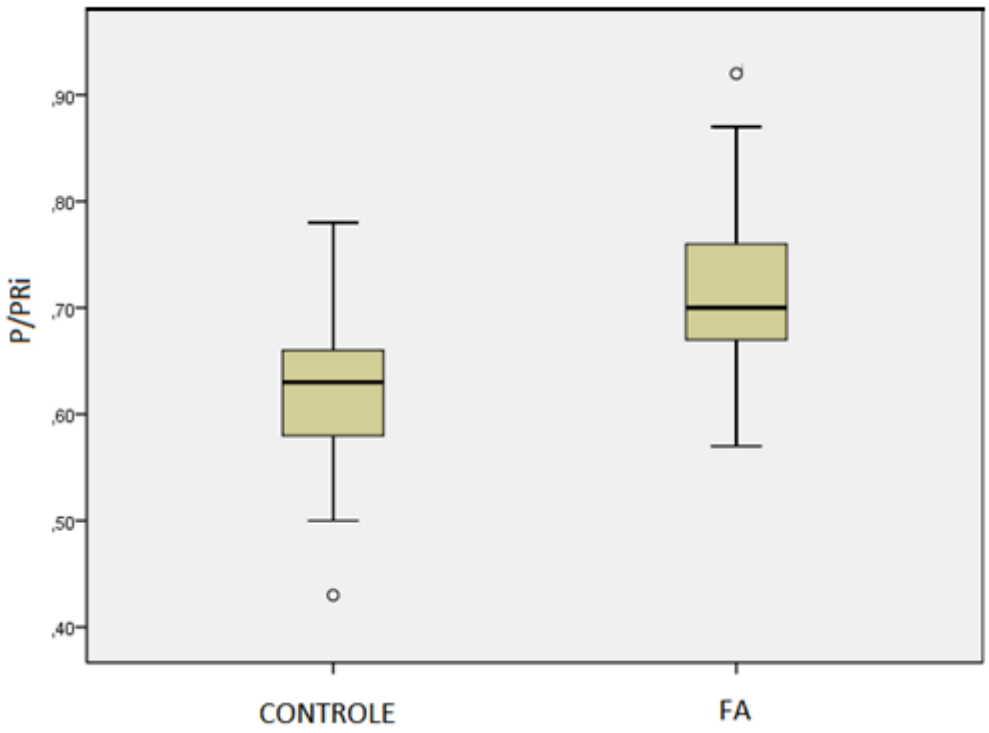

Figura 10 - Box plot com a comparação dos índices P/PRi dos grupos controle e FA (*p*<0,01). Observe o maior valor desse índice no grupo FA em comparação ao grupo-controle.
FA = Fibrilação atrial.

Com significância estatística, o índice P/PRi mostrou-se um preditor para a ocorrência da FA, com um poder discriminativo de 81% (visualizado pela área sob curva ROC). Demonstrou-se que, com uma sensibilidade de 52% e uma especificidade de 85%, um valor deste índice acima de 0,69 relaciona-se com maior ocorrência de FA. Para cada aumento de 0,01 do P/PRi, aumentou-se a chance para ocorrência de FA em 19%.

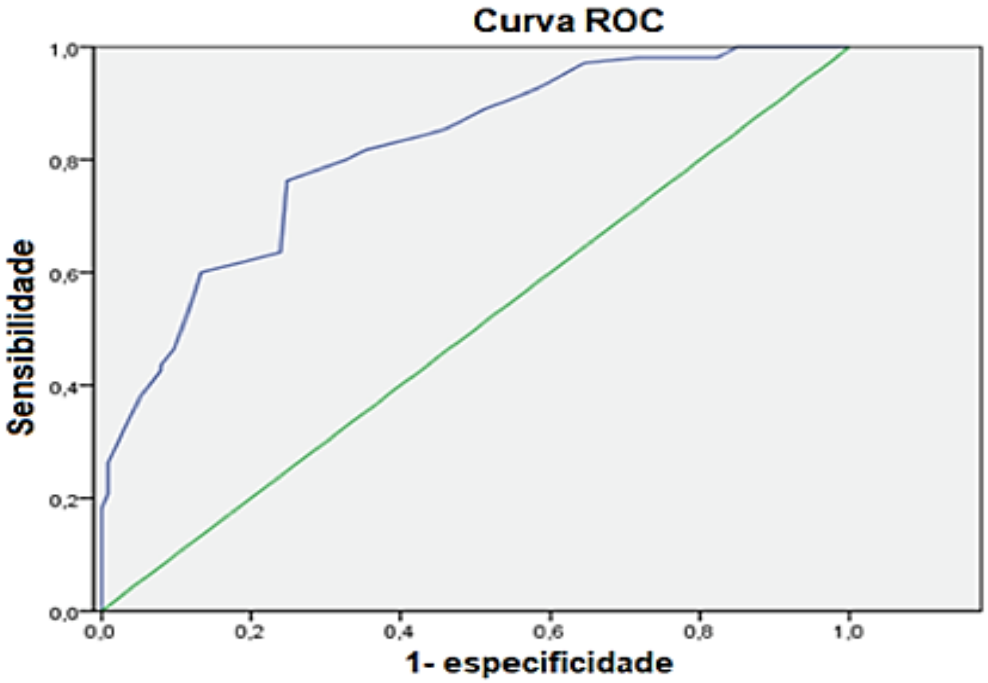

Figura 11 - Curva ROC do índice P/PRi para identificar pacientes com FA paroxística ao Holter. Representada com área sob a curva de 0,81

Ao considerar os pacientes de ambos os grupos que não faziam uso de medicações que causam retardo da condução pelo nodo atrioventricular, foram encontrados valores estatisticamente semelhantes aos acima. As médias da duração da onda P e do intervalo PR foram, respectivamente, 111,4 ± 7,2 ms e 154,2 ± 19,4 ms no grupo FA, e de 97,1 ± 13,6 ms e 153,6 ± 21,3 ms no grupo-controle. O índice P/PRi teve valor médio de 0,73 (variando entre 0,57 e 0,87) e 0,63 (variando entre 0,43 a 0,75) nos grupos FA e controle, respectivamente ($p<0,01$).

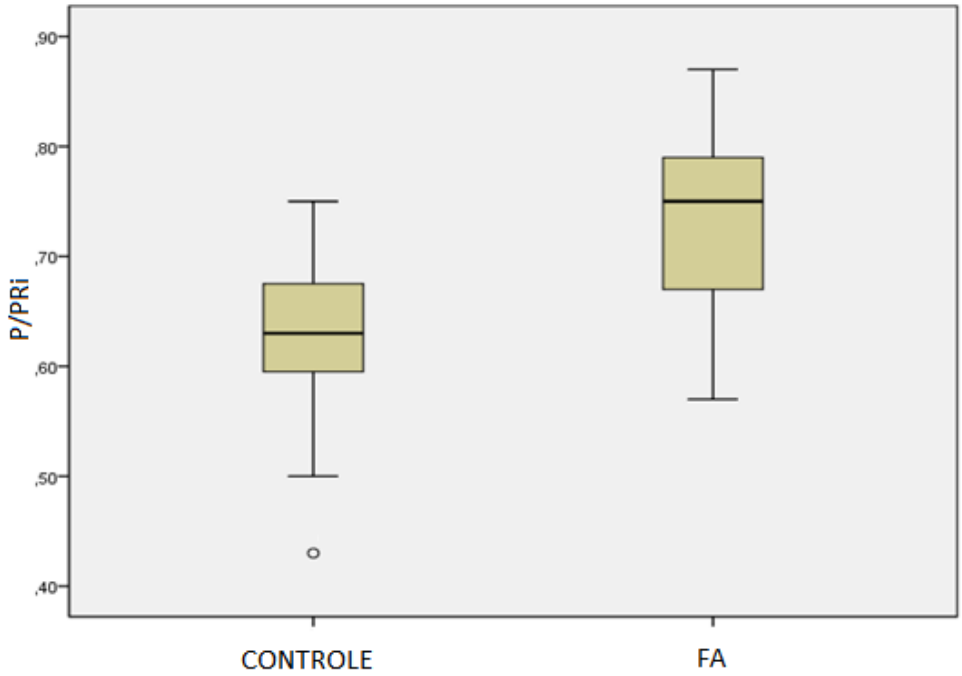

Figura 12 - Box plot com a comparação dos índices P/PRi dos grupos-controle e FA (P<0,01) em pacientes que não faziam uso de bloqueadores do nodo atrioventricular. Observe o maior valor desse índice no grupo FA em comparação ao grupo-controle.
FA= Fibrilação atrial.

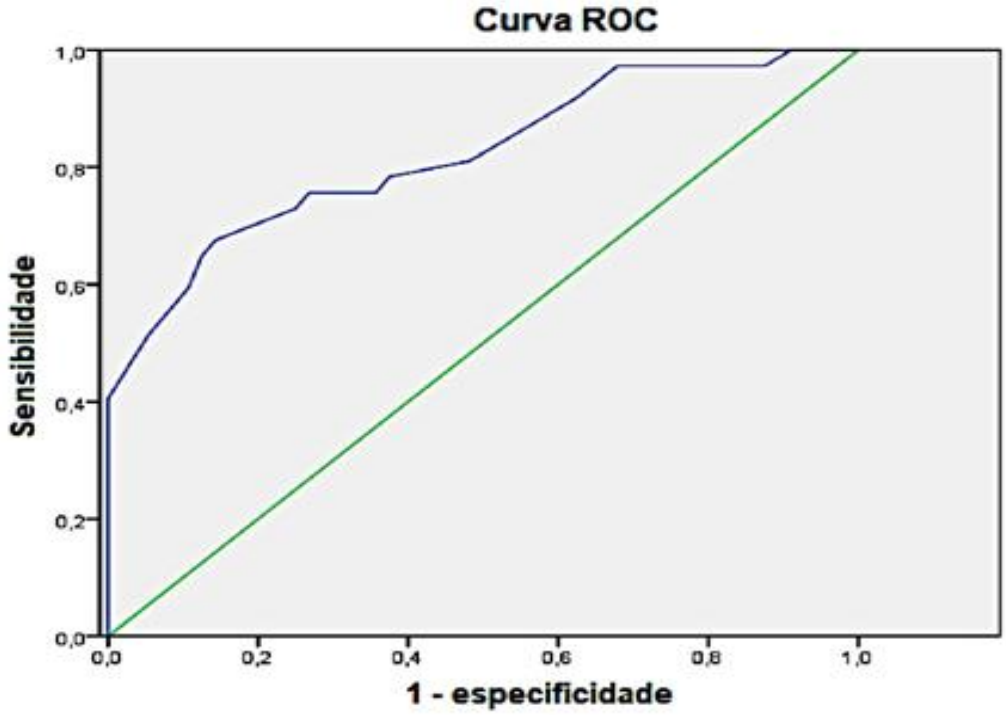

Figura 13 - Curva ROC do índice P/PRi como preditor de FA em pacientes que não faziam uso de bloqueadores do nodo AV. Representada com área sob a curva de 0,82

6.3 Outras variáveis estudadas na predição da FA

Na análise univariada, assim como apresentado na Tabela 1, demonstrou-se, com significância estatística, a relação da FA com as seguintes variáveis: aumento da idade, sexo masculino, antecedentes de HAS e tabagismo, IMC elevado, escore CHA_2DS_2-VASC com pontuação acima de 2, e aumento do número de ectopias supraventriculares e de taquicardias atriais. Do mesmo modo, a disfunção diastólica e a alteração na dimensão atrial (análise linear ou volumétrica) foram relacionadas com maior chance para esta arritmia.

Com a análise dos dados coletados, a pontuação acima de 2 no escore de CHA2DS2-VASc, apresentou-se com duas vezes mais chances para identificar pacientes com risco de ter esta arritmia.

Uma maior densidade de ESSV e um aumento do número de taquicardias atriais no Holter correlacionou-se com maior risco de FA, com um poder discriminativo de 83% e 74%, respectivamente. Um valor acima de 30 ESSV por hora tornou-se um preditor para a FA, com uma sensibilidade de 40% e uma especificidade de 69%. Com esses dados, há risco maior de 5,6% e 11,6%, para esta arritmia a cada aumento de 5 e 10 ESSV/h, respectivamente.

Pacientes com disfunção diastólica tipo I apresentaram-se com cinco vezes mais chances para ocorrência da FA comparados com pacientes com função diastólica normal. Enquanto a disfunção diastólica tipo II (pseudonormal) apresentou-se com este risco maior em dez vezes. Em nossa amostra, não foi encontrado, em ambos os grupos, nenhum paciente com disfunção diastólica tipo III (padrão restritivo).

Em relação às dimensões do átrio esquerdo, no grupo FA, 75,4% dos pacientes apresentaram volume atrial alterado, comparados com 24,6% no grupo-controle. Considerando-se os indivíduos com volume atrial gravemente anormal, 82% pertenciam ao grupo com FA.

Porém, ao considerar variáveis de risco independentes para a FA, de modo significativo estatístico, foram alocados neste grupo apenas a idade, o

índice P/PRi, o volume atrial alterado, densidade de ESSV, e, próximo à significância estatística, o sexo masculino (Tabela 3).

Tabela 3 – Variáveis independentes para FA após a análise multivariada

	Valor *p* (<0,05)
Índice P/PRi	<0,01
Idade	0,04
Sexo masculino	0,08
Volume AE alterado	<0,01
Diâmetro AE	<0,01
ESSV/h	<0,01

IMC = Índice de massa corpórea; ESSV/hora = Extrassístoles supraventriculares por hora; AE = Átrio esquerdo; $p < 0,05$.

A partir do teste de regressão logística com modelo reduzido, quando associado às variáveis de risco independente (sexo masculino, volume atrial, idade e ESV), o índice P/PRi alcançou um poder discriminativo de 91%, com elevada significância estatística (figura 14). Dados semelhantes foram encontrados substituindo o volume pelo diâmetro atrial.

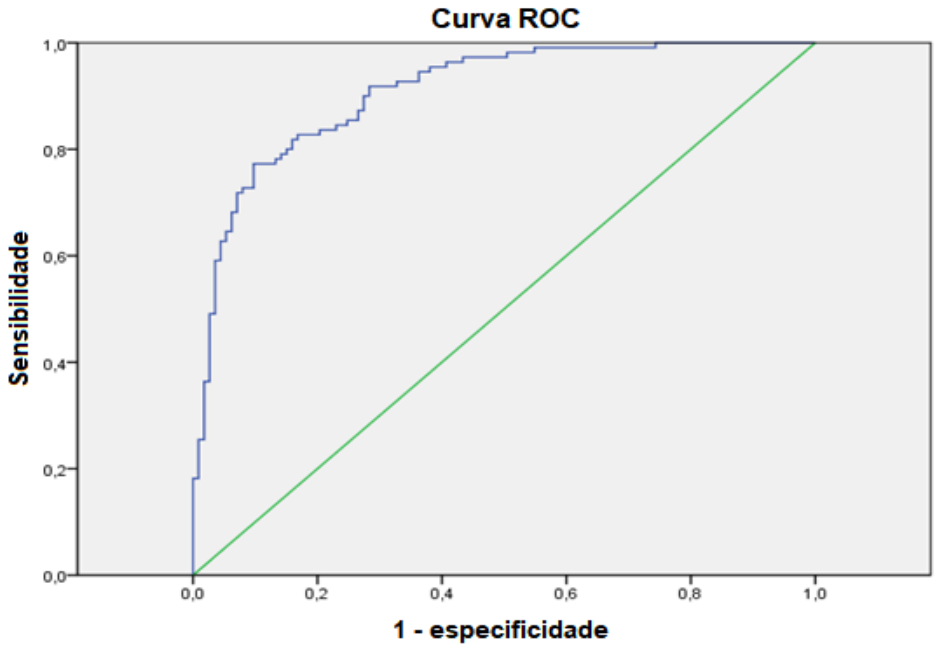

Figura 14 - Curva ROC do índice P/PRi associado a outras variáveis independentes (idade, sexo, volume atrial, ESSV/h) representada com área abaixo da curva de 0,91

6.4 Correlação das medidas eletrocardiográficas

Para validação das aferições realizadas pelos diferentes pesquisadores, foi encontrado um CCC de 0,93 e um CB de 0,99. Em apenas quatro registros de Holter (dois em cada grupo), foram observados valores discordantes. Por essa razão, um terceiro pesquisador foi recrutado para realizar a mensuração da onda P e do intervalo PR destes pacientes para, posteriormente, recalcular o índice P/PRi.

Ao comparar as medidas realizadas na derivação D2 do ECG com as realizadas no canal MC5 do Holter em 77 pacientes (37 pacientes do grupo FA), foi encontrado um CCC 0,86 e um CB de 0,97 para o índice P/PRI. Foi notada uma variação maior quando correlacionados separadamente a onda P e o intervalo PR.

Tabela 4 - Correlação das medidas do Holter com ECG

	CCC	CB
P	0,66	0,97
PRi	0,62	0,95
P/PRi	0,86	0,97

CCC = Coeficiente correlação de concordância;
CB = Coeficiente de *Bias*

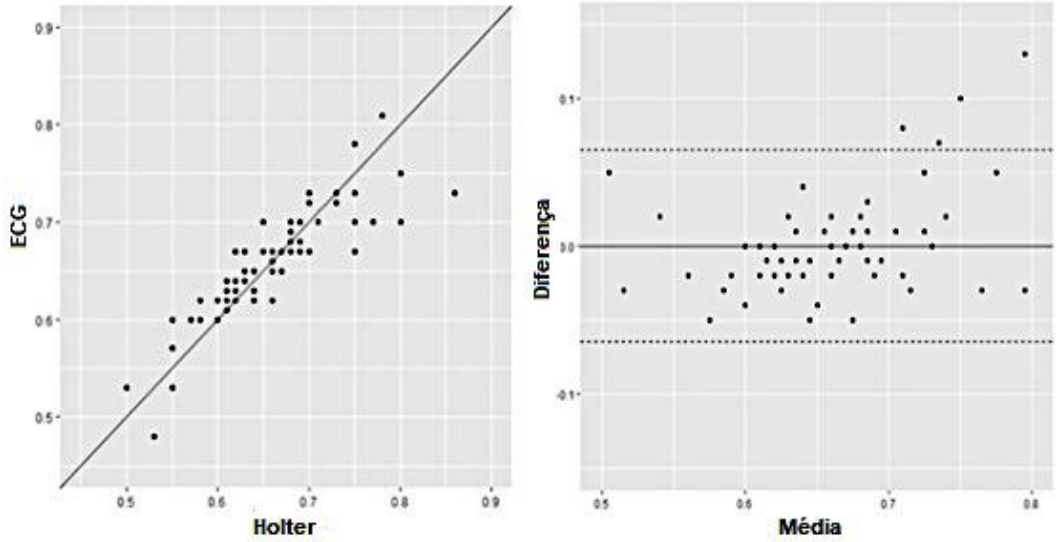

Figura 15 - Comparação do índice P/PRi encontrados no Holter e ECG
ECG = eletrocardiograma.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Por ser a FA considerada a taquiarritmia supraventricular sustentada mais frequente na prática clínica e com implicações clínicas impotantes, muito se tem buscado por novos preditores de riscos para o seu surgimento. E, neste cenário, foi testado, aqui, pela análise do índice P/PRi.

Este estudo demonstrou que pacientes com FA paroxística apresentavam a relação entre a duração da onda P e o intervalo PR significativamente maior do que pacientes sem FA. Além disso, o poder discriminatório dessa relação aumentou quando associado a variáveis clínicas.

Utilizando-se de conceitos que correlacionam os potenciais de ação do miócito com diferentes estruturas do coração, o racional para se entender esta relação entre a onda P e o PRi pode ser explicado na Figura 16.

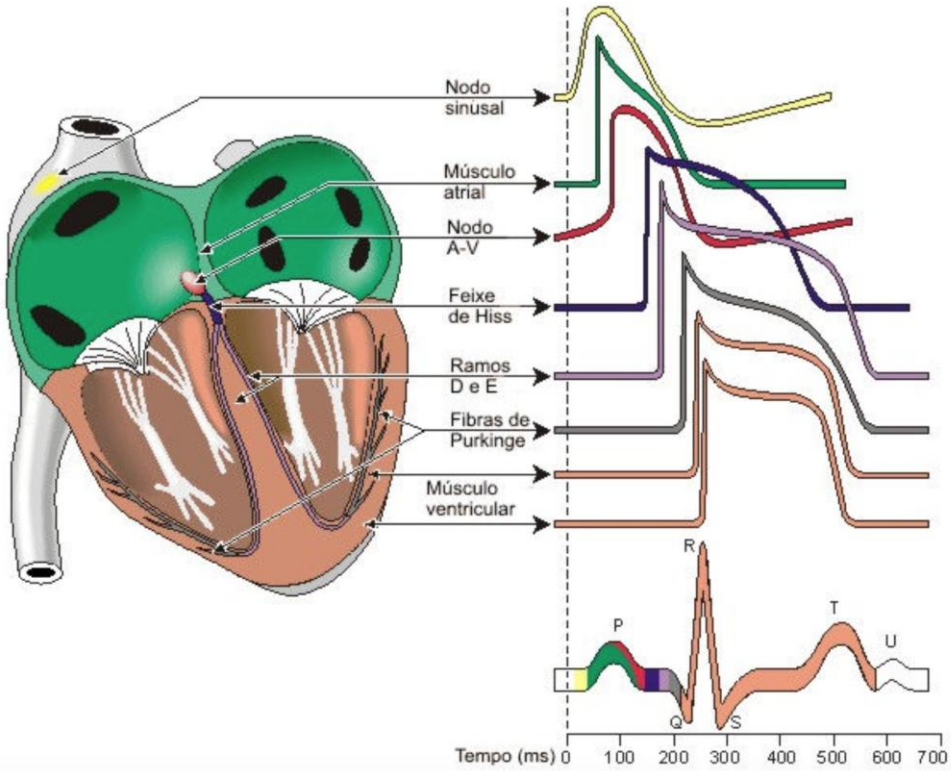

Figura 16 - Relação entre ativação atrial, nodal, feixe de His e seus ramos com o intervalo PR do eletrocardiograma. (Adaptado de Malmivuo J, *et al.*).[85]

O início da onda P indica a ativação das primeiras fibras da musculatura atrial próximas ao nódulo sinusal (cor amarela). A seguir, o átrio direito e, depois, o átrio esquerdo são ativados (cor verde). Observa-se, na sequência, que, antes do término da onda P, já existe o início da ativação do nódulo atrioventricular (cor vermelha; correlação com o potencial de ação nodal), completando-se a sua inscrição antes da ativação do feixe de His (cor azul marinho).[85]

Deste modo, quando o percentual da duração da onda P aumenta em relação à duração do PRi, poderia ser um indício de que o período correspondente à ativação nodal, e, até mesmo, de parte do feixe de His, seja encoberto pela ativação atrial prolongada, o que causaria diminuição do segmento PR. Em outras palavras, percebe-se que o PRi inclui a ativação atrial e a parte proximal do nódulo atrioventricular, já o segmento PR inclui apenas a ativação do feixe de His até a musculatura do septo interventricular. A relação P/PRi, portanto, além de incluir ativação atrial, inclui parte da ativação do nódulo atrioventricular e feixe de His. Então, quando esta relação aumenta, seria um indicativo de que a despolarização atrial estaria ocorrendo ainda juntamente com ativação de parte do nódulo AV e do feixe de His. Esse achado pode ser considerado um sinal indireto de prolongamento da condução atrial e, consequentemente, de maior risco para o surgimento da FA.

Macruz *et al.* já haviam demonstrado que, quando a relação P/segmento PR estivesse aumentada, poderia indicar sobrecarga atrial esquerda, confirmando, portanto, a hipótese de que o segmento PR estaria encurtado quando a ativação do átrio esquerdo estivesse prolongada. Entretanto, neste estudo, a relação P/segmento PR associava-se à sobrecarga atrial esquerda quando a duração da onda P estivesse aumentada (>120ms). Diferentemente do nosso estudo no qual as ondas P analisadas se apresentam com duração normal. Além disso, no estudo de Macruz, não foi realizada qualquer análise sobre a prevalência de FA na população estudada.[42]

Assim como mencionado anteriormente, Soliman *et al.* identificaram que, quando a onda P fosse responsável pela ocupação de mais 70% do intervalo PR, independente da duração deste intervalo, estaria relacionada ao aumento da mortalidade geral.[43] Mesmo não avaliada, a FA poderia ter sido, pelo menos em parte, a causa de morte daquela população.

Em trabalho recente, Smith *et al.*[86], seguindo o raciocínio da ativação atrial prolongada, dividiram o intervalo PR com o intuito de elucidar o real papel etiológico do intervalo PR na gênese da FA, em três segmentos: início da onda P até o pico desta onda, pico da onda P até o final desta e o segmento PR (Figura 17).

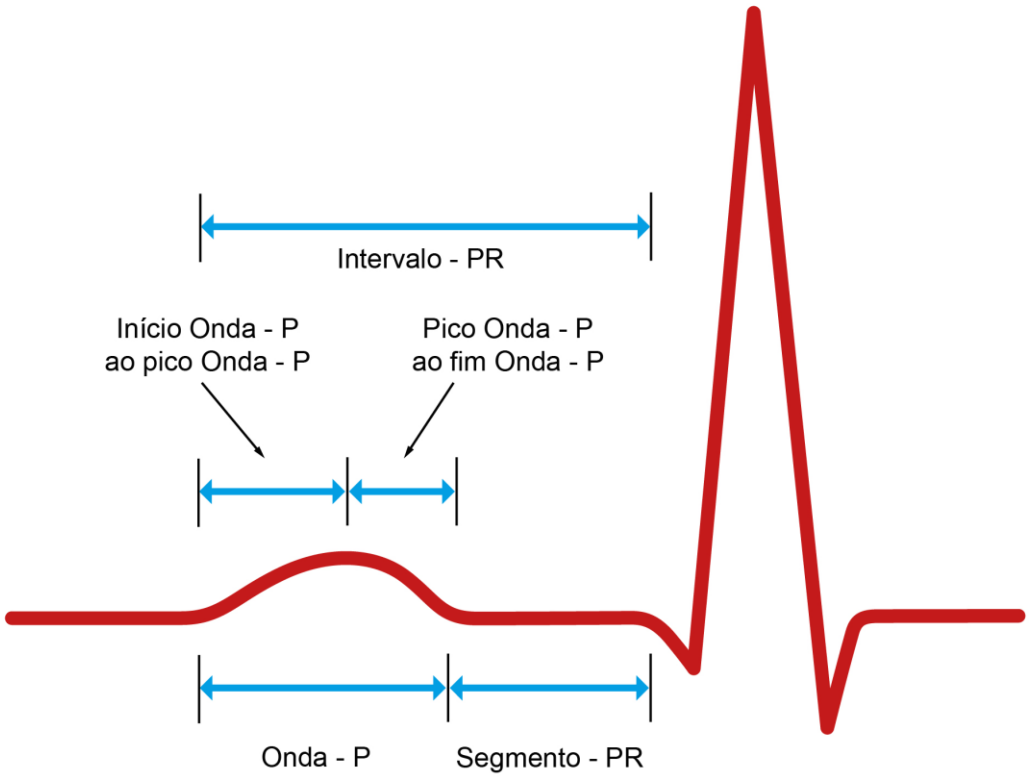

Figura 17 - Representação eletrocardiográfica da divisão do intervalo PR em segmentos. (Adaptado de Smith *et al.*[86]).

Deste modo, identificaram que a associacão da FA com o PRi não seria algo uniforme e, sim, este intervalo dependeria, em maior grau, da duração da onda P (principalmente do primeiro segmento referente ao início da onda P até o seu pico). O PRi não seria um simples fenótipo

eletrocardiográfico, mas, provavelmente, uma composição de distintas partes, com diferentes papéis na despolarização atrial e na condução nodal. Em outras palavras, um PRi aumentado seria um bom preditor para FA às custas da duração aumentada da onda P, ao passo que um PRi aumentado às custas do aumento do segmento PR não demonstraria uma relação direta com a FA.[86]

Em nosso estudo, conseguiu-se comprovar estes achados estabelecendo a relação P/PRi como um importante preditor de risco independente para FA. Um valor encontrado do P/PRi acima de 0,69 estabeleceria um maior risco, com uma sensibilidade de 52% e uma especificidade de 85% (Figura 18). Para cada aumento de 0,01 no índice P/PRi, aumenta-se a chance para esta arritmia em 19%.

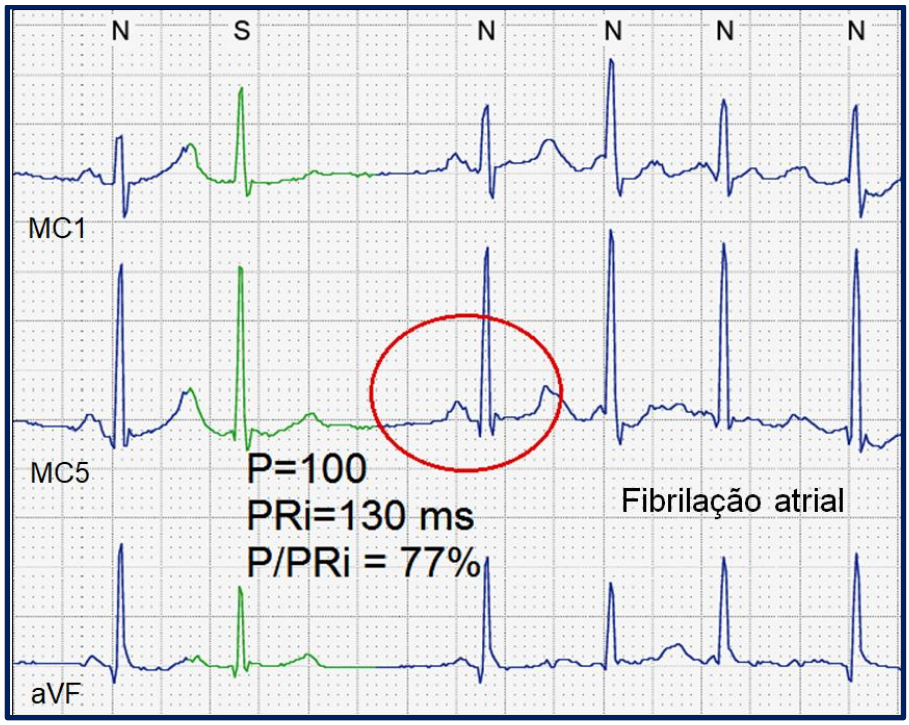

Figura 18 - Índice P/Pri mensurado logo antes do início da fibrilação atrial paroxística

7.1 Variáveis clínicas e risco de FA

Em relação às variáveis clínicas, confirmou-se a relação bem estabelecida da média de idade maior no grupo com a FA em relação ao grupo-controle. O mesmo foi observado com relação à maior prevalência da FA no gênero masculino conforme descrito na literatura atual.[44-47]

Nenhuma variável clínica testada (exceto idade e sexo) mostrou, de modo significativo, uma predição independente para FA, contradizendo as principais referências sobre o assunto. Esse fato aconteceu, por exemplo, com a HAS, considerada como o principal fator de risco independente para esta arritmia[6,14]. Explicação plausível para este fato estaria apoiada no fato de a nossa amostra populacional ser composta de pacientes com doença cardiovascular e sob regime terapêutico rigoroso para HAS, assim como, para outras variáveis clínicas (DM, DLP, obesidade e tabagismo).

Os escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2-$VASc_2$ correlacionaram-se com maior frequência no grupo FA em comparação aos pacientes sem esta arritmia. Foi documentado nesse estudo pela análise univariada o dobro de chances de ocorrer a FA em pacientes com pontuação CHA_2DS_2-$VASc_2$ maior ou igual a 2. Porém, quando avaliados de modo independente, estes escores não apresentaram significância estatística.

Sabe-se que anormalidades no relaxamento do ventrículo esquerdo (disfunção diastólica) levam a alterações no AE (redução do esvaziamento, aumento volumétrico e pressórico) e distensão das veias pulmonares. E, consequentemente, ao remodelamento elétrico atrial e, posteriormente, ao anatômico, facilitando o aparecimento da FA.[87,88] Em nosso estudo, demonstramos este efeito, ao evidenciar maior frequência de pacientes com FA com a função diastólica alterada (tipos I e II).

Seguindo o mesmo raciocínio, o grupo FA apresentou-se com maior percentagem de volumes atriais alterados em relação ao grupo-controle, com volumes considerados como gravemente anormais presentes, preferencialmente, neste grupo. De modo similar, o diâmetro do AE mostrou-se com valores mais elevados no grupo dos pacientes com FA em comparação ao grupo-controle.

A instabilidade atrial definida como o aumento de ectopias atriais e maior número de taquicardias supraventriculares associou-se nesse estudo de modo independente ao maior risco para FA. Quando a média horária de ESSV foi maior que 30/h, houve maior chance de identificar pacientes com FA. Dados semelhantes ao do estudo de Binici *et al.*[76], no qual encontraram um risco de 2,7 vezes para FA quando presente um valor maior que 30 ESSV/h ou uma taquicardia atrial com mais de 20 batimentos ectópicos.

Com o intuito de melhorar a acurácia do índice P/PRi para estratificação de risco para FA, ao associá-lo com algumas variáveis independentes como idade, sexo, volume atrial e ESSV/hora, alcançou um poder discriminativo de 91% para risco de FA. Em outras palavras, a identificação de uma variável eletrocardiográfica de risco melhora sua acurácia preditiva quando variáveis clínicas são adicionadas. Esta associação destaca a importância da pesquisa de fatores de risco em pacientes mais predisponentes à FA e do ECG como uma ferramenta útil adicional.

As aferições de P e PRi neste estudo foram realizadas utilizando-se da derivação MC5 do Holter de 24 horas. Esse fato poderia dificultar a aplicabilidade clínica dos resultados do estudo, já que este exame, muitas vezes, não está amplamente disponível na rotina da prática clínica. Por essa razão, foi avaliada a correlação dos dados dessas aferições com as aferições realizadas nas derivações D2 do ECG. Assim, conseguimos demonstrar uma boa correlação entre esses dois métodos complementares, tornando o ECG uma ferramenta adicional na análise do P/PRi e aplicável em diferentes situações clínicas.

Frequente no consultório, a queixa de palpitações, muitas vezes, não tem sua etiologia definida, assim como no AVE criptogênico em uma sala de emergência. Em ambas as situações, um índice P/PRi alterado acima de 0,69 poderia estabelecer a FA como etiologia mais provável, e, por seguinte, estimular uma investigação mais detalhada. Esta acurácia do índice P/PRi seria ainda maior quando adicionados a este outros preditores de risco. Ou seja, um valor aumentado do índice P/PRi associado a variáveis clínicas,

eletrocardiográficas e ecocardiográficas aumentaria ainda mais a probabilidade para identificar a FA como causador de um AVE tromboembólico. Este achado traz implicações diagnósticas e terapêuticas muito evidentes na prática clínica.

É bem conhecido que a FA é uma doença progressiva, com episódios paroxísticos levando às formas persistente e permanente. Portanto, pacientes com FA paroxística devem ser vistos como um grupo especial de risco, exigindo esforços para interromper ou reverter a miopatia atrial, assim, prevenindo suas complicações.

Em relação às complicações tromboembólicas causadas pela FA, ainda faltam evidências necessárias para determinar se indivíduos com alteração no indíce P/PRi de modo isolado ou associado a outras variáves se beneficiariam da anticoagulação precoce para prevenção do AVE quando a FA não tivesse sido ainda identificada. Em um estudo recente, entretanto, que avaliou pacientes com AVE que se apresentaram no pronto-socorro em ritmo sinusal, foi observado que 13% desses pacientes apresentaram FA ao Holter de 24 horas ou à monitorização prolongada do ritmo cardíaco por um período de cinco dias durante a intenação hospitalar. Nesse estudo, nos pacientes que tiveram FA documentada, a relação P/PRi foi significavamente maior do que nos pacientes sem FA (0,81 vs. 0,73).[89] Esse achado inicial necessita ser confirmado em estudos propsectivos, mas já indica uma potencial aplicação prática da relação P/PRi na prática clínica.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os resultados apresentados em nosso estudo devem ser interpretados no contexto de algumas limitações.

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, unicêntrico, que pode ter contribuído para o viés de seleção e ter algum impacto sobre os resultados. Os achados de nosso estudo, entretanto, atestam que realmente a relação P/PRi pode ser um fator identificador de pacientes de risco para FA e essa constatação só poderia ter sido obtida de maneira prática, incialmente, comparando-se populações com e sem FA, conforme o protocolo aqui seguido. Nossos achados assim ensejam a necessidade de um estudo prospectivo para ser confirmada a sua utilidade na rotina clínica. Pacientes em ritmo sinusal, após serem incluídos numa amostra, devem ser acompanhados ambulatorialmente comparando-se as varíaveis clínicas e eletrocardiográficas entre aqueles que desenvolveram FA em relação àqueles sem FA dentro de um período de observação pré-estabelecido. Essa assertiva é fundamental já que se espera que a FA surja com o envelhecimento.

Apesar da inclusão de variáveis associadas à FA na análise multivariada, sabe-se que eventuais fatores residuais podem interferir nos resultados. Para minimizar esses efeitos, foram considerados na análise estatística os fatores de risco mais frequentes associados à FA. Fatores menos comuns poderiam não ter nenhum impacto sobre essa análise. Além disso seria necessária a inclusão de um número muito maior de pacientes o que retardaria a realização de um estudo que já demonstra, com os fatores de risco mais comuns, as informações aqui obtidas com relação ao P/PRi.

Ao se comparar dois métodos distintos (Holter e ECG), com diferentes resoluções gráficas, poderiam existir divergências entre os exames, interferindo na correlação de ambos. Essa possibilidade foi reduzida pela demonstração da boa concordância na análise dos dados comparando-se as

aferições do canal MC5 do Holter e a derivação D2 do ECG. Além disso, deve-se destacar que a resolução gráfica entre os distintos métodos de registro digital não devem ser muito diferentes entre eles a ponto de interferir nos resultados que empregaram a relação entre duas variáveis (onda P e intervalo PR) e não a comparação entre duração absoluta delas.

9 CONCLUSÕES

9 CONCLUSÕES

1 Pacientes com FA paroxística apresentam índice P/PRi significativamente maior que pacientes sem FA, sendo, assim, um importante fator preditor independente para esta arritmia, particularmente quando esse índice é maior que 0,69;

2 A acurácia do índice P/PRi aumentou quando associado a algumas variáveis clínicas de risco independentes (idade, presença de ectopias atriais, diâmetro e volume atriais).

10 REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

1. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet*. 2012; 379(9816):648-61.

2. Moreira DAR. *Fibrilação atrial: o essencial para o clínico*. 2 ed. São Paulo: Segmento Farma; 2012.

3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, *et al*. 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. *Circulation*. 2014;130:199-267.

4. Camm AJ, Lip GY, Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, *et al*. 2012 focused update of ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation/ An update of 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33:2719-47.

5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.

6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ermst S, *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.

7. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, *et al*. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 supl.1):1-39.

8. Moreira DAR, França F, Habib RB, Andalaft R, Pinto VC, Lervolino R, *et al*. Fibrilação atrial e risco de AVC em pacientes atendidos em postos de saúde no Estado de São Paulo: importância da tele-eletrocardiografia. *RELAMPA*. 2011;24(4):312.

9. Wolf PA, Kannel WB, MCGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM, *et al*. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham study.*Stroke*. 1983;14:664.

10. Dulli DA, Stanko H, Levin RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2003;22:118-23.

11. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.

12. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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*. 2010;137(2):263-72.

13. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, *et al*. AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140:125-151.

14. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, *et al*. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *Hypertension*. 2012;30:239-52.

15. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse JCL, *et al*. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4Supl.1):1-23.

16. Morris JJ Jr, Estes EH, Whalen RE, Thompson HK, McIntosh HD. P-wave analysis in valvular heart disease. *Circulation*.1964;29:242-52.

17. Hari KJ, Nguyen TP, Soliman EZ. Relationship between P-wave duration and the risk of atrial fibrillation. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2018;11:837-843.

18. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistence of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2225-32.

19. Nielsen JB, Kuhl JT, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk J, *et al*. P wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG study. *Heart Rhythm*. 2015; 12 (9): 1887-95.

20. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415:219–26.

21. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, Gorodeski EZ, Schnabel RB, Lubitz SA, *et al*. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in person ≥ 60 years old (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*.2011;107:917-21.

22. Magnani JW, Zhu L, Lopez F, Pencina MJ, Agarwal SK, Soliman EZ, *et al*. P-wave indices and atrial fibrillation: Cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2015;169:53-61.

23. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, Sullivan LM, Hamburg NM, Benjamin EJ. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm*. 2011;8:93-100.

24. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, MCCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, *et al*. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009;301:2571-77.

25. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, Connelly S, Deo R, Rodondi N, *et al*. Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults the health, aging, and body composition study. *Circ Arrhythm Electrophysio*l. 2013;6:84-90.

26. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostinho RB, *et al*. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373:739-45.

27. Magnani JW, Lopez F, Soliman EZ, Maclehose RF, Crow RS, Alonso A. P wave indices, obesity, and the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:666-72.

28. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Peter WF, Benjamin EJ, Larson MG, *et al*. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305-13.

29. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:283-93.

30. Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;121:230-36.

31. Ingelsson E, Arnlöv J, Lind L,Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart*. 2006;92:1409-13.

32. Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE, *et al*. Health ABC Study: Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1595-602.

33. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, *et al*. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119:3070-77.

34. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WD, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557-62.

35. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med*. 1996;156:1789-96.

36. Soliman EZ, Alonso A, Goff DC Jr. Atrial fibrillation and ethnicity: the known, the unknown and the paradox. *Future Cardiol*. 2009;5:547-56.

37. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, *et al*. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96:2455-61.

38. Magnani JW, Rienstra M, Lin H, Sinner MF, Lubitz AS, McManus DD, *et al*. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation*. 2011;124:1982-93.

39. Nielsen JB, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS,*et al*. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2013;10:1249-56.

40. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostinho RB, *et al*. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373:739-45.

41. Aro AL, Antonnen O, Kerola T, Junttila MJ, Tikkanen JT, Rissanen HA, *et al*. Prognostic significance of prolonged PR interval in the general population. *Eur Heart J*. 2014;35:123-29.

42. Macruz R, Perloff JK, AN Case RB. A method for the electrocardiographic recognition of atrial enlargement. *Circulation*. 1958;17:882-89.

43. Soliman EZ, Cammarata M, Li Y. Explaining the inconsistent associations of PR interval with mortality: the role of P-duration

contribution to the length of PR interval. *Heart Rhythm Soc*. 2014;11:93-98.

44. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, *et al*. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 Supl.2):1-22.

45. Renoux C, Patenaude V, Suissa S. Incidence, mortality, and sex differences of non-valvular atrial fibrillation: a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001402.

46. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: ten years later. *Gend Med*. 2010;7(3):206-17.

47. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostinho RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840-44.

48. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, *et al*. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta- analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1832-39.

49. Kalus JS, Coleman CI, White CM. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:21-28.

50. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case - control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108:58-62.

51. Sunn Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2010;1(1):10-11.

52. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: Relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circulation*. 2014;114:1453-68.

53. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procida K, Morten LH, Torp-Pedersen C, *et al*. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;23(6):621-27.

54. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB , Wolf PA, Vasan RS. Obesity and the risk of new onset atrial fibrillation. *Am J Med*. 1995;98(5):476-84.

55. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med*. 2005;118:489-95.

56. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, *et al*. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med*. 2006;166:2322-8.

57. Kumar P, Gehi AK. Atrial fibrillation and metabolic syndrome: understanding the connection. *J Atr Fibrillation*. 2012;5(3):89-96.

58. Ayer JG, Almafragy HS, Patel AA, Hellyer RL, Celermajer DS. Body mass index is an independent determinant of left atrial size. *Heart Lung Circ*. 2008;17:19-24.

59. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131-5.

60. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, *et al*. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-94.

61. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, *et al*. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110:364-7.

62. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2008;156:1163-9.

63. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, *et al*. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*. 2011;8:1160-6.

64. Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker A, Bukowska A, Peters B, Klein HU, *et al*. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart.* 2007;93:1056-63.

65. Smit MD, Maass AH, De Jong AM, Muller Kobold AC, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Role of inflammation in early atrial fibrillation recurrence. *Europace*. 2012;14:810-17.

66. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N–9N.

67. Sciacqua A, Perticone M, Tripepi G, Tassone EJ, Cimellaro A, Mazzaferro D, *et al*. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores are

independently associated with incident atrial fibrillation: the Catanzaro Atrial Fibrillation Project. *Intern Emerg Med.* 2015;10:815-21.

68. Yang Y, Zhang Z, Ng CY, Li G, Liu T. Meta-analysis of CHADS2 score in predicting atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116:554-62.

69. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic disfunction and risk atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:2353-62.

70. Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *J Card Fail*. 2002;8:279-87.

71. Nagarakanti R, Ezekowitz M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;22:111-8.

72. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.*1994;89:724-30.

73. Conen D, Adam M, Roche F, Barthelemy JC, Felber Dietrich D, Imboden M, *et al*. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation*. 2012;126:2302-8.

74. Chong BH, Pong V, Lam KF, Liu S, Zuo ML, Lau YF, *et al*. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace*. 2012;14:942-47.

75. Johnson LS, Juhlin T, Juul-Moller S, Hedblad B, Nilsson PM, Engstrom G. A prospective study of supraventricular activity and incidence of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(9):1898-904.

76. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supra-ventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation.* 2010;121:1904-11.

77. Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H, *et al*. Usefulness of frequent supraventricular extrasystoles and a high CHADS2 score to predict first-time appearance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:1602–07.

78. Johnson LSB, Persson AP, Wollmer P, Juul-Möller S, Juhlin T, Engström G, Irregularity and lack of p-waves in short tachycardia episodes predict atrial fibrillation and ischemic stroke. *Heart Rhythm*. 2018;15(6):805-11.

79. Sampaio RF, Gomes IC, Sternick EB. Cryptogenic acute ischemic stroke: assessment of the performance of a new continuous long-term monitoring system in the detection of atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):122-31.

80. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, *et al*. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3Supl.3):1-83.

81. Cefalu WT, Abate N, Aroda VR, Bolli G, Buse JB, Chilton RJ, *et al*. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):1-132.

82. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, *et al*. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):1-20.

83. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, *et al*. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277-314.

84. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilado J, Armstrong A, Pellikka PA, *et al*. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.

85. Malmivuo J, Plonsey R. *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields.* New York: Oxford University Press; 1995.

86. Smith JW, O'Neal WT, Shoemaker MB, Chen LY, Alonso A, Whalen SP, *et al*. PR-Interval components and atrial fibrillation risk (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol*. 2016;119(3):466-72.

87. Santos SN, Henz BD, Zanatta AR, Barreto JR, Loureiro KB, Novakoski, *et al*. Impacto da Ablação da Fibrilação Atrial na Pressão de Enchimento Ventricular Esquerdo e Remodelamento Atrial Esquerdo. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(6):485-92.

88. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002;90(12):1284-9.

89. Moreira DAR, Sampaio RF, Sternick EB, Pimenta DA. A relação entre duração da onda P/intervalo PR (P/PRi) identifica pacientes com história de AVC secundário a fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(5 supl.2):29.