



Revista Portuguesa de Cardiologia

Portuguese Journal of **Cardiology**

www.revportcardiol.org



RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

Comment on «Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke»

Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. *N Engl J Med.* 2012;366:120-9.

Abstract

Background: One quarter of strokes are of unknown cause, and subclinical atrial fibrillation may be a common etiologic factor. Pacemakers can detect subclinical episodes of rapid atrial rate, which correlate with electrocardiographically documented atrial fibrillation. We evaluated whether subclinical episodes of rapid atrial rate detected by implanted devices were associated with an increased risk of ischemic stroke in patients who did not have other evidence of atrial fibrillation.

Methods: We enrolled 2580 patients, 65 years of age or older, with hypertension and no history of atrial fibrillation, in whom a pacemaker or defibrillator had recently been implanted. We monitored the patients for 3 months to detect subclinical atrial tachyarrhythmias (episodes of atrial rate >190 beats per minute for more than 6 minutes) and followed them for a mean of 2.5 years for the primary outcome of ischemic stroke or systemic embolism. Patients with pacemakers were randomly assigned to receive or not to receive continuous atrial overdrive pacing.

Results: By 3 months, subclinical atrial tachyarrhythmias detected by implanted devices had occurred in 261 patients (10.1%). Subclinical atrial tachyarrhythmias were associated with an increased risk of clinical atrial fibrillation (hazard ratio, 5.56; 95% confidence interval [CI], 3.78 to 8.17; $P < 0.001$) and of ischemic stroke or systemic embolism (hazard ratio, 2.49; 95% CI, 1.28 to 4.85; $P = 0.007$). Of 51 patients who had a primary outcome event, 11 had had subclinical atrial tachyarrhythmias detected by 3 months, and none had had clinical atrial fibrillation by 3 months. The population attributable risk of stroke or systemic embolism associated with subclinical atrial tachyarrhythmias was

13%. Subclinical atrial tachyarrhythmias remained predictive of the primary outcome after adjustment for predictors of stroke (hazard ratio, 2.50; 95% CI, 1.28 to 4.89; $P = 0.008$). Continuous atrial overdrive pacing did not prevent atrial fibrillation.

Conclusions: Subclinical atrial tachyarrhythmias, without clinical atrial fibrillation, occurred frequently in patients with pacemakers and were associated with a significantly increased risk of ischemic stroke or systemic embolism. (Funded by St. Jude Medical; ASSERT ClinicalTrials.gov number, NCT00256152).

Comentário

É sabido que o número de episódios assintomáticos de fibrilhação auricular é superior ao número de episódios sintomáticos. Por outro lado e embora 10 a 15% dos acidentes vasculares cerebrais seja atribuível a fibrilhação auricular documentada, em 25% dos acidentes isquémicos não se consegue identificar um fator etiológico (AVC criptogénico). Admite-se que alguns destes AVC sejam devidos a FA subclínica, embora se desconheça a prevalência e o prognóstico desta entidade.

O estudo ASSERT («Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial») incluiu 2500 doentes hipertensos com mais que 65 anos submetidos a implantação de *pacemaker*/CDI de dupla câmara. Doentes com história de FA/*flutter* documentados ou doentes sob hipocoagulação oral foram excluídos do estudo.

O estudo tinha 2 objetivos primários: (1) – a avaliação da associação entre episódios assintomáticos de fibrilhação auricular e o risco de AVC isquémico e (2) – a avaliação da eficácia de *pacing* auricular mais rápido do que o ritmo intrínseco do doente (*overdrive pacing*) na prevenção de episódios clínicos de fibrilhação auricular. No seguimento, a interrogação dos aparelhos documentava se tinham ou não existido episódios de arritmias auriculares (definidos para o ensaio como a ocorrência de frequências auriculares superiores a 190/min durante pelo menos 6 minutos).

Os resultados deste estudo mostram que o número de episódios nesta população é elevado – aos 3 meses de seguimento, em 10,1% dos doentes tinham existido episódios assintomáticos de fibrilhação auricular (com uma mediana de 2 episódios/doente). Apenas em 0,03% (7 doentes) ocorreram episódios sintomáticos. Num seguimento

médio de 2,5 anos ocorreram arritmias auriculares em mais 24,5% dos doentes. Houve episódios de fibrilhação auricular sintomática em mais doentes que tinham tido arritmias assintomáticas nos primeiros 3 meses (15,7 *versus* 3,1%, HR 5,56, $p < 0,01$).

Durante o seguimento, 4,2% dos doentes com arritmias auriculares assintomáticas nos primeiros 3 meses tiveram AVC isquémico (1,69%/ano), número significativamente superior do que nos doentes sem arritmias subclínicas (1,7%, 0,69%/ano). O risco (HR 2,5, $p < 0,01$) manteve-se semelhante após ajuste para os fatores de risco basal de ambos os grupos. Do total de doentes com AVC isquémico, 21% tinha tido episódios assintomáticos de arritmias auriculares e nenhum tido FA clínica.

Estes resultados são importantes, porque estabelecem uma associação clara entre episódios assintomáticos de fibrilhação auricular e o acidente vascular cerebral. Esta associação, embora do ponto de vista fisiopatológico parecesse ser evidente, não tinha sido demonstrada até hoje num grande ensaio clínico. Estas arritmias surgem muito esporadicamente (mediana de tempo até primeiro episódio de 35 dias) – o que faz com que os métodos de diagnóstico convencional (Holter de 24 h ou mesmo Holters de 5-7 dias) tenham muito pouco valor no seu diagnóstico. Por outro lado, demonstra ainda que mesmo episódios de curta duração de fibrilhação auricular têm implicação no que diz respeito a fenómenos embólicos. Parece haver uma tendência para que episódios de mais longa duração tenham um risco superior de embolia, embora os autores reconheçam que não há poder estatístico no ensaio para o demonstrar. Por outro lado, é também possível especular que, se a duração escolhida para a definição dos episódios de fibrilhação fosse mais baixa (inferior a 6 minutos), não só o número de episódios seria maior mas, provavelmente o risco embólico se manteria elevado. Outro aspeto interessante é que o *score* de CHADS2 modula o risco embólico também nesta situação – quanto maior o número de fatores

de risco, maior o risco embólico, demonstrando, uma vez mais, o enorme poder preditivo deste índice de aplicação simples.

Não há qualquer referência no estudo a uma associação temporal entre os episódios detetados e os fenómenos embólicos observados. Fica assim por esclarecer se os episódios assintomáticos detetados precedem por horas ou dias os fenómenos embólicos, ou se há sequer alguma relação temporal.

Em relação ao segundo objetivo do estudo – não houve qualquer diferença em relação ao número de episódios de arritmias auriculares nos doentes com o algoritmo de *overdrive pacing* ativado. Este resultado não é muito diferente do que tem sido encontrado noutros ensaios clínicos destes algoritmos.

O presente estudo traz, assim, novas informações importantes sobre a associação entre fibrilhação auricular (mesmo que assintomática e mesmo que de curta duração) e o acidente vascular embólico. É possível que este conhecimento venha a trazer alterações na intervenção diagnóstica e terapêutica destes doentes. Com o desenvolvimento da tecnologia e com registadores de eventos implantáveis cada vez menores (há já protótipos cujo tamanho é semelhante ao de um pequeno comprimido), poderá vir a ser justificável nalguns doentes (de maior risco embólico, com *scores* de CHADS2 mais elevados) a implantação profilática destes dispositivos. A deteção de episódios assintomáticos poderia levar a instituição mais precoce de hipocoagulação, ou mesmo a alteração nas estratégias de controlo de ritmo (com fármacos antiarrítmicos ou ablação) que poderiam ser aplicadas mais cedo, o que teria impacto na evolução da doença.

Diogo Magalhães Cavaco
Member of the Editorial Board of the Revista
Portuguesa de Cardiologia
E-mail address: cavacodm@gmail.com