



## RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

### Comment on ‘Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY)’

#### Comentário a «Estudo LEGACY: Efeitos a longo prazo do controlo de peso guiado por objetivos numa coorte com fibrilhação auricular»

Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2159-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.002. Epub 2015 Mar 16.

### Abstract

**Background:** Obesity and atrial fibrillation (AF) frequently coexist. Weight loss reduces the burden of AF, but whether this is sustained, has a dose effect, or is influenced by weight fluctuation is unknown.

**Objectives:** This study sought to evaluate the long-term impact of weight loss and weight fluctuation on rhythm control in obese individuals with AF.

**Methods:** Of 1,415 consecutive patients with AF, 825 had a body mass index  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> and were offered weight management. After screening for exclusion criteria, 355 were included in this analysis. Weight loss was categorized as group 1 ( $\geq 10\%$ ), group 2 (3% to 9%), and group 3 ( $< 3\%$ ). Weight trend and/or fluctuation was determined by yearly follow-up. We determined the impact on the AF severity scale and 7-day ambulatory monitoring.

**Results:** There were no differences in baseline characteristics or follow-up among the groups. AF burden and symptom severity decreased more in group 1 compared with groups 2 and 3 ( $p < 0.001$  for all). Arrhythmia-free survival with and without rhythm control strategies was greatest in group 1 compared with groups 2 and 3 ( $p < 0.001$  for both). In multivariate analyses, weight loss and weight fluctuation were independent predictors of outcomes ( $p < 0.001$

for both). Weight loss  $\geq 10\%$  resulted in a 6-fold (95% confidence interval: 3.4 to 10.3;  $p < 0.001$ ) greater probability of arrhythmia-free survival compared with the other 2 groups. Weight fluctuation  $>5\%$  partially offset this benefit, with a 2-fold (95% confidence interval: 1.0 to 4.3;  $p = 0.02$ ) increased risk of arrhythmia recurrence.

**Conclusions:** Long-term sustained weight loss is associated with significant reduction of AF burden and maintenance of sinus rhythm. (Long-Term Effect of Goal directed weight management on Atrial Fibrillation Cohort: A 5 Year follow-up study [LEGACY Study]; ACTRN12614001123639).

### Comment

A fibrilhação auricular (FA) e a obesidade são consideradas, na atualidade, epidemias em crescendo à escala global<sup>1-4</sup>.

A importância da FA deve-se à elevada prevalência e constitui a arritmia mais frequente na prática clínica. Afeta 2,5% da população acima dos 40 anos<sup>5</sup> e aumenta progressivamente com a idade (em média cerca de 5% ao ano<sup>6</sup>).

Reconhece-se, também, no seu processo, o impacto hemodinâmico resultante da perda do contributo auricular, da manifestação de diástoles irregulares e incompletas e, ainda, da amplificação da resposta ventricular, com aumento da frequência, cuja persistência pode resultar em remodelagem ventricular, levando, então, à dilatação e progressiva disfunção miocárdica (taquicardiomiopatia)<sup>7,8</sup>. As implicações hemodinâmicas podem condicionar, também, pelas alterações a nível cerebral, o agravamento ou mesmo aparecimento de doença cerebrovascular (estabelecida finalmente como uma demência de origem vascular). Note-se que a variação da frequência, quer por aumento quer por diminuição, pode provocar e explicar alterações no processo que conduz a este tipo de demência<sup>9</sup>.

Pelo seu potencial cárdio-embólico, a presença de FA associa-se a um risco acrescido de acidente vascular transitório/acidente vascular cerebral, obrigando a medidas de prevenção que assentam na hipocoagulação oral, referidas, atualmente, a modelos de decisão bem implementados, através da utilização de scores de risco (CHADSVasc2 versus HAS-BLED)<sup>10</sup>.

Tratando-se de uma patologia continuamente evolutiva, a história natural da doença começa por episódios curtos e isolados (frequentemente assintomáticos), passa por surtos de FA paroxística, depois por FA persistente e FA

persistente de longa duração e, por fim, estabelece-se como FA permanente, situação em que se aceita a não existência de condições para a sua reversão ao ritmo sinusal<sup>11</sup>.

Neste contexto, pensa-se, hoje, que deve ser feito um esforço de intervenção terapêutica às primeiras manifestações da doença, designadamente para prevenir a recorrência.

Deste modo, face às limitações da terapêutica farmacológica no controlo da doença<sup>12</sup>, o tratamento da FA por ablação (isolamento elétrico das veias pulmonares) deve ser equacionado numa fase precoce. Este procedimento, atualmente bem estabelecido como sendo eficaz e com uma relação risco/benefício geralmente favorável, está, essencialmente, indicado em jovens muito sintomáticos, sem ou com mínima cardiopatia estrutural, refratários à terapêutica médica com pelo menos um anti-arrítmico. Pode ser mesmo considerada como terapêutica de 1.<sup>a</sup> linha (antes da instituição de um fármaco anti-arrítmico) nas situações de FA paroxística, recorrente e sintomática, se o coração se encontrar estruturalmente normal—FA isolada (indicação classe IIIa) com a concordância do doente<sup>10</sup>.

O sucesso desta terapêutica, para além da experiência do respetivo Centro, está diretamente ligado a outros aspetos, tais como as comorbilidades coexistentes. Assim, condições como a obesidade<sup>13</sup> e as doenças cardiometabólicas a esta associada, nomeadamente a HTA não controlada<sup>14</sup>, a diabetes *mellitus*<sup>15</sup> e a apneia de sono<sup>16</sup>, podem pôr em causa o benefício do investimento.

Os autores do artigo proposto (estudo LEGACY) avaliaram o impacto que a redução do peso pode ter na diminuição da recorrência arritmica num grupo de doentes com história de FA paroxística ou persistente, sintomática. Concluíram, então, que a redução sustentada do peso, a longo prazo, pode contribuir para a redução quer da carga arritmica quer da gravidade e do número de episódios de FA, favorecendo, assim, condições para a manutenção do ritmo sinusal. Este efeito é «dose-dependente», ou seja, doentes com obesidade e FA quando perdem pelo menos 10% do seu peso têm cerca de seis vezes aumentada a probabilidade de permanecerem livres de episódios de FA, quando comparados com os doentes que não reduziram o excesso ponderal.

Existe a evidência de a obesidade criar, por si só, condições promotoras de doença arritmica, ao associar-se à disfunção diastólica<sup>17</sup>, a um estado pró-inflamatório sistémico<sup>18</sup>, a alterações do tônus autonómico<sup>19</sup> e à dilatação auricular<sup>20</sup>. Um estudo recente demonstra que a obesidade se acompanha de um efeito direto na modificação do substrato auricular<sup>21</sup>.

A perda de peso em doentes obesos pode condicionar alterações favoráveis nos fatores de risco cardiovascular, tais como a HTA, a diabetes *mellitus* e a síndrome da apneia obstrutiva de sono, juntamente com melhorias na estrutura e na função do coração. Estas evidências vêm reforçar a necessidade da otimização destes fatores de risco em doentes com FA, de forma a reduzir a probabilidade do aparecimento e da progressão da doença arritmica e a aumentar o sucesso da terapêutica por ablação.

Conclui-se que os resultados deste estudo (levado a cabo na Austrália com seguimento durante cinco anos) evidenciam a associação da perda de peso com a redução da carga de FA e permitem recomendar a realização dum ensaio clínico randomizado que possa integrar o

contributo do progressivo conhecimento da bioquímica das situações e mostrar o impacto numa estratégia sistemática de diminuição do peso na evolução de doentes com FA.

## Conflicts of interest

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## References

1. Ezekowitz MD. Atrial fibrillation: The epidemic of the new millennium. *Ann Intern Med.* 1999;131:537–8.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014;129:837–47.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21<sup>st</sup> century. *Int J Cardiol.* 2013;167:1807–24.
4. World Health Organization. Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. (WHO technical report series 894).
5. Bonhorst, D, Mendes M, Adragão P et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. *Estudo FAMA. Rev Port Cardiol* 29 (03): 331-350.
6. Piccini JP, Hammill BG, Sinner, et al. Incidence of prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:85–93.
7. Umana E, Solares C, Alpert M. Tachycardia-Induced cardiomyopathy. *Am J Med.* 2003;114:51–5.
8. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am CollCardiol.* 1997;29:709.
9. Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: A 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34:143–8.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.021>.
11. Camm A, Kirchhof P, Lip G 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). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehq278
12. Zimetbaum P, Atrial Fibrillation. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2012;125:381–9.
13. Frost L1, 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.
14. Manolisa A, Agabiti-Rosei E, Cocca A, 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. *J Hypertens.* 2012;30:239–52.
15. Fontes JD, Lyass A, Massaro JM, et al. Insulin resistance and atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2012;109:87–90.
16. Gami A, Hodge D, Herges R, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565–71.
17. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am CollCardiol.* 2011;57:1368–74.

18. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131–5.
19. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, et al. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol*. 1999;83:1242–7.
20. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, et al. MONICA/KORA Investigators. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am CollCardiol*. 2009;54:1982–9.
21. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62–73.

António Hipólito Reis

*Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa de Cardiologia*

*E-mail address: a.hipolitoreis@gmail.com*