**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**

**CURSO DE MEDICINA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO: ESTRESSE OXIDATIVO MITOCONDRIAL COMO FATOR MODULADOR DA FIBRILAÇÃO ATRIAL – UMA REVISÃO DE ESCOPO DA FISIOPATOLOGIA E DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

**JÉSSICA CAROLINE DE DEUS ALVES E JOYCE MONTEIRO DE OLIVEIRA**

**GOIÂNIA**

**2023**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO: ESTRESSE OXIDATIVO MITOCONDRIAL COMO FATOR MODULADOR DA FIBRILAÇÃO ATRIAL – UMA REVISÃO DE ESCOPO DA FISIOPATOLOGIA E DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Ciências Médicas e da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, curso de Medicina, como requisito para a conclusão da disciplina TCC III das acadêmicas Jéssica Caroline de Deus Alves e Joyce Monteiro de Oliveira, sob a orientação do Professor Doutor Antônio Menezes da Silva Júnior.**

**GOIÂNIA**

**2023**

**ESTRESSE OXIDATIVO MITOCONDRIAL COMO FATOR MODULADOR DA FIBRILAÇÃO ATRIAL – UMA REVISÃO DE ESCOPO DA FISIOPATOLOGIA E DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

MITOCHONDRIAL OXIDATIVE STRESS IN THE TRIGGING OF ATRIAL FIBRILLATION – A SCOPING REVIEW OF THE PATHOPHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGICAL TREATMENTS

Jéssica Caroline de Deus Alves¹, Joyce Monteiro de Oliveira², Antônio da Silva Menezes Júnior³

Trabalho realizado no Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

1. Graduanda em Medicina, pesquisadora da PUC-Goiás, Goiânia, GO, Brasil. 2. Graduanda em Medicina, pesquisadora da PUC-Goiás, Goiânia, GO, Brasil. 3. Doutor em Cardiologia, especialista em Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia Não Invasiva, professor adjunto I da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), Goiânia, GO, Brasil.

RESUMO:

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia comum, especialmente em idosos, e se projeta como um crescente problema de saúde pública na União Europeia. A arritmia se origina devido a alterações eletrofisiológicas no tecido atrial, impulsionadas por degenerações teciduais, comorbidades, e componentes genéticos. Mecanismos biomoleculares, incluindo disfunções mitocondriais que afetam o metabolismo energético do músculo cardíaco, têm sido associados à FA. De fato, alterações na atividade mitocondrial podem conduzir à FA, seja por disfunções contráteis ou por alterações nos níveis de ATP.

As terapias atuais para FA são voltadas principalmente para a correção do distúrbio elétrico, e não estrutural. Esta revisão foi baseada na metodologia PRISMA-ScR e utilizou bases de dados como PubMed e Scopus até junho de 2023. Os resultados apontam que o estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre produção e eliminação de espécies reativas de oxigênio, pode levar a danos mitocondriais, apoptose celular e doenças cardiovasculares. Esse estresse, juntamente com a inflamação, está intimamente ligado à FA. Além disso, a FA pode resultar em estados de hipercoagulabilidade, aumentando riscos de eventos como o AVC.

Em conclusão, a FA, associada ao estresse oxidativo mitocondrial, representa um desafio clínico, mas também uma oportunidade para novas estratégias terapêuticas. Aprofundamentos na relação entre FA e estresse oxidativo podem levar a avanços significativos no tratamento, beneficiando inúmeros pacientes

DESCRITORES: Estresse Oxidativo; Fibrilação Atrial; Mitocôndria.

ABSTRACT:

Atrial fibrillation (AF) is a prevalent arrhythmia, especially among the elderly, and is poised to become a mounting public health challenge within the European Union. The arrhythmia emerges from electrophysiological alterations in the atrial tissue, propelled by tissue degenerations, comorbidities, and genetic factors. Biomolecular pathways, encompassing mitochondrial dysfunctions impacting the cardiac muscle's energy metabolism, have been linked to AF. Indeed, shifts in mitochondrial activity can lead to AF, either through contractile impairments or alterations in ATP levels.

Contemporary treatments for AF chiefly target the rectification of the electrical anomaly, not the structural one. This review adhered to the PRISMA-ScR methodology, drawing upon databases such as PubMed and Scopus up to June 2023. Findings suggest that oxidative stress, stemming from the imbalance between the production and eradication of reactive oxygen species, can instigate mitochondrial damage, cellular apoptosis, and cardiovascular diseases. This stress, paired with inflammation, is closely tied to AF. Moreover, AF can induce hypercoagulable states, amplifying risks for incidents like strokes.

In conclusion, AF, intertwined with mitochondrial oxidative stress, stands as a clinical quandary but also offers a gateway for novel therapeutic strategies. As the nexus between AF and oxidative stress gets unraveled, substantial therapeutic breakthroughs are anticipated, benefiting a multitude of patients.

*KEYWORDS*: Oxidative Stress; Atrial Fibrillation; Mitochondria.

**SUMÁRIO**

[INTRODUÇÃO 6](#_Toc148103894)

[METODOLOGIA 9](#_Toc148103895)

[2.1. Desenho do estudo 9](#_Toc148103896)

[2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão 9](#_Toc148103897)

[2.3. Seleção dos Estudos 10](#_Toc148103898)

[2.4. Avaliação do Risco de Viés ou Avaliação da Qualidade 10](#_Toc148103899)

[2.5. Síntese dos Resultados 10](#_Toc148103900)

[RESULTADOS E DISCUSSÃO 10](#_Toc148103901)

[A) Estresse oxidativo na fibrilação atrial 11](#_Toc148103902)

[B) Causas do estresse oxidativo mitocondrial 13](#_Toc148103903)

[*Inflamação* 13](#_Toc148103904)

[*Fibrose* 14](#_Toc148103905)

[*Genética e estresse oxidativo* 15](#_Toc148103906)

[*Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e remodelamento atrial* 15](#_Toc148103907)

[*Danos e disfunção oxidativa do DNA mitocondrial* 16](#_Toc148103908)

[*O envelhecimento – estresse oxidativo e a modulação da fibrilação atrial* 18](#_Toc148103909)

[*Tromboembolismo e mecanismos pró-trombóticos* 18](#_Toc148103910)

[*NF-kB* 20](#_Toc148103911)

[C) Possibilidades terapêuticas 21](#_Toc148103912)

[*Redução da PCR* 22](#_Toc148103913)

[*Função mitocondrial* 23](#_Toc148103914)

[*Dieta rica em antioxidantes* 27](#_Toc148103915)

[*TFAM como um tratamento novo* 27](#_Toc148103916)

[PERSPECTIVAS FUTURAS: 30](#_Toc148103917)

[LIMITAÇÕES DO ESTUDO: 30](#_Toc148103918)

[Pontos fortes: 30](#_Toc148103919)

[Limitações: 30](#_Toc148103920)

[CONCLUSÕES: 31](#_Toc148103921)

[AGRADECIMENTOS: 31](#_Toc148103922)

[CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES: 31](#_Toc148103923)

[RECURSOS FINANCEIROS: 32](#_Toc148103924)

[CONFLITO DE INTERESSE: 32](#_Toc148103925)

[REFERÊNCIAS 32](#_Toc148103926)

[ANEXOS 37](#_Toc148103927)

# INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cardíaca de grande relevância clínica com alta incidência em indivíduos acima dos 65 anos, constituindo um significativo desafio de saúde pública [1, 2]. Enquanto a incidência em pessoas abaixo dos 60 anos é aproximadamente 1%, essa porcentagem eleva-se para 12% entre aqueles com 75 a 85 anos [1].

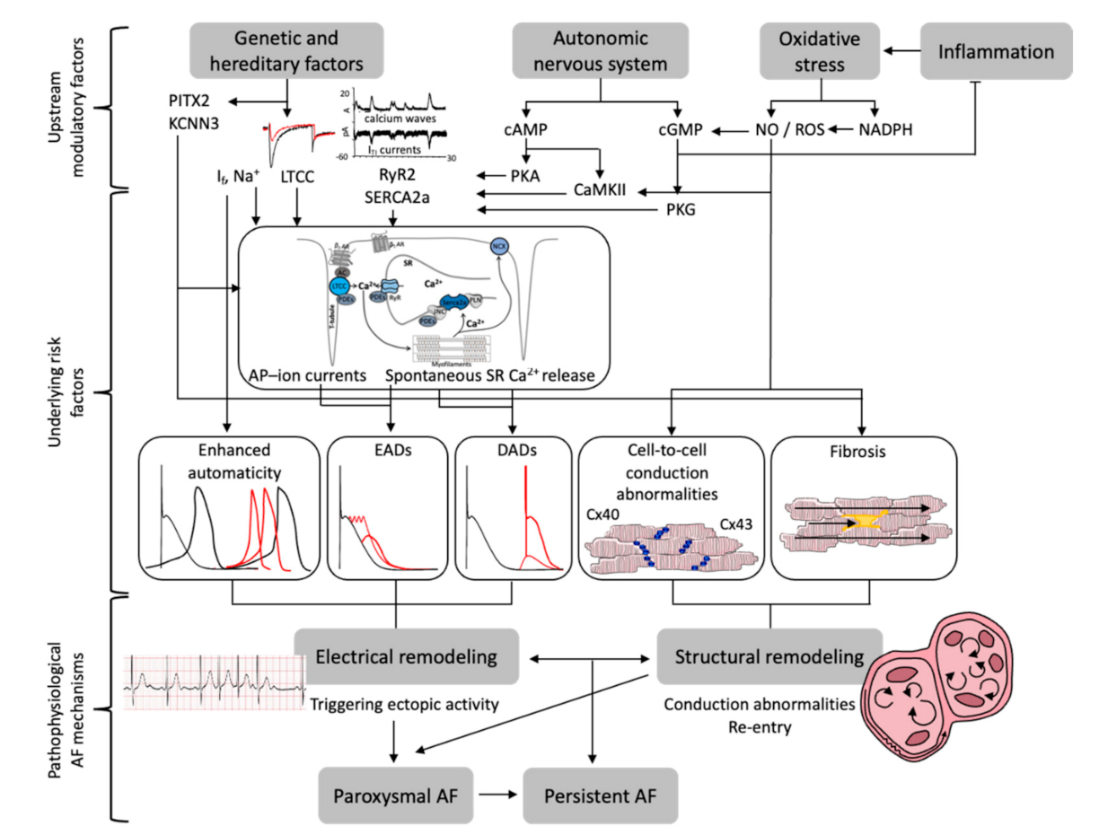
A prevalência da FA na população em geral situa-se entre 1 e 3%. Contudo, essa taxa cresce com o avanço da idade, alcançando até 9% em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e 17% em indivíduos com 80 anos ou mais. Adicionalmente, fatores como a presença de comorbidades, sexo masculino, etnia, região geográfica e método de triagem adotado influenciam essa prevalência. Há uma variabilidade no risco de desenvolver FA ao longo da vida, dependendo da idade e da etnia. Por exemplo, entre 40 a 45 anos, esse risco é de até 36% para homens e 30% para mulheres, sendo ainda mais expressivo em indivíduos de etnia branca quando comparado aos afro-americanos [3]. Projeções indicam que, até 2030, entre 14 a 17 milhões de pessoas na União Europeia conviverão com FA, o que representa uma duplicação em relação aos dados de 2010. Nos EUA, espera-se um crescimento para 12 milhões. Tais aumentos são atribuídos ao envelhecimento populacional, ao surgimento de novos fatores de risco para FA e à maior capacidade diagnóstica [3].

A FA manifesta-se devido a anormalidades eletrofisiológicas que comprometem o tecido atrial, levando à formação e/ou propagação atípica do impulso elétrico [2]. Desencadeadores comuns da FA incluem a degeneração do tecido atrial, comorbidades que afetam o metabolismo e a estrutura do átrio, e influências genéticas e epigenéticas, assim como cardiopatias congênitas [4]. Essencialmente, a FA representa uma condução elétrica desordenada no átrio esquerdo, levando potencialmente a disfunção contrátil e a alterações na estrutura do músculo cardíaco [5]. Esta arritmia incrementa consideravelmente o risco de eventos tromboembólicos e cardiovasculares, como insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular encefálico (AVE), entre outras comorbidades, impactando substancialmente a morbimortalidade e a qualidade de vida dos pacientes [4, 5].

Os mecanismos patofisiológicos da fibrilação atrial são amplamente descritos na literatura e englobam disparo ectópico, originário das veias pulmonares, remodelamento elétrico e remodelamento estrutural [6]. A ocorrência de disparos ectópicos é frequentemente vinculada a pós-despolarizações, seja de natureza precoce ou retardada, ou ainda, a uma automaticidade elevada [7]. Tais pós-despolarizações induzem uma despolarização diastólica precoce, ocasionada por falhas em determinados canais iônicos, enquanto a automaticidade desregulada advém de alterações nos canais de potássio e sódio [8]. O remodelamento elétrico resulta em variações iônicas que comprometem a reentrada elétrica do miocárdio e reduzem a duração do potencial de ação, perpetuando a FA. A longo prazo, um remodelamento estrutural mediado pela fibrose intersticial do tecido cardíaco ocorre, e pode manter ou gerar FA através de perturbações na condução elétrica ou atividade elétrica ectópica [1].

Os recentes avanços têm revelado novos mecanismos implicados na gênese e patologia da FA. Os mecanismos biomoleculares que se integraram ao remodelamento elétrico e estrutural destacam-se, sobretudo o papel fundamental das mitocôndrias no metabolismo energético da contração cardíaca [5]. Dada essa relação, a FA está intrinsecamente associada à disfunção mitocondrial, pois alterações na organela podem levar à FA, seja pela perda de potencial de membrana ou pelo declínio nos níveis de ATP [4]. Subprodutos da atividade mitocondrial, como as espécies reativas de oxigênio (ERO), quando produzidos em excesso ou não eliminados adequadamente, induzem um estado de estresse oxidativo com efeitos deletérios para as células cardíacas [5]. O estresse oxidativo desempenha um papel modulador na origem da FA, assim como fatores genéticos e a modulação neural autonômica. A produção excessiva de ERO e o consequente estresse oxidativo podem tanto originar quanto ser consequência da FA [4,5]. A inflamação, induzida pelo estresse oxidativo, contribui para a fibrose e o subsequente remodelamento estrutural do átrio, intensificando a FA [4].

Atualmente, a abordagem terapêutica não invasiva para FA ainda apresenta desafios, embora diversas medicações demonstrem eficácia e segurança, atuando de maneira preventiva ou curativa [10]. Contudo, alguns fármacos têm eficácia restrita e podem apresentar riscos significativos para os pacientes. Ressalta-se que essas terapias tendem a abordar mais o componente elétrico do que o estrutural da doença [5]. Existem combinações farmacológicas com potencial para tratar a FA, incluindo medicamentos frequentemente utilizados no tratamento de diabetes mellitus (DM) e outras condições, como inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DDP-4), inibidores seletivos do cotransportador sódio-glucose 2, ubiquinona, metformina, tiazolidinedionas, fibratos, trimetazidina, entre outros. Adicionalmente, intervenções como a ablação cardíaca são utilizadas em casos mais avançados, mostrando sucesso na restauração do ritmo sinusal [9, 10, 11].



**Figure 1.** Pathophysiological mechanisms underlying initiation and maintenance of atrial fibrillation (AF). Summary of upstream modulatory factors, underlying risk factors and pathophysiological AF-associated mechanisms. Abbreviations: PITX2 = paired-like homeodomain transcription factor 2, KCNN3 = Potassium Ca2+-Activated Channel, If = funny current, LTCC = L-type Ca2+ channel, RyR2 = ryanodine receptor 2, SERCA2a = SR Ca2+ ATPase, cAMP = 3′,5′-cyclic adenosine monophosphate, PKA and PKG = protein kinase A and G, CaMKII = Ca2+-calmodulin dependent protein-kinase type-II, NO = nitric oxide, ROS = reactive oxygen species, NADPH (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), cGMP = cyclic guanosine monophosphate, AP = action potential, SR = sarcoplasmic reticulum, EADs/DADs = early/delayed afterdepolarizations, Cx40/43 = connexin 40/43, AF = atrial fibrillation.

Source: Beneke, K.; Molina, C.E. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Initiation and Maintenance. *Hearts* **2021**, *2*, 170-187. https://doi.org/10.3390/hearts2010014

A fibrilação atrial (FA) é uma condição cardíaca cujo manejo, tanto diagnóstico quanto terapêutico, ainda representa um desafio significativo na medicina atual. Esta complexidade deriva, em parte, de lacunas no entendimento completo da sua fisiopatologia, especialmente a nível biomolecular e genético. Dentre os mecanismos fisiopatológicos associados à FA, o estresse oxidativo (EO) mitocondrial tem ganhado destaque, sugerindo uma relação intrínseca entre a atividade mitocondrial e o início e manutenção da arritmia. Considerando a elevada prevalência da FA e as projeções de seu aumento mundial, este estudo busca responder a uma pergunta central: Como os mecanismos oxidativos mitocondriais podem enriquecer nosso entendimento da fisiopatologia da FA, tradicionalmente limitada às perspectivas de remodelamento elétrico e estrutural? Através de uma revisão de escopo, objetivamos analisar a influência do estresse oxidativo mitocondrial na gênese e perpetuação da FA. Pretendemos, assim, compreender em profundidade a fisiopatologia do estresse oxidativo mitocondrial, destacar o papel das espécies reativas de oxigênio na origem da FA e elucidar as abordagens terapêuticas disponíveis no contexto da modulação oxidativa.

# METODOLOGIA

2. Materiais e Métodos

## 2.1. Desenho do estudo

Esta revisão foi realizada de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR).

O protocolo final foi registrado prospectivamente no Open Science Framework (OSF), em 28/09/2023. Bases de dados eletrônicas, como PubMed, Embase e Scopus, foram pesquisadas até junho de 2023 utilizando a combinação de "termos MESH" “Oxidative stress AND Mitochondrial AND Atrial fibrillation”. Além disso, as referências bibliográficas foram checadas manualmente em artigos relevantes e incluídas nesta revisão.

## 2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

O processo de seleção baseado na pergunta da pesquisa foi: A população (P) foi constituída de pacientes com fibrilação atrial. A exposição (E), efeitos do estresse oxidativo mitocondrial. Não houve comparadores (C) em nosso estudo. O desfecho primário (O) foi a participação nos mecanismos de remodelamento elétrico e estrutural na fisiopatologia e possíveis alternativas e melhoramento terapêutico para a arritmia. O desenho do estudo (T) incluiu todos os estudos originais publicados na língua inglesa onde o texto completo estava disponível.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que abordaram de forma direta ou indireta o estresse oxidativo mitocondrial no desencadeamento e modulação da fibrilação atrial persistente. Os critérios de exclusão foram: artigos que não abordaram o critério de inclusão; abordar somente outros tipos de FA que não a persistente (a exemplo de FA pós-operatória e FA paroxística); estudo realizado com animais; estudo realizado in vitro; estudo que não explicite a metodologia utilizada; ser editorial; ser abstract; ser carta.

## 2.3. Seleção dos Estudos

Para garantir alta confiabilidade interexaminadores, um exercício de treinamento foi realizado antes de iniciar o processo de triagem. Um questionário personalizado foi elaborado de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Este foi desenvolvido e testado em uma amostra aleatória de 99 títulos e resumos de manuscritos (ou seja, triagem de nível 1) por todos os membros da equipe. O mesmo exercício foi repetido para a triagem de artigos completos (ou seja, triagem de nível 2). Posteriormente, dois membros (ALVES, J. C. D. e OLIVEIRA, J. M.) selecionaram todos os artigos completos para inclusão, de forma independente, para triagem de nível 1 e 2. As discrepâncias entre avaliadores foram resolvidas por discussão ou por um terceiro julgador (MENEZES JUNIOR, A. S.).

## 2.4. Avaliação do Risco de Viés ou Avaliação da Qualidade

Por se tratar de uma revisão de escopo realizada para identificar lacunas no conhecimento, não foi realizado nenhum risco de avaliação de viés ou avaliação de qualidade, de acordo com o manual publicado pelo Instituto Joanna Briggs.

## 2.5. Síntese dos Resultados

Todos os dados foram divididos em categorias de análise. De acordo com o objetivo do estudo, para todas as categorias, os desfechos primários e secundários foram tabulados. Além disso, o ano de publicação de todos os estudos foi incluído.

# RESULTADOS E DISCUSSÃO

De 2175 artigos encontrados na busca inicial, 28 foram selecionados para análise final. Os dados principais de cada estudo estão descritos na (Tabela suplementar 1). As categorias de análise foram criadas conforme os recortes temáticos abordados nos trabalhos inclusos no estudo. As principais categoria foram: A) estresse oxidativo na fibrilação atrial; B) causas do estresse oxidativo mitocondrial: B.1) Inflamação, B.2) Fibrose, B.3) Genética, B.4) Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e remodelamento atrial, B.5) Danos e disfunção oxidativa do DNAm, B.6) O envelhecimento, B.7) Tromboembolismo e mecanismos pró-trombóticos B.8) NF-kB; C) Possibilidades terapêuticas: C.1) Redução da PCR, C.2) Função mitocondrial, C.3) TFAM como um tratamento novo, C.4) Dieta rica em antioxidantes.

Diagrama

Descrição gerada automaticamente

**Figure 2**. PRISMA

## **Estresse oxidativo na fibrilação atrial**

O estresse oxidativo (EO) é uma condição caracterizada pelo dano celular decorrente de um desequilíbrio entre os processos oxidativos e antioxidantes [1]. Essa condição pode resultar em diversas patologias, incluindo a fibrilação atrial (FA). As mitocôndrias disfuncionais são reconhecidas como uma das principais fontes de radicais livres, como o ânion superóxido, contribuindo para o surgimento do EO [4]. Embora as espécies reativas de oxigênio (ERO) sejam naturalmente produzidas no metabolismo humano, desequilíbrios na sua produção ou eliminação podem perturbar a homeostase sistêmica ou até causar disfunções em órgãos específicos, como o coração.

Enzimas como a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, xantina oxidase, NADPH oxidases e a sintase de óxido nítrico (NOS) são reconhecidas como produtoras de ERO [1]. Em contrapartida, o sistema antioxidante, composto por elementos como tiorredoxina, glutationa e superóxido dismutase, atua como mecanismo de defesa [8].

O EO influencia a fisiopatologia da FA em duas etapas. Inicialmente, provoca remodelações elétricas, seguidas por remodelações estruturais [4,11]. Essas alterações elétricas podem manifestar-se através de uma maior frequência cardíaca, alterações nas correntes de K+ e Ca2+, despolarizações prematuras, entre outras [4]. A heterogeneidade elétrica decorrente dessas alterações é uma das principais causas da FA [1,10].

As ERO, juntamente com outros íons como Ca2+, têm um impacto considerável na contração cardíaca [10]. Níveis elevados de Ca2+ podem levar a uma série de complicações, incluindo alterações no potencial de ação e na ocorrência de FA [1,10]. A angiotensina 2 (AII), por sua vez, também é capaz de promover o remodelamento elétrico [12].

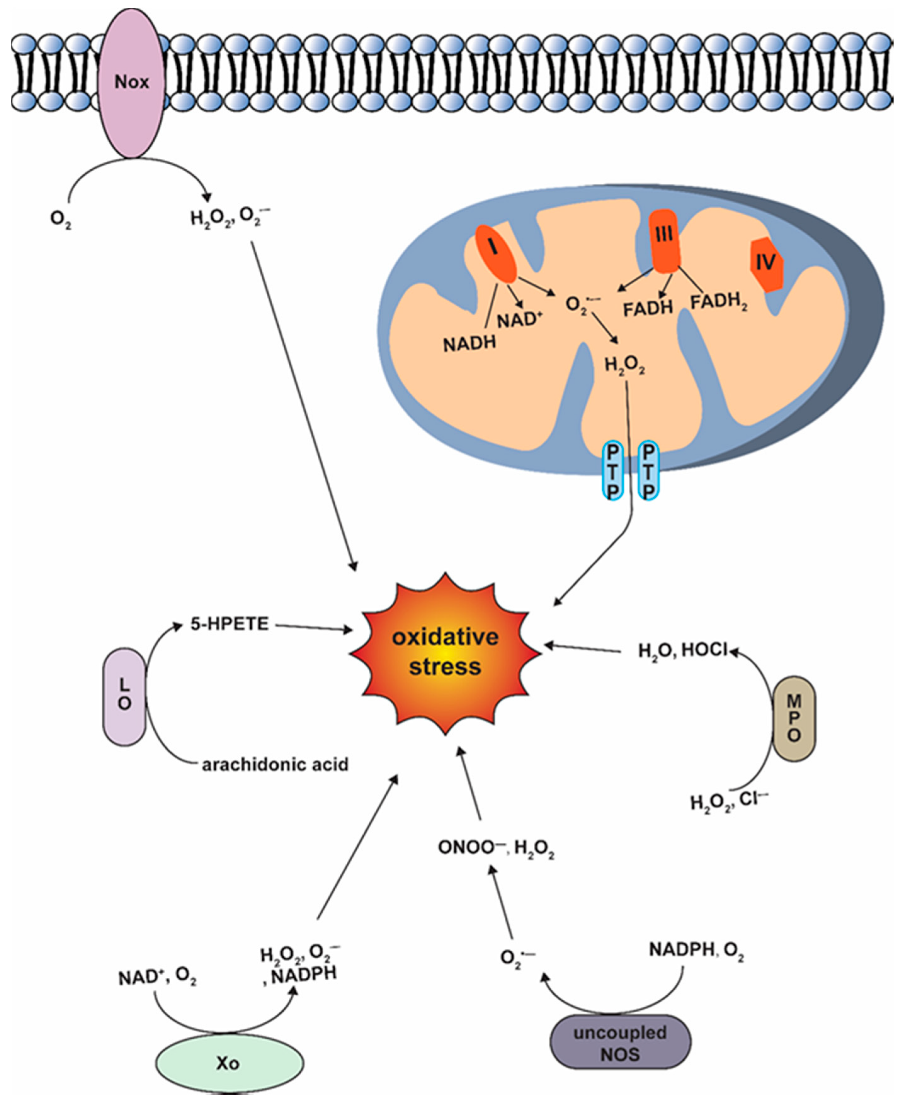
A FA, especialmente em hipertensos, tem sido correlacionada com a ativação do sistema renina-angiotensina (SRA). Este sistema pode induzir alterações fibróticas no átrio e potencializar a FA. A angiotensina II, por exemplo, é um potente ativador de vias pró-fibróticas [citação necessária]. Inibidores da enzima conversora de angiotensina são conhecidos por reduzir a incidência de FA em pacientes hipertensos [13].

Por outro lado, a remodelação estrutural está ligada a processos como inflamação, fibrose e envelhecimento [14]. A permanência da arritmia é muitas vezes impulsionada por danos celulares induzidos por elementos que causam estresse e dano oxidativo, como os radicais hidroxila e o peroxinitrito [11].

A NADPH oxidase (NOX) tem uma relevância particular no contexto da FA, uma vez que é uma fonte primária de ERO [5, 15]. A inibição de certas isoformas da NOX, como NOX 2 e NOX 4, pode ser benéfica na prevenção da FA [16, 17].

As isoformas da NOS, por outro lado, possuem uma variedade de funções no coração. A forma endotelial (eNOS), por exemplo, é fundamental para evitar a agregação plaquetária [9,18, 19].

Atualmente, embora não existam biomarcadores definitivos para a FA, estudos sugerem que avaliar reguladores da disfunção mitocondrial pode ser uma direção promissora [5, 20, 21]. Além disso, foi observado um aumento nos níveis de vários biomarcadores, como IL-10, TNF-alfa e NTpBNP, em estudos clínicos [22].



**Figure 3.**  Diagrams of oxidative stress production pathways. Source: Wang, W.; Kang, P.M. Oxidative Stress and Antioxidant Treatments in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants* **2020**, *9*, 1292. https://doi.org/10.3390/antiox9121292

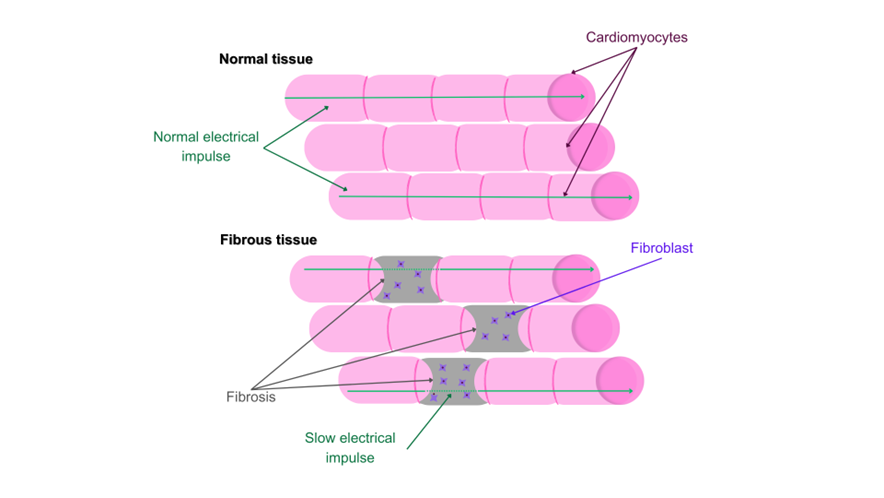
## **Causas do estresse oxidativo mitocondrial**

### *Inflamação*

Estresse oxidativo e inflamação estão profundamente interligados. Vários estudos clínicos indicaram que a via inflamatória está intimamente associada à presença e recorrência da FA, seja ela precoce ou tardia [11,24]. A PCR representa o principal marcador de avaliação inflamatória [11]. Sua importância reside no fato de atuar sistemicamente, com efeitos tanto pró quanto anti-inflamatórios [24], e localmente, influenciando a deficiência de NO para potencializar o efeito trombogênico. Quanto à relação entre PCR e FA, observou-se que a PCR pode estar elevada em pacientes com esta condição. A razão para essa elevação ainda não está claramente definida [24]. Ademais, o aumento da PCR-US é geralmente mais evidente em casos de FApm do que em FAp [18]. O remodelamento estrutural da AE pode se manifestar à medida que a doença evolui e se torna persistente.

### *Fibrose*

A fibrose cardíaca está associada a diversos distúrbios cardiovasculares e ao envelhecimento. É essencial destacar que a hipertrofia inerente dos cardiomiócitos em situações de fibrose é consequência de estresses mecânicos – como o alongamento das fibras musculares. A formação de fibrose pode levar à FA devido à interrupção da conexão das fibras e consequente falha na condução, afetando a condutividade elétrica, conforme ilustrado na figura 4 [14]. O estresse oxidativo mitocondrial pode promover a fibrose atrial ao ativar vias fibrogênicas e aumentar a produção de matriz extracelular. Esta fibrose atrial, por sua vez, cria um substrato anatômico propenso a perturbações na condução elétrica, levando à FA. Além disso, o estresse oxidativo pode ter efeitos diretos na excitabilidade e condução atrial, aumentando ainda mais o risco de FA. [13]



**Figure 4.** Fibrosis of cardiac muscle tissue and slowing of electrical impulse  
Source: Produced by the authors.

### *Genética e estresse oxidativo*

Os reguladores gênicos, como os EROs, têm um papel crucial na promoção ou manutenção da FA ao interagir com proteínas, ácidos nucléicos, entre outros, alterando a estrutura atrial e intensificando os danos teciduais [15]. Genes como SCN5A, KCNQ1 e KCNE1, por exemplo, têm mostrado influência nas manifestações da FA. Além disso, certas enzimas, como a monoamina oxidase B, potencializam a liberação de determinadas substâncias que afetam o estado da FA. A adenosina, produzida pela degradação do ATP e ADP em cardiomiócitos e células endoteliais, atua como protetor cardiovascular ao ativar os receptores de adenosina [25]. Comparativamente, pacientes com FA apresentaram maior expressão do receptor de adenosina A2A (A2AR) no átrio direito, indicando a relevância deste receptor no desenvolvimento da FA [26].

Quando um indivíduo possui predisposições genéticas, as células cardíacas podem ser mais vulneráveis ao estresse oxidativo. Além disso, genes que estão envolvidos na resposta inflamatória podem ser superexpressos, levando a uma resposta inflamatória amplificada. A inflamação crônica no coração pode aumentar a produção de EROs, levando a ainda mais estresse oxidativo. Este estresse oxidativo, particularmente na mitocôndria, pode danificar ainda mais as células cardíacas, alterar a condução elétrica e, assim, predispor ou exacerbar a ocorrência de FA.[15, 26]

Em suma, os moduladores genéticos definem a susceptibilidade individual à FA, enquanto a inflamação e o estresse oxidativo mitocondrial podem agir como gatilhos ou potenciadores, contribuindo conjuntamente para o início e a perpetuação da FA.

### *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e remodelamento atrial*

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona parece estar intrinsecamente ligada ao remodelamento atrial na fibrilação atrial (FA) [11, 27]. Segundo o artigo de Hadi, H. A. et al., a via Ang II/Rac1/STAT3 desempenha um papel vital no miocárdio atrial, sendo considerada importante na remodelação estrutural atrial [24].

Diversos mecanismos foram identificados em estudos. A toxina botulínica C3, associada ao Ras, foi inibida por Rac1 dominante-negativo, losartana e sinvastatina. Este mecanismo, dependente de Rac1, induziu a fosforilação da tirosina do transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) em miócitos e fibroblastos atriais. A interação direta entre ambos potencializou a ativação de STAT3 por Rac1 em miócitos atriais, mediada indiretamente em fibroblastos atriais. A ativação contínua de STAT3 intensificou a síntese proteica, enquanto o STAT3 dominante-negativo interrompeu essa síntese induzida pelo Ang II.

Em um estudo de Korantzopoulos et al., foi observado um aumento nos níveis de enzima conversora de angiotensina (ECA) e na expressão de receptores de angiotensina II em tecido atrial de pacientes com FA [11]. Enzimas como xantina oxidase e NADPH oxidase, especialmente na presença de Ang II e inflamação, podem potencializar a síntese de superóxido. A Ang II ativa o receptor de angiotensina tipo 1 para impulsionar a produção de O2 mediada por NADPH oxidase. No entanto, a inibição da produção de Ang II pode intensificar o estresse oxidativo na vasculatura. Além disso, o tecido atrial de pacientes com FA apresenta maior expressão dos receptores AT II e níveis elevados de ECA, sugerindo que o estresse oxidativo induzido pela angiotensina contribui para o remodelamento atrial [11]. Pacientes com FA apresentam níveis elevados de aldosterona, que são significativamente reduzidos após a restauração do ritmo sinusal [11].

Os reguladores gênicos, como os EROs, têm um papel crucial na promoção ou manutenção da FA ao interagir com proteínas, ácidos nucléicos, entre outros, alterando a estrutura atrial e intensificando os danos teciduais [15]. Genes como SCN5A, KCNQ1 e KCNE1, por exemplo, têm mostrado influência nas manifestações da FA. Além disso, certas enzimas, como a monoamina oxidase B, potencializam a liberação de determinadas substâncias que afetam o estado da FA. A adenosina, produzida pela degradação do ATP e ADP em cardiomiócitos e células endoteliais, atua como protetor cardiovascular ao ativar os receptores de adenosina [25]. Comparativamente, pacientes com FA apresentaram maior expressão do receptor de adenosina A2A (A2AR) no átrio direito, indicando a relevância deste receptor no desenvolvimento da FA [26].

Quando um indivíduo possui predisposições genéticas, as células cardíacas podem ser mais vulneráveis ao estresse oxidativo. Além disso, genes que estão envolvidos na resposta inflamatória podem ser superexpressos, levando a uma resposta inflamatória amplificada. A inflamação crônica no coração pode aumentar a produção de EROs, levando a ainda mais estresse oxidativo. Este estresse oxidativo, particularmente na mitocôndria, pode danificar ainda mais as células cardíacas, alterar a condução elétrica e, assim, predispor ou exacerbar a ocorrência de FA.[15, 26]

Em suma, os moduladores genéticos definem a susceptibilidade individual à FA, enquanto a inflamação e o estresse oxidativo mitocondrial podem agir como gatilhos ou potenciadores, contribuindo conjuntamente para o início e a perpetuação da FA.

### *Danos e disfunção oxidativa do DNA mitocondrial*

Durante o processo de envelhecimento e sob estresse exógeno excessivo, como na FA, o sistema antioxidante pode ser sobrecarregado por radicais livres e espécies reativas de oxigênio. Isso pode levar a danos em componentes celulares, como DNA, proteínas e lipídios [4,28].

O DNA mitocondrial (DNAm) é altamente suscetível a danos oxidativos e mutações sob estresse oxidativo intenso, especialmente devido à revisão e reparo ineficientes durante o processo de replicação. Assim, os danos ao DNA se acumulam devido à incapacidade de corrigir e remover moléculas danificadas [28]. Observou-se que o dano ao DNAm é mais significativo em pacientes com FA do que em pacientes em ritmo sinusal [28]. Esta exceção é respaldada pelo fato de que a mitocôndria, ao tentar manter a homeostasia iônica intracelular, absorve grandes quantidades de Ca2+ devido à alta concentração deste íon no citoplasma. O acúmulo de cálcio na matriz mitocondrial pode alterar o potencial da membrana mitocondrial em cardiomiócitos de pacientes com FA, resultando em diminuição da síntese de ATP, aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e inibição de processos antioxidantes [11,27,28]. Essas perturbações podem causar danos adicionais a lipídios, proteínas e DNA.

Adicionalmente, além dos danos oxidativos observados, pacientes com FA apresentaram cardiomiócitos com um aumento no conteúdo e na massa de DNAm, além de maior síntese de enzimas respiratórias mitocondriais e proliferação de mitocôndrias [10,24]. Este aumento pode ser uma resposta compensatória ao comprometimento da cadeia respiratória [28].

Um estudo de Lin, P. H. et al. identificou múltiplas lesões oxidativas no DNAm do músculo atrial em pacientes com FA, sendo a deleção de 4977 bp do DNAm uma das mais notáveis. Além disso, foi constatado que pacientes com FA têm níveis elevados de 8-OHdG, um marcador crucial de dano oxidativo ao DNA [28].

Em relação aos complexos mitocondriais, pacientes com FA mostraram uma redução seletiva na atividade da cadeia transportadora de elétrons (ETC) nas mitocôndrias dos cardiomiócitos atriais. Embora os complexos mitocondriais I e II tenham apresentado uma diminuição significativa em sua atividade, a estrutura e montagem destes complexos não foram comprometidas [29]. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos complexos III e IV em pacientes com ou sem FA [29]. Curiosamente, a produção de superóxido aumentou, assim como a atividade do complexo V em pacientes com FA [4,29].

Em síntese, devido ao estresse oxidativo elevado e ao excesso de Ca2+ na matriz mitocondrial, as moléculas de DNAm são rapidamente danificadas, comprometendo a função bioenergética das mitocôndrias [4, 28]. Pacientes com FA produzem mais espécies reativas de oxigênio, uma vez que a funcionalidade mitocondrial está comprometida, especialmente nos complexos I e II [29]. Este desequilíbrio oxidativo acelera o ciclo de danos, resultando em um acúmulo de moléculas danificadas que, em muitos casos, escapam dos mecanismos de reparo [28].

### *O envelhecimento – estresse oxidativo e a modulação da fibrilação atrial*

As condições sistêmicas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC), diabetes mellitus e obesidade, podem constituir fatores de risco para diversas condições clínicas e comorbidades, incluindo arritmias, como a fibrilação atrial (FA) [30,31]. Uma vez que existe uma relação entre o envelhecimento e o aumento do dano oxidativo, este é frequentemente considerado um dos fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento da FA [11,14,15]. Fenômenos como a fibrose, a hipertrofia, deleções de DNA e o remodelamento cardíaco (tanto elétrico quanto estrutural) são condições associadas ao envelhecimento que podem contribuir para a manifestação desses sintomas [10,14].

Adicionalmente, considerando o papel crucial do cálcio na adesão célula-célula [1], são comuns situações de sobrecarga de Ca2+ no músculo cardíaco de indivíduos mais velhos, afetando os processos de remodelamento elétrico. A obesidade, por sua vez, é uma condição que pode levar à FA por mecanismos diretos – como a infiltração de adipócitos no músculo cardíaco atrial – e indiretos, como o aumento de citocinas pró-inflamatórias e a transição dos macrófagos de M2 para M1, intensificando o processo inflamatório [12]. Por último, quanto ao peptídeo natriurético do tipo B (BNP), observou-se que seu nível é frequentemente elevado em pacientes com FA em comparação com aqueles em ritmo sinusal. Contudo, os mecanismos por trás dessa elevação ainda são incertos [32].

O processo de envelhecimento traz consigo uma redução na eficiência do sistema antioxidante, levando a um acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) nas células. Estas, por sua vez, têm o potencial de prejudicar variados componentes celulares, como DNA, proteínas e lipídios, resultando em alterações funcionais nas células e tecidos. Um dano oxidativo contínuo pode fomentar processos inflamatórios e de fibrose, ambos associados à disfunção cardíaca [30-32].

### *Tromboembolismo e mecanismos pró-trombóticos*

A fibrilação atrial (FA) não só compromete a funcionalidade cardíaca, mas também eleva o risco de eventos tromboembólicos [27]. Múltiplas alterações endoteliais, incluindo danos e predisposições pró-trombóticas, influenciam a formação de trombos em átrios sob FA [19,24]. O miocárdio atrial afetado pela FA exibe uma atividade intensificada de NADPH oxidase, gerando estresse oxidativo e EROs. Ao interagirem com o óxido nítrico (NO) sintetizado no endocárdio atrial, as EROs formam peroxinitritos. Esta interação reduz os níveis de NO, fortalecendo o contexto pró-trombótico [19].

Um estado inflamatório é evidente em pacientes com FA crônica, caracterizado pelo aumento da interleucina (IL)-6, proteína C reativa (CRP) e viscosidade plasmática. Estas alterações não estão apenas ligadas à presença de FA, mas também a comorbidades e doenças vasculares subjacentes [24].

Mesmo na ausência de doença cardíaca concomitante, a FA provoca uma predisposição à coagulação [24, 27]. Ela está associada a um risco elevado de tromboembolismo e AVC, consequência de irregularidades na hemostasia, fibrinólise, endotélio e função plaquetária. A prevalência elevada de tromboembolismo em pacientes com FA é atribuída a altos níveis de TG e PF4 [24]. Ferro et al. destacaram o papel da CD40L solúvel como indicativo de eventos vasculares em pacientes com FA não valvular, apoiando a noção de que a ativação plaquetária é crucial no desenvolvimento clínico da condição [24].

Resultados de exames de PCR indicam uma correlação entre o risco de AVC e fatores associados, incluindo mortalidade e ocorrências vasculares. Em pacientes com alto risco de FA, os níveis elevados de IL-6 podem prever mortalidade ou AVC. Além disso, níveis aumentados de F1.2 estão ligados a fatores de risco clínicos para AVC na FA, enquanto níveis elevados de βTG são associados a sinais de aterosclerose [24].

Pacientes com FA apresentam níveis plasmáticos elevados de sCD40L, associados a níveis maiores de VEFG, angiopoietina (Ang)-2 e fator tecidual (TF). Esta combinação promove o estado pró-trombótico na FA [24].

A presença de FA também se relaciona com níveis aumentados de proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), molécula intercelular de adesão (ICAM) e proteína de adesão celular vascular (VCAM). VCAM e MCP-1 destacam-se como preditores independentes de trombos atriais e AVC isquêmico [19,24]. Alterações fibróticas e a expressão de proteínas pró-trombóticas, como trombomodulina, VCAM, PAI-1 e vWF, podem ser centrais na remodelação endocárdica na FA [19].

Mesmo após cardioversão elétrica de corrente contínua bem-sucedida, anormalidades estruturais atriais persistem, refletindo-se em níveis elevados de ICAM, VCAM, MCP-1 e CD40 [24].

A FA, em si, não é um requisito para o desenvolvimento de alterações pró-trombogênicas no endocárdio atrial. A expressão elevada de diversas proteínas endocárdicas pode ser consequência da sobrecarga de pressão ou estiramento, indicando que a arritmia poderia ser um fenômeno secundário [24].

O estudo de Hadi et al. evidenciou que níveis de pP-selectina são significativamente menores em pacientes com FA sem tratamento antitrombótico em comparação com indivíduos saudáveis, apesar da expressão de P-selectina na superfície das plaquetas na FA Duas teorias são propostas: 1) Após a ativação plaquetária, a P-selectina pode ser diminuída nas plaquetas e aumentada no plasma; 2) Durante a citometria de fluxo, a configuração de P-selectina pode alterar sua detecção. Estas evidências favorecem a segunda teoria [24].

### *NF-kB*

A taquicardia proveniente da FA é associada à disfunção mitocondrial e ao estresse oxidativo, o induz vias pró-inflamatórias via ativação do inflamassoma NF-κB, caspase-1 e inflamassoma NLRP-3 [4, 27]. A ativação da via de sinalização NF-kB é acompanhada da indução da expressão de genes-alvo de NF-kB no tecido atrial [27].

Em comparação com pacientes com ritmo cardíaco sinusal, o tecido atrial de pacientes com FA apresenta aumento significativo de proteína carbonilada (PCO), redução do conteúdo tecidual livre de tióis e aumento da quantidade nuclear de NF-kB [27].

Da mesma forma, a expressão gênica dos genes-alvo de NF-kB – a saber: LOX-1, ICAM-1 e HO-1 – também sofreram aumento nos pacientes com FA, com elevação mais importante durante a fibrilação. Dessas, a HO-1 merece destaque, haja vista que ela consiste em uma proteína de indução redox-sensitiva que contribui para a citoproteção contra o estresse oxidativo, assim como a LOX-1, a qual, em excesso, contribui para o aumento da produção de superóxidos, além de aumentar a expressão de moléculas de adesão (processo de up-regulation) [27].

Ademais, também houve aumento de fosfo-IkBa. A fosforilação de IkBa se trata de uma etapa regulatória importante na ativação do NF-kB. Tem como alvo IkBa para poliubiquitinação e degradação mediada por proteassoma. A liberação de IkBa desmascara o sinal de localização nuclear de NF-kB e dessa forma, media sua translocação [27].

Ressalta-se que as elevações intracelulares de cálcio e de espécies reativas de oxigênio são ativadoras da resposta imediata do fator de transcrição NF-kB. Além disso, o estresse oxidativo via ativação da sinalização NF-kB media a resposta pró-trombótica do estresse oxidativo aos genes-alvo.

## **Possibilidades terapêuticas**

As estratégias terapêuticas atuais para a FA visam diretamente a supressão dos sintomas da FA, mas são ineficazes para a prevenção da progressão da FA [5].

O fator de crescimento de hepatócito (HGF) é considerado um potente marcador de lesão endotelial vascular. Os níveis séricos HGF aumentam na FA e diminuem após a cardioversão de corrente contínua (CC) bem-sucedida. O estudo e Katoh *et al.* mostra que, após sete dias da cardioversão CC bem-sucedida, os níveis de HGF costumam reduzir-se consideravelmente. Nos pacientes que mantêm o ritmo sinusal um mês após a cardioversão, os níveis séricos de HGF caem para os valores de controle. Contudo, nos pacientes que têm recaída em FA um mês após a cardioversão, os níveis de HGF caem nos primeiros sete dias após o procedimento, mas aumentam novamente um mês após a cardioversão [24].

Estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA-Is) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) são potenciais moduladores das vias inflamatórias [5,11,24]. Dessa forma, apresentam propriedades antioxidantes indiretas [5,11], podendo reduzir a suscetibilidade à FA após ablação em geral e amenizar a resposta inflamatória aguda no período pós-ablação precoce [24].

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is jcm-10-02385-g002.jpg

Figure 5. Pharmacological interventions targeting basic mechanisms of atrial fibrillation. Abbreviations: SGLT2—sodium-glucose co-transporter 2, DDP-4—dipeptidyl peptidase-4, TZDs—thiazolidinediones, TMZ—trimetazidine.  
Source: Muszyński P, Bonda TA. Mitochondrial Dysfunction in Atrial Fibrillation-Mechanisms and Pharmacological Interventions. J Clin Med. 2021 May 28;10(11):2385. doi: 10.3390/jcm10112385. PMID: 34071563; PMCID: PMC8199309

### *Redução da PCR*

No que se refere aos eventos trombóticos, a PCR foi positivamente correlacionada com o risco de AVC, relacionada a fatores de risco e prognóstico de AVC, além de ser relacionada ao risco de recorrência da FA. Pacientes que apresentam risco moderado a alto de AVC apresentam níveis de ligante CD40 mais baixos [24] e níveis de PCR mais elevados [11,24]. A sinvastatina é eficaz na modulação da expressão de CD40, podendo contribuir positivamente para reduzir o risco de formação de trombos intra-atriais [24].

Ademais, há evidências de que as terapias de redução de PCR com estatinas – atorvastatina, por exemplo – possam prevenir a FA [5,11,24] e, também, o remodelamento elétrico e estrutural, por prevenir inflamação [5]. O uso de estatinas, além disso, apresenta relação inversa com o estresse oxidativo, por prevenir a síntese de radicais livres de oxigênio induzida por NADPH oxidase [33].

O estudo de Neuman R. B. *et al*. reforça as hipóteses de que as estatinas previnem a remodelação elétrica em FA induzida por estimulação rápida, reduzem a carga de FA após cirurgias e previnem a recorrência de FA após cardioversão [33]. Ainda, as estatinas induzem o fator de transcrição Kruppel-like fator 2 (KLF2) em células endoteliais, um importante mediador da quiescência celular que, por sua vez, regula a expressão de vários genes-alvo, promovendo fenótipo endotelial anti-inflamatório e antitrombótico [34].

As estatinas também aparentam atenuar a sinalização do fator de crescimento, conforme ativado pela angiotensina II, trombina, fator de crescimento endotelial, fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento transformador pró-fibrótico β; podem exercer forte efeito anti-inflamatório e antitrombótico em monócitos-macrófagos sanguíneos, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias e fatores de coagulação; podem reduzir indiretamente a atividade citotóxica de células T contra células endoteliais; e podem ativar a via da fosfolipase A-ciclooxigenase, mudando o equilíbrio para uma síntese aumentada do vasodilatador e da prostaciclina anti-inflamatória [34].

Os corticosteroides são importantes anti-inflamatórios com diversas propriedades imunomoduladoras. Essa classe de medicamentos aparenta ter propriedades antioxidantes indiretas, principalmente devido a atenuação do estado inflamatório. Há evidência científica de que os corticoides reduzam significativamente os níveis de PCR, além de reduzir os níveis de proteína NO sintase endotelial atrial [11].

O carvedilol consiste em um bloqueador levemente β1-seletivo que se torna não seletivo em doses mais altas. Ele possui propriedades bloqueadoras e antioxidantes α1, ao mesmo tempo que exerce efeitos moduladores em diversos canais e correntes iônicas. Além disso, é superior a outros bloqueadores seletivos de β1, como metoprolol e atenolol, na supressão da FA pós-operatória. A hipótese dessa superioridade do carvedilol em comparação com outros β-bloqueadores na FA é explicada, pelo menos em parte, por seus efeitos antioxidantes [11].

### *Função mitocondrial*

Já no que tange à função mitocondrial, a terapêutica para FA dispõe de inibidores da Dipeptidil Peptidase-4 (DDP-4), inibidores Seletivos do Cotransportador Sódio-Glucose 2 (SGLT2-i), ubiquinona (coenzima Q10, CoQ10), metformina, tiazolidinedionas (TZDs), fibratos, trimetazidina (TMZ), ranolazina, bem como tratamentos experimentais direcionados às mitocôndrias, como o Elamipretide e a terapia gênica. Com o tratamento, espera-se benefícios clínicos de: melhora da função mitocondrial, redução de FA pós-operatório, redução do risco de nova FA, redução da quantidade de mortes, redução do risco de recorrência em FA após cardioversão e redução de remodelamento elétrico e estrutural atrial [4].

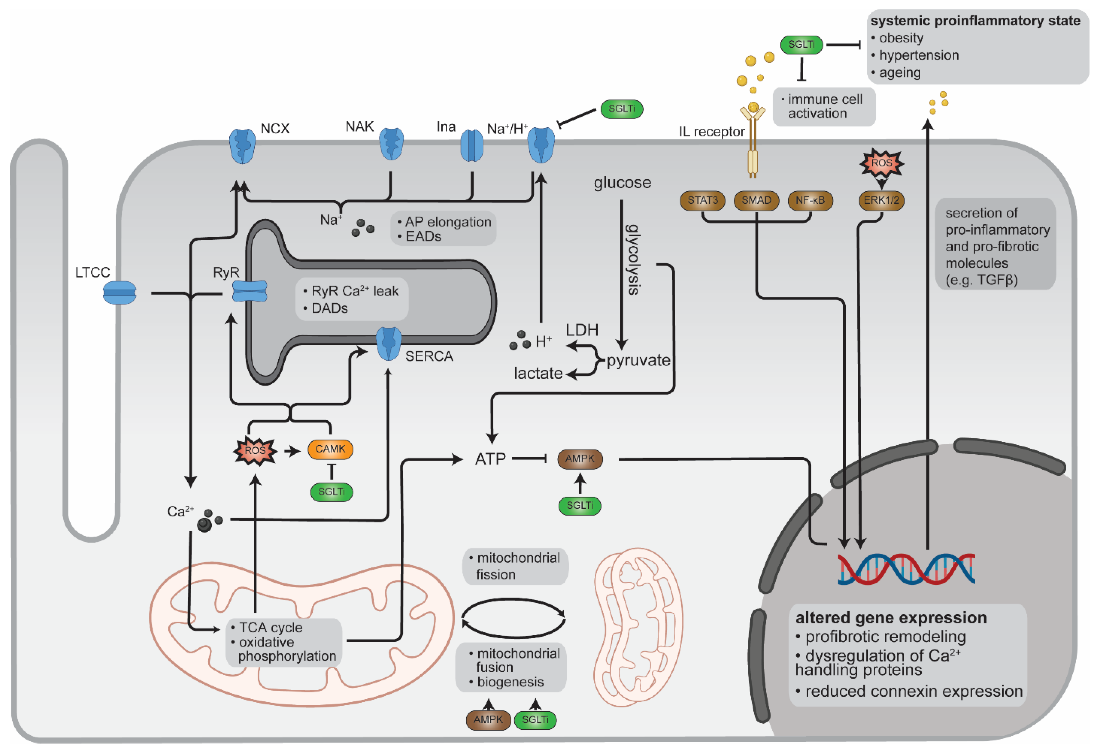
Os efeitos cardioprotetores do DDP-4 estão relacionados à atenuação do estresse oxidativo – por meio da redução das espécies reativas de oxigênio –, melhora da função mitocondrial, preservação da biogênese mitocondrial e redução da inflamação. O potencial terapêutico dos inibidores de DDP4 foi confirmado no estudo observacional de Chia-Yu Chang *et al.,* que envolveu mais de 90.000 pacientes diabéticos, nos quais a adição de inibidor de DDP-4 como tratamento antidiabético de segunda linha reduziu o início de FA em 35% [4].

Já os SGLT2-i podem reduzir a resistência arterial, melhorando a função endotelial; normalizar as concentrações citosólicas de sódio e cálcio; reduzir a síntese de espécies reativas de oxigênio; gerar menor inflamação sistêmica e inibir a fibrose atrial e a hipertrofia dos cardiomiócitos. Ressalta-se que SGLT2-i parecem ser mais eficazes na redução do risco de FA do que os inibidores de DDP-4 em pacientes com diabetes [4]

Os SGLTi são capazes de ativar AMPK em vários tecidos, incluindo hepatócitos e endoteliócitos. Foi relatado que a empagliflozina aumenta a AMPK fosforilada em cardiomiócitos murinos. Já a Dapaglifozina aumenta a relação entre AMPK miocárdica fosforilada e total. Ademais, suspeita-se que os SGLTi promovam redução de moléculas pró-inflamatórias, aumentem adiponectina e suprimam marcadores inflamatórios no miocárdio. Contudo, mais pesquisas são necessárias para confirmação [35].

O tratamento com SGLTi, ainda, mostrou melhorar a mortalidade e a hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), independentemente de diabetes. Também neutralizam a produção de EROs nos cardiomiócitos, promovendo alteração do remodelamento atrial e redução da carga de FA. Todavia, os efeitos do SGLTi na ciclagem de Ca2+, equilíbrio de Na+, sinalização inflamatória, função mitocondrial e balanço energético ainda não são conclusivos. Apesar de vários ensaios em humanos mostrarem benefícios de sobrevivência e menos hospitalizações para pacientes com IC, os dados referentes à prevenção da FA são limitados [35].

Uma análise recente do estudo DECLARE-TIMI 58 mostrou redução de 19% na FA em pacientes com diabetes, independente de FA pré-existente ou IC. O mecanismo para melhores resultados é um aumento no fornecimento de energia ao coração remodelado devido ao aumento dos níveis de cetonas plasmáticas, o que reduz o estresse oxidativo e a carga de FA. A prevenção confiável da FA pode mudar o cenário do tratamento da IC [35].



**Figure 6.** Bode, D.; Semmler, L.; Oeing, C.U.; Alogna, A.; Schiattarella, G.G.; M. Pieske, B.; Heinzel, F.R.; Hohendanner, F. Implications of SGLT Inhibition on Redox Signalling in Atrial Fibrillation. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 5937. <https://doi.org/10.3390/ijms22115937>

A ubiquinona (coenzima Q10, CoQ10) se trata de um importante cofator mitocondrial envolvido no transporte de elétrons do complexo I para o II e do complexo II para o III da cadeia respiratória. A CoQ10 é um antioxidante eficaz, estabilizador de membrana, cofator de proteínas de desacoplamento mitocondrial, estabilizador de canais cálcio-dependentes, regulador metabólico e regulador indireto da formação de moléculas de sinalização e crescimento celular [4]. Além disso, a suplementação com a coenzima atua como um potencial anti-inflamatório, tem efeito benéfico na função mitocondrial e suprime significativamente os danos ao DNA [5].

A CoQ10, nas suas formas reduzida (ubiquinol) e oxidada (ubiquinona), é encontrada nas membranas celulares e nas mitocôndrias. Funciona como uma molécula de transferência de energia e é rico em órgãos de alto metabolismo, como coração, rins e fígado. Envelhecimento, fatores hereditários, medicamentos (por exemplo, estatinas), doenças cardiovasculares (CV), distúrbios musculares degenerativos e doenças neurológicas podem diminuir seus níveis. Devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, a deficiência de CoQ10 agrava os processos inflamatórios. Assim, a suplementação exógena de CoQ10 pode auxiliar no tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e infarto do miocárdio e seus fatores de risco como hipertensão, resistência à insulina, dislipidemias e obesidade. Em vários ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre vários dos distúrbios acima mencionados, os indicadores de estresse inflamatório e oxidativo foram significativamente reduzidos. São necessários mais ensaios clínicos randomizados com um número maior de pacientes para confirmar esses resultados intrigantes [36].

As tiazolidinedionas (TZDs) aparentam prevenir a FA, além de melhorar a recorrência de FA após cardioversão elétrica [4]. A pioglitazona é responsável pelo controle glicêmico prolongado resultante de sua capacidade de aumentar a atividade das células beta, além de reduzir a resistência à insulina. O medicamento não apenas tem efeitos benéficos sobre os fatores de risco cardíaco e indicadores substitutos de doenças cardiovasculares, mas também reduz a frequência de eventos cardíacos em indivíduos diabéticos. Pessoas não diabéticas resistentes à insulina têm menor risco de sofrer ataques isquêmicos transitórios recorrentes e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. O medicamento é eficaz na prevenção da progressão para insuficiência cardíaca quando utilizada nas fases pré-clínicas da doença, mas não mais tarde. Isso é feito melhorando a função diastólica [37].

A pioglitazona reduz o risco de desenvolver fibrilação atrial ao inibir o processo de remodelação atrial. Além disso, também é eficaz no tratamento de sintomas de doenças associadas à resistência à insulina, como esteato-hepatite não alcoólica e doença dos ovários policísticos. A pioglitazona é, consequentemente, um medicamento acessível e eficaz para os indivíduos diabéticos resistentes à insulina; no entanto, é subutilizado devido a preconceitos decorrentes da toxicidade de outras tiazolidinedionas. A pioglitazona é um sujeito resistente à insulina com diabetes [37].

A trimetazidina (TMZ) consiste em fármaco antianginoso aprovado para cardiomiopatia isquêmica. Em condições isquêmicas, a TMZ atua diretamente na atividade da cadeia respiratória via ativação do complexo I, além de normalizar a expressão de fatores reguladores da biogênese mitocondrial, reduzindo, assim, a síntese de espécies reativas de oxigênio. Apesar não ter sido comprovada a ação benéfica na função mitocondrial fora do contexto isquêmico, sua atividade antiarrítmica foi postulada, podendo prevenir a remodelação atrial estrutural, reduzir a indutibilidade da FA e encurtar a duração da FA [4].

Por sua vez, a ranolazina é um fármaco antianginoso, que possui propriedades antiarrítmicas por inibição seletiva das correntes de sódio [4,5]. Ela reduz a probabilidade de desenvolvimento da FA em cerca de 50%, aumenta a taxa de sucesso da cardioversão da amiodarona e reduz o tempo para a restauração do ritmo sinusal [4]. Além disso, a ranolazina melhora a função mitocondrial, ameniza o estresse oxidativo [4,5] e suprime a apoptose [4].

KL1333 aumenta a atividade mitocondrial e reduz o estresse oxidativo em fibroblastos de pacientes com encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e eventos semelhantes a acidente vascular cerebral [38]. Também aumenta os níveis de NAD+ e estimula a sinalização SIRT1/AMPK/PGC-1 [38].

Ao interagir com o sistema tioredoxina e a maquinaria enzimática peroxiredoxina, o medicamento KH176 é capaz de reduzir eficientemente os níveis elevados de ERO celulares e proteger as células primárias deficientes em fosforilação oxidativa de perturbações redox [4,39].

Já o estudo de Pool L*. et al*. traz que o Ru360 previne a sobrecarga mitocondrial de Ca 2+ e a disfunção mitocondrial a jusante e, consequentemente, a disfunção contrátil. Contudo, por enquanto é utilizado somente em ambientes pré-clínicos. O antioxidante SS31, atualmente testado em ensaios clínicos, melhora o acoplamento dos complexos ETC e, assim, melhora a bioenergética mitocondrial e suprime a abundância de espécies reativas de oxigênio e o estresse oxidativo [5].

Ainda, suplementação com NAD+ seria uma possiblidade para preservar a função mitocondrial, haja vista que a homeostase do NAD+ melhora a função mitocondrial por reduzir o estresse oxidativo e os danos ao DNA. A L-glutamina também é vista como potencial nutracêutico para o tratamento da FA, pois estabiliza a rede de microtúbulos, aumentando a expressão de HSP em doenças degenerativas e inflamatórias, além de contribuir para a supressão de espécies reativas de oxigênio e danos ao DNA induzidos por ROS, devido à sua atividade antioxidante [5].

### *Dieta rica em antioxidantes*

Não obstante, a dieta rica em antioxidantes também é uma importante terapêutica [11]. Assim como a vitamina E [5], a vitamina C elimina efetivamente várias espécies reativas de oxigênio [5,11], como O2, OH, peroxinitrito, radicais sulfidrila e LDL oxidado [11].

### *TFAM como um tratamento novo*

Liu et al. investigaram a associação entre o fator de transcrição mitocondrial A (TFAM) e FA e seu efeito no conteúdo de ATP em cardiomiócitos. Foram coletados tecidos do apêndice atrial esquerdo de 20 pacientes com ritmo sinusal normal e 20 pacientes com FA. Os níveis de expressão do TFAM foram avaliados em ambos os tecidos. Um modelo de taquipacação foi construído para avaliar o conteúdo de ATP, a viabilidade celular e os níveis de expressão de TFAM, (MT)-NADH desidrogenase 1 codificada mitocondrialmente (MT-ND1), MT-citocromo c oxidase 1 (MT-CO1), subunidade central 1 da NADH ubiquinona oxidorredutase (NDUFS1) e subunidade 6C da citocromo c oxidase (COX6C) [40].

Os efeitos da superexpressão e inibição do TFAM também foram investigados. Os resultados mostraram que os níveis de expressão de TFAM estavam diminuídos em tecidos de FA e cardiomiócitos taquipacados, e a restauração de TFAM aumentou o conteúdo de ATP regulando positivamente os níveis de expressão de MT-ND1 e MT-CO1 em cardiomiócitos taquipacados. Isto sugere que o TFAM pode ser um novo alvo terapêutico para o tratamento de pacientes com FA. Dessa forma, o estudo sugere que o TFAM pode ser um alvo promissor para o tratamento da FA [40].

**Tabel 1.** Therapeutic possibilities and their respective main effects

|  |  |
| --- | --- |
| **Possibilidades terapêuticas** | **Principais efeitos** |
| Estatinas | Redução da Proteína C reativa (PRC); prevenção da inflamação, consequentemente, prevenindo o remodelamento elétrico e estrutural; prevenção da síntese de radicais livres de oxigênio (ERO) induzida por NADPH oxidase. |
| Corticoides | Atividade anti-inflamatória, antioxidante indireta e propriedade imunomoduladora. Promove redução dos níveis de proteína NO sintase endotelial atrial e dos níveis de PCR. |
| Carvedilol | Propriedades bloqueadoras e antioxidantes α1, efeitos antioxidades, além de exercer efeitos moduladores em canais e correntes iônicas. |
| Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4 (DDP-4) | Redução de ERO, promovendo melhora do estresse oxidativo mitocondrial, melhora da função mitocondrial, preservação da biogênese mitocondrial e redução da inflamação. |
| Inibidores Seletivos do Cotransportador Sódio-Glucose 2 (SGLT2-i) | Redução da resistência arterial, melhorando a função endotelial; normalização das concentrações citosólicas de sódio e cálcio; redução da síntese de ERO, promovendo prevenção do remodelamento atrial e redução da carga de FA; promoção de menor inflamação sistêmica; inibição da fibrose atrial e hipertrofia de cardiomiócitos. Ademais, promove redução de 19% na FA em pacientes com diabetes, independente de FA pré-existente ou insuficiência cardíaca (IC). Ainda, suspeita-se que promovam redução de moléculas pró-inflamatórias, aumentem a adiponectina e suprimam marcadores inflamatórios no miocárdio. |
| Ubiquinona (coenzima Q10, CoQ10) | Atividade anti-inflamatória, antioxidante, tem efeito benéfico na função mitocondrial e suprime significativamente os danos ao DNA. |
| Tiazolidinedionas (TZDs) | Redução do remodelamento atrial. Previnem a recorrência de FA após cardioversão elétrica, reduz os fatores de risco cardíaco e indicadores substitutos de doenças cardiovasculares, além de reduzir a frequência de eventos cardíacos em pessoas diabéticas. |
| Trimetazidina (TMZ) | Redução da síntese de ERO, por atuar diretamente na atividade da cadeia respiratória. Além disso, previne a remodelação atrial estrutural, reduz a indutibilidade da FA e encurta a duração da FA. |
| Ranolazina | Redução do estresse oxidativo, melhora da função mitocondrial, supressão da apoptose, redução da probabilidade de desenvolvimento da FA em cerca de 50%. Além disso, aumenta a taxa de sucesso da cardioversão da amiodarona. |
| KL1333 | Aumento da atividade mitocondrial e redução do estresse oxidativo em fibroblastos de pacientes com encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e eventos semelhantes a acidente vascular cerebral. Além disso, aumenta os níveis de NAD+ e estimula a sinalização SIRT1/AMPK/PGC-1. |
| KH176 | Redução dos níveis de ERO celulares e proteção das células primárias deficientes em fosforilação oxidativa de perturbações redox. |
| Ru360 | Prevenção de sobrecarga mitocondrial de Ca2+ e disfunção mitocondrial a jusante, prevenindo, assim, disfunção contrátil. |
| Antioxidante SS31 | Redução do estresse oxidativo, melhora da bioenergética mitocondrial e supressão da abundância de ERO. |
| Suplementação com NAD+ | Preservação da função mitocondrial, via homeostase do NAD+ e redução do estresse oxidativo e dos danos ao DNA. |
| L-glutamina | Atividade antioxidante através da supressão de ERO e de danos ao DNA induzidos por ERO. Além disso, promove estabilização da rede de microtúbulos e aumento da expressão de HSP em doenças degenerativas e inflamatórias. |
| Dieta rica em antioxidantes | As vitaminas E e C são antioxidantes e eliminam ERO, como O2, OH, peroxinitrito, radicais sulfidrila e LDL oxidado. |
| TFAM | O estudo de Liu e colaboradores sugere que o TFAM pode ser um novo alvo terapêutico para o tratamento de pacientes com FA. A expressão de TFAM se encontrou reduzida em tecidos de FA e cardiomiócitos taquipacados, enquanto a posterior restauração de TFAM aumentou o conteúdo de ATP regulando positivamente os níveis de expressão de MT-ND1 e MT-CO1. |

# PERSPECTIVAS FUTURAS:

Baseado nos achados desta revisão, cabe ressaltar que, dentre as perspectivas futuras relacionadas ao tema, a maioria está relacionada à capacidade de desenvolvimento de métodos terapêuticos adequados e eficientes. Dessa forma, espera-se que ocorra o desenvolvimento de terapias direcionadas à redução do estresse oxidativo nas mitocôndrias, personalização do tratamento para FA, alterações do estilo de vida, uso de métodos não farmacológicos e terapia gênica ou epigenética.

# LIMITAÇÕES DO ESTUDO:

## Pontos fortes:

Ao utilizar estudos relevantes e atuais sobre o tema, além de contar com rigidez metodológica, a revisão de escopo adquiriu elevada qualidade e confiabilidade científicas.

## Limitações:

Apesar de diversos estudos na literatura reportarem terapêuticas para inibir ou suprimir o estresse oxidativo mitocondrial no desencadeamento da FA persistente, encontramos quantidade significante de resultados conflitantes, principalmente no que se refere ao uso de estatinas (alguns autores afirmaram que não há efeito significativo observado, enquanto outros afirmaram que há. Dessa forma, optamos por deixar redigir conforme os artigos mais recentes, apesar de os anos dos artigos serem bastante próximos).

Ademais, encontramos quantidade limitada de artigos relatando sobre as categorias de fibrose, genética e NF-kB. Esse problema foi exacerbado pela tipologia dos estudos da literatura sobre o tema – encontramos grande volume de abstracts, relatos de caso, editoriais, cartas, estudos com animais e estudos in vitro.

# CONCLUSÕES:

A A fibrilação atrial é uma condição cardíaca desafiadora que requer abordagens terapêuticas inovadoras. O estresse oxidativo mitocondrial emergente é um fator importante na fisiopatologia da FA, abrindo portas para novas estratégias de abordagem clínica e de tratamento. À medida que a pesquisa avança e a compreensão da relação entre FA e estresse oxidativo mitocondrial se aprofunda, é provável que vejamos avanços significativos na terapêutica da FA, proporcionando esperança a milhões de pacientes afetados por essa condição clínica.

# AGRADECIMENTOS:

As autoras agradecem ao orientador MENEZES JUNIOR, A. S., à instituição de ensino Pontifícia Universidade Católica de Goiás e à banca avaliadora do trabalho de conclusão de curso.

# CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

MENEZES JUNIOR, A. S. idealizou o estudo, realizou a busca da literatura, coletou os artigos e inseriu-os na plataforma Rayyan. ALVES, J. C. D. e OLIVEIRA, J. M. escreveram o manuscrito. ALVES, J. C. D. escreveu a metodologia, limitações do estudo, agradecimentos, contribuição dos autores, funding, conflito de interesses e abstract. OLIVEIRA, J. M. escreveu a conclusão e resumo, além de registrar a revisão de escopo na plataforma OSF. ALVES, J. C. D. e OLIVEIRA, J. M. escreveram a introdução, os resultados, as perspectivas futuras e o suplemento. O orientador MENEZES JUNIOR, A. S. promoveu supervisão e feedback do trabalho e auxiliou em sua moldagem. Todos os autores leram e concordaram com a publicação desta versão do manuscrito.

# RECURSOS FINANCEIROS:

Esta pesquisa não recebeu recursos financeiros externos.

# CONFLITO DE INTERESSE:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

# REFERÊNCIAS

1. Ren, X., Wang, X., Yuan, M., Tian, C., Li, H., Yang, X., Li, X., Li, Y., Yang, Y., Liu, N., Shang, H., Gao, Y., & Xing, Y. (2018). Mechanisms and Treatments of Oxidative Stress in Atrial Fibrillation. Current Pharmaceutical Design, 24(26), 3062–3071. https://doi.org/10.2174/1381612824666180903144042
2. Magalhães, L. P., et al. “II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial”. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, vol. 106, abril de 2016, p. 1–22. SciELO, <https://doi.org/10.5935/abc.20160055>.
3. Freedman, Ben, et al. “World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation – A 2020 Update”. Global Heart, vol. 16, no 1, p. 41. PubMed Central, <https://doi.org/10.5334/gh.1023>. Acesso em 1 de setembro de 2023.
4. Muszyński, P., & Bonda, T. A. (2021). Mitochondrial dysfunction in atrial fibrillation—mechanisms and pharmacological interventions. Journal of Clinical Medicine, 10(11). <https://doi.org/10.3390/jcm10112385>
5. Pool, L., Wijdeveld, L. F. J. M., de Groot, N. M. S., & Brundel, B. J. J. M. (2021). The role of mitochondrial dysfunction in atrial fibrillation: Translation to druggable target and biomarker discovery. International Journal of Molecular Sciences, 22(16). <https://doi.org/10.3390/ijms22168463>
6. Cintra, F. D., & Figueiredo, M. J. de O. (2021). Fibrilação Atrial (Parte 1): Fisiopatologia, Fatores de Risco e Bases Terapêuticas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 116(1), 129–139. <https://doi.org/10.36660/abc.20200485>
7. Staerk, Laila, et al. “Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes”. Circulation research, vol. 120, no 9, abril de 2017, p. 1501–17. PubMed Central, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.
8. Schillinger, K. J., & Patel, V. V. (2012). Atrial fibrillation in the elderly: The potential contribution of reactive oxygen species. Journal of Geriatric Cardiology, 9(4), 379–388. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1263.2012.08141>
9. Van Wagoner, D. R. (2008). Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: Role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 52(4), 306–313. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31817f9398>
10. Mason, F. E., Pronto, J. R. D., Alhussini, K., Maack, C., & Voigt, N. (2020). Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. Basic Research in Cardiology, 115(6), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-00827-7>
11. Korantzopoulos, P., Kolettis, T. M., Galaris, D., & Goudevenos, J. A. (2007). The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. International Journal of Cardiology, 115(2), 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.04.026>
12. Mascolo, A., Urbanek, K., De Angelis, A., Sessa, M., Scavone, C., Berrino, L., Rosano, G. M. C., Capuano, A., & Rossi, F. (2020). Correction to: Angiotensin II and angiotensin 1–7: which is their role in atrial fibrillation? (Heart Failure Reviews, (2020), 10.1007/s10741-020-09961-9). Heart Failure Reviews, 25(5), 897. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10000-w>
13. Shahid, F., Lip, G. Y. H., & Shantsila, E. (2017). Renin-angiotensin blockade in atrial fibrillation: Where are we now? Journal of Human Hypertension, 31(7), 425–426. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.6>
14. Tribulova, N., Egan Benova, T., Szeiffova Bacova, B., Viczenczova, C., & Barancik, M. (2015). New aspects of pathogenesis of atrial fibrillation: Remodeling of intercalated discs. Journal of Physiology and Pharmacology, 66(5), 625–634.
15. Kim, Y. H., Lee, J. H., Lim, D. S., Shim, W. J., Ro, Y. M., Park, G. H., Becker, K. G., Cho-Chung, Y. S., & Kim, M. K. (2003). Gene expression profiling of oxidative stress on atrial fibrillation in humans. Experimental and Molecular Medicine, 35(5), 336–349. <https://doi.org/10.1038/emm.2003.45>
16. LIU, T., SHAO, Q., KORANTZOPOULOS, P., LIU, E., XU, G., & LI, G. (2015). Serum levels of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 are associated with non-valvular atrial fibrillation. Biomedical Reports, 3(6), 864–868. <https://doi.org/10.3892/br.2015.504>
17. Cangemi, R., Celestini, A., Calvieri, C., Carnevale, R., Pastori, D., Nocella, C., Vicario, T., Pignatelli, P., & Violi, F. (2012). Different behaviour of NOX2 activation in patients with paroxysmal/persistent or permanent atrial fibrillation. Heart, 98(14), 1063–1066. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301952>
18. Han, Wei, et al. “Nitric Oxide Overproduction Derived from Inducible Nitric Oxide Synthase Increases Cardiomyocyte Apoptosis in Human Atrial Fibrillation”. International Journal of Cardiology, vol. 130, no 2, novembro de 2008, p. 165–73. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.02.026>.
19. Bukowska, A., Röcken, C., Erxleben, M., Röhl, F. W., Hammwöhner, M., Huth, C., Ebert, M. P. A., Lendeckel, U., & Goette, A. (2010). Atrial expression of endothelial nitric oxide synthase in patients with and without atrial fibrillation. Cardiovascular Pathology, 19(3), e51–e60. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2008.12.014>
20. Aragón-Herrera, A., Couselo-Seijas, M., Feijóo-Bandín, S., Anido-Varela, L., Moraña-Fernández, S., Tarazón, E., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Martínez-Sande, J. L., García-Seara, J., Álvarez, E., González-Juanatey, J. R., Rodríguez-Mañero, M., Eiras, S., & Lago, F. (2022). Relaxin-2 plasma levels in atrial fibrillation are linked to inflammation and oxidative stress markers. Scientific Reports, 12(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26836-1>
21. Lin, S. Z., Crawford, T. C., & Mandal, K. (2017). Role of Heat Shock Proteins in Atherosclerosis and Atrial Fibrillation. Current Immunology Reviews, 13(1). <https://doi.org/10.2174/1573395513666170328164907>
22. Li, J., Solus, J., Chen, Q., Rho, Y. H., Milne, G., Stein, C. M., & Darbar, D. (2010). Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. Heart Rhythm, 7(4), 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.009>
23. Schnabel, R. B., Maas, R., Wang, N., Yin, X., Larson, M. G., Levy, D., Ellinor, P. T., Lubitz, S. A., McManus, D. D., Magnani, J. W., Atzler, D., Böger, R. H., Schwedhelm, E., Vasan, R. S., & Benjamin, E. J. (2016). Asymmetric dimethylarginine, related arginine derivatives, and incident atrial fibrillation. American Heart Journal, 176, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.03.007>
24. Hadi, H. A. R., Alsheikh-Ali, A. A., Mahmeed, W. A. L., & Suwaidi, J. M. A. (2010). Inflammatory cytokines and atrial fibrillation:Current and prospective views. Journal of Inflammation Research, 3(1), 75–97. <https://doi.org/10.2147/JIR.S10095>
25. Barros, J. G. (2009). O papel da adenosina como reguladora do fluxo sanguíneo em ratos espontaneamente hipertensos jovens e adultos : efeitos do treinamento físico São Paulo. p. 1–77.
26. Godoy-Marín, H., Duroux, R., Jacobson, K. A., Soler, C., Colino-Lage, H., Jiménez-Sábado, V., Montiel, J., Hove-Madsen, L., & Ciruela, F. (2021). Adenosine a2a receptors are upregulated in peripheral blood mononuclear cells from atrial fibrillation patients. International Journal of Molecular Sciences, 22(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms22073467>
27. Bukowska, A., Schild, L., Keilhoff, G., Hirte, D., Neumann, M., Gardemann, A., Neumann, K. H., Röhl, F. W., Huth, C., Goette, A., & Lendeckel, U. (2008). Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia. Experimental Biology and Medicine, 233(5), 558–574. <https://doi.org/10.3181/0706-RM-155>
28. Lin, P. H., Lee, S. H., Su, C. P., & Wei, Y. H. (2003). Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation. Free Radical Biology and Medicine, 35(10), 1310–1318. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.07.002>
29. Emelyanova, Larisa, et al. “Selective downregulation of mitochondrial electron transport chain activity and increased oxidative stress in human atrial fibrillation”. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, vol. 311, no 1, julho de 2016, p. H54–63. PubMed Central, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00699.2015>.
30. Istratoaie, S., Boroş, B., Vesa, Ş. C., Maria Pop, R., Cismaru, G., Pop, D., Vasile Milaciu, M., Ciumǎrnean, L., Vǎcǎraş, V., & Dana Buzoianu, A. (2022). Paraoxonase 1 and atrial fibrillation: Is there a relationship? Medicine (United States), 101(46), E31553. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000031553>
31. Samman Tahhan, A., Sandesara, P. B., Hayek, S. S., Alkhoder, A., Chivukula, K., Hammadah, M., Mohamed-Kelli, H., O’Neal, W. T., Topel, M., Ghasemzadeh, N., Ko, Y. A., Aida, H., Gafeer, M., Sperling, L., Vaccarino, V., Liang, Y., Jones, D. P., & Quyyumi, A. A. (2017). Association between oxidative stress and atrial fibrillation. Heart Rhythm, 14(12), 1849–1855. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.07.028>
32. Okada, A., Kashima, Y., Tomita, T., Takeuchi, T., Oguchi, Y., Yoshie, K., Shoin, W., Shoda, M., Nitta, K., Kuwahara, K., & Imamura, H. (2017). Cardiac hyaluronan may be associated with the persistence of atrial fibrillation. Heart and Vessels, 32(9), 1144–1150. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-0972-9>
33. Neuman, R. B., Bloom, H. L., Shukrullah, I., Darrow, L. A., Kleinbaum, D., Jones, D. P., & Dudley, S. C. (2007). Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation. Clinical Chemistry, 53(9), 1652–1657. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.083923>
34. Pinho-Gomes, Ana Catarina, et al. “Targeting Inflammation and Oxidative Stress in Atrial Fibrillation: Role of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme a Reductase Inhibition with Statins”. Antioxidants & Redox Signaling, vol. 20, no 8, março de 2014, p. 1268–85. PubMed, <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5542>.
35. Bode, David, et al. “Implications of SGLT Inhibition on Redox Signalling in Atrial Fibrillation”. International Journal of Molecular Sciences, vol. 22, no 11, maio de 2021, p. 5937. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/ijms22115937>.
36. Gutierrez-Mariscal, Francisco M., et al. “Coenzyme Q10 and Cardiovascular Diseases”. Antioxidants, vol. 10, no 6, junho de 2021, p. 906. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/antiox10060906>.
37. Bell, David S. H., e Terri Jerkins. “In Praise of Pioglitazone: An Economically Efficacious Therapy for Type 2 Diabetes and Other Manifestations of the Metabolic Syndrome”. Diabetes, Obesity & Metabolism, agosto de 2023. PubMed, <https://doi.org/10.1111/dom.15222>.
38. Seo, Kang-Sik, et al. “KL1333, a Novel NAD+ Modulator, Improves Energy Metabolism and Mitochondrial Dysfunction in MELAS Fibroblasts”. Frontiers in Neurology, vol. 9, julho de 2018, p. 552. PubMed Central, <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00552>.
39. Beyrath, Julien, et al. “KH176 Safeguards Mitochondrial Diseased Cells from Redox Stress-Induced Cell Death by Interacting with the Thioredoxin System/Peroxiredoxin Enzyme Machinery”. Scientific Reports, vol. 8, no 1, abril de 2018, p. 6577. PubMed, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24900-3>.
40. Liu, Yueheng, et al. “Effect of TFAM on ATP content in tachypacing primary cultured cardiomyocytes and atrial fibrillation patients”. Molecular Medicine Reports, vol. 22, no 6, dezembro de 2020, p. 5105–12. PubMed Central, <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11593>.
41. Beneke, K.; Molina, C.E. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Initiation and Maintenance. Hearts 2021, 2, 170-187. <https://doi.org/10.3390/hearts2010014>
42. Diagrams of oxidative stress production pathways. Source: Wang, W.; Kang, P.M. Oxidative Stress and Antioxidant Treatments in Cardiovascular Diseases. Antioxidants 2020, 9, 1292. <https://doi.org/10.3390/antiox9121292>.
43. Muszyński P, Bonda TA. Mitochondrial Dysfunction in Atrial Fibrillation-Mechanisms and Pharmacological Interventions. J Clin Med. 2021 May 28;10(11):2385. doi: 10.3390/jcm10112385. PMID: 34071563; PMCID: PMC8199309.
44. Bode, D.; Semmler, L.; Oeing, C.U.; Alogna, A.; Schiattarella, G.G.; M. Pieske, B.; Heinzel, F.R.; Hohendanner, F. Implications of SGLT Inhibition on Redox Signalling in Atrial Fibrillation. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 5937. <https://doi.org/10.3390/ijms22115937>

# ANEXOS

**Tabel 2.** Papers included in this scope review.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Title** | **Author/Year** | **Country** | **Type of Study** | **Objectives** | **Methods** | **Main findings** |
| Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia | Alicja Bukowska, 2007 | Germany | Case control | To assess the effect of AF on mitochondrial dysfunction and oxidative stress–activated signal transduction by analyzing nuclear factor-kB (NF-kB), lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and heme oxygenase-1 (HO-1). | Ex vivo atrial tissue from patients with and without AF and, additionally, rapid pacing of human atrial tissue slices were used to study mitochondrial structure by electron microscopy and mitochondrial respiration. Furthermore, quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, immunoblot analyses, gel-shift assays, and enzyme-linked immunosorbent assay were applied to measure nuclear amounts of NF-jB target gene expression. | Demonstrated oxidative stress and impaired mitochondrial structure and respiration, accompanied by nuclear accumulation of NF-jB and elevated expression levels of the adhesion molecule ICAM-1 and the oxidative stress-induced markers HO-1 and LOX-1. All these changes were reproduced by rapid pacing for 24 hours of human atrial tissue slices. Furthermore, the blockade of calcium inward current with verapamil effectively prevented the mitochondrial changes and the activation of NF-jB signaling and target gene expression. The latter appeared also diminished by the antioxidants apocynin and resveratrol (an inhibitor of NF-jB), or the angiotensin II receptor type 1 antagonist, olmesartan. |
| Relaxin-2 plasma levels in atrial fibrillation are linked to inflammation and oxidative stress markers | Alana Aragón‑Herrera, 2022 | Spain | Case control | To study the relationship between relaxin‑2 plasma levels in the left atrium and peripheral vein with molecules implicated in fibrosis, inflammation, and oxidative stress in AF patients, and to evaluate the anti-fibrotic ability of relaxin‑2 in normal human atrial cardiac fibroblasts (NHCF‑A) | The population of the study was composed of 68 consecutive Caucasian patients (59 men and 9 women) with paroxysmal, persistent, or long-standing persistent AF, who were subjected to pulmonary vein radiofrequency catheter ablation in the Cardiovascular Area of the University Clinical Hospital of Santiago de Compostela. | Patients with relaxin-2 concentrations in the peripheral vein above the median had significantly higher levels of Gal-3 in peripheral vein plasma than patients with relaxin-2 concentrations below the median. Additionally, LA and/or peripheral vein relaxin-2 plasma levels have shown significant correlations with Gal-3, DEFA3, IL-6, or H2O2 in the whole population of AF patients subjected to the study. Furthermore, RLX2 treatment at 1 ng/mL for 24 h did not change the mRNA expression levels of COL1A2, DDR2, and PDGFRα in NHCF-A cells. On the contrary, RLX2 tended to reduce mRNA expression levels of αSMA, TGF-β1, POSTN and VIM. |
| Atrial expression of endothelial nitric oxide synthase in patients with and without atrial fibrillation | Bukowska, A.; 2010 | Germany | Case control | To determine the endocardial expression of eNOS in atrial tissues samples from patients with and without AF. | Tissue microarrays were used to analyze right atrial tissue specimens obtained from 234 patients (38 with AF; 196 with sinus rhythm) for differences in atrial eNOS expression. In selected patients, immunohistological results were confirmed by Western blotting. | eNOS is expressed by endocardial cells and myocytes. However, endocardial expression of eNOS was not independently related to AF per se. Clinical factors like gender and coronary artery disease were associated with down-regulation of eNOS. Diabetes mellitus was associated with an up-regulation of endocardial eNOS, whereas other risk factors for thromboembolic events did not influence eNOS levels. Multivariable analysis showed that eNOS expression is influenced by interactions between diabetes mellitus and AF and gender and AF. The lowest levels of eNOS were found in women with AF. |
| Different behavior of NOX2 activation in patients with paroxysmal/persistent or permanent atrial fibrillation | Cangemi, R.; 2009 | Italy | Case control | To define the role of NOX2 and isoprostanes, a marker of oxidative stress, in the different settings of AF. | The study was performed on 174 patients with AF (82 with paroxysmal/persistent AF and 92 with permanent AF) and 90 controls matched for sex, age, and atherosclerotic risk factors. Urinary isoprostanes and serum levels of soluble NOX2-derived peptide (sNOX2-dp) were measured in each patient. | Urinary isoprostanes and sNOX2-dp concentrations were significantly higher in patients with paroxysmal/persistent AF than in those with permanent AF and controls. Compared with controls, patients with permanent AF showed a weak increase in sNOX2-dp and no difference in isoprostanes. Multivariable analyses demonstrated that baseline values of sNOX2-dp and urinary isoprostanes were independently associated with the type of AF. A significant correlation between sNOX2-dp levels and urinary excretion of isoprostanes was also detected. |
| Selective downregulation of mitochondrial electron transport chain activity and increased oxidative stress in human atrial fibrillation | Emelyanova, L.; 2016 | USA | Case control | To elucidate differences in the functional activity of mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) complexes and oxidative stress in right atrial tissue from patients without (non-AF) and with AF (AF) who were undergoing open-heart surgery and were not significantly different for age, sex, major comorbidities, and medications. | Middle-aged and elderly patients with or without a history of AF undergoing elective open-heart surgery between July 2012 and February 2016 at Aurora St. Luke's Medical Center in Milwaukee, Wisconsin, gave informed consent, and their atrial appendage tissues were used for this study. From the samples, they analyzed: O2 oxidoreductase activity; mitochondrial OXPHOS complexes; citrate synthase activity; noncollagen protein determination; separation and identification of mitochondrial oxidative phosphorylation complexes by 1D BN-PAGE and Western blot; quantification of protein expression of representative subunits of OXPHOS complexes by Western blot; determination of 4-hydroxynonenal protein adducts; and mitochondrial superoxide production in myofibers. | The study's findings suggest that AF is associated with selective downregulation of ETC activity and increased oxidative stress that can contribute to the progression of the substrate for AF. |
| Adenosine a2a receptors are upregulated in peripheral blood mononuclear cells from atrial fibrillation patients | Godoy-Marín, H.; 2021 | Spain | Case control | To investigate the expression of adenosine A2A receptor (A2AR) both in right atrium biopsies and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from non-dilated sinus rhythm (ndSR), dilated sinus rhythm (dSR) and AF patients. | Human whole blood Samples from 28 non-dilated sinus rhythm (ndSR), 24 dilated sinus rhythm (dSR), and 27 atrial fibrillation (AF) patients from the Hospital Sant Pau Dos de Maig, Barcelona, were collected into lithium heparin tubes. In addition, atrial heart tissue from 11 ndSR and 12 AF patients undergoing cardiac surgery and stored immediately at −80 °C. The methods used for the analysis were Gel Electrophoresis and Immunoblotting, RT-qPCR, Cell Culture, Flow Cytometry, and Confocal Imaging. | The study revealed increased A2AR expression in the right atrium from AF patients. Increased levels of adenosine content and reduced ADA activity in plasma from AF patients were detected. An increase was observed when A2AR expression was assessed in PBMCs from AF subjects. A positive correlation between A2AR expression in the right atrium and PBMCs was observed. |
| Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views | Hadi, H. A.; 2010 | United Arab Emirates | Post-hoc comparison of data collected in a prospective randomized investigation | To present an overview of the evidence linking inflammatory cytokines to AF. | The authors reviewed pertinent articles published on Medline, Pubmed, Scopus, and EBSCOhost® research databases till December 2009, using the following indexing terms: inflammation, cytokines, AF, and atrial arrhythmias | Elevated levels of inflammatory cytokines, such as IL-6 and CRP, are associated with AF and may indicate inflammation in the disease. In addition to cytokines, other inflammatory markers, such as soluble CD40 ligand (sCD40L), have also been associated with AF and atrial thrombus formation. Elevated levels of these markers can predict thromboembolic events in patients with AF. |
| Nitric oxide overproduction derived from inducible nitric oxide synthase increases cardiomyocyte apoptosis in human atrial fibrillation | Han, W.; 2008 | China | Case control | To study whether iNOS could contribute to atrial remodeling in AF. | Fifteen patients with permanent AF (PmAF) and 17 patients with sinus rhythm (SR), who underwent mitral valve replacement surgery were investigated. Western blotting and immunohistochemical staining were used to detect the expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), iNOS, and 3-nitrotyrosine (3NT) in the right atrium. The occurrence of cardiomyocytic apoptosis was determined by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL). Caspase 3 staining for the activated, cleaved protease was also performed. In addition, concentrations of NO2−/NO3− (NOX) both in plasma and in the right atrium were measured by a NOX Detection Kit. Finally, plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were routinely measured. | The expression of iNOS in the right atrium was upregulated. Still, the expression of eNOS did not change, suggesting the excessive NOX detected in the right atrium was produced not by eNOS, but by iNOS instead. The positive stains indicating eNOS were prominent in the endocardium, whereas the apparent stains suggesting iNOS were mainly present in the cardiomyocytes. The expression of iNOS increased significantly in patients with higher hs-CRP levels compared with those with lower hs-CRP levels, suggesting inflammation may be involved in the upregulation of iNOS expression. The expressions of 3NT (a biological marker of peroxynitrite) increased dramatically in patients with PmAF compared with those with SR, suggesting oxidative damage existed in the right atrium of AF patients. A higher expression of 3NT was associated with an increased expression of iNOS/eNOS and an enhanced apoptosis index. |
| Paraoxonase 1 and atrial fibrillation: Is there a relationship? | Istratoaie, S.; 2022 | USA | Case control | To evaluate PON1 serum concentration and PON1 arylesterase activity (AREase) in patients with AF | The authors studied a group of 67 patients with symptomatic paroxysmal or persistent AF admitted for cardioversion and a control group of 59 patients without AF. Clinical parameters, lipid profile, PON1 concentration, and AREase were evaluated | Oxidative stress may represent a common pathway for the pathogenesis of these diseases and the increased risk of AF. Based on the data that AF seems to increase oxidative stress, the presence of the arrhythmia would serve as part of a positive feedback loop to perpetuate AF. Increased oxidative stress would be predicted to promote endocardial dysfunction, left atrial thrombus, and stroke risk. Reducing oxidative stress may explain the efficacy of a diverse set of drugs such as statins, ACEI, ARBs, and PPAR agonists to prevent AF. |
| Cardiac hyaluronan may be associated with the persistence of atrial fibrillation | Kashima, Y.; 2018 | Japan | Case control | To investigate chamber-specific HA levels in patients with paroxysmal AF (PAF) or persistent AF (PSAF). The levels of HA, a diacron-reactive oxygen metabolite (dROM) as a marker for oxidative stress, at different cardiac sites, and peripheral brain natriuretic peptide (BNP) levels were measured in patients with PAF or PSAF. | The authors investigated chamber-specific HA levels in patients with PAF (n = 50) or PSAF (n = 35). Peripheral blood was drawn from the left cubital vein before radiofrequency catheter ablation. Before ablation, a luminal coronary sinus (CS) catheter was used for plasma sampling from the CS and advanced transseptal guiding sheaths, the right ventricle and atrium before transseptal puncture, and the left atrium immediately after transseptal puncture. The levels of HA, a dROM as a marker for oxidative stress, at different cardiac sites, and BNP levels were measured. | HA levels in the coronary sinus were significantly higher than those at other sites, in both PAF and PSAF patients, and CS-HA levels were significantly higher in PSAF patients than in PAF patients. CS-HA levels correlated with CS-dROM levels and peripheral BNP levels in PSAF patients, but not in PAF patients. |
| Gene expression profiling of oxidative stress on atrial fibrillation in humans | Kim, Y. H.; 2003 | Korea | Case control | To investigate gene transcriptional profiles on the human myocardial tissues from AF and oxidative stress conditions. | Right atrial appendages were obtained from AF patients (n = 26) undergoing the Maze procedure and from control patients (n = 26) who were in normal sinus rhythm and undergoing coronary artery bypass graft operation. To examine the effects of oxidative stress on AF, we used radioactive complementary DNA microarrays to evaluate changes in the expression of 1,152 known genes. | Gene expression profiles showed that 30 genes were upregulated and 25 were downregulated in AF patients compared with control patients. Moreover, comparison rank analysis revealed that the expression of five genes related to reactive oxygen species (ROS) increased by more than 2.0 of the Z-ratio, and two genes related to antioxidants decreased to the Z-ratio levels of ≤ -2.0. |
| The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation | Korantzopoulos, P.; 2007 | Greece | Review Article | To provide a comprehensive and critical overview of the current literature on AF and oxidative stress and to discuss the scientific background for antioxidant therapeutic interventions in this setting. | The authors identified studies published until December 2005 by searching the MEDLINE database of the National Library of Medicine. A manual search of reference lists from identified studies to find additional sources was also performed. They also searched the supplements of major cardiovascular journals to identify relevant abstracts. | The oxidative stress is implicated in the pathophysiology of AF. The oxidative damage observed during AF may contribute to the remodeling process facilitating the perpetuation of the arrhythmia. Experimental and clinical studies indicate that drugs that, among other actions, modulate oxidative stress exert beneficial effects on AF development, and perhaps on the associated inflammatory and electrophysiological changes. |
| Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation | Li, J.; 2010 | EUA | Case control | To define the role of inflammation and oxidative stress in AF. | 305 patients with AF were compared to 150 control patients. AF was categorized into lone and typical AF, and further sub-categorized as paroxysmal, persistent, or permanent AF. Serum concentrations of interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)-α, monocyte chemotactic protein (MCP)-1, vascular endothelial growth factor (VEGF) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTpBNP) and urinary F2-isoprostanes, a measure of oxidative stress, were measured. | IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, MCP1, VEGF, and NTpBNP concentrations were independently associated with AF, but F2-isoprostane excretion was not elevated. There was a graded increase in TNF-α and NTpBNP among the subgroups of paroxysmal, persistent, and permanent AF, respectively. |
| Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation | Lin, P. H.; 2003 | China | Case control | The authors first screened for large-scale deletions of mtDNA in the atrial muscle of AF patients by long-range polymerase chain reaction (PCR). | During opening heart surgery and before extracorporeal circulation, right atrial appendages were excised with consent from 14 patients with chronic AF and 26 patients with sinus rhythm. There was no difference in age, sex, and hemodynamics between the patients with and without AF. Total cellular DNA was extracted from one piece of frozen muscle of the right atrial appendage. Large-scale deletions of mtDNA were detected by a long-range PCR technique followed by electrophoresis of a portion of the PCR products on a 1.5% agarose gel. | The results showed that large-scale deletions between nucleotide positions 7900 and 16500 of mtDNA occurred at a high frequency. Among them, the 4977 bp deletion was the most frequent and abundant one, and the mean proportion of mtDNA with the 4977 bp deletion in the atrial muscle of the patients with AF was 3.75-fold higher than that of the patients without AF. Furthermore, quantitative PCR was performed to evaluate lesions in mtDNA caused by oxidative damage. They found that the degree of mtDNA damage in the patients with AF was greater than that of those without AF. |
| Role of Heat Shock Proteins in Atrial Fibrillation: From Molecular Mechanisms to Diagnostic and Therapeutic Opportunities | Liu, D.; 2023 | China | Case control | In this review, we investigated the relationship between HSPs and atrial remodeling mechanisms in AF | PubMed was searched for studies using the terms “Heat Shock Proteins” and “Atrial Fibrillation” and their relevant abbreviations up to 10 July 2022 | The results showed that HSPs have cytoprotective roles in atrial cardiomyocytes during AF by promoting reverse electrical and structural remodeling. Heat shock response (HSR) exhaustion, followed by low levels of HSPs, causes proteostasis derailment in cardiomyocytes, which is the basis of AF. |
| Serum levels of nicotinamide‑adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 are associated with non‑valvular atrial fibrillation | Liu, T.; 2015 | China | Major clinical study | The present study aimed to investigate the potential association between serum levels of NOX4, as well as inflammatory biomarkers and AF. | Patients In the period between August 1, 2012 and June 30, 2013, 180 consecutive patients with AF who were admitted to the Department of Cardiology, Second Hospital of Tianjin Medical University (Tianjin, China) were screened for inclusion in the study. The final study population consisted of 108 consecutive AF patients. | There appears to be an association between increased NOX4 levels and AF, suggesting NOX4 involvement in the pathophysiology of human AF. |
| Angiotensin II and angiotensin 1–7: which is their role in atrial fibrillation? | Mascolo, A.; 2020 | Italy | Review | This review aims to provide an overview of the evidence for the possible role of the two RAS pathways (classic and non-classic) in the pathophysiology of AF, the proposed cellular and molecular mechanisms, and the results of clinical studies with classic RAS antagonists. | Understand the role of the RAS in the induction of AF, influenced by inflammatory and cardiac processes, electrical remodeling and epicardial fat accumulation. | In this review, we summarized the evidence showing that both RAS pathways can balance the onset of AF through different biological mechanisms involving inflammation, accumulation of epicardial adipose tissue (EAT) and cardiac remodeling. |
| Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation | Mason, F. E.; 2020 | Germany | Review | In this review, we discuss the importance of mitochondrial Ca2+ handling in regulating ATP production and mitochondrial ROS emission and how alterations, particularly in these aspects of mitochondrial activity, may play a role in AF. | Understanding the molecular mechanisms underlying AF and specific treatment options | In the current review, we discussed a hypothesis that remodeling and increased energy demand during AF lead to oxidative stress, shifting the redox environment to a state of energy deficit and compromised ROS scavenging capacity. |
| Mitochondrial dysfunction in atrial fibrillation—mechanisms and pharmacological interventions | Muszyński, P.; 2021 | Switzerland | Review | This review summarizes the mechanisms of mitochondrial dysfunction related to atrial fibrillation and current pharmacological treatment options targeting mitochondria to prevent or improve the outcome of atrial fibrillation. | Understand the pathophysiological mechanism of arrhythmia and its prevention methods and the significance of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of AF | Preserved mitochondrial function is crucial for cardiomyocyte integrity and uncompromised cardiac performance. AF may result from, induce, or exaggerate energetic imbalance, disturbed metabolism, and oxidative stress, and all of them are related to mitochondrial dysfunction, which can be targeted by currently available medications. |
| Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation | Neuman, R. B.; 2007 | USA | Study population | To compare serum markers of oxidation and associated inflammation in individuals with or without AF. | Serum markers of oxidative stress and inflammation were compared in a cross-sectional, case-control design study of 40 male individuals, with or without persistent or permanent AF, who were matched for age, sex, diabetes, and smoking status, known confounding variables for measuring oxidative stress. | The analysis showed that oxidative stress but not inflammatory markers were statistically associated with AF. In multivariate analysis corrected for statins and other AF risk factors differing between the groups, the association of AF and oxidative stress remained significant. These data suggest that oxidative stress markers may be predictive in AF management. |
| Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition with statins | Pinho-Gomes, A. C.; 2014 | United Kingdom | Review | Use of statins as a therapy to reduce inflammation by redressing the myocardial nitroso-redox balance. | Review of articles that address possible therapies related to statins and how they reduce inflammation | As their anti-arrhythmic effects are concerned, statins appear to attain the highest benefit in preventing postoperative AF. On the other hand, statins seem to have a fairly limited benefit, if any, in the primary prevention of AF. To date, the antiarrhythmic effect of statins does not hitherto support prescribing these agents for the sole purpose of preventing incident AF or its recurrence. |
| The role of mitochondrial dysfunction in atrial fibrillation: Translation to druggable target and biomarker discovery | Pool, L.; 2021 | Switzerland | Review | To dissect molecular mechanisms that drive AF. To investigate the role of mitochondrial impairment in AF may guide the path towards new therapeutic and diagnostic targets. | Review of the molecular mechanisms that drive AF and the genesis of this clinical situation | Novel findings show a key role for mitochondrial dysfunction in the onset and progression of AF. Current therapeutic strategies for AF are aimed directly at the suppression of AF symptoms but are not effective in terms of preventing AF progression. Furthermore, no AF-specific biomarkers are available. So far, several mitochondrial biomarkers have been tested in clinical AF. Recent findings indicate the potential diagnostic value of blood-based 8-OHdG and cfc-mtDNA in staging AF. |
| Mechanisms and treatments of oxidative stress in atrial fibrillation | Ren, X.; 2018 | China | Review | To summarize several possible reactive oxygen species pathways that induce AF based on atrial electrical and structural remodeling data. | The research approach in reviews on the various possible reactive oxygen species pathways that induce AF based on atrial electrical and structural remodeling data. | The sources and factors implicated in AF-related oxidative stress include NADPH oxidase activation, calcium overloading and mitochondrial damage, angiotensin system activation, nitric oxide synthase uncoupling, and xanthine oxidase activation-associated cardiovascular conditions. Scavenging oxidative stress markers and related substances are essential to these molecular mechanisms, and may be a therapeutic target in AF. |
| Association between oxidative stress and atrial fibrillation | Samman Tahhan, A.; 2017 | USA | Prospective study | Systemic oxidative stress can be estimated by measuring aminothiol levels, including glutathione, cysteine, and their oxidized products. We tested the hypothesis that glutathione (EhGSH) and cysteine redox potentials will be associated with prevalent and incident AF. | Plasma levels of aminothiols were measured in 1439 patients undergoing coronary angiography, of whom 148 (10.3%) had a diagnosis of AF. After a median follow-up of 6.3 years, 104 of 917 patients (11.5%) developed incident AF. | Patients undergoing evaluation for CAD, OS assessed as EhGSH was associated with an increased risk of prevalent and incident AF. A 10% increase in EhGSH level was associated with a 30% increase in prevalent and incident AF. This association was independent of hsCRP level and other clinical predictors of AF. In subjects with AF, OS markers correlated with CHA2DS2- VASc score, a power predictor of stroke risk. |
| Atrial fibrillation in the elderly: The potential contribution of reactive oxygen species | Schillinger, K. J.; 2012 | USA | Review | To study the mechanistic links between aging and AF through oxidative damage to multiple subcellular and cellular structures by reactive oxygen species (ROS), since have been shown to induce the intra and extracellular changes necessary to promote the pathogenesis of AF. | Overview of AF pathophysiology, and introduces the critical structures which, when damaged, predispose an otherwise healthy atrium to AF. The available evidence that ROS can lead to damage to these critical structures is then reviewed. Finally, the evidence linking the aging process to the pathogenesis of AF is discussed. | To be certain, through serving as agents of oxidative cellular damage, ROS is likely to be a major causative factor in the development of AF. The cellular changes brought about by ROS-mediated damage are sufficient to promote tissue changes consistent with AF triggers, and atrial electrical and structural remodeling. |
| Asymmetric dimethylarginine, related arginine derivatives, and incident atrial fibrillation | Schnabel, R. B.; 2016 | Germany | Prospective study | Prospectively examine the relations of circulating levels of ADMA, L-arginine, symmetric dimethylarginine (SDMA), and the ratio of L-arginine/ADMA to the incidence of AF using proportional hazards regression models. | The investigation was performed in the Framingham Offspring cohort, enrolled in the early 1970s with regular follow-up every 4 to 8 years (N = 5,124). For the present study, attendees were excluded based on missing ADMA or L-arginine measurements (n = 35), offsite visits (n = 43), loss to follow-up (n = 6), prevalent AF (n = 112), serum creatinine greater than 2 mg/dL (n = 17), or missing clinical covariates (n = 9). Boston University Medical Center Institutional Review Board approved the study protocols, and participants provided informed consent. | In a prospective, community-based cohort with a mean follow-up of 10 years, we observed a weak association of ADMA with new-onset AF in age- and sex-adjusted models. Still, the relation was no longer statistically significant after adjustment for standard clinical AF risk factors. Neither L-arginine nor other examined arginine derivatives were significantly associated with AF incidence. Evidence supports the hypothesis that ADMA plays a role in the pathophysiology of AF. Experimental data show that manifest AF produces an environment of increased oxidative stress and NO consumption |
| New aspects of the pathogenesis of atrial fibrillation: Remodeling of intercalated discs | Tribulova, N.; 2015 | Slovak Republic | Review | Understanding of the role of key factors of aging, oxidative stress, and inflammation, in relation to development of age-related cardiovascular disease and FA. | Review of reactive oxygen species, their production, and relationship with systemic inflammation. Approach to studies that consider cardiac structural and electrophysiological remodeling as crucial for the development and maintenance of atrial fibrillation. | Data suggest that alterations in atrial connexin-43 and/or connexin-40 expression, phosphorylation and distribution affect cell-to-cell electrical coupling and molecular signaling that is proarrhythmogenic. Gap junctional connexin channels are considered targets for arrhythmia prevention and therapeutic interventions aimed at mitochondria-related reactive oxygen species appear. In addition, aging is accompanied by abnormalities in adhesive junctions that most likely promote asynchronous contraction and arrhythmias. |
| Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: Role in pathogenesis and potential as a therapeutic target | Van Wagoner, D. R.; 2008 | USA | Review | The perspectives of manipulating oxidative and inflammatory pathways as targets of therapeutic intervention. | Review of available treatments for AF based on ion channel blockade and the fundamental mechanisms underlying AF | AF is a complex arrhythmia with multiple causes but a common electrocardiographic phenotype. Persistent AF leads to a rapid degradation of atrial contractile activity, blood stasis, and an increased risk of thrombus formation. Metabolic changes resulting from aging and other AF risk factors lead to increased electrical instability and decreased ability to deal with cellular oxidant production. |