

# Polimorfismos Beta1-Adrenérgico Associados com Fibrilação Atrial na Insuficiência Cardíaca Sistólica

*Beta1-adrenergic Receptor Polymorphisms Associated with Atrial Fibrillation in Systolic Heart Failure*

*Bruno Costa do Nascimento, Sabrina Bernardez Pereira, Georgina Severo Ribeiro, Evandro Tinoco Mesquita*

*Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil*

## Resumo

**Fundamento:** O sistema nervoso simpático apresenta grande importância na patogênese da fibrilação atrial na insuficiência cardíaca sistólica. A identificação de polimorfismos no gene ADBR1 do receptor beta1-adrenérgico representa um importante passo no conhecimento dessa patogênese.

**Objetivo:** Este estudo analisou a associação entre os dois polimorfismos funcionais do gene ADBR1 do receptor beta1-adrenérgico, Ser49Gly e Arg389Gly, e a presença da fibrilação atrial em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica.

**Métodos:** Estudo caso-controle com 144 pacientes portadores de insuficiência cardíaca sistólica, dos quais 24 com fibrilação atrial (casos) e 120 sem fibrilação atrial (controles). O DNA genômico foi extraído de leucócitos do sangue periférico e os genótipos dos polimorfismos Ser49Gly e Arg389Gly foram identificados em todos os indivíduos por PCR/RFLP (polymerase chain reaction / restriction fragment length polymorphism).

**Resultados:** A média etária foi  $59 \pm 13$  anos, 70% dos pacientes eram do sexo masculino, 42% apresentavam causa isquêmica e 74% apresentavam hipertensão arterial sistêmica. Os genótipos Ser49Ser e Arg389Arg apresentaram associação significativa com fibrilação atrial ( $p = 0,005$  e  $p = 0,01$ ; respectivamente). Por meio de regressão logística, ambos ajustados para o tamanho do átrio esquerdo e idade, mantiveram associação significativa (Arg389Arg – odds ratios: 2,78; intervalo de confiança de 95% = 1,02 – 7,56 e Ser49Ser – odds ratios: 8,02; intervalo de confiança de 95% = 1,02 – 63,82).

**Conclusão:** Ambos os genótipos associaram-se com fibrilação atrial nos pacientes estudados, porém apenas o polimorfismo Ser49Gly apresentava-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg. (Arq Bras Cardiol 2012;98(5):384-397)

**Palavras-chave:** Fibrilação atrial / genética, insuficiência cardíaca / complicações, polimorfismo genético, genótipo.

## Abstract

**Background:** The sympathetic nervous system is of great importance in the pathogenesis of atrial fibrillation in systolic heart failure. The identification of polymorphisms in the beta1-adrenergic receptor gene (ADBR1) represents an important step in understanding this pathogenesis.

**Objective:** This study assessed the association between the two functional polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor gene (ADBR1), Ser49Gly and Arg389Gly, and the presence of atrial fibrillation in patients with systolic heart failure.

**Methods:** Case-control study with 144 patients with systolic heart failure, including 24 with atrial fibrillation (cases) and 120 without atrial fibrillation (controls). Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes and the genotypes of Ser49Gly and Arg389Gly polymorphisms were identified in all individuals by PCR/RFLP (polymerase chain reaction / restriction fragment length polymorphism).

**Results:** Mean age was  $59 \pm 13$  years, 70% of patients were males, 42% had ischemic causes and 74% had hypertension. Genotypes Ser49Ser and Arg389Arg were significantly associated with atrial fibrillation ( $p = 0.005$  and  $p = 0.01$ , respectively). After logistic regression, both adjusted for left atrial size and age, the significant association persisted (Arg389Arg - odds ratios: 2.78, 95% confidence interval = 1.02 to 7.56 and Ser49Ser - odds ratios: 8.02, 95% confidence interval = 1.02 to 63.82).

**Conclusion:** Both genotypes were associated with atrial fibrillation in patients; however, only Ser49Gly polymorphism was in Hardy-Weinberg equilibrium. (Arq Bras Cardiol 2012;98(5):384-397)

**Keywords:** Atrial fibrillation / genetics; heart failure / complications; polymorphism, genetic; genotype.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Bruno Costa do Nascimento •

Rua Madre Maria Vitória, 1, bloco 3, apto 304 – Charitas – 24370-035 – Niterói, RJ – Brasil  
E-mail: brnascimento@gmail.com

Artigo recebido em 30/04/11; revisado recebido em 03/05/11; aceito em 20/01/12.

## Introdução

A Fibrilação Atrial (FA) e a Insuficiência Cardíaca Sistólica (ICS) frequentemente coexistem, em razão dos fatores de risco em comum e do processo patogênico semelhante<sup>1,2</sup>. A elevada incidência de FA nos pacientes com ICS pode ser influenciada por inúmeros fatores, dentre eles: (i) efeitos hemodinâmicos, sobretudo a dilatação atrial e a disfunção diastólica; (ii) ativação neuro-humoral; e (iii) inflamação e estresse oxidativo. A FA pode causar ICS (taquicardiomiopatia) ou ser responsável por sua deteriorização. A coexistência de FA e ICS está associada com prognóstico adverso, como: progressão da doença, maior número de hospitalizações, acidente vascular cerebral e óbito<sup>3-6</sup>.

A relação entre FA e ICS tem sido intensamente estudada. No entanto, o conhecimento fisiopatológico ainda permanece incompleto, e necessita de novas descobertas sobre alguns aspectos ainda obscuros. Atualmente, a genética propõe que para um considerável número de doenças cardiovasculares, a suscetibilidade está relacionada, em parte, aos polimorfismos genéticos, particularmente àqueles relacionados aos receptores de neurotransmissores. Tendo em vista as alterações que as variações genéticas do receptor beta1-adrenérgico podem causar na função do sistema adrenérgico e seu impacto na predisposição às enfermidades, esses polimorfismos têm sido relacionados a propensão, evolução e desfecho de diversas doenças cardíacas, entre elas a IC<sup>7</sup>. O papel central do sistema nervoso simpático e de seus receptores na IC torna o estudo dos polimorfismos genéticos desses receptores (Arg389Gly e Ser49Gly) um importante passo rumo ao melhor entendimento dessa patogênese<sup>8,9</sup>.

Alguns estudos associam o genótipo Arg389Arg à maior resposta adrenérgica em estados fisiológicos e em estágios agudos de doença cardiovascular. Além disso, está associado à maior incidência de taquicardia ventricular<sup>10-15</sup>. O genótipo Ser49Ser está associado a menor *down-regulation* dos receptores beta1-adrenérgico e, com isso, demonstra altos níveis de expressão agonista em doenças com elevação crônica da atividade adrenérgica, como a IC. Além disso, esse genótipo está associado a resultados adversos em pacientes com IC<sup>15-19</sup>.

Em nosso estudo avaliamos a associação entre os polimorfismos do gene ADBR1 e a presença de FA em pacientes com ICS.

## Métodos

Realizamos um estudo observacional, do tipo caso-controle, em pacientes com IC sistólica, provenientes da clínica de IC da Universidade Federal Fluminense. O grupo dos casos foi constituído por 24 pacientes portadores de fibrilação atrial e o grupo dos controles, por 120 sem a arritmia. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre os genótipos Arg389Arg e Ser49Ser e a FA nos pacientes com IC sistólica.

Os pacientes foram incluídos no estudo no momento em que foram admitidos no ambulatório de IC. O estudo envolveu as seguintes etapas: (i) registro dos dados clínicos e demográficos dos casos e dos controles; (ii) coleta de sangue para a análise genética dos receptores beta-adrenérgicos; e (iii) análise das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais, ecocardiográficas e dos genótipos em relação aos grupos dos casos e dos controles. Os critérios de inclusão foram: idade  $\geq$  18 anos; pacientes

com história e exame físico compatíveis com IC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq$  50% pelo método ecocardiográfico de Simpson. Os critérios de exclusão foram: pacientes com indicação ou submetidos a resincronização cardíaca; miocardite ativa; episódio de morte súbita abortada ou presença de desfibrilador; e indicação de angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica.

Amostra de sangue periférico foi extraída para isolamento de DNA e genotipagem. Os dados demográficos registrados foram: sexo, idade e etnia autodeclarada. Os dados clínicos avaliados foram: presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), diabetes melito, Doença Arterial Coronariana (DAC) e uso de medicações cardiovasculares. Pacientes com história de infarto agudo do miocárdio, angioplastia coronariana, cirurgia de revascularização miocárdica, coronariopatia confirmada por coronariografia e testes provocativos positivos para isquemia miocárdica foram considerados portadores de DAC. Todos os pacientes foram avaliados funcionalmente de acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA). Exame ecocardiográfico foi realizado na admissão do estudo por dois ecocardiografistas experientes, de acordo com o *guidelines* da European Society of Cardiology<sup>20</sup>. As análises realizadas foram: (i) diâmetro sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo; (ii) dimensão do átrio esquerdo (AE); e (iii) FEVE pelo método de Simpson. (Vivid 3, GE Medical Systems Ultrasound, Wisconsin USA). O ritmo cardíaco foi registrado por meio de eletrocardiograma padrão de 12 derivações na admissão dos pacientes para diagnosticar FA.

As amostras eram submetidas a lise celular com 1000  $\mu$ L de Tris-1 (Tris-HCl 10mM pH 8,0, KCl 10mM, MgCl<sub>2</sub> 10mM, EDTA 2mM pH 8,0) contendo Triton X-100 a 2,5%. Após centrifugação a 5.000 rpm por 5 minutos em centrífuga Beckman<sup>®</sup>, os núcleos celulares eram lisados com 200  $\mu$ L de Tris-2 contendo SDS a 1%. As proteínas eram removidas por precipitação salina com 100  $\mu$ L de NaCl 5M. O DNA presente no sobrenadante era isolado por precipitação etanólica e, finalmente, ressuspenso em 100  $\mu$ L de TE (Tris-HCl 10mM e 1mM EDTA, pH 8,0) e mantidos a -20°C o momento do uso. Após a extração, a integridades das amostras de DNA eram analisadas por sistema de eletroforese (BIO RAD eletroforese) em gel de agarose a 0,8% em tampão de TBE 1X (Tris-HCl 90mM, ácido bórico 90mM e EDTA 2mM), corados com brometo etídio. Os polimorfismos do gene ADBR1 (Arg389Gly e Ser49Gly) do receptor beta1-adrenérgico eram analisados por PCR/RFLP (polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism)<sup>21,22</sup>. A reação de PCR foi realizada em um volume total de 25  $\mu$ L, sendo utilizado: 50 – 100 ng de DNA genômico, após ajuste da concentração, 1U de Taq DNA polimerase Fermentas, tampão de reação (KCl 50mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5mM, Tris-HCl 10mM), 200 M de cada desoxinucleotídeo (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) e 15 pmol de cada oligonucleotídeo. As condições de amplificação e digestão para identificação dos polimorfismos estão detalhadas na tabela 1. O alelo selvagem foi definido de acordo com frequência do alelo da população em estudo.

A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Os dados contínuos foram expressos em média  $\pm$  o desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas em números absolutos e porcentagem.

Tabela 1 – Condições de amplificação e digestão para a identificação do polimorfismo receptor beta1-adrenérgico

	ADBR1	
	Arg389Gly	Ser49Gly
Técnica	PCR-RFLP	PCR-RFLP
Produto amplificado	530pb	564pb
Ciclagem	Denaturação inicial	94 °C-5min
	Denaturação*	94 °C-30s
	Anelamento*	58 °C-30s
	Extensão*	72 °C-1min
	Extensão final	72 °C-7min
Enzima de restrição	BCG1	Eco0109I
Efeito do SNP na sequência do DNA	ABS	ABS
Fragments de alelo selvage	342,154,34pb	345,219pb
Fragments do alelo mutante	530pb	564pb
Temperatura de digestão	37 °C	37 °C
Tempo de digestão	20h	20h

PCR - reação de polimerase em cadeia; RFLP - polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição; PB - pares de bases; min - minutos; s - segundos; h - horas; SNP - Polimorfismo de nucleotídeo único; SSL - Suprime o sítio de ligação; CSL - Cria sítio de ligação; (\*)30 ciclos.

O teste do qui-quadrado foi realizado para análise do desvio de Hardy-Weinberg em relação à distribuição dos genótipos dos polimorfismos dos receptores beta-1-adrenérgico e para verificar se existe associação desses com a presença de FA. A Lei de Hardy-Weinberg descreve o princípio do equilíbrio genético em uma população. Esse equilíbrio se dará se, em uma dada população no decorrer das gerações, tanto as frequências alélicas como as frequências genotípicas permanecerem na mesma proporção. Para que isso ocorra não deve haver forças que possam favorecer a formação de outro gameta, tais como: migração, mutação ou seleção natural. Com o objetivo de verificar se existe relação significativa entre as variáveis clínicas, laboratoriais, ecocardiográficas e dos polimorfismos (Arg389Arg e Ser49Ser) com a FA foram aplicados os seguintes métodos: (i) para comparações de dados categóricos foi aplicado o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou o teste exato de Fisher; e (ii) para comparação de dados numéricos foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney (não paramétrico). A homogeneidade da variância foi testada pelo teste de Levene. A análise de regressão logística foi realizada para identificar as variáveis independentes significativas que se associam com FA. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

Este estudo foi realizado em conformidade com os princípios da declaração de Helsinki. O protocolo foi aprovado por um comitê de ética em pesquisa e todos os pacientes assinaram um consentimento livre e esclarecido antes de participarem do estudo, para o qual não houve fonte de financiamento.

## Resultados

As características clínicas dos pacientes estão demonstradas na tabela 2. Cento e quarenta e quatro pacientes foram

incluídos no estudo. O grupo dos casos, portadores de FA, foi formado por 24 pacientes (17%). A média etária foi de  $59 \pm 13$  anos, 70% eram do sexo masculino e 50% eram não negros. Em relação às comorbidades, DAC ocorreu em 42% dos pacientes, hipertensão arterial em 74% e diabetes melito em 34%. Todos os pacientes eram sintomáticos na admissão, sendo 25% deles apresentando-se em classe funcional III ou IV segundo a NYHA. Noventa e quatro por cento eram tratados com um inibidor da enzima de conversão de angiotensina ou um bloqueador do receptor de angiotensina; 58%, com um antagonista da aldosterona; 72%, com um betabloqueador; e 3%, com amiodarona. Os ecocardiogramas realizados na inclusão do estudo demonstraram a prevalência de pacientes com disfunção sistólica grave do VE (FEVE média =  $35,3\% \pm 9,3$ ) e com AE aumentado ( $4,7 \pm 1,2$  cm).

Os dados das distribuições alélicas e das frequências genotípicas estão listados na tabela 3. A população do estudo estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg em relação ao polimorfismo Ser49Gly. No entanto, em relação ao polimorfismo Arg389Gly, a população estava em desequilíbrio, o que pode ter sido causado pelo fato de os pacientes já apresentarem uma doença (IC) que por si só pode tê-lo gerado.

Apenas os genótipos Ser49Ser e Arg389Arg, a idade e o tamanho do átrio esquerdo apresentaram associação significativa com o grupo dos casos (FA) em relação aos controles (sem FA). Não existiu diferença significativa, ao nível de 5%, na proporção das demais variáveis entre os dois grupos.

Inicialmente, a chance de o genótipo Ser49Ser estar associado com FA foi maior do que a chance dos genótipos Ser49Gly e Gly49Gly (*odds ratios* = 11,07 e intervalo de confiança = 1,44 – 85,02). Após regressão logística levando em conta a idade e o tamanho do AE, a chance permaneceu alta (*odds ratios* = 8,02 e intervalo de confiança = 1,02 – 63,82).

Tabela 2 – Características dos pacientes

Características clínicas	Grupo total	Casos	Controles	p Valor
	(n = 144)	(n = 24)	(n = 120)	
Idade	59 ± 13	63 ± 13	58 ± 13	0,06
M/F	102(70%)/42(30%)	19(79%)/5(21%)	83(69%)/37(29%)	0,33
Raça (Afro)	73 (50%)	10 (42%)	62 (52%)	0,37
NYHA (classe III/IV)	35 (25%)	8 (33%)	27 (22%)	0,46
HAS	108 (75%)	19 (79%)	89 (74%)	0,61
Diabetes mellitus	50 (35%)	9 (37,5%)	41 (34,2%)	0,75
DAC	62 (43%)	7 (29%)	55 (46%)	0,13
AE	4,6 ± 0,6	5,1 ± 0,8	4,5 ± 0,6	0,0002
FEVE	35,4 ± 9,3	35 ± 9,9	35 ± 9,2	0,98
DDFVE	6,8 ± 1,0	6,7 ± 0,9	6,8 ± 1,0	0,52
DSFVE	5,5 ± 1,0	5,5 ± 1,0	5,5 ± 1,1	0,80
Beta-bloqueador	104 (72%)	20 (83%)	84 (70%)	0,18
IECA ou BRA	135 (94%)	22 (92%)	113 (94%)	0,64
Antagonista da aldosterona	83 (58%)	16 (67%)	67 (56%)	0,33
Amiodarona	5 (3,5%)	2 (8,3%)	3 (2,5%)	0,19
Hemoglobina	13,5 ± 1,8	13,8 ± 1,6	13,4 ± 1,8	0,41
Creatinina	1,1 ± 0,7	1,1 ± 0,4	1,4 ± 1,1	0,20
Sódio	139 ± 3	140 ± 3,6	139 ± 3,6	0,43
Ser49Ser	104 (72,2%)	23 (96%)	81 (67%)	0,005
Arg389Arg	36 (25%)	11 (46%)	25 (21%)	0,01

M/F - masculino/feminino; NYHA - New York Heart Association; HAS - hipertensão arterial sistêmica; DAC - doença arterial coronariana; FA - fibrilação atrial; AE - átrio esquerdo; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE - diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE - diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA - bloqueador do receptor de angiotensina.

Tabela 3 – Distribuição genotípica e frequência alélica dos polimorfismos Ser49Gly e Arg389Gly

Variável	Ser49Gly			p Valor	Frequência alélica Ser / Gly
	SerSer	SerGly	GlyGly		
Esperado	105,6%	35,88%	3,06%		
Encontrado	105%	36%	3%	> 0,05	0,85 / 0,15
Variável	Arg389Gly			p Valor	Frequência alélica Arg / Gly
	ArgArg	ArgGly	GlyGly		
Esperado	25%	70%	49%		
Encontrado	36%	48%	60%	< 0,001	0,42 / 0,58

A chance de o genótipo Arg389Arg estar associado com FA também foi maior do que a chance dos genótipos Arg389Gly e Gly389Gly (*odds ratios* = 3,21 e intervalo de confiança = 1,29 – 8,04). Após regressão logística levando em conta a idade e o tamanho do AE, a chance permaneceu alta (*odds ratios* = 2,79 e intervalo de confiança = 1,02 – 7,56). A tabela 4 fornece os dados de forma simplificada com valores de *odds ratios* (OR) e intervalo de confiança (IC).

## Discussão

O principal achado deste estudo foi a associação entre os genótipos Ser49Ser e Arg389Arg, que estão envolvidos em estados de exacerbação adrenérgica<sup>10-19</sup>, e a FA nos pacientes portadores de ICS. A presença da FA em pacientes com ICS é multifatorial. O sistema nervoso simpático e os fatores genéticos a ele relacionados, como os polimorfismos do receptor beta1-adrenérgico, apresentam-se como mais

Tabela 4 – Análise multivariada para idade, tamanho do AE e os genótipos Arg389Arg e Ser49Ser

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR	IC de 95%	OR	IC de 95%
Ser49Ser	11,07	1,44 – 85,02	8,02	1,02 – 63,82
Arg389Arg	3,21	1,29 – 8,04	2,78	1,02 – 7,56

uma variável a ser considerada na tentativa de explicar a associação entre a FA e a ICS.

Em nosso estudo, assim como em outras séries, a FEVE não apresentou associação com FA em pacientes com ICS, o que também não ocorreu em relação à classe funcional NYHA<sup>23-25</sup>. Os parâmetros que apresentaram associação estatisticamente significativa com FA foram: a idade, o tamanho do AE, o genótipo Ser49Ser e o genótipo Arg389Arg.

O aumento do AE está classicamente relacionado com remodelamento cardíaco e com a fisiopatologia da FA em pacientes com ICS, de forma que contribui de modo direto para o surgimento de FA na ICS. Além disso, a ativação simpática que está significativamente elevada em pacientes com ICS também contribui na patogênese do remodelamento elétrico e mecânico que culmina com o surgimento da FA<sup>26</sup>. Outro fato a ser analisado é que o tempo de permanência da FA também pode, por si só, gerar remodelamento atrial e causar o crescimento dessa cavidade. Como o tempo de início da arritmia não pôde ser obtido, ela pode ter contribuído para o crescimento do AE.

A idade tem sido descrita como um fator relacionado à FA<sup>23</sup>. No presente estudo, quanto maior a idade, maior a chance de associação com FA; entretanto, a significância estatística dessa variável com a FA foi limítrofe ( $p = 0,06$ ).

Em relação aos polimorfismos do receptor beta1-adrenérgico, os genótipos Ser49Ser e Arg389Arg apresentaram associação estatisticamente significativa com a FA. Fisiopatologicamente, a FA e a IC estão relacionadas à maior atividade adrenérgica. Alguns estudos citados anteriormente relacionam esses genótipos com estados de exacerbação adrenérgica<sup>10-19</sup>, o que sustenta a ideia de esses genótipos estarem realmente envolvidos na fisiopatologia da IC e da FA.

O presente estudo evidenciou uma chance maior de o genótipo Arg389Arg estar relacionado com FA do que os genótipos Arg389Gly e Gly389Gly. No entanto, a amostra estava em desequilíbrio de Hardy-Weinberg, que pode ter sido causado pelo fato de os pacientes já apresentarem uma doença (IC) que por si só pode tê-lo gerado. Esse fato enfraquece o valor da associação encontrada neste estudo.

O achado envolvendo o genótipo Ser49Ser, entretanto, foi mais expressivo do que o primeiro. A chance de esse genótipo estar associado com FA foi oito vezes maior do que a dos outros dois genótipos, mesmo após análise multivariada, e além disso, a amostra estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

A associação de FA com IC está relacionada com prognóstico adverso. Recentemente, uma meta-análise envolvendo mais de 50 mil pacientes demonstrou que a presença de FA em pacientes com IC está associada, de forma independente, a maior mortalidade<sup>27</sup>. A identificação do alto risco de desenvolvimento

de FA nos pacientes com IC possui importância vital. O momento certo para utilizar agentes antitrombóticos ou anticoagulantes, e com isso reduzir os eventos tromboembólicos, e ainda o uso de novos agentes antiarrítmicos para evitar a exacerbação de sintomas da IC provocados pela presença da FA são exemplos que traduzem essa importância<sup>28</sup>. A aceleração da tecnologia genética tem proporcionado maior entendimento das consequências das variações genéticas. A descoberta dos polimorfismos genéticos dos receptores adrenérgicos e suas interações representam uma parcela significativa desse avanço, contribuindo para maior compreensão da associação FA-IC, em relação ao diagnóstico, à prevenção e ao tratamento<sup>29</sup>. A gênese dessas cardiopatias está envolvida em um complexo mecanismo que também pode se relacionar com fatores genéticos. Com isso, os polimorfismos aqui estudados, especialmente o Ser49Gly, que apresentaram associação com FA em pacientes com IC sistólica, podem contribuir para o melhor entendimento dessas doenças.

Existem algumas limitações em nosso estudo: primeiro, os pacientes estudados são provenientes de um único centro, em uma área geograficamente específica; segundo, o número de pacientes estudados poderia ter sido maior; terceiro, o estudo não permite estabelecer causa e efeito entre as variáveis; e, quarto, como o diagnóstico da FA foi realizado exclusivamente por ECG durante a consulta de admissão, não foi possível identificar as crises paroxísticas.

## Conclusão

Nossos dados enriquecem o conhecimento sobre a associação entre FA em pacientes com ICS e genótipos dos receptores beta1-adrenérgico. Embora a associação não prove causalidade, existe plausibilidade biológica no mecanismo entre a FA e os polimorfismos do receptor beta1-adrenérgico. Se esse achado for confirmado em grandes estudos, esses dados deverão contribuir na melhor estratificação de risco para o desenvolvimento de FA no contexto da ICS, e com isso preveni-la.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Bruno Costa do Nascimento pela Universidade Federal Fluminense.

### Referências

1. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med.* 2010;123(3):198-204.
2. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6(2):187-200.
3. Caldwell JC, Mamas MA. Heart failure, diastolic dysfunction and atrial fibrillation; mechanistic insight of a complex inter-relationship. *Heart Fail Rev.* 2012;17(1):27-33.
4. Seiler J, Stevenson WG. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Cardiol Rev.* 2010;18(1):38-50.
5. Masson S, Aleksova A, Favero C, Staszewski L, Bernardinangeli M, Belvito C, et al. Predicting atrial fibrillation recurrence with circulating inflammatory markers in patients in sinus rhythm at high risk for atrial fibrillation: data from the GISSI atrial fibrillation trial. *Heart.* 2010;96(23):1909-14.
6. Nascimento BC, Mesquita ET. Fibrilação atrial na insuficiência cardíaca: novos avanços na genética molecular e no tratamento. *Rev Bras Cardiol.* 2010;23(1):25-34.
7. Monçoes MW, Pereira SB, Gouveia LS, Cavaliere BC, Balieiro HM, Tardin OMA, et al. Medicina individualizada aplicada à cardiologia. *Rev SOCERJ.* 2008;21(3):184-93.
8. Joseph J, Gilbert EM. The sympathetic nervous system in chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;41(1 Suppl. 1):9-16.
9. Esler M, Kaye D, Lanberv G, Esler D, Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;80(11A):7L-14L.
10. Atala MM, Consolim-Colombo FM. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores beta-adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. *Rev Bras Hipertens.* 2007;14(4):258-64.
11. Biolo A, Rosa AS, Mazzotti NG, Martins S, Belló-Klein A, Rohde LE, et al. The role of adrenergic receptor polymorphisms in heart failure. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(10):1281-90.
12. Rathz DA, Gregory KN, Fang Y, Brown KM, Liggett SB. Hierarchy of polymorphic variation and desensitization permutations relative to beta1 and beta2-adrenergic receptor signaling. *J Biol Chem.* 2003;278(12):10784-9.
13. Stakos DA, Boudoulas H. Pharmacogenetics and pharmacogenomic in cardiology. *Hellenic J Cardiol.* 2002;43:1-15.
14. Biolo A, Clausel N, Santos KG, Salvaro R, Ashton-Prolla P, Borges A, et al. Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphism on susceptibility of heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):726-32.
15. Pereira SB, Gava IA, Giro C, Mesquita ET. Os polimorfismos dos receptores adrenérgicos na insuficiência cardíaca: o que a genética explica? *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(6):841-9.
16. Johnson JA, Terra SG. Beta-adrenergic receptor polymorphisms: cardiovascular disease associations and pharmacogenetics. *Pharm Res.* 2002;19(12):1779-87.
17. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS, et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(3):127-37.
18. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, et al. Beta-1-Adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling-blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(4):227-34.
19. Börjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21(22):1853-8.
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellykka PA, et al. Recommendations of chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108.
21. De Groote P, Lamblin N, Helbecque N, Mouquet F, Mc Fadden E, Hermant X, et al.: The impact of beta-adrenoreceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(6):966-73.
22. Maqbool A, Hall A, Ball S, Balmforth AJ. Common polymorphisms of beta1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay. *Lancet.* 1999;353(9156):897.
23. Amir O, Amir RE, Paz H, Mor R, Sagiv M, Lewis BS. Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102(3):326-9.
24. Pai RG, Varadarajan P. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction. *Clin Cardiol.* 2007;30(7):349-54.
25. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, Salerno-Uriarte D, Manca L, et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):502-9.
26. Workman AJ. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2010;381(3):235-49.
27. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(7):676-83.
28. Homma S, Pullicino P. Stroke in heart failure: atrial fibrillation revisited? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19(1):1-2.
29. Caglayan AO. Different aspect of atrial fibrillation genetics. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11(6):779-83.