

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

VÍTOR MEDEIROS DELGADO

**REDUÇÃO DO METABOLISMO CEREBRAL REGIONAL EM PACIENTES COM
FIBRILAÇÃO ATRIAL SEM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: Insights de um
estudo FDG-PET**

JOÃO PESSOA

2024

VÍTOR MEDEIROS DELGADO

**REDUÇÃO DO METABOLISMO CEREBRAL REGIONAL EM PACIENTES COM
FIBRILAÇÃO ATRIAL SEM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: Insights de um
estudo FDG-PET**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina pela Universidade
Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Pelegrineti
Targueta.

JOÃO PESSOA

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

D352r Delgado, Vítor Medeiros.

Redução do metabolismo cerebral regional em
pacientes com fibrilação atrial sem acidente vascular
cerebral: Insights de um estudo FDG-PET / Vítor
Medeiros Delgado. - João Pessoa, 2024.
29 f. : il.

Orientação: Gabriel Pelegrineti Targueta.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Fibrilação Atrial. 2. Metabolismo Cerebral. I.
Targueta, Gabriel Pelegrineti. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616.12:616.8(043.2)

VÍTOR MEDEIROS DELGADO

**REDUÇÃO DO METABOLISMO CEREBRAL REGIONAL EM PACIENTES COM
FIBRILAÇÃO ATRIAL SEM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: Insights de um
estudo FDG-PET**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em
Medicina pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em: 13 / 11 / 24

BANCA EXAMINADORA

Gabriel P. Targueta

Prof. Dr. Gabriel Pelegrineti Targueta (Orientador)
Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW)

Fátima Negri

Profa. Dra. Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Manuela de Sousa Toledo Matias

Profa. Dra. Manueia de Sousa Toledo Matias
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por terem me educado e apoiado com amor e zelo, devo tudo que eu sou.

Aos meus avós, que me acompanham, fisicamente ou não, em todos os momentos e são minhas maiores fontes de inspiração

Aos meus irmãos, por serem meus melhores amigos e companhias para tudo que preciso

À minha namorada, pelo companheirismo e compreensão.

Aos professores do Curso da UFPB, sem eles não poderia ter trilhado este caminho, em especial ao meu orientador, pelo auxílio prestado que permitiu a realização deste Trabalho de Conclusão de Curso.

Aos amigos que criei durante o curso, que percorreram toda essa jornada comigo.

RESUMO

Introdução e objetivos

A fibrilação atrial (FA) é um fator de risco independente para o desenvolvimento de demência. A hipoperfusão cerebral relacionada à variação do fluxo sanguíneo de batimento a batimento durante a FA pode explicar a ocorrência de demência ou comprometimento cognitivo leve em pacientes com FA sem histórico de acidente vascular cerebral. No entanto, os padrões de metabolismo cerebral nesse cenário ainda são incertos. Nosso objetivo foi investigar os padrões de metabolismo cerebral em pacientes com FA sem histórico de acidente vascular cerebral sob tratamento ideal com anticoagulantes orais.

Métodos

Dez pacientes com FA persistente/permanente de longa data realizaram imagem cerebral por FDG-PET. As imagens dos pacientes, dos controles sem FA ou demência (n=28), e pacientes com Doença de Alzheimer (n=28) foram comparadas. Questionários cognitivos foram aplicados. Também foram realizados Holter 24h e ecocardiograma. Critérios de exclusão: FA paroxística, presença de marcapasso permanente, diagnóstico prévio de acidente vascular cerebral ou demência, estenose carotídea hemodinamicamente relevante, estenose aórtica moderada/severa, transtorno psiquiátrico, diabetes descompensado, neurocirurgia anterior, alcoolismo ou presença de disfunção sistólica ventricular esquerda. As imagens de FDG-PET foram comparadas usando mapeamento paramétrico estatístico para avaliar diferenças no metabolismo cerebral regional entre os grupos.

Resultados

A mediana da idade do grupo estudado foi de 64 anos, sendo 70% do sexo masculino. A mediana de escore CHA2DS2VASC foi 1 e 90% dos pacientes estavam em uso de anticoagulantes orais. Todos os pacientes apresentaram frações de ejeção normais (mediana de 65%) e frequência cardíaca bem controlada no Holter (média de 75 bpm). Hipometabolismo cerebral frontotemporal foi observado nos pacientes do estudo em comparação aos controles. Esse padrão de hipometabolismo era distinto do padrão dos pacientes com Doença de Alzheimer, que era mais pronunciado em componentes do sistema límbico.

Conclusão

Pacientes com FA apresentam um padrão específico de hipometabolismo cerebral, independente da ocorrência de fenômenos tromboembólicos e distinto do padrão da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Fibrilação atrial, Metabolismo cerebral, Exame de FDG-PET, Controle de ritmo

ABSTRACT

Background and aims

Atrial Fibrillation (AF) is an independent risk factor for incident dementia. Cerebral hypoperfusion related to beat-to-beat blood flow variation during AF can explain the occurrence of dementia or mild cognitive impairment in stroke-free AF patients. However, brain metabolism patterns in this scenario are still uncertain. We aimed to investigate brain metabolism patterns in stroke-free AF patients under optimal oral anticoagulation treatment.

Methods

Ten patients with long-standing persistent/permanent AF underwent brain FDG-PET imaging. Images from patients, controls without AF or dementia (n=28), and Alzheimer Disease (AD) patients (n=28), were compared. Cognitive questionnaires were applied. 24h-Holter and Echocardiogram were also performed. Exclusion criteria: paroxysmal AF, presence of permanent pacemaker, previous diagnosis of stroke or dementia, hemodynamically relevant carotid stenosis, moderate/severe aortic valve stenosis, psychiatric disorder, decompensated diabetes, previous neurosurgery, alcoholism, or presence of left ventricular systolic dysfunction. FDG-PET images were compared using statistical parametric mapping to assess regional brain metabolism differences between the groups.

Results

The study group median age was 64, 70% male. The median CHA₂DS₂VASC score was 1 and 90% of the patients were taking oral anticoagulants. All patients had normal ejection fractions (median 65%) and well controlled heart rate on Holter (mean 75bpm). Fronto-temporal cerebral hypometabolism was observed in study patients compared to controls. This hypometabolism pattern was distinct from AD patients' pattern, which was more pronounced in components of the limbic system.

Conclusion

AF patients present a specific pattern of brain hypometabolism, independent of the occurrence of thromboembolic phenomena and distinct from the AD pattern.

Key words: Atrial fibrillation, Brain metabolism, FDG-PET scan, Rhythm Control

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS DOS GRUPOS	13
Tabela 2 - COMPARAÇÃO DO METABOLISMO REGIONAL CEREBRAL ENTRE OS GRUPOS DO ESTUDO. RESULTADOS DEMONSTRANDO ÁREAS DE A: HIPOMETABOLISMO NO GRUPO FApp VS GRUPO CONTROLE; B: ÁREAS DE HIPOMETABOLISMO NO GRUPO FApp VS GRUPO DA; C: ÁREAS DE HIPOMETABOLISMO NO GRUPO DA VS GRUPO FApp.....	13
Figura 1 - FLUXOGRAMA ILUSTRANDO OS PACIENTES INCLUÍDOS E MOTIVOS DE EXCLUSÃO DESTA ANÁLISE	13
Figura 2 – REGIÕES CEREBRAIS DE REDUÇÃO DE CAPTAÇÃO DO FDG EM PACIENTES COM FA EM COMPARAÇÃO AO GRUPO CONTROLE – ILUSTRAÇÃO TRIDIMENSIONAL E EM PLANOS TOMOGRÁFICOS	14
Figura 3 – REGIÕES CEREBRAIS DE DIFERENÇAS NA CAPTAÇÃO DO FDG EM PACIENTES COM FA EM COMPARAÇÃO AO GRUPO DA – ILUSTRAÇÃO TRIDIMENSIONAL E EM PLANOS TOMOGRÁFICOS.....	14

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASL	<i>Arterial spin labelling</i>
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
DA	Doença de Alzheimer
FA	Fibrilação Atrial
Fapp	Fibrilação atrial persistente de longa data ou permanente
FDR	<i>False discovery rate</i>
FWE	<i>Familywise error</i>
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
[18F]FDG-PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons com [18F] Fluordesoxiglicose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MÉTODOS	10
2.1 População do Estudo.....	11
2.2 Imagem do [18F]FDG-PET e análise quantitativa	11
2.3 Análise Estatística.....	11
3. RESULTADOS.....	13
3.1 Características Clínicas.....	13
3.2 Avaliação comparativa do metabolismo cerebral regional	13
4. DISCUSSÃO.....	15
5. CONCLUSÃO.....	18
6. REFERÊNCIAS.....	19
7. APÊNDICE A – TABELAS.....	24
8. APÊNDICE B – IMAGENS	28

1. INTRODUÇÃO

Há pouco mais de uma década, foram publicados os primeiros estudos associando fibrilação atrial (FA) e demência. Meta-análises mostraram que indivíduos com FA estão em maior risco de declínio cognitivo, mesmo na ausência de acidente vascular cerebral isquêmico clínico.¹⁻³ Em uma revisão sistemática recente que incluiu 15 estudos prospectivos e 2,8 milhões de pacientes, a FA foi associada a um aumento de 45% no risco de declínio cognitivo na ausência de acidente vascular cerebral.⁴ Evidências recentes apoiam uma relação causal de múltiplos mecanismos, nos quais a FA poderia levar ao declínio cognitivo resultante de fenômenos tromboembólicos (clínicos e subclínicos) e/ou microhemorragias.⁵⁻⁹

Embora os mecanismos mencionados apresentem uma justificativa lógica e comprovada, novos dados publicados nos últimos anos mostraram que a irregularidade R-R presente na FA resulta em déficit micro circulatório cerebral,¹⁰ avaliado por imagens de ressonância magnética,¹¹ cintilografia de perfusão cerebral¹² e espectroscopia.¹³ Além disso, a melhora nos parâmetros micro circulatórios após a reversão da FA para ritmo sinusal^{12,13} e a análise de pacientes incluídos em estudos longitudinais que foram submetidos à ablação por cateter apontam para um melhor resultado cognitivo em indivíduos cuja estratégia adotada foi o controle do ritmo.¹⁴

No entanto, a relevância clínica do déficit micro circulatório observado em estudos de imagem é incerta e há poucas informações sobre seus efeitos no metabolismo cerebral. É bem conhecido que o hipometabolismo cerebral é um fator de risco entre alguns distúrbios neurodegenerativos.¹⁵ Portanto, realizamos um estudo avaliando o metabolismo cerebral por [18F]FDG-PET em pacientes com FA, para avaliar se existem padrões específicos de hipometabolismo independentes da ocorrência de fenômenos embólicos, em comparação com um grupo controle e com pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer (DA).

2. MÉTODOS

2.1 População do estudo

Pacientes com FA persistente de longa data ou permanente (FApp) foram recrutados em dois centros - uma clínica cardiológica privada e o ambulatório de FA de um Hospital Universitário (Hospital Universitário Lauro Wanderley – HULW, Universidade Federal da Paraíba). O comitê de ética em pesquisa do HULW aprovou o protocolo, e todos os pacientes forneceram consentimento informado. A Divisão de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, colaborou na análise das imagens FDG-PET.

Todos os pacientes com FApp estavam em atendimento ambulatorial e tinham diagnóstico de FA por eletrocardiograma ou por monitoramento com Holter de 24 horas e foram classificados de acordo com as mais recentes diretrizes internacionais.^{16–18} Os critérios de exclusão foram FA paroxística, presença de marca-passo permanente, diagnóstico prévio de acidente vascular cerebral, diagnóstico prévio de demência, presença de estenose carotídea hemodinamicamente relevante, presença de estenose aórtica moderada ou grave, transtorno psiquiátrico, diabetes descompensado (hemoglobina glicada superior a 7%), histórico de neurocirurgia, alcoolismo, presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou incapacidade de responder aos questionários. Os critérios diagnósticos para demência e comprometimento cognitivo leve (CCL) adotados estavam em conformidade com um consenso internacional publicado anteriormente.¹⁹

Todos os pacientes com FA persistente foram submetidos a avaliação clínica, ecocardiograma, monitoramento com Holter de 24 horas e avaliação cognitiva utilizando a ferramenta MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*).²⁰

Para a análise quantitativa da neuroimagem, também incluímos dois grupos de indivíduos diagnosticados de acordo com características clínicas e neuropsicológicas, cujos dados de imagem foram coletados em um projeto de pesquisa anterior do Centro e Divisão de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (aprovação do comitê de ética CAPPesq/HCFMUSP n. 0642/09). Dados de recrutamento e características desses grupos foram descritos anteriormente.^{21,22} Esses indivíduos foram separados em dois grupos: DA (n=28) e participantes cognitivamente saudáveis, ou grupo controle (n=28). O consentimento informado foi obtido de todos os participantes ou seus cuidadores no grupo DA.

Os participantes incluídos nos grupos controle e DA foram previamente selecionados de acordo com critérios de exclusão rigorosos,^{21,22} incluindo a presença de FA documentada, a presença de um transtorno psiquiátrico clinicamente relevante, a presença de qualquer doença clínica descompensada, como anemia ou insuficiência cardíaca, histórico pessoal de outras doenças neurológicas, como doença de Parkinson e epilepsia, acidente vascular cerebral prévio, doença inflamatória ativa, presença de alcoolismo, diabetes sem controle glicêmico adequado, presença de lesões vasculares ou neoplásicas significativas no cérebro em ressonância magnética.

2.2 Imagem do [18F]FDG-PET e análise quantitativa

A PET com [18F]FDG foi adquirida em um tomógrafo PET-CT *Siemens Biograph* (CTI/Siemens, Knoxville, TN, EUA). As imagens obtidas foram analisadas com métodos previamente validados²³, usando o software *Statistical Parametric Mapping* (SPM), versão 12 (*Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology*, Londres, Reino Unido; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

As imagens foram normalizadas espacialmente em um mapa estereotático baseado nas coordenadas de espaço padrão (x, y, z) do *Montreal Neurological Institute* (MNI), usando um *template* de FDG-PET cerebral. Diferenças de captação global entre as varreduras foram ajustadas usando uma abordagem de escala proporcional no SPM12 (normalização por médias globais). Os cortes tomográficos resultantes foram reamostrados usando interpolação trilinear, produzindo voxels de $2 \times 2 \times 2$ mm.

Os voxels de pico relevantes foram identificados em termos de coordenadas de acordo com Talairach e Tournoux com a ajuda do software *Talairach Client* (*Research Imaging Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, EUA*), e após conversão do espaço SPM/MNI.²⁴

2.3 Análise estatística

As variáveis clínicas e demográficas dos pacientes com FA foram analisadas descritivamente usando o software *Graphpad Prism* 10. O teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas foram utilizados para comparação com o grupo controle e o grupo DA.

Para as análises de grupo, mapas paramétricos estatísticos foram gerados para visualização com um limiar SPM12 no nível voxel de p não corrigido ($p_{unc} = 0,001$ ($Z_{score} = 3,09$), com uma extensão mínima de 10 voxels no cluster.

Os resultados estatísticos foram considerados válidos quando sobreviveram à correção para comparações múltiplas com os métodos de erro familiar (FWE) ou taxa de descobertas falsas (FDR) ($p_{FWE/FDR} \leq 0,050$). Os voxels de pico relevantes dos mapas paramétricos estatísticos foram identificados no sistema de coordenadas MNI.

3. RESULTADOS

3.1 Características clínicas

Dos 17 pacientes inicialmente avaliados para inclusão no estudo, um foi excluído devido à implantação de um marca-passo permanente e quatro foram excluídos devido à recusa em completar o protocolo do estudo (preocupações relacionadas à realização de testes durante a pandemia de Covid-19). Assim, 12 pacientes foram submetidos a FDG-PET/CT, dos quais dois foram excluídos devido a achados de imagem compatíveis com acidente vascular cerebral isquêmico anterior. Portanto, 10 pacientes com FApp foram incluídos nesta análise (Figura 1).

A Tabela 1 detalha as principais características demográficas e clínicas dos grupos FApp, controle e DA. A idade mediana não diferiu entre os grupos FApp e controle (64 vs. 69, respectivamente, $p=0,39$) e foi menor no grupo FApp do que no grupo DA (64 vs. 75,5, respectivamente, $p=0,005$). Quanto à distribuição por gênero, houve predominância de homens no grupo FApp (70%), com uma distribuição significativamente diferente nos grupos controle e DA (21,5% e 29%, respectivamente - $p<0,050$ para ambas as comparações). Ao analisar a presença de educação acima de 10 anos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A mediana da pontuação MoCA para pacientes no grupo FApp foi de 23¹⁹⁻²⁸. Pacientes nos grupos controle e DA, na época da coleta de dados nos estudos originais, realizaram o *Mini-Mental State Examination* (MMSE), com pontuação mediana de 29²⁷⁻³⁰ e 22,¹⁶⁻²⁸, respectivamente.

Detalhes clínicos adicionais do grupo FApp foram obtidos. A maioria dos pacientes (9/10; 90%) estava fazendo uso de anticoagulantes orais (Warfarina ou anticoagulantes orais diretos - DOACs). O único paciente que não estava usando anticoagulantes orais tinha um histórico de sangramento clinicamente relevante. Todos os pacientes com FApp apresentaram fração de ejeção preservada (mediana de 65%) e controle adequado da frequência cardíaca (FC) – mediana de FC média no Holter de 75 bpm (67-84 bpm).

3.2 Avaliação comparativa do metabolismo cerebral regional

A Tabela 2 mostra os resultados do mapeamento paramétrico estatístico comparando padrões de metabolismo cerebral entre os grupos FApp e controle e entre os grupos FApp e DA.

As coordenadas cerebrais com hipometabolismo mais estatisticamente

significativas para pacientes com FApp, quando comparados ao grupo controle, estavam concentradas nos lobos temporal e frontal (bilateralmente). A Figura 2 ilustra as regiões descritas em uma imagem tridimensional e em seções tomográficas.

Os pacientes com FApp também mostraram uma redução no metabolismo cerebral regional quando comparados aos pacientes com DA. As mudanças foram mais pronunciadas nos lobos temporais e na substância branca dos lobos frontais.

O grupo DA, como esperado, mostrou áreas de metabolismo reduzido em comparação com o grupo FApp, em áreas classicamente associadas ao DA, e concordantes com os dados já publicados desta coorte²² (Tabela 2). A figura 3 ilustra as regiões cerebrais nas quais foram identificadas alterações metabólicas estatisticamente significativas na comparação entre os grupos FA e DA.

4. DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram a presença de um padrão específico de hipometabolismo cerebral regional em pacientes com FA persistente, independentemente da presença de acidente vascular cerebral isquêmico prévio ou do diagnóstico de demência. Mudanças no metabolismo da glicose na ausência de lesões anatômicas aumentam a força da evidência em favor da hipótese de que a disfunção micro circulatória regional pode desempenhar um papel no declínio cognitivo associado à FA. Graff-Radford et al.²⁵ submeteram pacientes com FA a FDG-PET e documentaram (em concordância com nossos dados) que os pacientes com FA não apresentam um padrão de hipometabolismo semelhante ao DA, levantando a hipótese de mecanismos fisiopatológicos distintos levando ao declínio cognitivo. No entanto, essa amostra incluiu vários pacientes com infartos cerebrais corticais e subcorticais. Além disso, não houve comparação com um grupo controle (sem FA ou DA) nem uso do mapeamento paramétrico estatístico para comparar com precisão as diversas regiões cerebrais.

O grupo controle teve uma idade mediana maior do que o grupo FApp, embora não estatisticamente significativa, o que é importante na interpretação dos resultados. Como esperado, os pacientes do grupo DA tiveram uma idade mediana maior do que o grupo FApp, mas seu critério de inclusão foi o diagnóstico de demência e critérios de exclusão rigorosos foram aplicados para reduzir a influência de fatores de confusão. Anteriormente, outro grupo documentou uma redução relacionada à idade no metabolismo cerebral, predominantemente nos lobos frontais e regiões parieto-temporais, que foi mais pronunciada em mulheres.²⁶ Além disso, o risco de declínio cognitivo parece ser maior em mulheres com FA do que em homens com FA.²⁷ A predominância de pacientes do sexo masculino em nossa amostra pode, portanto, junto com a menor idade mediana, reduzir a sensibilidade para encontrar alterações no metabolismo cerebral.

A maioria dos indivíduos no grupo FApp incluídos nesta pesquisa (90%) estava tomando anticoagulantes orais. Esta abordagem, alinhada com as diretrizes médicas, também parece ser capaz de reduzir a incidência de declínio cognitivo, como demonstrado por Jacobs et al.^{8,9} Esse fato, combinado com a exclusão de pacientes com imagens sugestivas de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos prévios, reforça nosso resultado como um efeito independente dos fenômenos embólicos. Vários estudos recentes levantaram a possibilidade de um déficit micro circulatório cerebral

relacionado à irregularidade do ritmo (variação do fluxo sanguíneo batimento a batimento) em pacientes com FA persistente/permanente. Esta evidência é a base para excluir pacientes com FA paroxística do presente estudo. Gardarsdottir et al.¹¹ avaliaram o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com FA paroxística e permanente usando ressonância magnética, mostrando diminuição do fluxo sanguíneo em pacientes com FA persistente, em comparação com o grupo controle. Além disso, Efimova et al.¹² documentaram, usando cintilografia de perfusão, a melhora no fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com FA persistente sem controle adequado da frequência cardíaca (FC) após esses pacientes terem sido submetidos à implantação de marcapasso e ablação do nó atrioventricular. Essa técnica, embora não capaz de reverter a FA para ritmo sinusal, é usada para corrigir a irregularidade do RR e a taquicardia secundária à FA. Nossa amostra de pacientes com FA tinha bom controle da FC na monitorização por Holter, reforçando o papel da irregularidade RR na gênese das mudanças microcirculatórias e metabólicas cerebrais. Saglietto et al.¹³ foram além ao estudar parâmetros micro circulatórios por meio de espectroscopia *in vivo* em pacientes com FA antes e após cardioversão para ritmo sinusal. Seus resultados mostraram uma melhora na microcirculação após a correção da irregularidade RR. É importante notar que neste estudo, assim como em nossa amostra de pacientes, havia bom controle da FC na população com FA estudada (FC média de 70 bpm durante a FA).

Em relação ao metabolismo cerebral regional, observamos a presença de áreas de hipometabolismo principalmente nas regiões temporal e frontal em pacientes com FApp, comparados ao grupo controle. Esses achados corroboram a evidência de um estudo japonês recente,²⁸ que usou espectroscopia de infravermelho próximo para avaliar pacientes com FA em comparação com indivíduos sem FA. Pacientes com FA persistente mostraram menor atividade frontal e temporal em comparação com o grupo controle e também quando comparados a pacientes com FA paroxística. Além disso, pacientes com FA persistente que se submeteram à ablação por cateter e foram mantidos em ritmo sinusal mostraram melhora da atividade frontal e temporal três meses após a intervenção. A melhora micro circulatória resultou em uma pontuação melhor nas escalas de demência e depressão nessa população de estudo. A melhora cognitiva foi relacionada a uma maior atividade temporal, e a melhora nas escalas de depressão foi relacionada a uma maior atividade frontal.

Esses achados são consistentes com os dados publicados por Gardarsdottir et al.²⁹, que estudaram a perfusão cortical com ressonância magnética com *arterial spin*

labelling (ASL). Curiosamente, essa amostra de pacientes era semelhante à nossa amostra, com FA persistente e idade média de 64 anos. Após a cardioversão elétrica, a perfusão cortical frontal e temporal aumentou significativamente.

Quando comparados com pacientes com DA, pacientes com FA também mostraram regiões de metabolismo reduzido que incluíam, além dos lobos temporais, a substância branca dos lobos frontais. Coincidentemente, no estudo SWISS-AF,³⁰ 99% dos pacientes com FA tinham lesões na substância branca, avaliadas por meio de ressonância magnética. Nesta região, as mudanças hemodinâmicas resultantes da irregularidade do ritmo cardíaco na FA podem ser mais pronunciadas devido a uma característica peculiar da anatomia vascular. As artérias lenticuloestriadas são ramos da artéria cerebral anterior e da artéria cerebral média, cuja origem é perpendicular ao fluxo das principais artérias cerebrais. Saglietto et al. demonstraram, em um modelo de dinâmica de fluidos computacional, que a origem dessas artérias é mais suscetível a repercussões hemodinâmicas relacionadas à irregularidade RR.³¹ Também observamos hipometabolismo em estruturas relacionadas ao sistema límbico em pacientes com DA em comparação com o grupo FApp. Este é um conjunto de estruturas tipicamente afetadas na DA e intimamente relacionadas às funções de memória e emocionais.^{22,32,33}

A principal limitação deste estudo é o pequeno número de pacientes com FApp incluídos, refletindo os critérios rigorosos de exclusão para isolar o efeito da FA no metabolismo cerebral regional. Alguns pacientes se recusaram a participar devido a preocupações relacionadas à Covid-19. Apesar do pequeno tamanho da amostra, foi suficiente para alcançar achados estatisticamente significativos consistentes com outras pesquisas recentes.^{28,29} Um ponto positivo relevante foi o uso de mapeamento paramétrico estatístico para comparação precisa do metabolismo cerebral voxel a voxel.

Outra limitação foi a inclusão não simultânea dos grupos controle e DA para usar a mesma metodologia de imagem para análise comparativa.

Este estudo não pôde determinar se a reversão para ritmo sinusal melhora o metabolismo cerebral regional na FA persistente devido ao seu desenho transversal. Mais pesquisas são necessárias. Além disso, nossos achados podem não se aplicar a pacientes com FA persistente de início precoce, uma vez que a duração da FA abaixo de um ano foi um critério de exclusão.

5. CONCLUSÃO

A FA está associada ao declínio cognitivo por múltiplos mecanismos. A hipótese de déficit micro circulatório relacionado à irregularidade do ritmo cardíaco é reforçada pela descoberta de hipometabolismo cerebral regional independente da ocorrência de fenômenos embólicos e distinta do padrão observado na DA. Nossos resultados abrem novos horizontes para uma melhor compreensão dessa rede complexa de mecanismos fisiopatológicos e destacam a importância de terapias voltadas para regularizar o ritmo cardíaco.

6. REFERÊNCIAS

1. SANTANGELI, P.; DI BIASE, L.; BAI, R.; MOHANTY, S.; PUMP, A.; CERECEDA BRANTES, M.; et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*, v. 9, n. 11, p. 1761–1768, 2012. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
2. LIU, D. S.; CHEN, J.; JIAN, W. M.; ZHANG, G. R.; LIU, Z. R. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Geriatric Cardiology*, v. 16, n. 3, p. 298–306, 2019. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.006.
3. BUNCH, T. J.; WEISS, J. P.; CRANDALL, B. G.; MAY, H. T.; BAIR, T. L.; OSBORN, J. S.; et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*, v. 7, n. 4, p. 433–437, 2010. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004.
4. KOH, Y. H.; LEW, L. Z. W.; FRANKE, K. B.; ELLIOTT, A. D.; LAU, D. H.; THIYAGARAJAH, A.; et al. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals. *Europace*, v. 24, n. 8, p. 1229–1239, 2022. doi: 10.1093/europace/euac003.
5. RIVARD, L.; FRIBERG, L.; CONEN, D.; HEALEY, J. S.; BERGE, T.; BORIANI, G.; et al. Atrial fibrillation and dementia: a report from the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation*, v. 145, n. 5, p. 392–409, 2022. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055018.
6. KALANTARIAN, S.; STERN, T. A.; MANSOUR, M.; RUSKIN, J. N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, v. 158, n. 5 Pt 1, p. 338–346, 2013. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
7. CHEN, L. Y.; LOPEZ, F. L.; GOTTESMAN, R. F.; HUXLEY, R. R.; AGARWAL, S. K.; LOEHR, L.; et al. Atrial fibrillation and cognitive decline-the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*, v. 45, n. 9, p. 2568–2574, 2014. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005243.
8. JACOBS, V.; WOLLER, S. C.; STEVENS, S.; MAY, H. T.; BAIR, T. L.; ANDERSON, J. L.; et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*, v. 11, n. 12, p. 2206–2213, 2014. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013.
9. JACOBS, V.; MAY, H. T.; BAIR, T. L.; CRANDALL, B. G.; CUTLER,

M. J.; DAY, J. D.; et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, v. 118, n. 2, p. 210–214, 2016. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.039.

10. ZENGER, B.; RIZZI, S.; STEINBERG, B. A.; RANJAN, R.; BUNCH, T. J. This is your brain, and this is your brain on atrial fibrillation: the roles of cardiac malperfusion events and vascular dysfunction in cognitive impairment. *Arrhythmia Electrophysiology Review*, v. 12, p. e01, 2023. doi: 10.15420/aer.2022.29..

11. GARDARSDOTTIR, M.; SIGURDSSON, S.; ASPELUND, T.; ROKITA, H.; LAUNER, L. J.; GUDNASON, V.; et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*, v. 20, n. 8, p. 1252–1258, 2018. doi: 10.1093/europace/eux220.

12. EFIMOVA, I.; EFIMOVA, N.; CHERNOV, V.; POPOV, S.; LISHMANOV, Y. Ablation and pacing: improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 35, n. 3, p. 320–326, 2012. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03277.x.

13. SAGLIETTO, A.; SCARSOGLIO, S.; CANOVA, D.; ROATTA, S.; GIANOTTO, N.; PICCOTTI, A.; et al. Increased beat-to-beat variability of cerebral microcirculatory perfusion during atrial fibrillation: a near-infrared spectroscopy study. *Europace*, v. 23, n. 8, p. 1219–1226, 2021. doi: 10.1093/europace/euab070.

14. KIM, D.; YANG, P. S.; SUNG, J. H.; JANG, E.; YU, H. T.; KIM, T. H.; et al. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *European Heart Journal*, v. 41, n. 47, p. 4483–4493, 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa726.

15. ZILBERTER, Y.; ZILBERTER, M. The vicious circle of hypometabolism in neurodegenerative diseases: ways and mechanisms of metabolic correction. *Journal of Neuroscience Research*, v. 95, n. 11, p. 2217–2235, 2017. doi: 10.1002/jnr.24064.

16. HINDRICKS, G.; POTPARA, T.; DAGRES, N.; ARBELO, E.; BAX, J. J.; BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C.; et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, v. 42, n. 5, p. 373–498, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

17. MAGALHÃES, L. P.; FIGUEIREDO, M. J. O.; CINTRA, F. D.; SAAD, E. B.; KUNIYOSHI, R. R.; LORGA FILHO, A. M.; et al. Executive summary of the II Brazilian guidelines for atrial fibrillation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 107, n. 6, p. 501–508, 2016. doi: 10.5935/abc.20160190.

18. JOGLAR, J. A.; CHUNG, M. K.; ARMBRUSTER, A. L.; BENJAMIN, E. J.; CHYOU, J. Y.; CRONIN, E. M.; et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, v. 149, n. 1, p. e1–e156, 2024. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.

19. DAGRES, N.; CHAO, T. F.; FENELON, G.; AGUINAGA, L.; BENHAYON, D.; BENJAMIN, E. J.; et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Europace*, v. 20, n. 9, p. 1399–1421, 2018. doi: 10.1093/europace/euy046.

20. NASREDDINE, Z. S.; PHILLIPS, N. A.; BÉDIRIAN, V.; CHARBONNEAU, S.; WHITEHEAD, V.; COLLIN, I.; et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 53, n. 4, p. 695–699, 2005. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

21. COUTINHO, A. M. N.; PORTO, F. H. G.; DURAN, F. L. S.; PRANDO, S.; ONO, C. R.; FEITOSA, E. A. A. F.; et al. Brain metabolism and cerebrospinal fluid biomarkers profile of non-amnesic mild cognitive impairment in comparison to amnesic mild cognitive impairment and normal older subjects. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 7, n. 1, p. 58, 2015. doi: 10.1186/s13195-015-0143-0.

22. COUTINHO, A. M. N.; PORTO, F. H. G.; ZAMPIERI, P. F.; OTADUY, M. C.; PERROCO, T. R.; OLIVEIRA, M. O.; et al. Analysis of the posterior cingulate cortex with [18F]FDG-PET and Naa/ml in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Correlations and differences between the two methods. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 9, n. 4, p. 385–393, 2015. doi: 10.1590/1980-

57642015DN94000385.

23. SIGNORINI, M.; PAULESU, E.; FRISTON, K.; PERANI, D.; COLLELUORI, A.; LUCIGNANI, G.; et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *NeuroImage*, v. 9, n. 1, p. 63–80, 1999. doi: 10.1006/nimg.1998.0381.

24. LANCASTER, J. L.; WOLDORFF, M. G.; PARSONS, L. M.; LIOTTI, M.; FREITAS, C. S.; RAINEY, L.; et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, v. 10, n. 3, p. 120–131, 2000. doi: 10.1002/1097-0193(200007)10:3<120::AID-HBM30>3.0.CO;2-8.

25. GRAFF-RADFORD, J.; MADHAVAN, M.; VEMURI, P.; RABINSTEIN, A. A.; CHA, R. H.; MIELKE, M. M.; et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment and neuroimaging. *Alzheimer's & Dementia*, v. 12, n. 4, p. 391–398, 2016. doi: 10.1016/j.jalz.2015.08.164.

26. ALLOCCA, M.; LINGUANTI, F.; CALCAGNI, M. L.; CISTARO, A.; GAUDIERI, V.; GUERRA, U. P.; et al. Evaluation of age and sex-related metabolic changes in healthy subjects: An Italian brain 18F-FDG PET study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 21, p. 4932, 2021. doi: 10.3390/jcm10214932.

27. WOOD, K. A.; HAN, F.; KO, Y. A.; WHARTON, W. W. Is the association between cognitive disease progression and atrial fibrillation modified by sex? *Alzheimer's & Dementia*, v. 19, n. 9, p. 4163–4173, 2023. doi: 10.1002/alz.13060.

28. YOSHIHISA, A.; KONO, S.; KANESHIRO, T.; ICHIJO, Y.; MISAKA, T.; YAMADA, S.; et al. Impaired brain activity in patients with persistent atrial fibrillation assessed by near-infrared spectroscopy and its changes after catheter ablation. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 7866, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-12097-5.

29. GARDARSDOTTIR, M.; SIGURDSSON, S.; ASPELUND, T.; GARDARSDOTTIR, V. A.; FORSBERG, L.; GUDNASON, V.; et al. Improved brain perfusion after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Europace*, v. 22, n. 4, p. 530–537, 2020. doi: 10.1093/europace/euz336.

30. CONEN, D.; RODONDI, N.; MÜLLER, A.; BEER, J. H.; AMMANN, P.; MOSCHOVITIS, G.; et al. Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 73, n. 9, p. 989–999, 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.039.

31. SAGLIETTO, A.; SCARSOGLIO, S.; TRIPOLI, F.; ZWANENBURG, J.; BIESSELS, G. J.; DE FERRARI, G. M.; et al. Atrial fibrillation hemodynamic effects on lenticulostriate arteries identified at 7-Tesla cerebral magnetic resonance imaging. *Clinical and Translational Medicine*, v. 13, n. 9, p. e1367, 2023. doi: 10.1002/ctm2.1367.
32. MINOSHIMA, S.; GIORDANI, B.; BERENT, S.; FREY, K. A.; FOSTER, N. L.; KUHL, D. E. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, v. 42, n. 1, p. 85–94, 1997. doi: 10.1002/ana.410420114.
33. DRZEZGA, A.; LAUTENSCHLAGER, N.; SIEBNER, H.; RIEMENSCHNEIDER, M.; WILLOCH, F.; MINOSHIMA, S.; et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 30, n. 8, p. 1104–1113, 2003. doi: 10.1007/s00259-003-1194-1.

ANEXO A - TABELAS

TABELA 1 – DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS DOS GRUPOS				
Grupo (n)	FApp (10)	Controle (28)	DA (28)	P
Idade - mediana (mín-máx)	64 (61-79)	69 (58-81)	75.5 (61-88)	p=0.390 (FApp vs Controle) p=0.005 (FApp vs DA) ⁺
Sexo - n (%)				p=0.01 (FApp vs Controle) p=0.03 (FApp vs DA)*
Masculino	7 (70%)	6 (21.5%)	8 (29%)	
Feminino	3 (30%)	22 (78.5%)	20 (71%)	
Escolaridade > 10 anos - n (%)	7 (70%)	22 (78.5%)	13 (46%)	p=0.670 (FApp vs Controle) p=0.270 (FApp vs DA)*
MoCA - mediana (mín-máx)	23 (19-28)			
MMSE - mediana (mín-máx)		29 (26-30)	22 (16-28)	
*Teste exato de Fisher / ⁺ Teste de Mann Whitney / MoCa - Montreal Cognitive Assessment / MMSE - mini-mental state examination.				

TABELA 2 - COMPARAÇÃO DO METABOLISMO REGIONAL CEREBRAL ENTRE OS GRUPOS DO ESTUDO. RESULTADOS DEMONSTRANDO ÁREAS DE A: HIPOMETABOLISMO NO GRUPO FApp VS GRUPO CONTROLE; B: ÁREAS DE HIPOMETABOLISMO NO GRUPO FApp VS GRUPO DA; C: ÁREAS DE HIPOMETABOLISMO NO GRUPO DA VS GRUPO FApp.

Regiões predominantes cluster*	Tamanho do Cluster (número de voxels)	número Z	Score p⁺	Pico das coordenadas voxel (Talairach)
A. FApp vs CONTROLE: RESULTADOS DEMONSTRANDO ÁREAS DE HIPOMETABOLISMO NO GRUPO FApp				
Opérculo Esquerdo	1876	5.91	<0.001	Giro Temporal Médio Esquerdo
Giro Temporal Inferior Esquerdo				(-38 -58 -2)
Giro Temporal Médio Esquerdo				
Giro Temporal Superior Esquerdo	1876	5.28	<0.001	Giro Temporal Superior Esquerdo (-66 -24 16)
Opérculo Direito	4591	5.49	<0.001	Giro do Cíngulo Posterior Direito (18 -46 14)
		5.32	<0.001	Substância Branca Subgiral – Lobo Temporal Direito(40 -54 0)
		4.99	<0.001	Giro Parahipocampal direito (22 -46 0)
Giro Frontal Médio Direito	1602	4.86	<0.001	Giro Frontal Médio Direito (30 38 -2)

B. FApp vs DA: RESULTADOS DEMONSTRANDO ÁREAS DE HIPOMETABOLISMO NO GRUPO FApp

Giro Frontal Inferior Direito	165	5.37	<0.001	Substância Branca Subgiral – Lobo Frontal Direito (30 38 0)
Giro Frontal Inferior Esquerdo	38	4.95	<0.001	Substância Branca Subgiral – Lobo Frontal Esquerdo (-28 36 0)

C. FApp vs DA: RESULTADOS DEMONSTRANDO ÁREAS DE HIPOMETABOLISMO NO GRUPO DA

Cerebelo Direito e Esquerdo	6115	5.84	<0.001	Cerebelo Direito (36 -72 -52)
		5.78	<0.001	Cerebelo Esquerdo (-36 -70 -52)
Cúneo Direito e Esquerdo	4656	5.58	<0.001	Cúneo Esquerdo (0 -72 30)
Pré-Cúneo Direito		5.50	<0.001	Pré-Cúneo Direito (2 -46 30)
Fissura Calcarina Direita e Esquerda				
Giro do Cíngulo Posterior Direito e Esquerdo				
Giro do Cíngulo Médio Direito e Esquerdo	4656	5.43	<0.001	Pré-Cúneo Direito (8 -76 40)
Tálamo Direito	323	5.12	<0.001	Tálamo Direito (18 -24 6)

Giro Reto Direito e Esquerdo	585	4.77	<0.001	Giro Reto Esquerdo (-2 26 - 26)
Giro Orbital Direito e Esquerdo				
*regiões que juntas representam mais de 70% do Cluster + não corrigido para comparações múltiplas FApp – fibrilação atrial persistente/permanente; DA – Doença de Alzheimer.				

ANEXO B – IMAGENS

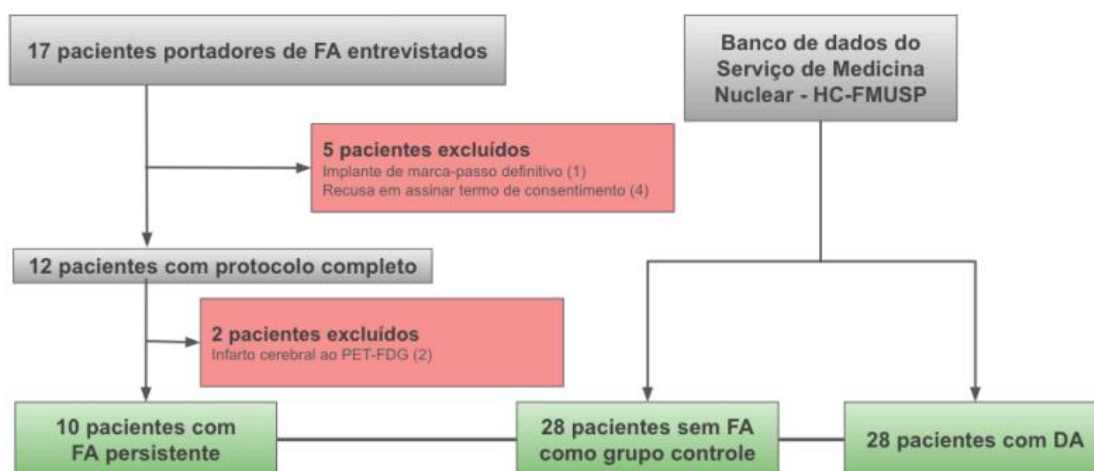


FIGURA 1: Fluxograma ilustrando os pacientes incluídos e motivos de exclusão desta análise.

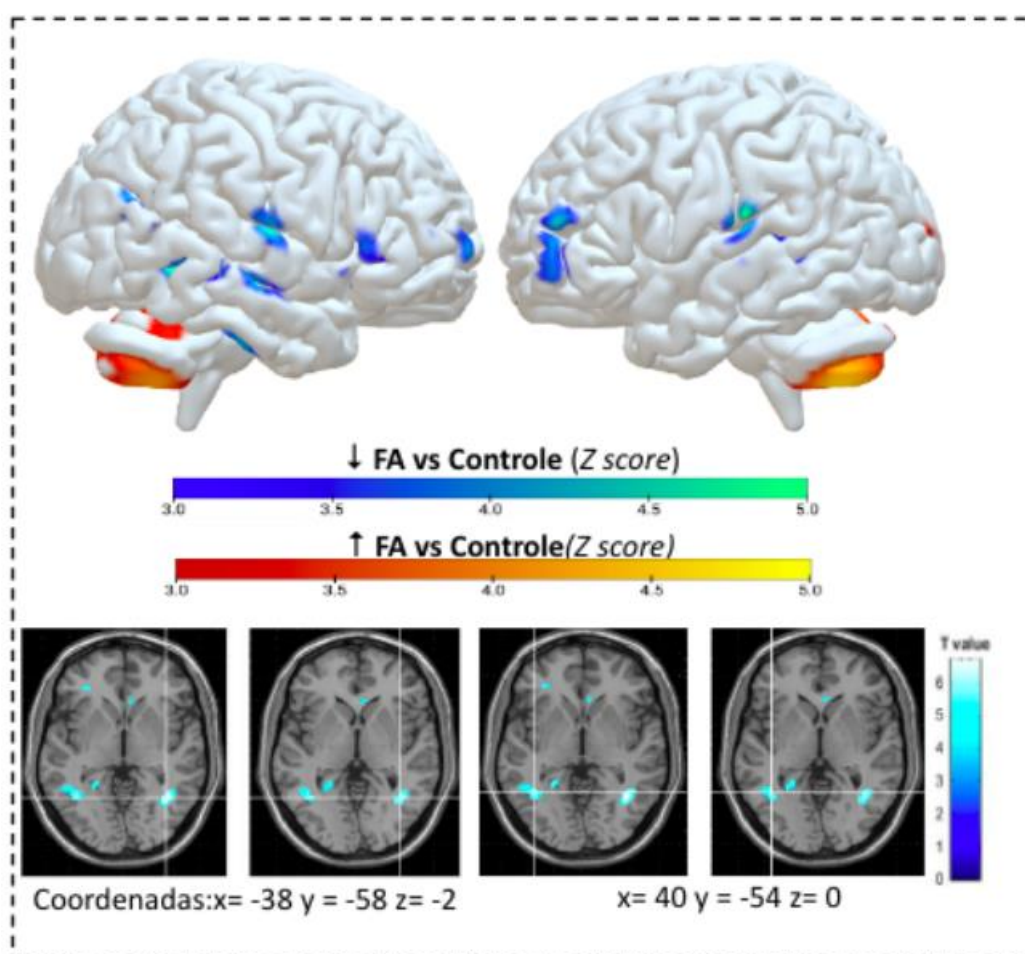


FIGURA 2: Regiões cerebrais de redução de captação do FDG em pacientes com

FA em comparação ao grupo controle – ilustração tridimensional e em planos tomográficos

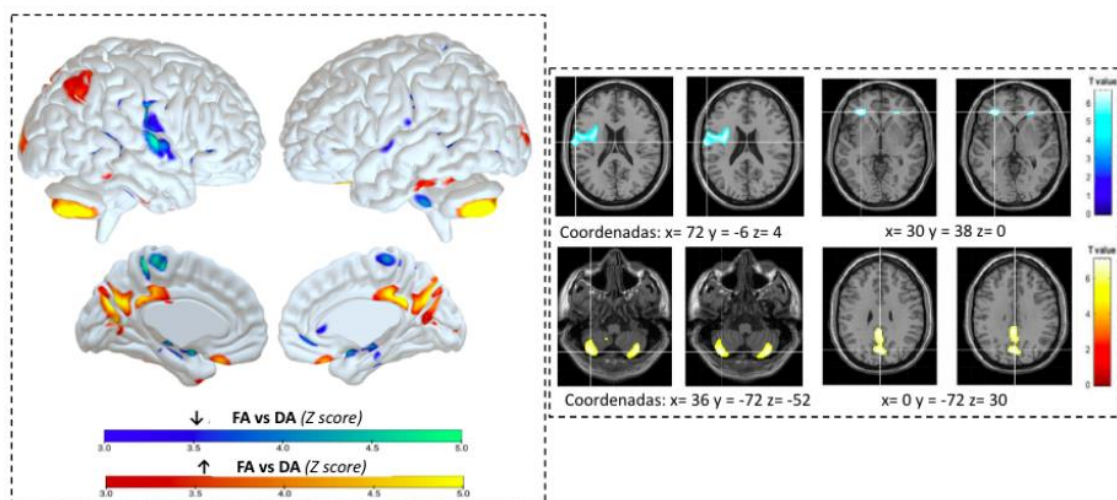


FIGURA 3: Regiões cerebrais de diferenças na captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo DA - ilustração tridimensional e em planos tomográficos.