

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA

JANINE KARINA HIDEKO ALFENAS HORITA

## **FIBRILAÇÃO ATRIAL E DEMÊNCIA**

Belo Horizonte

2015

JANINE KARINA HIDEKO ALFENAS HORITA

## **FIBRILAÇÃO ATRIAL E DEMÊNCIA**

Monografia apresentada ao curso de Especialização em Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Helton José Reis

Belo Horizonte

2015

043 Horita, Janine Karina Hideko Alfenas.  
Fibrilação atrial e demência [manuscrito] /Janine Karina Hideko Alfenas  
Horita . - 2015.

34 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Helton José Reis.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do certificado de Especialista em Farmacologia.

1. Fibrilação atrial - Teses. 2. Demência - Teses. 3. Comportamento cognitivo leve- Teses. 4. Inflamação - Teses. 5. Anticuaagulantes orais. 6. Farmacologia - Teses. I. Reis, Helton José. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615

# "FIBRILAÇÃO ATRIAL E DEMÊNCIA"

**JANINE KARINA HIDEKO ALFENAS HORITA**

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 14 de julho de 2015, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

*Natália Pessoa Rocha*

**DRA. NATÁLIA PESSOA ROCHA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

*Paula Maria Quaglio Bellozi*

**MA. PAULA MARIA QUAGLIO BELLOZI**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**PROF. PROF. STÉFANY BRUNO DE ASSIS CAU**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**PROF. HELTON JOSÉ DOS REIS**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia

Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 14 de julho de 2015

## RESUMO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum e sua prevalência é maior em indivíduos idosos. É classificada em FA paroxística, persistente e permanente, as quais fazem parte de desenvolvimento de uma doença contínua. A principal complicação relacionada à fibrilação atrial é o acidente vascular encefálico (AVE). A ocorrência de AVE está diretamente relacionada ao comprometimento cognitivo e demência, sendo esta uma condição com grande potencial incapacitante, bem como maior morbidade e mortalidade. Os principais mecanismos de relação entre FA e demência são a ocorrência de lesões cerebrais causadas por infartos cerebrais isquêmicos silenciosos e a hipoperfusão cerebral causada por redução do débito cardíaco. A FA implica no remodelamento elétrico e estrutural do coração. O processo inflamatório está intimamente ligado com o desenvolvimento da FA, o que pode ser demonstrado pelos níveis alterados de mediadores inflamatórios. Para prevenção de AVE e conseqüente comprometimento cognitivo e desenvolvimento de demência, a principal estratégia terapêutica consiste na terapia com uso de anticoagulante. Por muito tempo, a varfarina é utilizada, entretanto, este uso implica no risco de hemorragias, as quais também favorecem o desenvolvimento de demência. Os novos anticoagulantes orais surgiram como alternativa e apresentam menor risco de hemorragia quando comparados à varfarina. Entretanto, vários aspectos devem ser avaliados para a escolha da terapia adequada em cada caso. É evidente a relação entre FA e demência, entretanto, são necessários mais estudos a fim de esclarecer devidamente esta relação, o que permitirá também o uso de estratégias terapêuticas mais eficazes.

**UNITERMOS:** Fibrilação atrial, demência, comprometimento cognitivo leve, inflamação, anticoagulantes orais.

## ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and its prevalence is higher in the elderly. It is classified in paroxysmal AF, persistent and continuous, which are part of the development of a continuous disease. The main complication related to atrial fibrillation is stroke. The occurrence of stroke is directly related to cognitive impairment and dementia, this being a condition with great disabling potential and higher morbidity and mortality. The main mechanisms linking AF and dementia are the occurrence of brain lesions caused by silent ischemic cerebral infarction and cerebral hypoperfusion caused by reduced cardiac output. The FA implies the electrical and structural remodeling of the heart. The inflammatory process is closely linked to the development of the FA, which can be demonstrated by altered levels of inflammatory mediators. For the prevention of stroke and subsequent cognitive impairment and dementia development, the main therapeutic strategy consists of using anticoagulants therapy. For a long time, warfarin is used, however, this use carries the risk of bleeding, which also favor the development of dementia. The new oral anticoagulants have emerged as an alternative and with a lower risk of bleeding compared to warfarin. However, several aspects must be evaluated for choosing the appropriate therapy in each case. Clearly there is a relation between AF and dementia, however, further studies are needed to fully clarify this relationship, which will also allow the use of more effective therapeutic strategies.

**Keywords:** Atrial fibrillation, dementia, cognitive impairment, inflammation, oral anticoagulants.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Doenças cardiovasculares e sua contribuição para comprometimento cognitivo e conseqüente desenvolvimento de demência.....	14
Figura 2 - Fatores de risco em comum entre fibrilação atrial e demência.....	15
Figura 3 - Mecanismo de patogênese da demência na fibrilação atrial.....	16
Figura 4 - Potenciais mecanismos da trombogênese por vias inflamatórias na fibrilação atrial.....	19
Figura 5 - Mecanismos de ação da varfarina e dos novos anticoagulantes orais.	25

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AV - Nó atrioventricular

AVE - Acidente vascular encefálico

CHADS<sub>2</sub> - *Congestion, hypertension, age of at least 75, diabetes and stroke* (Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade acima de 75 anos, diabetes e acidente vascular encefálico)

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc - *Congestive heart failure/left ventricular dysfunction, Hypertension, Age of at least 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65 to 74, and Sex category* (Insuficiência cardíaca congestiva/ disfunção ventricular esquerda, hipertensão, idade acima de 75 anos (duplo), diabetes, acidente vascular encefálico (duplo) - doença vascular, idade entre 65 e 74 e sexo)

FA - Fibrilação atrial

GDF- *Growth differentiation factor* (fator de diferenciação de crescimento)

IL- Interleucina

MMSE - *Mini-mental state examination* (Mini-exame do estado mental)

MPO - Mieloperoxidase

NADPH - *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato)

PCR - Proteína C reativa

RNI - Razão normalizada internacional

ROS - *Reactive oxygen species* (espécies reativas de oxigênio)

TF - *Tissue factor* (fator tissular)

TGF- $\beta$  - *Transforming growth factor- $\beta$*  (fator de transformação de crescimento- $\beta$ )

TNF- $\alpha$  - *Tumor necrosis factors* (fator de necrose tumoral- $\alpha$ )

vWF - *von Willebrand factor* (fator von Willebrand)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2 METODOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
<b>3 DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Função cognitiva, comprometimento cognitivo e demência .....</b>	<b>13</b>
<b>3.2 Fatores de risco para o desenvolvimento de demência .....</b>	<b>14</b>
<b>3.3 Fibrilação atrial e demência .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.1 Eventos tromboembólicos .....</b>	<b>20</b>
<b>3.3.2 Hipoperfusão cerebral .....</b>	<b>22</b>
<b>3.4 Mediadores inflamatórios e hemostáticos .....</b>	<b>22</b>
<b>3.5 Aspectos genéticos.....</b>	<b>24</b>
<b>3.6 Prevenção de eventos tromboembólicos decorrentes da FA .....</b>	<b>25</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum, sendo que sua incidência aumenta com o avanço da idade (ABETE *et al.*, 2014; HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015; IWASAKI *et al.*, 2011; JACOBS *et al.*, 2014; VERGARA; DELLA BELLA, 2014; WANG *et al.*, 2014). Trata-se de uma taquiarritmia sustentada clínica e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). Sua prevalência é estimada em 0,4 a 1% na população geral, sendo de aproximadamente 10% em indivíduos com mais de 65 anos de idade e 36% entre idosos com mais de 80 anos (ABETE *et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2015).

A FA é uma arritmia supraventricular na qual a atividade elétrica atrial está completamente desorganizada, o que leva a perda de sua capacidade de contração, não gerando a sístole atrial, e levando a inibição do nó sinoatrial durante a persistência da FA (ZIMERMAN *et al.*, 2009). O sangue passa a fluir passivamente dos átrios para os ventrículos, sendo que a eficiência de bombeamento diminui em torno de 20 a 30%, o que reduz a eficiência de bombeamento global do coração (GUYTON; HALL, 2011).

Durante a ocorrência de episódio de FA, o nó atrioventricular (AV) recebe grande quantidade de estímulos elétricos, dos quais, apenas uma determinada quantidade atingirá os ventrículos. Apesar desta ação protetora do AV, o controle da frequência cardíaca ventricular ocorre de forma irregular, uma vez que durante a FA não há chegada regular de estímulos ao AV (ZIMERMAN *et al.*, 2009).

A FA pode manifestar-se com sensação de palpitações, levar a eventos tromboembólicos variados, ou mesmo cursar com períodos assintomáticos de duração indeterminada, sendo que alguns indivíduos podem apresentar tanto episódios sintomáticos quanto assintomáticos de FA. As principais manifestações são palpitações, dor torácica, dispnéia, fadiga, tontura ou síncope. Quando presentes, os sintomas da FA variam de acordo com a irregularidade do ritmo e frequência ventricular, estado funcional do miocárdio, duração do episódio de FA e fatores individuais (ZIMERMAN *et al.*, 2009).

A FA apresenta-se em três formas: paroxística, persistente e permanente. (IWASAKI *et al.*, 2011). A FA paroxística é caracterizada por episódios auto-limitados com duração em torno de 7 dias, o qual reverte espontaneamente para o ritmo sinusal, em geral, após este período. A FA persistente apresenta episódios superiores a 7 dias, e, em geral, é necessária intervenção por cardioversão elétrica ou farmacológica para reversão do quadro e retorno ao ritmo sinusal, sendo a reversão espontânea pouco provável. A FA permanente corresponde a casos de longa duração nos quais a arritmia não responde a cardioversão, sendo este procedimento ineficaz na reversão ao ritmo sinusal (IWASAKI *et al.*, 2011; MARTINELLI FILHO *et al.*, 2003).

A FA paroxística geralmente envolve um foco de condução no músculo cardíaco em torno de uma ou mais veias pulmonares, causada pela atividade focal rápida ou reentrada local. Acredita-se que, em muitos casos, o desenvolvimento natural da FA envolve evolução da forma paroxística para persistente e para permanentes através da influência do remodelamento atrial provocado pela própria arritmia e/ou progressão de doença cardíaca subjacente. O remodelamento elétrico relacionado à FA, o qual pode ser resultante da expressão e/ou função alteradas de canais iônicos cardíacos, favorece o desenvolvimento de substratos de reentrada funcionais e contribui para a FA persistente. Como a doença progride para mudanças estruturais atriais irreversíveis, a FA torna-se permanente (IWASAKI *et al.*, 2011).

A FA pode ser mantida por reentrada e/ou ativação de focos ectópicos. Os fenômenos de reentrada são caracterizados por movimentos circulares, os quais ocorrem quando um impulso cardíaco de condução, que deveria propagar numa só direção e, em seguida, dissipar-se, estimula regiões no miocárdio que já foram excitadas. Este fato pode ocorrer devido a diminuição da velocidade de condução ou encurtamento do período refratário da musculatura cardíaca (GUYTON; HALL, 2011). Focos ectópicos são correspondem a regiões originalmente não condutoras no miocárdio que passam a propagar impulsos com alta frequência de disparo e gerar condução fibrilatória (GUYTON; HALL, 2011; ZIMERMAN *et al.*, 2009)..

O mecanismo eletrofisiológico de manutenção da FA é frequentemente chamado de gatilho. Existe um remodelamento com moduladores, como a insuficiência cardíaca,

isquemia e alargamento atrial, interferências simpátovagais, processo inflamatório e fibrose intersticial, os quais atingem o substrato atrial. Ocorre remodelamento elétrico, o qual altera a expressão e/ou o funcionamento de canais iônicos, remodelamento estrutural, principalmente fibrose, e remodelamento neural/anatômico. Estas alterações frequentemente são caracterizadas por dilatação e disfunção na contratilidade. Focos arritmogênicos nas veias pulmonares, decorrentes da presença de extensões do tecido endomiocárdico do átrio esquerdo nos óstios destas veias, são os mais comuns agentes desencadeadores e de perpetuação dessas arritmias, principalmente na FA paroxística (IWASAKI *et al.*, 2011).

O diagnóstico da FA é realizado com base na avaliação clínica, eletrocardiograma de repouso para avaliação do ritmo cardíaco, radiografia do tórax para avaliação da circulação pulmonar e dimensões do átrio esquerdo, e ecocardiograma transtorácico que permite avaliação da estrutura anatômica e funcional dos átrios e septo interatrial, bem como anatomia e função das válvulas cardíacas (MARTINELLI FILHO *et al.*, 2003).

O acidente vascular encefálico (AVE) é a maior e mais temida complicação da FA (DUBLIN *et al.*, 2011; HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). O risco de AVEs é cinco vezes maior em pacientes com FA e, aproximadamente, 20% de todos os AVE são causados devido ao tromboembolismo sistêmico proveniente da FA (KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014; VERGARA; DELLA BELLA, 2014; WANG *et al.*, 2014). O AVE também está associado à comprometimento cognitivo e conseqüente desenvolvimento de demência, sendo que o tipo, a gravidade e a localização deste AVE influencia o início e a gravidade da demência (KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2014).

O objetivo do presente trabalho consiste em realizar uma revisão na literatura sobre o tema fibrilação e demência.

## 2 METODOLOGIA

Os descritores utilizados para a busca de artigos foram *atrial fibrillation*, *dementia*, *cognitive impairment*, *inflammation*, *anticoagulation*, *rivaroxaban* e *dabigatran*. As bases de dados consultadas foram MEDLINE/PUBMED e SCIELO. O período de pesquisa incluiu estudos publicados de janeiro de 2003 a maio de 2015, na língua inglesa e portuguesa. A revisão foi realizada no período de agosto de 2014 a maio de 2015.

Os estudos incluídos foram revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos controlados randomizados, cujos desenhos incluíam a verificação das consequências da fibrilação atrial e/ou a relação de fibrilação atrial com comprometimento cognitivo, ou estratégias terapêuticas para prevenção de demência e foram utilizados somente estudos em humanos. Foram analisados 26 artigos, no total, dos quais três estudos foram excluídos por não atender os critérios acima estabelecidos. Foram utilizados 27 referências.

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Função cognitiva, comprometimento cognitivo e demência

A função cognitiva se refere a várias atividades realizadas pelo cérebro humano. Os domínios cognitivos estabelecidos, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM - V), são atenção complexa (atenção sustentada, atenção dividida, atenção seletiva e velocidade de processamento); função executiva (planejamento, tomada de decisão, memória de trabalho, resposta a *feedback*/ correção de erros, substituir hábitos/ inibição, flexibilidade mental); aprendizagem e memória (memória imediata, memória recente, memória de muito longo prazo, aprendizagem implícita); linguagem (linguagem expressiva, que inclui nomeação, encontrar palavras, fluência, gramática, sintaxe, e linguagem receptiva); perceptomotor (habilidades de percepção visual, visuoconstrutiva, perceptomotora, práxis e gnosia); e cognição social (reconhecimento de emoções, teoria da mente) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). O Mini-Exame do Estado Mental (*Mini-mental State Examination* - MMSE) é a escala mais utilizada para mensurar o desempenho cognitivo global (ABETE *et al.*, 2014; BORSON, 2010).

Comprometimento cognitivo leve, ou transtorno neurocognitivo leve, corresponde a evidências de declínio cognitivo pequeno a partir de nível anterior de desempenho em um ou mais domínios cognitivos, com base na preocupação do indivíduo, de alguém próximo a ele ou do clínico; ou pequeno prejuízo do desempenho cognitivo documentado por teste neuropsicológico padronizado. Estes déficits cognitivos não interferem na capacidade de ser independente nas atividades cotidianas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Sintomas leves podem ser descritos como uma fase de transição entre o envelhecimento normal e demência. Indivíduos com comprometimento cognitivo leve tem risco aumentado de progressão para demência (ABETE *et al.*, 2014).

Demência é caracterizada por múltiplos déficits cognitivos que incluem prejuízo da memória e ao menos uma das seguintes perturbações cognitivas: afasia (deterioração das funções da linguagem), apraxia (prejuízo na capacidade de executar atividades motoras, com função sensorial e compreensão intactas para a

tarefa em questão), agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar da função sensorial intacta), ou uma perturbação do funcionamento cognitivo. Os déficits cognitivos devem ser graves o suficiente para o comprometimento do funcionamento ocupacional ou social, e representar prejuízo em relação a um nível previamente superior de funcionamento. A etiologia da demência varia com o subtipo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Os déficits cognitivos causados pela progressão da demência estão associados ao comprometimento funcional da vida cotidiana, independente dos efeitos de depressão, fadiga e deficiência motora. Esses déficits podem prejudicar a tomada de decisões simples, a motivação e a aprendizagem, sendo suficiente para afetar o auto-cuidado, impactar a capacidade de trabalho ou mesmo as atividades da vida diária, promovendo a transição para o estado de incapacidade permanente (BORSON, 2010).

Os tipos mais comuns de demência são a doença de Alzheimer, demência vascular, demência com corpos de Lewy e demência fronto-temporal, as quais correspondem a 90% de todos os casos. A doença de Alzheimer é o subtipo mais comum de demência (ABETE *et al.*, 2014). Estima-se um aumento futuro da prevalência de demência devido ao envelhecimento da população mundial (ABETE *et al.*, 2014; GORELICK *et al.*, 2011; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014; KWOK *et al.*, 2011). Em casos de demência vascular, a etiologia pode variar de AVE em grandes vasos a doença microvascular, sendo a apresentação bastante heterogênea, de acordo com os tipos de lesão vasculares, sua extensão e localização. Em geral, o surgimento da demência vascular é gradativo e de progressão lenta, decorrente de lesão em pequenos vasos e, conseqüentemente, lesões na substância branca (leucoaraiose) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

### **3.2 Fatores de risco para o desenvolvimento de demência**

A etiologia da demência varia de acordo com o subtipo em questão (KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). Entretanto, há vários fatores de risco para demência estabelecidos como idade, escolaridade, presença de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias, doenças cardiovasculares e AVE (ABETE *et al.*, 2014;

KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014; KWOK *et al.*, 2011). Outros fatores de risco, tal como fator genético, parecem estar envolvidos visto que o controle destas comorbidades acima descritas não foi suficiente para diminuição do risco de demência (JACOBS *et al.*, 2015; ROLLO *et al.*, 2014).

A demência cada vez mais afeta um maior número de indivíduos no mundo (ROLLO *et al.*, 2014). A prevalência de demência aumenta com a idade, sendo está considerada o principal fator de risco (JACOBS *et al.*, 2014; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). Demência é comumente observada em idosos e sua prevalência é estimada em 14% na faixa etária a partir dos 70 anos (JACOBS *et al.*, 2014).

Doenças cardiovasculares estão associadas ao comprometimento cognitivo em idosos e esta associação é multifatorial, envolvendo fatores de risco em comum, tais como aterosclerose, presença de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* (ABETE *et al.*, 2014). A hipertensão arterial representa um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de demência. Vários estudos relacionaram os efeitos da hipertensão arterial na meia-idade com o desenvolvimento de demência na idade avançada (ABETE *et al.*, 2014; HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015). A hipertensão arterial, a longo prazo e com início na meia-idade, pode implicar em aterosclerose severa e maior enrijecimento arterial na idade avançada. A hipertensão arterial também aumenta o risco de FA e está associada a inflamação sistêmica, sendo que vários estudos sugerem que este tipo de inflamação também contribui com FA (ABETE *et al.*, 2014).

A hipotensão diastólica, muito comum na idade avançada, a presença de aterosclerose e o tratamento para hipertensão arterial podem induzir hipoperfusão cerebral, isquemia e hipóxia, levando a processos neurodegenerativos e acelerando as manifestações clínicas do comprometimento cognitivo e demência (ABETE *et al.*, 2014).

Outras doenças cardiovasculares, como doenças coronarianas, e insuficiência cardíaca também estão relacionadas com o desenvolvimento de demência (ABETE *et al.*, 2014). Pacientes com doenças coronarianas apresentam piora na função cognitiva global. Tem sido relatado que pacientes com doenças coronarianas e

comprometimento cognitivo apresentam elevada ativação plaquetária quando comparado a indivíduos com doenças coronarianas e sem comprometimento cognitivo. O aumento da atividade plaquetária pode contribuir com a progressão da demência. Doenças coronarianas também podem levar ao desenvolvimento de FA e insuficiência cardíaca, predispondo o comprometimento cognitivo (ABETE *et al.*, 2014; GORELICK *et al.*, 2011).

A insuficiência cardíaca está relacionada com a demência, uma vez que a disfunção ventricular e a dilatação das câmaras cardíacas predisõem a formação de trombos, bem como a diminuição da perfusão devido a redução do débito cardíaco (ABETE *et al.*, 2014; GORELICK *et al.*, 2011). A insuficiência cardíaca também está associada a comprometimento da função endotelial, o que favorece a adesão plaquetária ao endotélio. A partir disso, pode-se afirmar que a insuficiência cardíaca pode ocasionar lesões cerebrais de várias formas, levando ao comprometimento cognitivo (Figura 1). Um dos fatores que podem levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca é a FA (ABETE *et al.*, 2014).

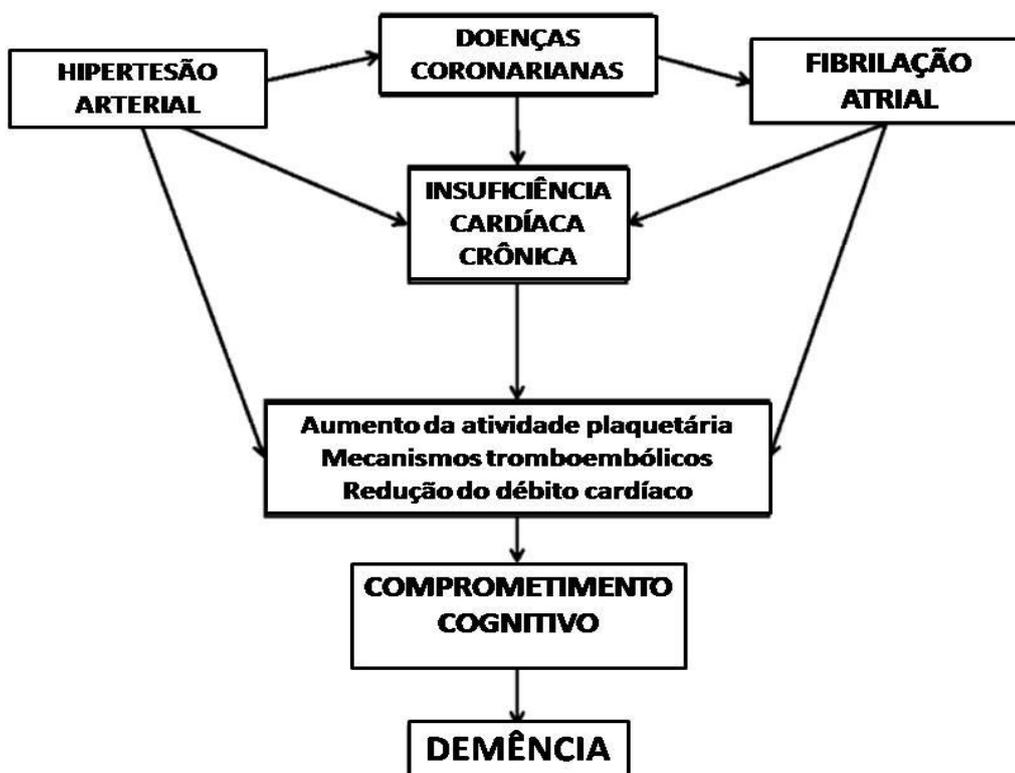


Figura 1 - Doenças cardiovasculares e sua contribuição para comprometimento cognitivo e consequente desenvolvimento de demência.  
Fonte: ABETE *et al.*, 2014, p.48. (Traduzido)

Entre os fatores de risco para demência, a FA emerge recentemente contribuindo para o declínio cognitivo (ROLLO *et al.*, 2014). A associação de ambas as doenças é complexa. FA e a demência podem compartilhar vários fatores de risco (Figura 2), dos quais muitos são modificáveis com mudança precoce do estilo de vida e controle de doenças associadas (DUBLIN *et al.*, 2011; GORELICK *et al.*, 2011; JACOBS *et al.*, 2015).

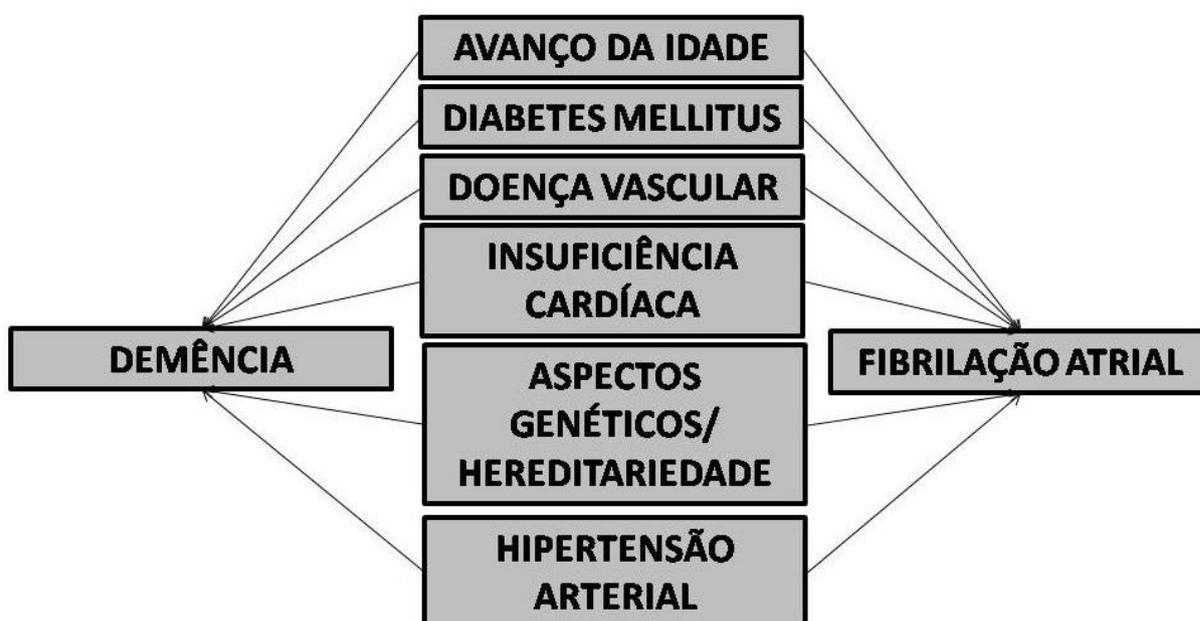


Figura 2 - Fatores de risco em comum entre fibrilação atrial e demência.  
Fonte: JACOBS *et al.*, 2015, p. 46. (Traduzido).

### 3.3 Fibrilação atrial e demência

A relação entre FA e comprometimento cognitivo é controversa, mas é embasada em vasta evidência na literatura (ABETE *et al.*, 2014). A correlação entre as duas doenças é multifatorial (Figura 3). A prevalência de ambas as doenças avança com o aumento da idade e predispõe os pacientes a aumento na incidência de mortalidade. A FA aumenta o risco de AVE, que por sua vez, aumenta o risco de desenvolvimento de demência (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015; KWOK *et al.*, 2011). Ambas são mais prevalentes em idosos e em indivíduos com AVE (ABETE *et al.*, 2014; GORELICK *et al.*, 2011; JACOBS *et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2015;

KWOK *et al.*, 2011). Todos os subtipos de demência podem ser relacionados à FA mesmo sem a ocorrência de AVE clínico (JACOBS *et al.*, 2015). Eventos tromboembólicos decorrentes da FA podem causar micro AVE, ou infartos silenciosos, os quais estão associados com comprometimento cognitivo e aumentam o risco de desenvolvimento de demência (DUBLIN *et al.*, 2011; JACOBS *et al.*, 2015). Pacientes com FA tem 2,7 mais risco de comprometimento cognitivo (KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014).

A relação entre FA e comprometimento cognitivo ocorre basicamente por dois mecanismos, eventos tromboembólicos e redução do débito cardíaco com consequente hipoperfusão cerebral (ABETE *et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2015; ROLLO *et al.*, 2015).

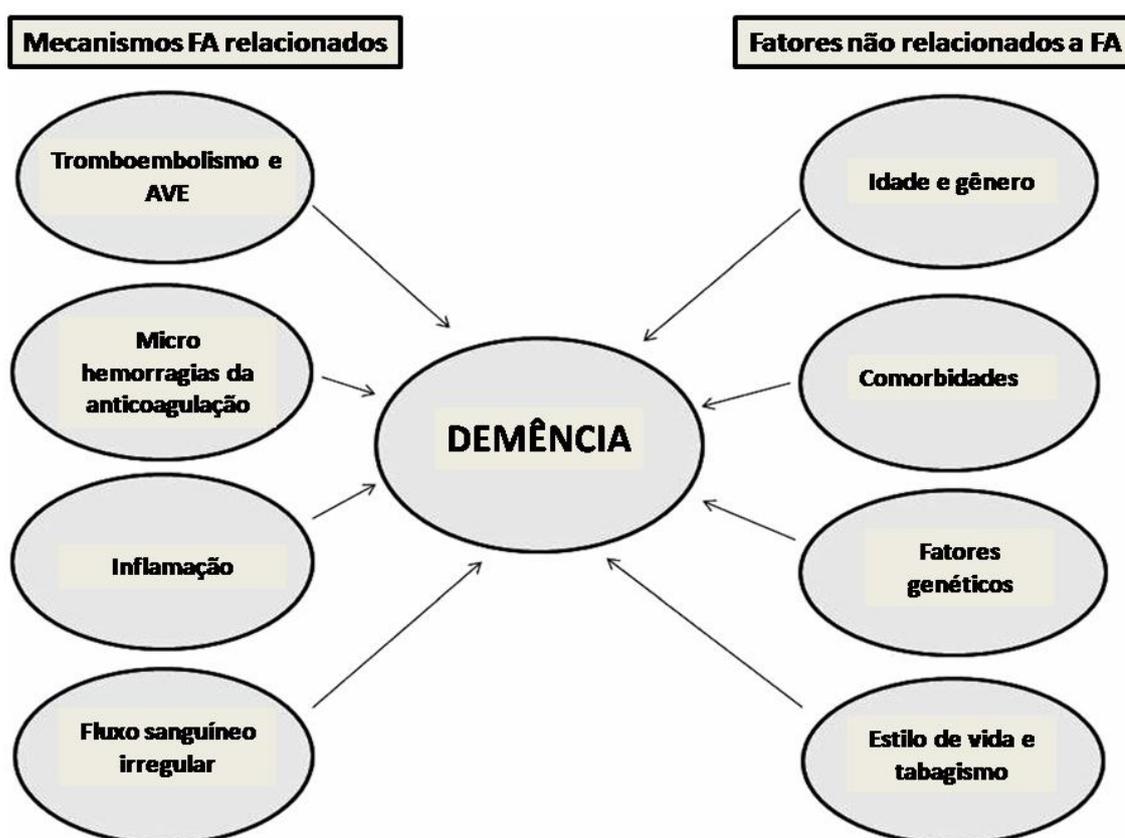


Figura 3 - Mecanismo de patogênese da demência na fibrilação atrial.  
Fonte: KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014, p. 3.

A FA leva ao esvaziamento atrial incompleto, o que pode levar a formação de trombo no apêndice atrial esquerdo, podendo resultar em embolização sistêmica, incluindo no cérebro. Além de AVE, os quais são clinicamente detectados, podem

ocorrer microinfartos cerebrais silenciosos, que são importantes preditores de demência (DUBLIN *et al.*, 2011). A FA está associada também com grande alteração do ritmo e conseqüente diminuição do débito cardíaco, o que pode levar a hipoperfusão cerebral (DUBLIN *et al.*, 2011; GORELICK *et al.*, 2011).

A inflamação é um processo patológico comum no desenvolvimento da FA, a qual é uma arritmia multifatorial (GORELICK *et al.*, 2011; HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015). A FA é uma causa e uma conseqüência da inflamação. O processo inflamatório contribui para a fisiopatologia da FA seja por via direta ou indiretamente por condições cardiovasculares que tem etiologia inflamatória. Inflamação está envolvida em vários processos patológicos relacionados a FA como estresse oxidativo (desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes, resultando em na indução de danos celulares pelos radicais livres), fibrose (deposição de tecido conjuntivo fibroso em resposta a dano ou ferimento, levando a perda de função do tecido) e trombogênese (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015).

A rápida atividade atrial não sincronizada com resposta ventricular irregular durante FA aumenta o estresse da parede atrial e diminui o débito cardíaco. A hipoperfusão ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando à produção de angiotensina II, e esta, através da ativação da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* - NADPH) oxidase, leva a produção de espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* - ROS). A produção excessiva de ROS induz estresse oxidativo celular. A angiotensina II e as ROS levam a utilização anormal e sobrecarga de cálcio citoplasmático nos cardiomiócitos, causando hipocontratilidade e ativação de sinalização cálcio dependente, suprimindo a expressão do gene de subunidades de canal de cálcio tipo L. Isto causa a infra regulação da corrente de cálcio tipo L e induz remodelamento elétrico (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015).

Fibrose atrial é a principal característica de remodelamento relacionada a FA. A inflamação está relacionada a modulação do padrão de ativação de sinalização celular associado a fibrose, apoptose e hipertrofia, os quais são as formas de remodelamento estrutural. Nos átrios, este remodelamento predispõe a FA. Há infiltração leucocitária no tecido atrial, havendo secreção de mieloperoxidase (MPO),

a qual é um agente oxidante que desempenha importante papel no desenvolvimento de fibrose atrial e FA. O remodelamento elétrico e estrutural do átrio leva a diminuição de débito cardíaco, levando à hipoperfusão (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015).

### **3.3.1 Eventos tromboembólicos**

FA e AVE estão relacionados a grande risco de declínio cognitivo e demência (GORELICK *et al.*, 2011; JACOBS *et al.*, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014; KWOK *et al.*, 2011). Uma das mais temidas complicações da FA é o AVE incapacitante, sendo que a maioria dos AVEs em pacientes com FA são macroembólicos, com trombos formados no apêndice atrial esquerdo (JACOBS *et al.*, 2015). A presença de múltiplos AVEs por si predispõe o desenvolvimento de demência que, em pessoas idosas, está associado com déficit funcional significativo e dependência (GORELICK *et al.*, 2011; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014).

Entretanto, há também a ocorrência de microêmbolos que causam infartos cerebrais silenciosos, os quais estão associados a comprometimento cognitivo e relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento de demência (ABETE *et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). A presença de lesões isquêmicas cerebrais silenciosas por microembolia é comum em pacientes com FA (ABETE *et al.*, 2014). Lesões cerebrais microvasculares são eventos comuns que são ocasionados por AVE silenciosos devido a microembolia e também devido a aterosclerose cerebral. Pequenas lesões vasculares repetitivas são uma causa comum de lesões na substância branca (leucoaraiose), as quais estão associadas a comprometimento cognitivo em pacientes com FA (JACOBS *et al.*, 2015).

Os mecanismos fisiopatológicos que levam a eventos tromboembólicos e ocorrência de AVE na FA são multifatoriais. Além da estase sanguínea causada pela contração ineficaz do átrio esquerdo, há evidências que indicam a presença de estado protrombótico ou hipercoagulável na FA. São observadas anormalidades na função endotelial, plaquetária e na ativação da coagulação, além de fibrinólise anormal (WU *et al.*, 2015).

A inflamação tem sido relacionada a vários componentes que levam a trombogênese associada à FA (Figura 4) como disfunção/dano endotelial, ativação das células endoteliais e das plaquetas e ativação da cascata de coagulação (GORELICK *et al.*, 2011; HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015). O início agudo da FA induz disfunção endotelial, ativação plaquetária e inflamação no átrio esquerdo (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015).

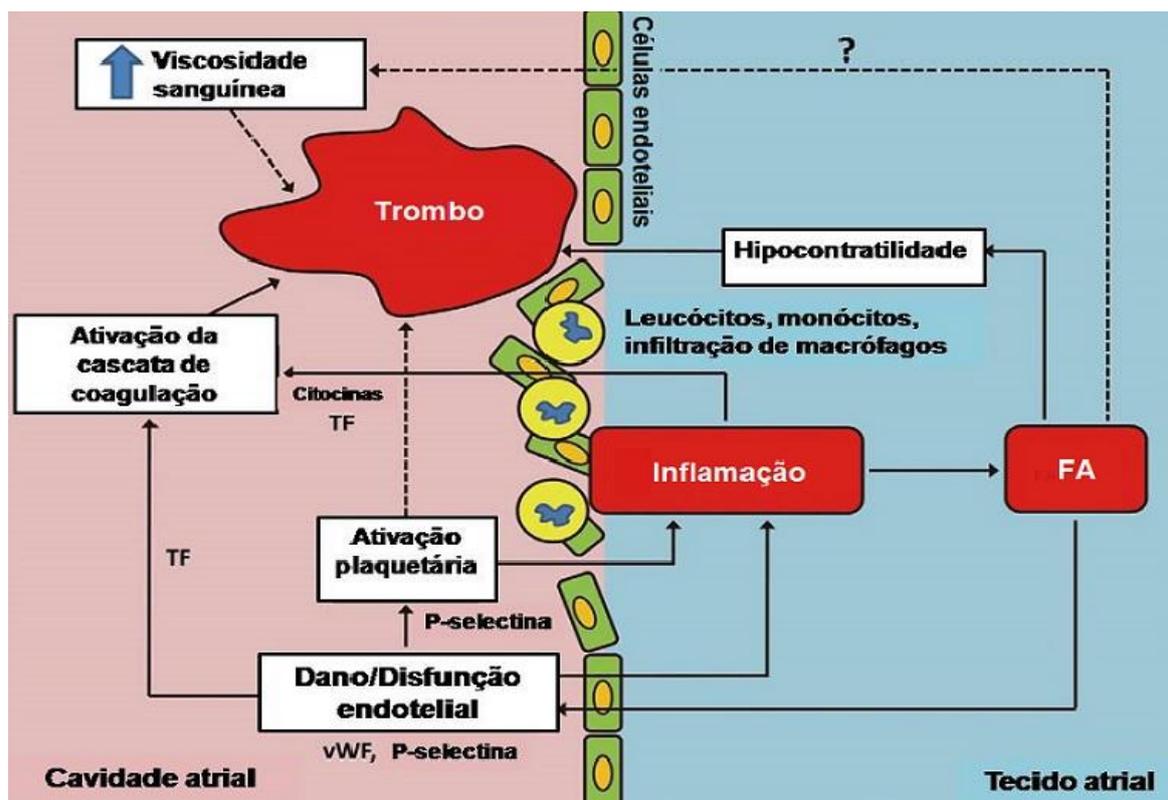


Figura 4 - Potenciais mecanismos da trombogênese por vias inflamatórias na fibrilação atrial. TF - fator tissular; vWF - fator de von Willebrand. Fonte: HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015, p. 499. (Traduzido).

A FA causa fluxo sanguíneo estático e/ou turbulento, o que pode levar a dano/disfunção endotelial. Assim, lesões no endotélio atrial recrutam células inflamatórias produtoras de citocinas que desencadeiam reações inflamatórias. A perda de integridade do endotélio acelera a fixação do fator de von Willebrand (vWF) ao endotélio lesado e plaquetas circulantes se agregam ao fibrinogênio sobre o vWF (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015). Na FA, ocorre formação de coágulos ricos em fibrina, os quais são mais propensos a recrutar células inflamatórias que coágulos ricos em plaquetas (VERGARA; DELLA BELLA, 2014). A lesão endotelial

promove a liberação de fator tissular (TF) do tecido subendocárdico, iniciando a cascata de coagulação (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015).

### **3.3.2 Hipoperfusão cerebral**

A hipoperfusão cerebral consiste em outro mecanismo da relação entre FA e comprometimento cognitivo (ABETE *et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). Na FA, a perfusão não é uniforme devido a contrações ventriculares irregulares, ocasionada pela chegada irregular de estímulos ao AV, causando lesão por hipóxia crônica, a qual é secundária a redução do débito cardíaco (ABETE *et al.*, 2014). Estados mais graves de FA levam a hipoperfusão devido ao ritmo cardíaco extremamente irregular, e podem ter impacto na função cognitiva (JACOBS *et al.*, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014).

Pacientes com FA tem diminuição do fluxo sanguíneo na circulação intracraniana durante AVE agudo, o que gera piora na hipoxemia na região de penumbra isquêmica e pode levar a lesões mais extensas e, conseqüentemente, de maior impacto nas funções cerebrais (KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). O fluxo sanguíneo não uniforme acentua o risco de demência (ABETE *et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). A hipoperfusão tem sido relacionada à leucoaraiose e a disfunção cognitiva tem sido relatada como diretamente proporcional ao grau de comprometimento da perfusão cerebral (KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014).

### **3.4 Mediadores inflamatórios e hemostáticos**

A FA desencadeia e mantém o estado inflamatório, levando à perpetuação desta arritmia e piora da inflamação, sendo que vários mediadores inflamatórios estão associados ao risco de comprometimento cognitivo e conseqüente desenvolvimento de demência (JACOBS *et al.*, 2015). A prevalência e o prognóstico de FA são associados a elevação de níveis séricos de mediadores inflamatórios. A inflamação também contribui com várias doenças cardiovasculares, as quais são comorbidade com a FA, incluindo insuficiência cardíaca, doenças coronarianas e hipertensão arterial (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014).

Alguns mediadores inflamatórios foram relacionados com a presença de FA (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015). Os níveis de proteína C reativa (PCR) circulante estão aumentados em pacientes com FA quando comparado a pacientes sem esta arritmia, sendo também mais elevados em pacientes com FA persistente quando comparado a pacientes com FA paroxística. A PCR, apesar de ser um biomarcador inflamatório não específico, tem sido associada como fator de risco para desenvolvimento de FA e altas concentrações de PCR foram preditivas de declínio cognitivo bem como de demência (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015; JACOBS *et al.*, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014).

A interleucina (IL) 6 parece estar relacionada à FA, sendo que níveis sanguíneos elevados deste mediador estão associados a grande risco de FA na população geral (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). Níveis séricos elevados de IL-6 estão relacionados ao aumento do risco de recorrência de FA após cardioversão elétrica ou ablação por cateter e estão associados a AVE, e, em pacientes com FA anticoagulados, a eventos adversos e mortalidade. Nas síndromes de demência, os níveis de IL-6 estão elevados (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015).

Níveis séricos de fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) estão elevados na FA, sendo que pacientes com esta arritmia apresentam níveis mais elevados de TNF- $\alpha$  que indivíduos com ritmo sinusal, e pacientes com FA persistente ou permanente apresentam maiores níveis que aqueles com FA paroxística (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). TNF- $\alpha$  está associado a grande risco de FA e é preditivo de risco de AVE em pacientes com FA crônica (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015).

A IL-8, que é pro-inflamatória, está relacionada com a ativação de células endoteliais e modulação das interações plaqueta-plaqueta e plaqueta-leucócito. Está relacionada à trombogênese e seus níveis estão elevados em pacientes com FA permanente (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). A IL-10, a qual é anti-inflamatória, é outro mediador cujos níveis séricos estão elevados em pacientes com FA persistente e FA permanente. O fator de diferenciação de crescimento 15 (*growth differentiation factor - GDF-15*), pertencente

a uma subfamília do fator de transformação do crescimento- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$*  - TGF- $\beta$ ) associada a estresse oxidativo e inflamação, está associado ao risco de AVE, grandes hemorragias e mortalidade em pacientes com FA anticoagulados (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015).

Alguns marcadores hemostáticos estão associados a FA, mas esta associação ainda é controversa. A ativação plaquetária e da coagulação, disfunção fibrinolítica e dano/disfunção endotelial são os principais componentes dos mecanismos hemostáticos, e na FA ocorre anormalidade destes mecanismos, o que leva a hipótese desta associação. Wu e colaboradores, em seu estudo, verificaram que o aumento da concentração de fatores hemostáticos circulantes como o fator plaquetário-4 (PF-4),  $\beta$ -tromboglobulina, P-selectina, dímero-D, fibrinogênio, trombina-antitrombina (TAT), fragmento 1+2 da protrombina, antitrombina III e fator de von Willebrand estão significativamente associados com FA. Entretanto, ainda não está claro se níveis anormais destes marcadores hemostáticos são consequência da FA ou se promovem o desenvolvimento de FA. Tem sido proposto que estes mecanismos estão interligados (2015).

### **3.5 Aspectos genéticos**

Polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA em determinados *loci*, sendo esta encontrada em frequência superior a 1% da população. Alguns polimorfismos genéticos foram associados à FA, implicando no desenvolvimento precoce desta patologia, bem como em formas mais graves. Este fato está relacionado a aumento do risco de desenvolvimento de demência de início precoce (ROLLO *et al.*, 2014). Alguns indivíduos apresentam início do desenvolvimento de demência com menos de 65 anos, sugerindo que existe a possibilidade de susceptibilidade genética para o desenvolvimento de demência num subgrupo de pacientes com FA (ROLLO *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2012).

Alguns *loci* genéticos tem sido implicados no desenvolvimento de FA familiar. Uma variação do gene ZFH3, que codifica um fator de transcrição de função desconhecida e expresso no tecido cardíaco, foi relacionada tanto a FA quanto a infarto isquêmico (ROLLO *et al.*, 2014). Uma outra variação associada à FA está

ligada ao gene PITX2, relacionado a um fator de transcrição envolvido no desenvolvimento cardíaco, a qual foi apresentada como associada à arritmia. (ROLLO *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2012).

A falta de expressão de PITX2 resulta em remodelamento elétrico e estrutural no átrio, favorecendo o desenvolvimento da FA. O gene PITX2 também foi associado a risco de eventos isquêmicos cerebrais, AVE de grandes vasos, os quais tem fatores genéticos fortemente envolvidos. Tem sido proposto que pacientes com variantes de PITX2 apresentem subtipos mais graves de FA, bem como doenças no nó sinoatrial e no nó AV (ROLLO *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2012). Já variantes do gene ZFH3 não foram associadas a FA (ROLLO *et al.*, 2014).

A Apolipoproteína E (ApoE) é uma constituinte das lipoproteínas e é importante no transporte de e metabolismo de colesterol e triglicérides. A variante genética ApoE  $\epsilon 4$  tem sido associada à doença de Alzheimer, predispondo seu desenvolvimento e progressão desfavorável (GORELICK *et al.*, 2011; JACOBS *et al.*, 2015; ROLLO *et al.*, 2014). Também está associada a impacto negativo na capacidade do cérebro se adaptar a lesões ou estresse (JACOBS *et al.*, 2015). Entretanto, esta variante não está diretamente associada ao aumento do risco de demência em pacientes com FA, como já foi proposto na literatura (ROLLO *et al.*, 2014).

### **3.6 Prevenção de eventos tromboembólicos decorrentes da FA**

A FA consiste num fator de risco para a ocorrência de AVE, principalmente quando não tratada com anticoagulação adequada (GORELICK *et al.*, 2011). Também está relacionada ao aumento do risco de insuficiência cardíaca e mortalidade. Para evitar a ocorrência desses eventos, bem como do desenvolvimento de demência, a terapia anticoagulante oral é a principal terapia recomendada para a prevenção de complicações tromboembólicas relacionadas à FA (VERGARA; DELLA BELLA, 2014; WANG *et al.*, 2014). A presença de FA em si já consiste em indicação para terapia anticoagulante (VERGARA; DELLA BELLA, 2014).

Para avaliação do risco de AVE e predição de eventos cardiovasculares, o escore de *Congestion, Hypertension, Age of at least 75, Diabetes and Stroke* (CHADS<sub>2</sub> -

Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade acima de 75 anos, diabetes e acidente vascular encefálico) é muito utilizado, sendo que, quanto maior a pontuação, maior o risco. Escore maior ou igual a dois é relacionado a risco aumentado. As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia têm sugerido o escore *Congestive heart failure/left ventricular dysfunction, Hypertension, Age of at least 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65 to 74, and Sex category* (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc - Insuficiência cardíaca congestiva/ disfunção ventricular esquerda, hipertensão, idade acima de 75 anos (duplo), diabetes, acidente vascular encefálico (duplo) - doença vascular, idade entre 65 e 74 e sexo) para avaliação devido a maior sensibilidade quando comparado ao escore de CHADS<sub>2</sub> (PROVIDÊNCIA; PAIVA; BARRA, 2012; VERGARA; DELLA BELLA, 2014).

A varfarina é o principal anticoagulante utilizado, sendo por muito tempo o único anticoagulante disponível até o advento dos novos anticoagulantes orais (alguns autores já denominam anticoagulantes sítio-específicos ou alvo-específicos). Trata-se, a varfarina, de um inibidor enzimático da epóxido redutase, o que leva a inibição da redução enzimática da vitamina K a sua forma hidroquinona ativa, interferindo na carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico nos fatores de coagulação II, VII, IX e X (Figura 5). Promove a redução do risco de AVE em 64% devido redução de complicações tromboembólicas relacionadas à FA (VERGARA; DELLA BELLA, 2014).

Xian e colaboradores, em estudo observacional com 12552 pacientes com FA sobreviventes de um AVE, verificaram que os pacientes tratados com varfarina, durante acompanhamento de dois anos, tiveram risco reduzido de evento cardiovascular adverso importante, de AVE recorrente e de todas as causas de mortalidade relacionadas, quando comparados a pacientes com FA sobreviventes de AVE que, durante o acompanhamento, não utilizaram varfarina (2015). É recomendado que pacientes com ao menos um fator de risco para AVE façam uso da terapia anticoagulante com varfarina ou com algum dos novos anticoagulantes orais (VERGARA; DELLA BELLA, 2014; WANG *et al.*, 2014).

A principal preocupação em relação ao uso da varfarina está relacionada com sua estreita faixa terapêutica, a qual predispõe a hemorragias, sendo necessário o

controle dos níveis de anticoagulação, para o qual utiliza-se a razão normalizada internacional (RNI) (JACOBS *et al.*, 2014; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014; VERGARA; DELLA BELLA, 2014; WANG *et al.*, 2014). São desejáveis valores de RNI de 2 a 3, enquanto valores maiores que 5 indicam flutuação/anticoagulação perigosa. Para bom prognóstico e segurança da terapia, é recomendável que, no período em que o paciente está em tratamento com varfarina, a porcentagem de tempo na faixa terapêutica seja maior que 70% (JACOBS *et al.*, 2014; VERGARA; DELLA BELLA, 2014).

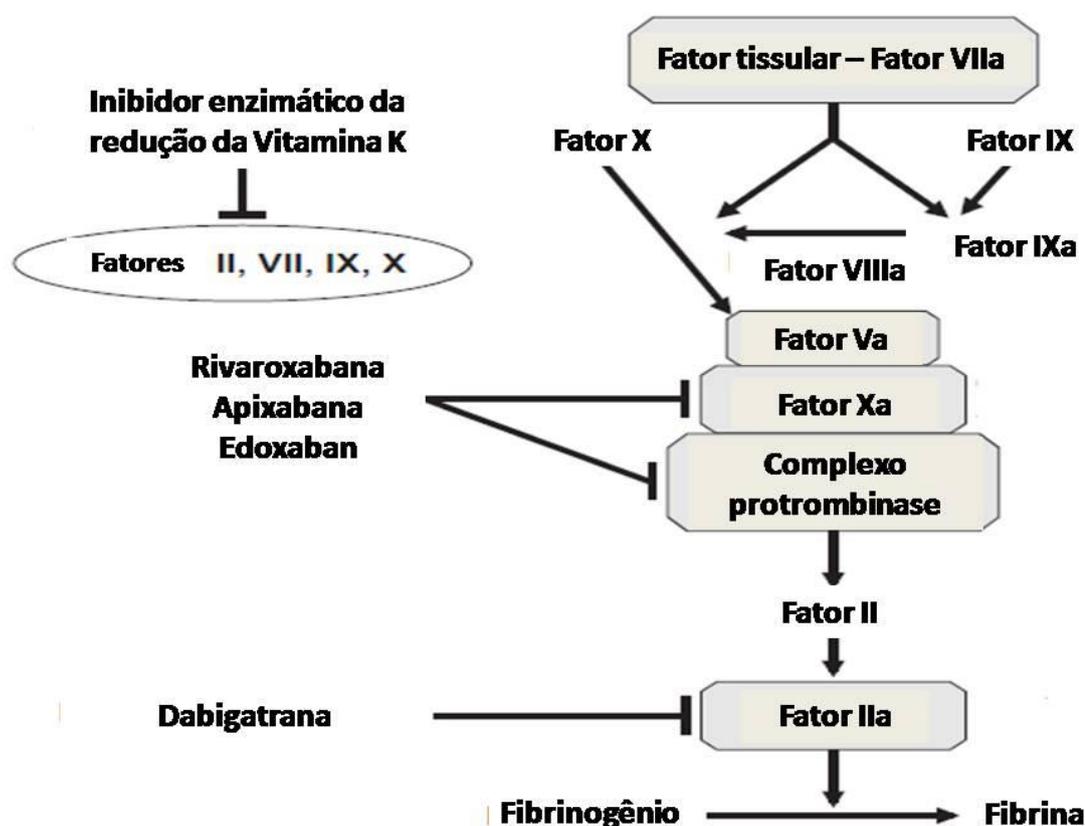


Figura 5 - Mecanismos de ação da varfarina e dos novos anticoagulantes orais.  
Fonte: MAVRAKANAS; BOUNAMEAUX, 2011, p. 50 (Adaptado).

Quando não há controle adequado da anticoagulação, podem ocorrer tanto períodos com efeitos sub-terapêuticos quanto com efeitos supra-terapêuticos, o que pode levar a ocorrência de microembolia e micro hemorragias respectivamente (JACOBS *et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2015). Ambos os eventos estão associados com o desenvolvimento de demência relacionado à FA. Micro hemorragias podem causar lesões hemorrágicas cerebrais, que levam ao comprometimento cognitivo (JACOBS

*et al.*, 2014; JACOBS *et al.*, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). A partir disso, é fundamental o controle da anticoagulação oral, para que o tempo na faixa terapêutica seja o adequado, com RNI controlado, a fim de aumentar a segurança e eficácia da terapia anticoagulante (VERGARA; DELLA BELLA, 2014; WANG *et al.*, 2014).

Em alternativa à varfarina, houve o advento dos novos anticoagulantes orais dabigatrana e rivaroxabana. Enquanto a varfarina age bloqueando a ativação de vários fatores de coagulação dependentes de vitamina K, os novos anticoagulantes orais atuam em somente uma etapa do processo de coagulação. O dabigatrana é um inibidor direto da trombina, enquanto o rivaroxabana atua como inibidor do fator Xa da cascata de coagulação (Figura 6). O Apixabana e Edoxabana são novos medicamentos que possuem mecanismo de ação semelhante ao rivaroxabana. Ambos apresentam eficácia igual ou superior a varfarina na prevenção de AVE e eventos tromboembólicos, e maior segurança, uma vez que o risco de hemorragias é muito menor quando comparado ao uso de varfarina. Os novos anticoagulantes orais apresentaram consideravelmente menor risco de sangramento intracraniano quando comparados à varfarina, porém, predispõem a sangramento intestinal (LU *et al.*, 2014; MAVRAKANAS; BOUNAMEAUX, 2011; SCHNEEWEISS *et al.*, 2012; VERGARA; DELLA BELLA, WANG *et al.*, 2014; WEITZ, 2011).

Renda, Nicola e Caterina (2015), em seu estudo, avaliaram 4 ensaios de fase III comparativos entre varfarina e os anticoagulantes sítio-específicos dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, e observaram que o risco de hemorragia grave e AVE incapacitante foi reduzido por todos os novos anticoagulantes orais avaliados. Foi observado que, em relação a eficácia, estes fármacos não foram superiores à varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos.

É necessária a avaliação de alguns critérios, como idade, peso, função hepática e função renal, antes de definir qual o agente anticoagulante mais adequado em cada caso (LU *et al.*, 2014). Pacientes com idade igual ou superior a 75 anos são mais susceptíveis a sangramentos, mesmo quando são utilizados os novos anticoagulantes orais, sendo necessário ajuste de dose nestes casos. Peso abaixo de 60 kg também foi associado a maior risco de hemorragias devido ao uso de

anticoagulantes, sendo necessário ajuste de dose adequado nestes casos (LU *et al.*, 2014).

Tanto o dabigatrana quanto o rivaroxabana sofrem algum tipo de metabolismo hepático, sendo contraindicados em casos de comprometimento hepático grave. O dabigatrana é eliminado em grande parte na urina, enquanto o rivaroxabana é parcialmente eliminado. O uso de ambos não é recomendado a pacientes com histórico de insuficiência renal (LU *et al.*, 2014; MAVRAKANAS; BOUNAMEAUX, 2011; SAMAMA, 2011; SCHNEEWEISS *et al.*, 2012 VERGARA; DELLA BELLA, WANG *et al.*, 2014; WEITZ, 2011).

Em relação a interações medicamentosas não é recomendado o uso simultâneo de dabigatrana com inibidores da glicoproteína-P, como verapamil e cetoconazol, e indutores, como carbamazepina e atorvastatina, uma vez que aumentam os níveis séricos deste medicamento e reduzem a eficácia do dabigatrana, respectivamente. O pró-fármaco dabigatrana serve como substrato do transportador de fluxo da glicoproteína-P (LU *et al.*, 2014).

Também não é aconselhável o uso concomitante de rivaroxabana com indutores do citocromo P450, como carbamazepina e rifampicina, e inibidores, como cetoconazol e cimetidina. Sendo que o rivaroxabana sofre metabolismo hepático, indutores e inibidores alteram sua concentração, interferindo na eficácia e segurança do tratamento. Inibidores e indutores da glicoproteína-P interagem desta mesma forma com o rivaroxabana (LU *et al.*, 2014; MAVRAKANAS; BOUNAMEAUX, 2011; SAMAMA, 2011; WEITZ, 2011). Outro aspecto a ser considerado é o alto custo dos novos anticoagulantes, visto que este consiste num dos principais fatores que inviabilizam o tratamento. Até então, não foram verificadas interações dos novos anticoagulantes orais com alimentos (WANG *et al.*, 2014).

Para prevenção de eventos tromboembólicos na FA, não são recomendados medicamentos antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico, uma vez que há predominância de trombos ricos em fibrina na FA, e não trombos ricos em plaquetas, sobre os quais estes medicamentos são eficazes (VERGARA; DELLA BELLA, 2014).

A ablação por cateter, a qual consiste na cauterização de focos de arritmia, tem sido indicada para o tratamento não farmacológico de FA a fim de restabelecer o ritmo sinusal e, assim, reduzir o risco de desenvolvimento de demência (KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014; KWOK *et al.*, 2011). Ablação por cateter e manutenção do ritmo sinusal bem sucedida levam a diminuição da ativação plaquetária, melhora da função endotelial e redução dos níveis de marcadores inflamatórios em pacientes com FA (JACOBS *et al.*, 2015; KANMANTHAREDDY *et al.*, 2014). Entretanto, a eficácia deste procedimento está relacionada com o tipo de FA, presença de doença estrutural cardíaca e comorbidade, pois estes fatores predisõem a recorrência da FA, tornando este procedimento ineficaz. (VERGARA; DELLA BELLA, 2014).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A FA é a arritmia cardíaca mais comum, com maior incidência em idosos. Sua principal complicação é o AVE. A FA predispõe ao comprometimento cognitivo e, conseqüentemente, à demência. Isto ocorre através de eventos tromboembólicos, os quais promovem a formação de coágulos e AVEs silenciosos, que causam dano cerebral, e devido a hipoperfusão cerebral causada por redução do débito cardíaco. Inflamação contribui para a ocorrência destes eventos, sendo que diversos marcadores inflamatórios estão elevados. A terapia anticoagulante é a principal estratégia terapêutica para prevenção de eventos tromboembólicos, sendo que a varfarina vem sendo utilizada, apesar de problemas relacionados ao risco de hemorragias. Em alternativa à varfarina, surgiram os novos anticoagulantes orais, os quais apresentam eficácia igual ou superior e menor risco de hemorragias. Entretanto, para melhor manejo da FA e conseqüente diminuição no risco de demência, são necessários mais estudos a fim de esclarecer os mecanismos de relação entre ambas as doenças, bem como estabelecer melhores estratégias terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

ABETE, Pasquale; DELLA-MORTE, David; GARGIULO, Gaetano; BASILE, Claudia; LANGELLOTTO, Assunta; GALIZIA, Gianluigi; TESTA, Gianluca; CANONICO, Vincenzo; BONADUCE, Domenico; CACCIATORE, Francesco. Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly: a heart-brain continuum hypothesis. **Ageing Research Reviews**. v. 18, p. 41-52, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento ... et al.; revisão técnica de Aristides Volpato Cordioli ... et al. 5th ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BORSON, Soo. Cognition, aging, and disabilities: conceptual issues. **Physical Medicine And Rehabilitation Clinics Of North America**. v. 21, p. 375-382, 2010.

DUBLIN, Sascha; ANDERSON, Melissa L.; HANEUSE, Sebastien J.; HECKBERT, Susan R.; CRANE, Paul K.; BREITNER, John C. S; MCCORMICK, Wayne; BOWEN, James D.; TERI, Linda; MCCURRY, Susan M.; LARSON, Eric B. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 59, n. 8, p. 1369-1375, 2011.

GORELICK, Philip B.; SCUTERI, Angelo; BLACK, Sandra E.; DECARLI, Charles; GREENBERG, Steven M.; IADECOLA, Costantino; LAUNER, Lenore J.; LAURENT, Stephane; LOPEZ, Oscar L.; NYENHUIS, David; PETERSEN, Ronald C.; SCHNEIDER, Julie A.; TZOURIO, Christophe; ARNETT, Donna K.; BENNETT, David A.; CHUI, Helena C.; HIGASHIDA, Randall T.; LINDQUIST, Ruth; NILSSON, Peter M.; ROMAN, Gustavo C.; SELLKE, Frank W.; SESHADRI, Sudha. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. **Stroke**. v. 42, p. 2672-2713, 2011.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HARADA, Masahide; WAGONER, David R. V.; NATTEL, Stanley. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. **Circulation Journal**. v. 79, p. 495-502, 2015.

IWASAKI, Yuki; NISHIDA, Kunihiro; KATO, Takeshi; NATTEL, Stanley. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. **Circulation**. v. 124, p. 2264-2274, 2011.

JACOBS, Victoria; WOLLER, Scott C.; STEVENS, Scott; MAY, Heidi T.; BAIR, Tami L.; ANDERSON, Jeffrey L.; CRANDALL, Brian G.; DAY, John D; JOHANNING, Katie; LONG, Yenh; MALLENDER, Charles; OLSON, Jeffrey L.; OSBORN, Jeffrey S.; WEISS, J. Peter; BUNCH, T. Jared. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients associated with long-term risk of dementia. **Heart Rhythm**. v. 11, n. 12, p. 2206-2213, 2014.

JACOBS, Victoria; CUTLER, Michael J.; DAY, John D.; BUNCH, T. Jared. Atrial fibrillation and dementia. **Trends in Cardiovascular Medicine**. v. 25, p. 44-51, 2015.

KANMANTHAREDDY, Arun; VALLAKATI, Ajay; SRIDHAR, Arun; REDDY, Madhu; SANJANI, Hari Priya; PILLARISSETTI, Jayasree; ATKINS, Donita; BOMMANA, Sudharani; JAEGER, Misty; BERENBOM, Loren; LAKKIREDDY, Dhanunjaya. The impact of atrial fibrillation and its treatment on dementia. **Current Cardiology Reports**. v. 16, p. 1-9, 2014.

KWOK, Chun S.; LOKE, Yoon K.; HALE, Robert; POTTER, John F.; MYINT, Phyo K. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. **Neurology**. v. 76, p. 914-922, 2011.

LU, Y.; BRANSTAD, R.; KARIM, R. M.; ASINGER, R. W. Consideration of clinical variables for choosing new anticoagulant alternatives to warfarin for the management of non-valvular atrial fibrillation. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**. v. 39, p. 628–636, 2014.

MARTINELLI FILHO, Martino; MOREIRA, Dalmo A. R.; LORGA, Adalberto M.; SOSA, Eduardo; ATIÉ, Jacob; PIMENTA, João; ANDRADE, José Carlos S.; FAGUNDES, Márcio Luis A.; KUNIYOSHI, Ricardo R.; LORGA FILHO, Adalberto; LORGA, Adalberto M.; LOPES, Alberto N. G.; PAOLA, Ângelo A. V.; COSTA, Álvaro B.; PERES, Ayrton K.; GRUPI, César J.; HALPERIN, Cídio; MOREIRA, Dalmo A. R.; SOUSA, Eduardo A.; STERNICK, Eduardo; CRUZ, Fernando E. S.; DARRIEUX, Francisco C. C.; LIMA, Gustavo G.; JORGE, José C. M.; MATEOS, José C. P.; OLIVEIRA, Júlio C.; ZIMERMAN, Leandro I.; SCANAVACCA, Maurício I.; MEDEIROS, Paulo T. J.; MIRANDA, Reynaldo C.; COSTA, Roberto; RASSI, Sérgio G.; GALVÃO FILHO, Silas S.; SEIXAS, Tamer N.; RODRIGUES, Thiago R.; GUIMARÃES, Jorge I. Diretriz de fibrilação atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 81, p. 2-24, 2003.

MAVRAKANAS, Thomas; BOUNAMEAUX, Henri. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. **Pharmacology and Therapeutics**. v. 130, p. 46–58, 2011.

PROVIDÊNCIA, Rui; PAIVA, Luís; BARRA, Sérgio. Risk stratification of patients with atrial fibrillation: biomarkers and other future perspectives. **World Journal of Cardiology**. v. 4, n. 6, p. 195-200, 2012.

RENDA, Giulia; NICOLA, Marta; CATERINA, Raffaele. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. **The American Journal of Medicine**, 2015.

ROLLO, Jeffrey; KNIGHT, Stacey; MAY, Heidi T.; ANDERSON, Jeffrey L.; MUHLESTEIN, Joseph B.; BUNCH, T. Jared; CARLQUIST, John. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFHX3, and ApoE  $\epsilon$ 4 in atrial fibrillation patients. **Pacing and Clinical Electrophysiology**. v. 38, p. 171-177, 2014.

SAMAMA; Meyer Michel. The mechanism of action of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – compared with other anticoagulants. **Thrombosis Research**. v. 127, p. 497–504, 2011.

SCHNEEWEISS, Sebastian; GAGNE, Joshua J.; PATRICK, Amanda R.; CHOUDHRY, Niteesh K.; AVORN, Jerry. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. **Circulation Cardiovascular quality and outcomes**. v. 5, p. 480-486, 2012.

SMITH, J. G.; ALMGREN, P.; ENGSTRO, G.; HEDBLAD, B.; PLATONOV, P. G.; NEWTON-CHEH, C.; MELANDER, O. Genetic polymorphisms for estimating risk of atrial fibrillation: a literature-based meta-analysis. **Journal of Internal Medicine**. v. 272, p. 573–582, 2012.

VERGARA, Pasquale; DELLA BELLA, Paolo. Management of atrial fibrillation. **F1000Prime Reports**. v. 6, p. 1-6, 2014.

WANG, Ye; XIE, Feng; KONG, Ming Chai; LEE, Lai Heng; NG, Heng Joo; KO, Yu. Cost-effectiveness of dabigatran and rivaroxaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. **Cardiovascular Drugs And Therapy**. v. 28, p. 575-585, 2014.

WEITZ, Jeffrey I. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. **Thrombosis Research**. v. 127, p. S5–S12, 2011.

WU, Na; TONG, Shifei; XIANG, Ying; WU, Long; XU, Bin; ZHANG, Yao; MA, Xiangyu; LI, Yafei; SONG, Zhiyuan; ZHONG, Li. Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: a meta-analysis and meta-regression. **Plos One**. v. 10, p. 1-19, 2015.

XIAN, Ying; WU, Jingjing; O'BRIEN, Emily C.; FONAROW, Gregg C.; OLSON, DaiWai M.; SCHWAMM, Lee H.; BHATT, Deepak L.; SMITH, Eric E.; SUTER, Robert E.; HANNAH, Deidre; LINDHOLM, Brianna; MAISCH, Lesley; GREINER, Melissa A.; LYTLE, Barbara L.; PENCINA, Michael J.; PETERSON, Eric D.; HERNANDEZ, Adrian F. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. **BMJ**. v. 351, p. 1-8, 2015.

ZIMERMAN, Leandro I.; FENELON, Guilherme; MARTINELLI FILHO, Martino; GRUPI, Cesar; ATIÉ, Jacob, LORGA FILHO, Adalberto, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 92, n. 6, p. 1-39, 2009.