

Fibrilação Atrial, Tratamento Antitrombótico e Envelhecimento Cognitivo

Francisco José de Almeida Cruz Júnior¹, Carlos Eduardo Batista de Lima²

Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Hospital Universitário da UFPI – (HU-UFPI)

¹ Médico residente de Cardiologia clínica do HU-UFPI;

² Professor Adjunto de Cardiologia da UFPI.

Ding M. et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. *Neurology* 2018; 00:1-9. doi:10.1212/WNL.0000000000006456.

A Fibrilação Atrial (FA) tem sua prevalência predominante na população idosa e com a inversão da pirâmide etária nos países considerados de primeiro mundo e subdesenvolvidos, tornou-se um grande problema de saúde pública principalmente por suas consequências clínicas, tromboembólicas e cognitivas. Estima-se que nos Estados Unidos até 2050 terá cerca de 16 milhões de pessoas acometidas pela mesma, e metade delas com idade superior a 80 anos.

Em 10 de outubro de 2018 foi publicado na revista *American Academy of Neurology* por um Grupo, Wolters Kluwers Health um artigo observacional correlacionado a presença de fibrilação Atrial, terapia antitrombótica (antiagregantes e anticoagulantes) com as demências.

Este artigo publicado usou como base de dados o Estudo Nacional Sueco sobre Envelhecimento e Cuidados com base na população em Kungsholmen (SNAC-K), em Estocolmo. O mesmo procurou examinar as associações de FA com demência, subtipos de demência e declínio cognitivo em pessoas com idade superior a 60 anos, levando em conta FA prevalente e incidente além de explorar o benefício cognitivo do tratamento antitrombótico em pacientes com FA.

Os dados deste estudo foram derivados do estudo SNAC-K de pessoas que tinham 60 anos ou mais e viviam em casa ou em instituições em Kungsholmen, um distrito no centro de Estocolmo. De todas as 5.111 pessoas convidadas, 4.590 estavam vivas e elegíveis, e 3.363 (73,3%) participaram da triagem inicial realizada entre março de 2001 e junho de 2004.

Os pesquisadores realizavam avaliações de acompanhamento a cada 6 anos para pacientes baixo de 78 anos e a cada 3 anos para os com idade superior. Dos 3.363 participantes, 310 pessoas foram diagnosticadas com demência no início do estudo e 368 recusaram-se a realizar os exames ou perderam contato. Assim, a amostra analítica para explorar a associação entre FA e incidência de demência consistiu em 2.685 pessoas livres de demência na linha de base.

Para a análise da FA em associação com o declínio cognitivo, o estudo excluiu 53 pessoas que tinham escore no Mini-exame do Estado Mental (MMSE)

<24 ou faltando MMSE no início e 369 pessoas que morreram antes da primeira avaliação de acompanhamento, deixando um total de 2.263 participantes na amostra.

Coleção de dados

Os dados foram coletados no início do estudo e cada acompanhamento por meio de entrevistas face a face, exame clínico e testes laboratoriais por equipe treinada seguindo os procedimentos padronizados. Foram avaliados dados sobre fatores demográficos (idade, sexo e escolaridade), fatores de estilo de vida (por exemplo, tabagismo e consumo de álcool), condições de saúde (incluindo: FA, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica e diabetes) e o uso de medicamentos. Altura e peso foram medidos em uso de roupas leves sem sapatos. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso (quilos) dividido pela altura (metros) ao quadrado. A pressão arterial foi medida duas vezes em um intervalo de 5 minutos na posição sentada no braço esquerdo com um esfigmomanômetro e a média das duas leituras foi usada na análise.

Amostras de sangue periférico foram coletadas, e o genótipo APOE, o colesterol total e a hemoglobina glicada foram medidos no laboratório da universidade. Durante cada visita de estudo, os médicos realizaram uma revisão abrangente do histórico da doença e das condições de saúde dos participantes com base nos exames clínicos, e registros de saúde (prontuários). Doenças identificadas pelos médicos examinadores foram registradas usando códigos CID-10. O registro nacional de pacientes internados na Suécia e o registro de pacientes ambulatoriais e de pacientes ambulatoriais de Estocolmo também foram vinculados ao conjunto de dados do SNAC-K para identificar as condições de saúde dos participantes antes do exame de referência, bem como durante os acompanhamentos.

A FA foi determinada através de documentação ao eletrocardiograma (ECG), realizado durante a fase de recrutamento, e do histórico com registros de FA em prontuários. A data de início da FA foi definida como a

Artigo Comentado

data da primeira ocorrência de sintomas identificados pelo médico examinador durante as visitas de estudo ou através dos registros dos prontuários. Uma vez identificada a FA, os participantes foram considerados com histórico de FA até o final do seguimento.

Avaliação da função cognitiva global e demência

Em cada exame do estudo, a função cognitiva global foi avaliada usando MMSE. A demência foi diagnosticada clinicamente em cada visita de estudo de acordo com os critérios do DSM-IV, seguindo um procedimento validado de 3 etapas. Resumidamente, o médico examinador fez um diagnóstico preliminar de demência baseado em entrevistas, exame clínico e testes cognitivos; depois, um médico revisor fez um segundo diagnóstico preliminar. Uma terceira opinião de um médico sênior foi solicitada em caso de discordância entre os dois diagnósticos preliminares. A demência vascular e a doença de Alzheimer foram diagnosticadas de acordo com os critérios do NINDS-AIREN (Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Derrames e Associação Internacional para a Pesquisa e Neurociência) e o NINCDS-ADRDA (Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame e a Associação de Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados).

Como as doenças cerebrovasculares e neurodegenerativas frequentemente coexistem na Doença de Alzheimer, 20 participantes que tiveram diagnóstico de demência vascular e Doença de Alzheimer em cada seguimento foram considerados como portadores de demência mista neste estudo. Entre as pessoas que morreram antes do subsequente exame de acompanhamento, os médicos realizaram uma extensa revisão de seus registros de saúde e atestados de óbito para determinar se os participantes morreram ou não com demência.

As características dos participantes do estudo com e sem FA prevalente no início do estudo foram comparados usando-se testes de qui-quadrado para variáveis categóricas e testes t para variáveis contínuas. Usou-se modelos lineares de efeitos mistos para examinar a associação de FA com as mudanças médias anuais no escore do MEEM ao longo do tempo. Os modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para avaliar a associação entre FA e risco de demência incidente, onde o tempo de acompanhamento foi usado como a escala de tempo. O tempo de seguimento foi estimado a partir da data do exame basal até a data do diagnóstico de demência, morte ou o final do período do estudo, o que ocorrer primeiro.

Para eliminar o efeito do acidente vascular cerebral (AVC) / acidente isquêmico transitório (AIT) na associação entre

FA e demência, repetiu-se a análise excluindo pessoas com AVC / AIT prevalente no início e censurando adicionalmente as pessoas nas datas em que o AVC / AIT ocorreu durante os períodos de acompanhamento. As ocorrências de FA foram correlacionadas aos subtipos de demência (incidente AD, demência vascular e demência mista). Por causa de relativamente poucos casos de demência vascular (n = 37) e demência mista (n = 31), eles foram combinados na análise de subtipos de demência; isso também estava de acordo com nossa hipótese de que a FA poderia afetar os resultados cognitivos por meio das vias vasculares.

Os resultados de dois modelos foram apresentados: o modelo 1 foi ajustado para idade, sexo e escolaridade, e o modelo 2 foi adicionalmente ajustado para tabagismo basal, consumo excessivo de álcool, sedentarismo, IMC, diabetes, hipertensão, colesterol alto, doença cardíaca coronária e insuficiência cardíaca.

Entre os participantes com FA prevalente ou incidente, mas sem demência no início ou no momento em que ocorreu a incidência de FA, explorou-se a associação do uso de drogas antitrombóticas com o risco de demência usando modelos de regressão de Cox ponderados por escore de propensão. Essa análise incluiu apenas dados da linha de base até o segundo acompanhamento (2001-2004 a 2007-2010), uma vez que as informações sobre o uso de medicamentos estavam disponíveis apenas durante esse período.

A abordagem de ponderação de escore de propensão foi adotada para equilibrar as características que poderiam diferir entre usuários de drogas e não usuários. Foi calculado um escore de propensão para cada participante e incorporado nos modelos de regressão de Cox. Confundidores adicionais (isto é, tabagismo, inatividade física, colesterol elevado e IMC) que não foram incluídos no escore de propensão foram posteriormente ajustados nos modelos. Em todas as análises, o uso de anticoagulantes e o uso de antiagregantes plaquetários foram tratados como variáveis no tempo, levando em consideração o uso da droga no início do estudo, bem como durante as consultas de seguimentos.

Usando o risco atribuível populacional, também estimamos a proporção de casos de demência que podem ser hipoteticamente evitados se todos os pacientes com FA estivessem no grupo de tratamento.

Neste estudo Sueco de base populacional de pessoas com 60 anos ou mais, descobriu-se que a FA está associada a um declínio mais rápido na função cognitiva global e a um risco aumentado de demência, especialmente demência vascular e mista. O papel da FA no declínio cognitivo e na demência

tem sido investigado em vários estudos de base populacional em que a associação parece ser mais evidente em populações de meia-idade e jovens. O estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (idade média de 56,9 anos) e o estudo *Whitehall II* (idade média de 55 anos) demonstraram que a FA está associada a declínio cognitivo acelerado e a maior risco de demência.

Além disso, a FA raramente foi considerada em estudos envolvendo populações mais velhas, o que poderia ter subestimado a associação de FA com demência, uma vez que o diagnóstico de FA na população geral é frequentemente atrasado devido ao padrão temporal de episódios de FA.

A associação de FA com declínio cognitivo e demência poderia ser explicada por vias vasculares, como lesões cerebrovasculares clínicas e silenciosas devido a tromboembolismo associado com estase sanguínea, estado de hipercoagulabilidade sistêmica e hipoperfusão cerebral associada a baixo débito cardíaco na FA. De fato, este estudo mostrou uma associação bastante forte de FA com a demência vascular e mista combinadas, mas não com a Doença de Alzheimer.

Alguns estudos investigaram a associação entre os subtipos de FA e demência, que produziram resultados mistos; alguns estudos relataram maior risco de demência vascular relacionada à FA, enquanto outros apoiaram um risco elevado principalmente para Doença de Alzheimer. No entanto, a maioria destes estudos anteriores não considerou casos de demência mista causados por patologias vasculares e por Doença de Alzheimer. De fato, a neuroimagem populacional

e os estudos neuropatológicos demonstraram que, na maioria dos casos de demência clinicamente diagnosticada, coexistem características cerebrovasculares e neurodegenerativas.

Os achados desse trabalho mostraram que a FA está associada a um risco 6 vezes maior de demência vascular e mista combinada entre os portadores de APOE e4, enquanto a associação não é evidente entre os não portadores. Isso indica que, embora a FA em si possa não ser suficiente para causar demência clínica, a coexistência da Doença de Alzheimer associada ao alelo APOE e4 e às lesões cerebrovasculares relacionadas à FA poderia levar a um risco substancial de demência maior do que qualquer processo isolado.

É plausível que a isquemia cerebral e a hipoperfusão causadas pela FA possam induzir à deposição da proteína precursora da β -amilóide, fragmentos amiloidogénicos e patologia tau-like associada à Doença de Alzheimer, que contribuem adicional ou sinergicamente para um declínio cognitivo mais rápido e um início precoce de demência.

O achado de uma associação entre FA e um risco aumentado de demência e declínio cognitivo tem implicações terapêutica, no entanto, pouquíssimos estudos de base populacional avaliaram as consequências cognitivas do tratamento antitrombótico em pacientes idosos com FA.

A análise retrospectiva dos dados dos registros de pacientes e medicamentos na Suécia indicou que o risco de demência era maior em pessoas com FA, mas sem tratamento anticoagulante do que aquelas em tratamento. Neste estudo de base populacional, foi demonstrado que o uso de drogas anticoagulantes, mas não o tratamento com antiagregantes

Table 5 Dementia associated with use of antithrombotic drugs among participants who had either prevalent or incident atrial fibrillation (n = 470)

Antithrombotic drugs ^a	No. of participants	No. of cases with dementia	Hazard ratio (95% confidence interval) ^b
Anticoagulant drugs			
Nonusers	342	76	1.00 (reference)
Users	128	14	0.40 (0.18–0.92) ^c
Antiplatelet drugs			
Nonusers	187	25	1.00 (reference)
Users	283	65	1.84 (0.99–3.42) ^d

^a Use of antithrombotic drugs was treated as a time-varying variable.

^b Hazard ratios (95% confidence intervals) were weighted by propensity score, and additionally adjusted for ever smoking, physical inactivity, high cholesterol, and body mass index.

^c $p = 0.031$.

^d $p = 0.055$.

Artigo Comentado

plaquetários, foi associado a risco reduzido de demência em pacientes com FA (figura 1).

Esses achados estão de acordo com as recomendações em diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia que desde 2012 recomendam anticoagulantes como tratamento de primeira linha em pacientes com FA, enquanto o uso de terapia antiplaquetária deve ser limitado². Supondo que exista uma relação causal entre o uso de medicamentos anticoagulantes e um risco reduzido de demência, estimamos que aproximadamente 54% dos casos de demência teriam sido evitados se todos os pacientes com FA tivessem usado anticoagulantes. Nossas descobertas lançam luz sobre o benefício cognitivo adicional dos medicamentos anticoagulantes em pacientes com FA, além da prevenção do AVC.

Esforços adicionais devem ser feito para melhorar o tratamento anticoagulante em pacientes idosos com FA, tendo em vista que a anticoagulação oral permanece com prescrição menor que o recomendado, particularmente em pacientes idosos com FA. Além disso, na era dos novos anticoagulantes orais, que apresentam menor risco de hemorragia e não requerem monitoramento em série, estudos futuros são necessários para avaliar o benefício cognitivo dos novos anticoagulantes orais.

Destacamos que podemos observar nesse estudo algumas limitações. Não foi possível distinguir os subtipos de FA (por exemplo, paroxística, persistente e permanente), embora tenha-se usado várias fontes para identificar casos de FA, ainda poderíamos ter perdido casos de FA assintomáticos e formas paroxísticas sem registro de ECG em prontuários.

Segundo, o MMSE é um teste de triagem para disfunção cognitiva global que pode não ser sensível a mudanças sutis em certos domínios cognitivos (por exemplo, funções executivas

e visuoespaciais), especialmente entre indivíduos com alto nível de instrução, o que poderia subestimar a associação entre FA e declínio cognitivo. A falta de dados sobre a duração do tratamento antitrombótico e a qualidade do controle anticoagulante (isto é, relação normalizada internacional) representa outra limitação deste estudo, pois as evidências mostraram que a má qualidade do controle anticoagulante pode ser um fator de risco para demência e que baixa porcentagem de tempo na faixa terapêutica foi associada a um aumento do risco de demência entre os pacientes com FA.

No entanto, isso pode ter efeito limitado sobre estes resultados, já que um estudo do registro nacional sueco de qualidade para FA e anticoagulação mostrou que o tempo na faixa terapêutica para pacientes em terapia anticoagulante foi geralmente bom na Suécia (76,2%). Embora o estudo tenha usado escore de propensão e adicionalmente controlados por múltiplas variáveis em nossa análise para minimizar a indicação e viés de confusão, a confusão residual ainda pode existir devido a medidas imperfeitas desses fatores e outros fatores não medidos (por exemplo, depósito de amilóide cerebral e presença de angiopatia). Os médicos ou geriatras também podem ser mais cautelosos na prescrição de medicamentos anticoagulantes para pacientes idosos com dificuldades cognitivas, mas sem diagnóstico de demência.

Finalmente, a população do SNAC-K é razoavelmente homogênea, consistindo principalmente de indivíduos altamente educados de um distrito urbano. Isso precisa ser mantido em mente ao generalizar as descobertas para outras populações.

Em conjunto, este estudo longitudinal sueco de base populacional demonstra que a FA está associada a risco aumentado de demência e declínio mais rápido na função cognitiva global em pessoas idosas. Diante disso, possivelmente, o uso de drogas anticoagulantes poderia impedir que pacientes idosos com FA desenvolvam demência.

Referências

1. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. Mozhu Ding, MSc, Laura Fratiglioni, MD, PhD, Kristina Johnell, PhD, Giola Santoni, PhD, Johan Fastbom, PhD, Petter Ljungman, MD, PhD, Alessandra Marengoni, MD, PhD, and Chengxuan Qiu, PhD. *Neurology* 2018; 00:1-9. doi:10.1212/WNL.0000000000006456.
2. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines

*for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Authors/Task Force Members, A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savellieva, Dan Atar, Stefan H. Hohnloser, Gerhard Hindricks, Paulus Kirchhof, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *European Heart Journal*, Volume 33, Issue 21, November 2012, Pages 2719–2747, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs>.*