



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DANILO DOS SANTOS SILVA

AVALIAÇÃO CEREBRAL ESTRUTURAL E FUNCIONAL DE PACIENTES
PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL

*CEREBRAL STRUCTURAL AND FUNCTIONAL EVALUATION IN PATIENTS WITH
ATRIAL FIBRILLATION*

CAMPINAS

2019

DANILO DOS SANTOS SILVA

AVALIAÇÃO CEREBRAL ESTRUTURAL E FUNCIONAL DE PACIENTES
PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL

*CEREBRAL STRUCTURAL AND FUNCTIONAL EVALUATION IN PATIENTS WITH
ATRIAL FIBRILLATION*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências, área de concentração Neurologia.

Dissertation presented to the Faculty of Medical Sciences of the University of Campinas as part of the requisites required to obtain the title of Doctor in Science in the area of Neurology.

ORIENTADORA: PROFESSORA DRa. ANA CAROLINA COAN

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO DANILO DOS SANTOS SILVA E ORIENTADO PELA
PROFa. DRa. ANA CAROLINA COAN.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si38a Silva, Danilo dos Santos, 1988-
Avaliação cerebral estrutural e funcional de pacientes portadores de fibrilação atrial / Danilo dos Santos Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Ana Carolina Coan.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fibrilação atrial. 2. Demência. 3. Acidente vascular cerebral. 4. Redes cerebrais. 5. Atrofia cerebral. I. Coan, Ana Carolina. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Cerebral structural and functional evaluation in patients with atrial fibrillation

Palavras-chave em inglês:

Atrial fibrillation

Dementia

Stroke

Cerebral atrophy

Brain networks

Área de concentração: Neurologia

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Ana Carolina Coan

Fabício Oliveira Lima

Otávio Rizzi Coelho

Gisele Sampaio Silva

Dalmo Antonio Ribeiro Moreira

Data de defesa: 16-05-2019

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0708-6604>
- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4031422092402087>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

DANILO DOS SANTOS SILVA

ORIENTADORA: Ana Carolina Coan

MEMBROS:

1. PROF. DRA. ANA CAROLINA COAN

2. PROF. DR. FABRÍCIO OLIVEIRA LIMA

3. PROF. DRA. GISELE SAMPAIO SILVA

4. PROF. DR. DALMO ANTONIO RIBEIRO MOREIRA

5. PROF. DR. OTÁVIO RIZZI COELHO

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data: 16/05/2019

AGRADECIMENTOS

Para além da gratidão dirigida a um Arquiteto que, eu acredito, planeja e desenha muitas coisas que não posso compreender em toda a sua magnitude e grandeza, também sou infinitamente grato a muitas pessoas na Terra. A lista pode ser quase infindável se eu considerar que ainda detenho uma memória que acredito ser privilegiada. Por isso, a maioria das pessoas para as quais gostaria de agradecer ficará guardada em minha intimidade, em meio as minhas melhores recordações e sentimentos. Se um dia, por acaso, alguma delas acessar esse texto, saberá que sou infinitamente grato a contribuição que deixou em minha formação até aqui.

Tenho imensa gratidão a cada paciente e colaborador que, embora estivessem muitas vezes diante de importantes limitações de ordem econômica ou de saúde, ainda assim trouxeram a este pesquisador o privilégio de poder examiná-los e a seus casos.

Minha consciência ficará especialmente marcada pela contribuição incrível que três professores deram a minha experiência na pós-graduação na UNICAMP. Ana Carolina Coan, Wagner Mauad Avelar e o Professor Fernando Cendes imprimiram em mim as melhores lições de profissionalismo e dedicação ao trabalho acadêmico e todo o tempo do mundo seria pouco para traduzir os bons momentos de educação e exemplo transmitidos a mim nestes anos de privilegiado convívio desde a residência médica até o fim do doutorado na Universidade de Campinas.

Espero no fim nunca esquecer, apesar da privilegiada memória, a essência de toda a força que me apoiou e me guiou em muitos e muitos dias de labuta. Nela jamais deixará de existir a imagem dos meus irmãos e em especial dos meus pais, Aurenívia Leal e Luiz Ribeiro, a quem sou eternamente e de todo coração, grato.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil, (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: A fibrilação atrial (FA) tem sido associada a alto risco de demência e atrofia cerebral mesmo em pacientes sem acidente cerebrovascular (AVC). Entretanto, como a FA age para produzir danos cerebrais e demência em pacientes sem AVC ainda não está claro. Nosso objetivo foi estudar o volume de substância cerebral branca e cinzenta além do comportamento de redes cerebrais consideradas importantes para a cognição em pacientes com FA sem passado de AVC.

Metodologia: 26 pacientes com FA sem passado de AVC foram submetidos a uma aquisição de ressonância magnética estrutural e funcional de 3 tesla e comparados com 26 controles pareados por sexo, idade e fatores de risco cardiovascular sem FA. Uma avaliação clínica excluiu indivíduos com AVC, demência, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grave, estenose carotídea e doenças metabólicas sem terapia otimizada. O escore CHA₂DS₂-VASc foi utilizado para classificação em relação aos fatores de risco cardiovasculares para embolia sistêmica. O desempenho cognitivo foi avaliado usando uma ampla bateria neuropsicológica, incluindo vários domínios cognitivos. A imagem estrutural foi utilizada para excluir AVC subclínico, estenoses em artérias intracranianas, alto padrão de leucaraiose, bem como para realizar medidas de morfometria baseada em voxel usando o software CAT12 executado em SPM12. A imagem funcional cerebral foi pré-processada e analisada usando o software UF2C em execução no SPM12 (No primeiro nível da análise acessamos a conectividade de 7 redes em repouso de todos os sujeitos e uma análise de segundo nível comparou as diferenças de conectividade nessas redes cerebrais entre pacientes e controles). A rede “Default mode” ventral (vDMN) foi utilizada como referencial para análise comparativa em grupo. A análise estatística usou teste *t* de duas amostras, $p < 0,001$, mínimo de 20 voxels agrupados, com covariação para sexo,

idade, escore CHA₂DS₂-VASc, hipertensão arterial sistêmica (HAS), ICC e volume intracraniano total.

Resultados: O grupo com FA apresentou maior frequência de HAS, ICC e maior escore CHA₂DS₂-VASc. Pacientes com FA mostraram atrofia focal de substância cinzenta frontal direita e em porção inferior do hemisfério cerebelar direito. Atrofia também foi encontrada em relação a substância branca frontal à direita no grupo com FA. O estudo funcional mostrou redução de conectividade apenas na vDMN. O desempenho cognitivo estava globalmente preservado no grupo com FA embora discreta disfunção de atenção e habilidade visuoespacial/executiva pôde ser notado no teste de cópia da figura complexa de Rey.

Conclusão: Apesar de não haver evidência de AVC ou demência na amostra estudada, os pacientes com FA apresentaram atrofia focal da substância branca e cinzenta do lobo frontal direito e hemisfério cerebelar do mesmo lado, bem como conectividade anormal da vDMN em comparação com os controles.

Palavras-chave: Demência; Fibrilação atrial; Acidente vascular cerebral; Redes cerebrais; Atrofia cerebral.

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation (AF) has been associated with high risk of dementia and brain atrophy in stroke-free patients. However, how AF acts to produce cerebral damage and dementia without stroke remains unclear. We aimed to study the cerebral gray and white matter volume as well as the connectivity of cognitive resting-state brain networks in stroke-free patients with AF.

Study Design: 26 stroke-free patients with AF were submitted to a 3-tesla structural and functional MRI acquisition and compared with 26 matched controls (sex, age and cardiovascular risk factors) without AF. A clinical evaluation excluded subjects with stroke, dementia, major heart failure (HF), carotid stenosis and uncompensated metabolic diseases. CHA₂DS₂-VASc score was used to classify the cardiovascular risk factors for systemic embolism. Cognitive performance was assessed with a broad neuropsychological battery including several cognitive domains. Structural imaging was used to exclude silent stroke, intracranial artery stenosis, high pattern of leukoaraiosis as well as to perform a voxel based morphometry analysis using CAT12 software running in SPM12. Brain functional imaging was preprocessed and analyzed with the UF₂C-toolbox running in SPM12 software (first level to assess the connectivity of 7 resting state networks of all subjects and a second level analysis compared the connectivity differences in these networks between AF patients and controls). Ventral Default Mode Network (vDMN) was used as a target network for group comparative analysis. Statistical analysis was performed using a two-sample *T*-test, $p < 0.001$, minimum of 20 voxels, co-variation for sex, age, CHA₂DS₂-VASc score, hypertension, HF and total intracranial volume).

Results: The AF group showed higher frequency of hypertension and heart failure. The AF group showed right frontal gray and white matter atrophy as well as a reduction

of the vDMN connectivity. Normal global cognitive function with minor executive and visuospatial/attentional low performance in a single test (Rey complex figure copy) was found in the AF group.

Conclusion: Despite of no evidence of stroke or dementia, patients with AF showed focal gray and white matter atrophy in the right frontal lobe as well as right cerebellar gray matter atrophy. Functional neuroimaging showed abnormal vDMN connectivity in the AF group.

Key words: Dementia; Atrial fibrillation; Stroke; Brain networks; Cerebral atrophy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Sistema de condução cardíaco.

Figura 2: Principais aspectos dos fenômenos elétricos normais do coração e suas expressões no eletrocardiograma convencional.

Figura 3: Aspecto característico e fundamental da fibrilação atrial no eletrocardiograma convencional e no holter de 24h.

Figura 4: Evolução da amostra usada na análise final dos dados levantados pela pesquisa.

Figura 5: Correlatos clínicos associados a lesões do córtex cerebral pré-frontal e do lobo posterior do cerebelo direito.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios de inclusão e exclusão utilizados para seleção da amostra estudada.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC: Acidente vascular cerebral.

AIT: Ataque isquêmico transitório.

AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico.

AVCh: Acidente vascular cerebral hemorrágico.

CHA₂DS₂-VASc: Do inglês, *Congestive heart failure* (Insuficiência cardíaca), *Hypertension* (hipertensão arterial), *Age* (idade ≥ 75)), *Diabetes history* (diabetes mellitus), *Stroke, Thromboembolism history or TIA* (acidente vascular cerebral prévio, embolia periférica ou ataque isquêmico transitório), *Vascular disease* (doença arterial periférica, coronária ou aórtica) *Age* (idade entre 65-74), *Sex category* (sexo feminino).

DMN: Do inglês, *Default mode network* (rede de modo padrão).

ECG: eletrocardiograma.

FA: Fibrilação atrial.

FLAIR: Do inglês, *Fluid Acquisition Inversion Recovery*.

HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva.

MNI: Do inglês, *Montreal Neurological Institute*.

RM: Ressonância magnética.

RMf: Ressonância magnética funcional.

ROI: *region of interest*.

TOF: Do inglês, “*time off light*”.

vDMN: Do inglês, *ventral Default mode network* (rede de modo padrão ventral).

SUMÁRIO

1.0	Introdução	15
1.1	Fibrilação Atrial	15
1.1.1	História e conceitos fundamentais.....	15
1.1.2	Fibrilação atrial: fisiopatologia e classificação.....	19
1.1.3	Fibrilação atrial: epidemiologia e importância clínica.....	20
1.2	Declínio Cognitivo e Demência.....	21
1.3	Declínio Cognitivo e Demência na Fibrilação Atrial	23
1.4	Ressonância Magnética Funcional	23
1.5	Neuroimagem na Fibrilação Atrial	24
1.6	Artigo 1: Neuropsychological and neuroimaging evidences of cerebral dysfunction in stroke-free patients with atrial fibrillation: a review.....	27
2.0	Objetivos e Justificativa.....	37
3.0	Hipotese	38
4.0	Metodologia	39
4.1	Seleção da Amostra, Critérios de Inclusão e de Exclusão	39
4.2	Protocolos Clínico e Laboratorial	42
4.3	Avaliação Cognitiva e Protocolo Neuropsicológico	42
4.4	Protocolos de Neuroimagem e Análise Estatística	43
5.0	Resultados	69
5.1-	Artigo 2:	47
5.2-	Artigo 3:	65
6.0	Discussão	87
7.0	Conclusão	92
8.0	Referências.....	93
9.0	Anexos.....	99
9.1	Anexo 1: Parecer de Aprovação e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Aprovado por Comitê De Ética em Pesquisa da Unicamp.....	99
9.2	Anexo 2: Ficha de atendimento clínico – parte do protocolo clínico de avaliação de pacientes e controles da amostra estudada	108
9.3	Anexo 3: Protocolo de avaliação cognitiva / neuropsicológica	111

9.4 Anexo 4: Autorizações e direitos autorais / permissões para uso de artigos já publicados em texto da dissertação de doutorado	120
--	------------

1.0 Introdução

A neurologia é especialidade médica que passou por inúmeras transformações nas últimas duas décadas e a despeito de toda luz que a evolução da tecnologia de neuroimagem lhe proporcionou, sobretudo em relação ao diagnóstico e localização de danos cerebrais, a todo momento surgem novas fronteiras que instigam e convidam para novas descobertas. Os campos da neurologia vascular, da cognição e da interface coração-cérebro têm um capítulo especial na história recente do conhecimento científico na neurologia. A partir dos grandes estudos populacionais dos anos de 1990, quando a associação entre as doenças do coração e do cérebro parece ter ficado mais clara, novos aspectos de como as doenças cardíacas influenciam o desempenho cognitivo e várias funções cerebrais ficaram “pulsantes”. A neuroimagem por técnica de ressonância magnética (RM) e suas ferramentas de investigação dos tecidos cerebrais tornaram possíveis novas abordagens não invasivas para o diagnóstico e melhor compreensão das disfunções cerebrais entre pacientes cardiopatas.

1.1 Fibrilação Atrial

1.1.1 História e conceitos fundamentais

O coração é formado por um tecido muscular eletricamente excitável. Em condições normais, o coração funciona como uma bomba que impulsiona o sangue através dos vasos que constituem o compartimento circulatório¹. Sua função contrátil, que garante o fluxo sanguíneo aos diversos órgãos do corpo humano, ocorre de forma rítmica, regular, através de um complexo sistema de ativação elétrica que percorre todo o músculo cardíaco (sistema de excito condução cardíaca)¹ (**figura 1**). Graças a existência de um “marca-passo natural”, o coração se contrai de forma regular, rítmica, para garantir o fornecimento adequado de sangue a diferentes órgãos, de acordo com a demanda metabólica de cada um deles. Quando as contrações cardíacas perdem seu caráter regular, rítmico, compassado, chamamos esse fenômeno de arritmia cardíaca.

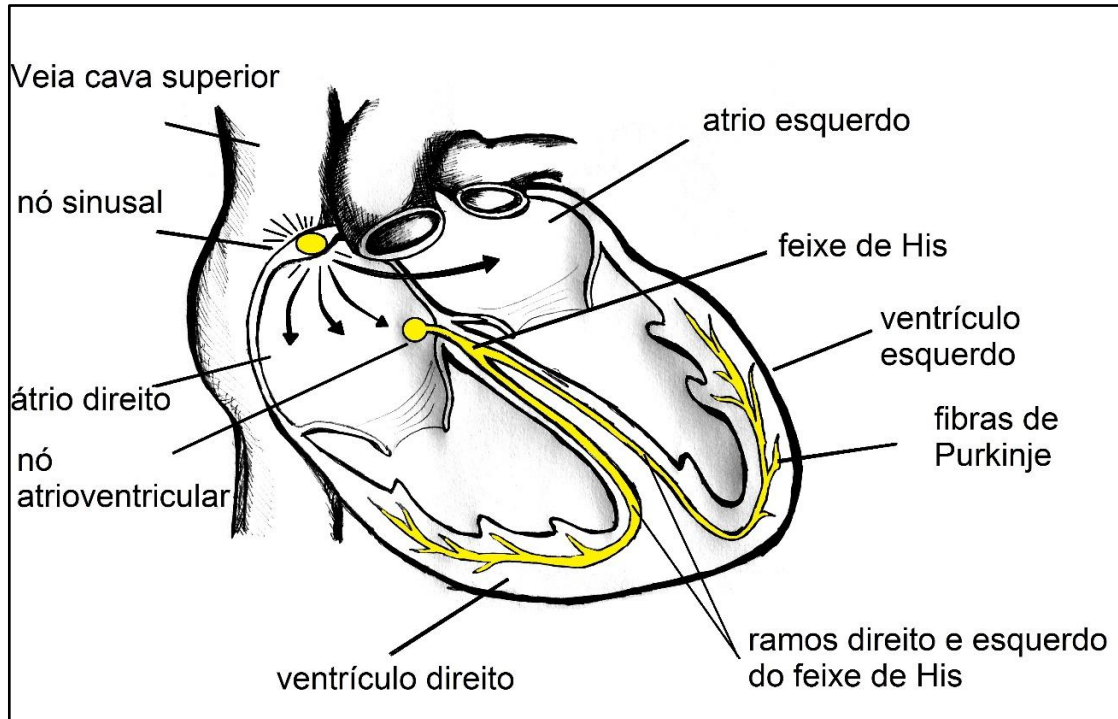


Figura 1: Sistema de condução cardíaco: o nó sinusal funciona como marca-passo natural e está localizado entre a veia cava superior e o átrio direito. Ele dispara impulsos elétricos rítmicos que percorrem os átrios causando sua despolarização e contração atrial. Após percorrer os átrios, o impulso gerado atinge o nó atrioventricular de onde é conduzido pelo feixe de His para despolarizar os ventrículos. A estimulação coordenada e regular do miocárdio pelos impulsos elétricos gerados pelo nó sinusal e conduzidos por esse sistema de feixes permite que o coração tenha suas câmaras contraídas e relaxadas de forma cíclica, impelindo o sangue através do sistema circulatório.

A fibrilação atrial (FA) é a mais comum arritmia cardíaca sustentada que encontramos na prática clínica ^{2, 3, 4, 5}. Sua principal marca é a irregularidade dos batimentos cardíacos derivada de uma ativação elétrica atrial incoordenada e de alta frequência, que gera contrações atriais dessincronizadas, associadas a ausência de ondas eletrocardiográficas conhecidas como ondas “P”, que representam a despolarização atrial normal no eletrocardiograma (ECG)⁶ (a **figura 2** resume os principais aspectos básicos dos fenômenos elétricos do coração e suas expressões no ECG tradicional). Na eletrocardiografia essa arritmia assume aspecto característico de intervalos irregulares e imprevisíveis entre as contrações ventriculares (representadas no ECG pelos intervalos entre as ondas R) associada à presença de uma linha de base irregular no ECG, composta por ondas “f” de forma, amplitude e

frequência variáveis, mas que podem chegar a 500/minuto⁶. Foi, portanto, depois do advento da eletrocardiografia, a capacidade de se registrar os fenômenos elétricos do tecido cardíaco, que o diagnóstico dessa arritmia tornou-se claro há mais de cem anos. (A **figura 3** mostra o aspecto característico e fundamental da FA no eletrocardiograma convencional e no Holter).

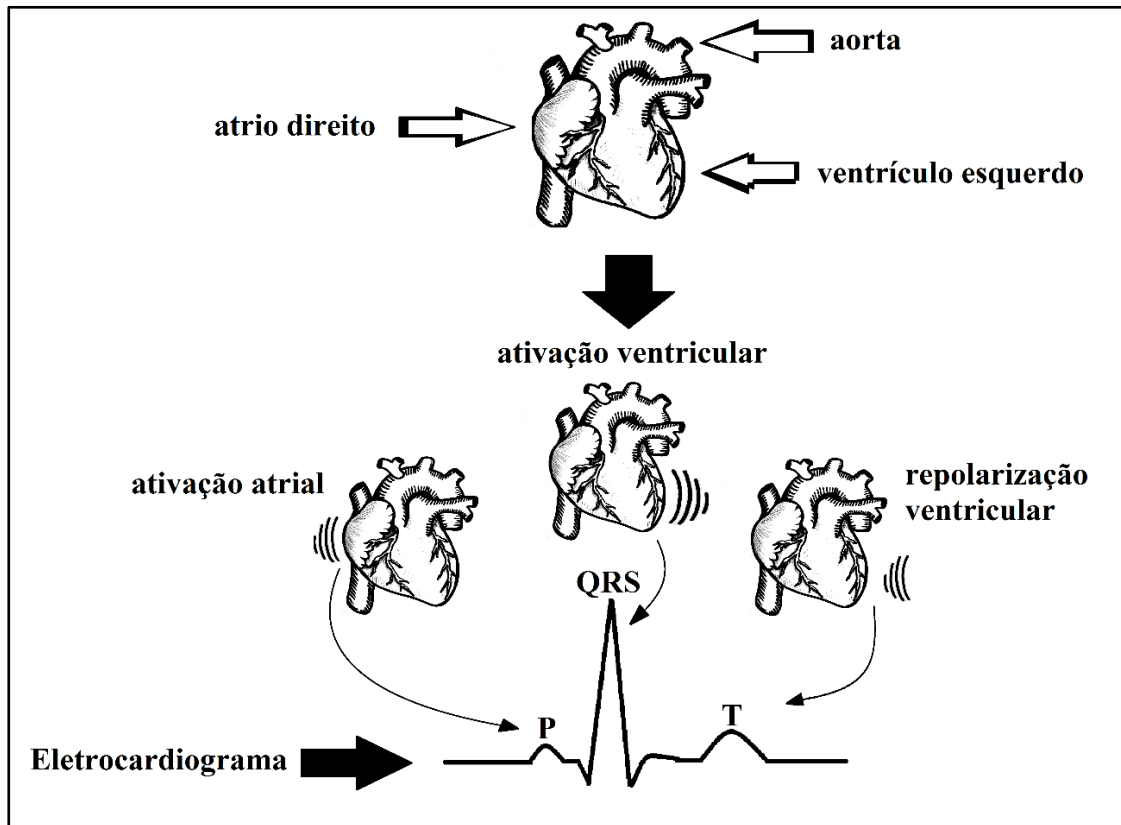


Figura 2: O coração é formado por câmaras que agem em sincronia para bombear o sangue através da aorta para os diferentes órgãos do corpo. O cérebro recebe cerca de 25% desse “*output*” cardíaco. A despolarização dos átrios leva ao surgimento da primeira onda positiva no ECG, a onda **P**. O complexo **QRS** representa no EEG a despolarização do septo interventricular, da massa ventricular e a despolarização epicárdica esquerda superior. A onda **T** representa o registro da repolarização ventricular.



Figura 3: Aspecto do registro eletrocardiográfico de uma paciente de 79 anos, feminino, com diagnóstico de FA no ECG convencional na derivação DII (**A**) e no Holter de 24h (**B**). É possível identificar a irregularidade do ritmo cardíaco (intervalo R-R irregular) associada a ausência de ondas **P** e a presença de ondas “**f**” na linha de base (seta).

Apesar da importância da descoberta de William Einthoven a respeito da eletrocardiografia em 1885, a importância clínica da FA só foi de fato ganhar contornos bem definidos nos anos de 1990 quando os resultados de estudos com coortes populacionais como a do “*Framingham Heart Study*” ofereceram as primeiras evidências científicas robustas, sobretudo epidemiológicas, a respeito dos riscos que essa arritmia representava para saúde humana⁷. A partir de então, a FA passou a ser amplamente aceita como um fator de risco cardiovascular para inúmeras doenças e tem sido tradicionalmente associada ao aumento, em elevada e diferentes proporções, do risco de um acidente vascular cerebral (AVC) em sua modalidade embólica (AVC cardioembólico) e de outras embolias sistêmicas^{8, 9, 10}. Entretanto mesmo antes dos resultados de grandes coortes, grandes nomes da neurologia vascular como o Dr Miller Fisher já sugeriam que a FA poderia ter um papel de

destaque na origem dos eventos cerebrovasculares de pacientes com essa arritmia, como ressalta em editorial recente da publicação *Cerebrovascular diseases*, o Professor Caplan, um dos contemporâneos do Dr Fisher. Algumas passagens históricas do raciocínio por traz da relação entre FA e embolia cerebral contemplam episódios quase cômicos, embora fossem trágicos. Cita o Professor Caplan:

“During the early 1960s, Fisher told me that while having lunch with 3 cardiologists, he shared with them his observation that many subsequent necropsies had shown definite brain embolism in patients with atrial fibrillation but who had no valve disease. These very experienced cardiologists ignored the suggestion and replied that they had many atrial fibrillation patients and were aware of no strokes. (All 3, including the famous proponent of exercise Dr. Paul Dudley White, eventually developed atrial fibrillation and large brain emboli).”¹¹

1.1.2 Fibrilação atrial: fisiopatologia e classificação

Em essência, e como bem explica o texto do Prof. Douglas¹, a FA tem origem em perturbações focais da excitabilidade da musculatura atrial levando, em última análise, a uma transmissão irregular de impulsos elétricos a partir dos átrios. Esses impulsos bombardeiam o nódulo atrioventricular que passa a ser excitado de forma irregular, o que determina um traçado eletrocardiográfico com ausência de ondas **P** (que agora foram substituídas por ondas “**f**”) e complexos ventriculares que ocorrem com irregularidade total. As contrações atriais tornam-se, portanto, dessincronizadas. Chamamos as contrações atriais rápidas e irregulares de “fibrilação” atrial. Para este autor, em geral, o distúrbio dos átrios que dá origem à FA decorre da exagerada distensão das câmaras atriais e do efeito de catecolaminas sobre o miocárdio que compõe tais câmaras ¹. Entretanto, essa arritmia pode surgir na ausência de distúrbios estruturais dos átrios e do coração e esta forma de FA é reconhecida como “FA isolada” ^{2,7}. Em uma recente revisão da literatura sobre FA, Staerk *et al*⁷, destacam que fatores de risco para desenvolvimento da FA levam a alterações estruturais e histológicas que formam um substrato para origem e perpetuação de uma atividade elétrica atrial anormal. Este substrato é composto basicamente por dilatação das câmaras atrial, fibrose do tecido miocárdio atrial, inflamação e alterações moleculares e celulares dos átrios expostos a tais fatores de risco e que serão apresentados adiante neste texto. Boa parte da literatura costuma

organizar a origem da FA em dois principais tipos de mecanismos: automatismo aumentado e reentrada.

Tradicionalmente a FA tem sido classificada em três formas: paroxística (quando os episódios da arritmia se resolvem espontaneamente ou por intervenção médica em até 7 dias), persistente (quando a arritmia dura mais de 7 dias) e permanente (quando a arritmia dura mais de 7 dias e não responde a medidas de reversão para ritmo sinusal ou estas medidas não serão instituídas) ¹².

1.1.3 Fibrilação atrial: epidemiologia e importância clínica

Cerca de 1% da população geral apresenta FA e a prevalência desta arritmia aumenta com a idade chegando a mais de 9% entre aqueles com mais de 80 anos ⁵. A epidemiologia dessa arritmia é basicamente caracterizada por maior prevalência e incidência entre idosos e pacientes com patologias cardíacas ⁶. De fato, o fator de risco mais proeminente para desenvolver FA é a idade avançada ¹³. As projeções mais recentes baseadas na coorte do Rotterdam Study apontam que o número de indivíduos com 55 anos de idade ou mais e FA irá mais que dobrar nas próximas 4 décadas na União Europeia ¹⁴. Isso torna a FA um importante ator em termos de saúde pública uma vez que a presença da arritmia acarreta maiores gastos com saúde, morbidade e mortalidade e há a perspectiva de aumento em sua incidência e prevalência acompanhando a tendência de envelhecimento normal das populações em diferentes continentes ^{7, 15, 16, 17}.

É possível identificar vários fatores de risco epidemiológicos para o surgimento da FA. Suscetibilidade genética (há formas familiares/hereditárias da doença), idade avançada, sexo (homens são mais propensos a desenvolver FA proporcionalmente às mulheres no hemisfério norte) e raça (afrodescendentes tem menor suscetibilidade a desenvolver FA comparados a descendentes de europeus) formam o grupo de condições não modificáveis mais conhecidas enquanto sedentarismo, obesidade, tabagismo, diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e apneia obstrutiva do sono correspondem aos principais fatores potencialmente modificáveis associados ao surgimento da FA ⁷. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC), valvopatias e infarto miocárdico também são considerados fatores de risco cardíacos para FA ⁷.

Epidemiologicamente a presença da FA está tradicionalmente associada a aumento do risco de eventos cerebrovasculares. O AVC que decorre da presença de FA e, portanto, um AVC atribuído a cardioembolia, representa a pior modalidade de AVC isquêmico na prática clínica e está frequentemente associado a pior prognóstico, maior tempo de internação hospitalar, maior gasto de recursos monetários bem como resultados tímidos em termos de recuperação dos déficits neurológicos, além de maior mortalidade quando comparado a outras etiologias para o AVC isquêmico ¹⁷.

As pesquisas clínicas que se seguiram à década de 2000 resultaram no desenvolvimento de escores para auxiliar os médicos clínicos e neurologistas a estimar com maior acurácia a chance de ocorrência de uma embolia sistêmica secundária a FA. O mais amplamente utilizado na prática clínica neurológica é o escore CHA2DS2-VASc: *Congestive heart failure, Hypertension, Age (≥ 75), Diabetes history, Stroke, Thromboembolism history or TIA, Vascular disease, Age (65-74), Sex category* ¹⁸. Um escore de zero está associada a baixo risco de AVC em um ano enquanto escores acima de 2 representam elevado risco de ocorrência de um AVC cardioembólico (2,2% de risco ao ano) ¹⁸. A mortalidade entre os portadores de FA é pelo menos duas vezes maior comparada à população em geral ⁵.

1.2 Declínio Cognitivo e Demência

Declínio cognitivo ocorre quando um ou mais domínios da cognição, como memória e linguagem, estão comprometidos em testes que compõem o exame neurológico. Parte fundamental da avaliação clínica neurológica se dedica a acessar a integridade das diferentes faculdades cognitivas de um paciente (memória, atenção, linguagem, habilidades visuo-espaciais e construtivas além de funções executivas como a capacidade de planejamento e organização, execução de tarefas complexas, resolução de problemas em etapas, monitoramento de tarefas em execução, correção de estratégias, capacidade de inibição de respostas automáticas, julgamento crítico, tomada de decisões, etc). A avaliação do estado mental e, portanto, das funções cognitivas, é parte crítica da avaliação neurológica. Esta avaliação pode ser feita através da aplicação de testes em baterias breves de exame do estado mental a beira-leito como o mine-exame do estado mental ¹⁹ ou por meio de amplas e complexas baterias neuropsicológicas que investigam de forma profunda cada aspecto da cognição e permite diagnósticos mais completos. Para a prática clínica um teste de rastreio para declínio cognitivo como o mine-exame do estado mental ou o Montreal

Cognitive Assessment (MOCA test) ²⁰ permite avaliação formal de diferentes domínios cognitivos.

O declínio cognitivo pode corresponder a um fenômeno normal do processo de envelhecimento ou pode fazer parte da expressão clínica de uma condição patológica. A demência ocorre quando o declínio em dois ou mais domínios cognitivos ao exame neurológico estão associados a declínio ou perda de capacidade de realizar atividades de vida diária e, portanto, prejudicam o desempenho funcional, comportamento, convívio social ou desempenho no trabalho do paciente em questão. O comprometimento cognitivo leve ocorre quando o declínio no desempenho de funções cognitivas como memória e habilidades visuo-espaciais são maiores do que o declínio considerado normal para idade do indivíduo, embora não sejam suficientes para provocar prejuízo no desempenho de tarefas do cotidiano e não geram declínio na funcionalidade do paciente nem impacto sobre suas habilidades no trabalho ou convívio social e comportamento ²¹.

Existem instrumentos práticos de rastreio para medir o grau de dependência funcional de um paciente com possível declínio cognitivo como o questionário funcional de Pfeffer e o questionário de Katz. Comprometimento cognitivo leve pode corresponder a uma situação intermediária entre o envelhecimento normal e o surgimento de uma síndrome demencial.

Demência é considerada a condição neurológica mais importante no idoso ^{22, 23}. As principais formas de síndromes demenciais vistas na prática clínica correspondem a expressões de doenças degenerativas do sistema nervoso central como a demência na Doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy e a demência na doença de Parkinson, mas uma síndrome demencial pode surgir a partir de infartos cerebrais em contexto de síndromes cerebrovasculares agudas ou mesmo condições cerebrovasculares crônicas.

A demência que se instala em decorrência da presença de insultos cerebrovasculares de grandes ou pequenos vasos corresponde a demência vascular. O perfil clínico assumido por pacientes com demência em decorrência de insultos cerebrovasculares é basicamente constituído por baixa performance em funções executivas e atenção (marcadamente funções do lobo frontal, sobretudo córtex e regiões subcorticais pré-frontais) com relativa preservação do desempenho de memória e linguagem, além de outros domínios cognitivos ²¹. Para além do aspecto individual há, em termos de políticas públicas, a concepção geral e aceita

amplamente, de que as demências estão associadas a maiores gastos com saúde e maior mortalidade.

1.3 Declínio Cognitivo e Demência na Fibrilação Atrial

Para abordar esse tema, o declínio cognitivo na FA sem AVC, e que ao lado da investigação por neuroimagem constitui um dos “core” desta Tese, o autor e seus colaboradores apresentam a seguir e ao final desta introdução, um artigo de revisão da literatura dedicado a analisar e discutir os principais resultados de artigos originais e outras publicações expressivas a respeito nas últimas duas décadas. Neste artigo há extensa tabela com a organização temporal dos estudos mais relevantes em cognição e FA sem AVC. No transcorrer do texto notar-se-á a robustez de informações e evidências produzidas por estudos longitudinais prospectivos e meta-análises de grandes estudos populacionais apontando a presença desta arritmia como fator de risco independente para demência. O artigo de revisão discute, ainda, as principais teorias e evidências apresentadas em diferentes estudos com FA sem AVC para explicar como esta arritmia poderia agir ao longo do tempo para promover alterações cerebrais estruturais, isto é, atrofia e lesão do parênquima cerebral e para promover alterações funcionais.

1.4 Ressonância Magnética Funcional

A técnica de produção de imagens cerebrais através da RM funcional (RMf) é relativamente recente²⁴, não invasiva e que não envolve emissão de radiação.

A obtenção de imagens funcionais nos permite avaliar a ativação de regiões cerebrais com base no efeito BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). A partir desse efeito, a RM consegue “ver” diferenças da ativação de grupos de neurônios ou porções do tecido cerebral com base na mudança do fluxo sanguíneo cerebral para aquela porção do tecido cerebral ativado. Isso ocorre porque o aumento da atividade de um grupo de neurônios determina aumento do fluxo de sangue com oxigênio e glicose para aquela região, numa tentativa de atender ao aumento da demanda por esses nutrientes ocasionada pelo aumento da atividade dos neurônios naquela porção de tecido cerebral. Sempre que desempenhamos uma atividade cognitiva, uma região cerebral, ou várias regiões cerebrais, aumentam o seu consumo de oxigênio e

nutrientes a fim de atender a maior demanda metabólica ocasionada pelo aumento da atividade de grupos neuronais necessários para desempenhar aquele processo cognitivo. Quando o aumento do fluxo sanguíneo ocorre para uma determinada região do cérebro, mais oxigênio transportado pela hemoglobina do sangue (oxihemoglobina) é levado para os vasos sanguíneos que suprem aquela região com maior demanda metabólica. Ao liberar o oxigênio para o tecido com essa demanda, a hemoglobina se torna desoxidada (desoxihemoglobina). Apesar da maior demanda de oxigênio local, o aporte de oxigênio é sempre maior que seu consumo, reduzindo a concentração de desoxihemoglobina da região cerebral ativada. A desoxihemoglobina apresenta propriedades paramagnéticas, o que permite ao equipamento de RM detectar mudanças do fluxo sanguíneo naquela região cerebral ²⁵. É, portanto, nas diferenças de concentração de desoxihemoglobina que se baseia a técnica para detectar diferenças no fluxo de sangue de porções dos tecidos cerebrais que estão momentaneamente ativados e, assim, as concentrações de desoxihemoglobina funcionam como um contraste natural percebido através da RM, permitindo a geração de imagens funcionais²⁵.

O conceito de “*resting state functional connectivity*” baseia-se no fato de que, mesmo sem desempenhar uma tarefa específica voltada ao mundo exterior, nosso cérebro permanece ativo. Neste estado de “repouso” cerebral, redes de neurônios permanecem ativas metabolicamente e essa atividade pode ser identificada pela RMf²⁶.

1.5 Neuroimagem na Fibrilação Atrial

As funções cognitivas (memória, habilidades visuo-espaciais, linguagem, etc) são mediadas por importantes e complexas redes cerebrais que conectam diferentes regiões do encéfalo humano ²¹.

Para além da quebra e perturbação da integridade de redes cerebrais, há evidência de alterações estruturais nos cérebros de pacientes com FA sem AVC. Grandes estudos foram conduzidos para analisar esta questão e muitos autores reportaram maior atrofia em regiões específicas do cérebro destes pacientes, embora também hajam estudos mostrando redução global do tecido cerebral e, portanto, atrofia cerebral não seletiva, mesmo entre pacientes sem evidências de AVC ^{26,27}. O artigo de revisão apresentado ao final desta introdução também apresenta uma

reflexão a respeito dos resultados encontrados nos principais estudos originais sobre neuroimagem e FA sem AVC nas últimas décadas. Num segundo artigo (Artigo 2) apresentado por esse autor e seus colaboradores, em resultados, foram apresentados e discutidos os achados do primeiro estudo sobre RMf em amostra de pacientes com FA sem AVC, especificamente em relação a mais antiga e bem caracterizada rede cerebral ativada no repouso, a “*Default mode network*” (DMN), ou rede de modo padrão, crítica para o processo cognitivo normal.

A ideia de que redes cerebrais com atividade anormal podem ter um papel crítico na instalação de disfunções cerebrais comuns no universo clínico em neurologia não é nova e há grande número de estudos mostrando que redes como a DMN podem apresentar-se disfuncionais em pacientes com inúmeras condições neuropsiquiátricas²⁸. Há evidências de anomalias no comportamento de ativação de redes cerebrais em diferentes condições, como na doença de Alzheimer, epilepsias e nos pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson²⁸.

A origem das disfunções cognitivas pode ser explicada, ao menos em parte, por danos a redes cerebrais de grande escala que conectam regiões fundamentais do córtex cerebral dedicadas a determinados domínios da cognição. Isso foi demonstrado, por exemplo, para casos de afasia progressiva primária, um distúrbio da cognição marcado por déficits de linguagem em contexto de doença neurodegenerativa primária levando a demência²⁹. A interrupção de redes cerebrais funcionais que conectam regiões do córtex peri-silviano dedicadas a linguagem pode ser demonstrada em estudos de RMf em pacientes com afasia progressiva primária e exemplificam como um processo degenerativo de partes do tecido cerebral pode levar à interrupção da comunicação entre regiões-chave do córtex cerebral e que são fundamentais para o funcionamento cognitivo normal^{29,30}.

Especula-se que danos às redes cerebrais cruciais para o processo cognitivo normal, sobretudo em relação à DMN, possa desempenhar um papel crítico na instalação de síndromes demenciais vistas na doença de Alzheimer e em outras doenças neurológicas de natureza degenerativa²⁸. Na demência na doença de Alzheimer o papel da disfunção da DMN tem sido consistentemente demonstrado^{28, 31,32,33,34}, mas em relação a avaliação de redes cerebrais entre pacientes sob risco de desenvolver demência associada a presença de FA, o único estudo mencionado anteriormente em relação a DMN em pacientes livres de AVC e demência inaugura, na literatura, uma linha de investigação que pode ajudar a esclarecer o complexo

mecanismo pelo qual essa arritmia leva a instalação de demência mesmo sem lesão isquêmica embólica cerebral.

1.6 Artigo 1:

Journal of the Neurological Sciences 399 (2019) 172–181



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Review Article

Neuropsychological and neuroimaging evidences of cerebral dysfunction in stroke-free patients with atrial fibrillation: A review

Silva D.S.^{a,c}, Coan A.C.^{b,c}, Avelar W.M.^{a,c,*}^a Stroke Center, Department of Neurology, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil^b Neuroimaging Laboratory, Department of Neurology, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil^c Brazilian Institute of Neuroscience and Neurotechnology, BRAINN, at UNICAMP, Campinas, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Cardiac arrhythmia
Cognition
Executive function
Brain volume

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart arrhythmia, with the highest prevalence in the elderly. AF has been correlated with silent lesions and cognitive impairment, even in the absence of stroke. The cognitive impairment in AF represents a risk of functional decline, morbidity, mortality and high costs, constituting a public health problem due to the increasing prevalence of this arrhythmia. Cognitive analysis of patients with AF without stroke has shown poor performance in executive, memory and learning functions. The greater loss occurs in speed processing and performance of instrumental tasks leading to functional dependence. Neuroimaging studies have shown both structural and functional abnormalities in individuals with AF even in the absence of cognitive impairment. The mechanisms related to cognitive impairment and cerebral abnormalities in the AF are still a matter of discussion in the literature and, therefore, how to stop its progression is unknown. We reviewed the recent evidence about AF and dementia in patients without stroke, with special emphasis to the reported profile of cognitive dysfunction and the neuroimaging evidence of brain abnormalities.

1. Background

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the general population [1,2] and a well-accepted independent risk factor for stroke [3,4]. It is characterized by irregularity of heart rate and “f” wave at the baseline of the electrocardiogram. Advancing age is considered the most prominent risk factor for AF development and the number of individuals with this arrhythmia is likely to increase in the next decades [5,6]. Indeed, cognitive dysfunction can occur in patients with AF when a history of clinical embolic stroke is evident, but in recent years, a robust range of evidence has emerged to support AF as a risk factor for cognitive impairment and dementia even in the absence of cardioembolic stroke.

The full comprehension of the mechanisms by which AF may lead to cognitive impairment in patients without any evidence of stroke are not completely understood [7]. Currently, there is no knowledge on how to prevent cognitive dysfunction in stroke-free patients with AF; therefore, clarifying the underlying mechanisms of cognitive impairment in AF without stroke is considered critical [7].

In this review, we aimed to address the recent literature evidence about the association between AF and dementia in patients without

stroke, with special emphasis to the reported profile of cognitive dysfunction and the neuroimaging evidence of brain abnormalities. We also discuss the main proposed mechanisms involved with the possible cerebral damage and cognitive abnormalities in stroke-free individuals with AF.

2. AF beyond the traditional risk for embolic stroke: an independent risk factor for cognitive impairment

Cognitive impairment in older patients is considered a multifactorial disorder [8]. In the past ten years, however, emergent evidence has appointed AF as an independent risk factor for structural brain damage and dementia even in patients with no history of stroke. The mark zero for the recent advance in this field was the large cross-sectional, population-based study by Alewijn Ott et al., published in 1997 [9]. The authors investigated the association of AF with dementia and cognitive impairment in the elderly (The Rotterdam Study) and found significant association of AF with impaired cognitive function and dementia [9]. At the beginning of the current decade, two meta-analyses highlighted that AF is an independent risk factor for cognitive impairment and dementia [10,11]. These meta-analysis, including large

* Corresponding author at: Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, SP CEP 13083-970, Brazil.

E-mail addresses: wagner.avelar@hc.unicamp.br, wagner.avelar@gmail.com (W.M. Avelar).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.027>

Received 31 July 2018; Received in revised form 18 January 2019; Accepted 18 February 2019

Available online 18 February 2019

0022-510X/ © 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

samples of patients, found a greater risk of cognitive decline among patients with AF even after adjustments for the impacts of possible confounding factors [10,11]. Also, recently, prospective evidences suggesting that AF increases the risk of cognitive decline and dementia independently of stroke emerged from a *post hoc* analysis of two randomized controlled trials [12].

More recently, especially in the last five years, longitudinal studies have added up to the knowledge of cognitive impairment and AF. Chen et al. [13] published a long-term follow-up study in a community-based cohort to assess the association between AF and cognitive performance. With [20] years of follow-up, the authors found that AF was associated with greater cognitive decline and increased risk of dementia, independently of ischemic stroke (global cognitive Z score = 0.115, 95% confidence interval, 0.014–0.215) [13]. Another recent long-term follow-up study by de Bruijn et al. [14], with a similar time of evaluation, presented similar results. By analyzing the younger participants, Bruijn et al. [14] also showed a dose-response association between AF and dementia [14]. This observation may appoint to a critical role of the relationship between time of exposure to AF and risk of dementia. Younger patients with AF may stay for a long time over the influence of this arrhythmia and its consequences, such as chronic cerebral hypoperfusion and cerebral silent infarcts.

Therefore, AF duration appears to be important in the development of cognitive impairment among patients with this arrhythmia. This is supported by a recent prospective study over 15 years of follow-up, which evaluated the potential dose-response association of duration of exposure to AF with cognitive decline [15]. However, this observation was not found in the O'Connell et al [16] and, in their study, AF time of exposure did not show influence on cognitive performance.

In addition, populations with high prevalence of AF also have a higher prevalence of degenerative neurological disease and dementia, such as Alzheimer's disease. However, as highlighted by Jacobs et al. [17], the presence of a higher relative risk of Alzheimer dementia among younger patients (< 70 years) with AF suggests that the presence of this arrhythmia is more than an epiphenomenon [17]. In the Bunch et al. [18] study, AF was associated to all types of dementia. Despite the strong association between advanced age and dementia, the highest risk of Alzheimer's dementia was found, again, in the younger AF group [18]. Whether AF may accelerate Alzheimer's dementia through white matter changes or silent strokes remains not absolutely understood. Indeed, despite of advanced age among patients with AF, even after adjustments in study design and analysis for possible confounding factors common in elderly people, several studies continue to appoint the association between AF and cognitive impairment as highlighted in Table 1 (see study characteristics column).

Therefore, in the last decade, strong evidence arose to support the association between AF and dementia. At this point, stroke appears to be just the tip of the iceberg in the relationship between AF and cognition.

Stroke risk scores commonly used in clinical practice in neurology may predict risk for dementia in AF patients [19–22]. A large-scale population-based study by Liao et al. [19] with 332,665 AF subjects found that CHA₂DS₂-VASc score could be used as a tool to estimate the risk of dementia in AF patients. This result is supported by other large-scale population-based cohort study using CHADS₂ score to predict risk of vascular and Alzheimer's dementia in an AF sample [20]. High CHADS₂ score was associated to major risk of developing dementia. Higher CHA₂DS₂-VASc score was predictor of mild cognitive impairment in a randomized trial with 260 AF participants as well [21]. Interestingly in the Graves et al. study [22] with 6030 patients, all participants were under anticoagulation and history of stroke was not statistically different between no-AF and AF group. The authors conclude that dementia risk increased with increasing CHADS₂ scores, supporting this tool as a predictor of dementia even in a sample under chronic anticoagulation. Despite of that, AF was itself associated with higher rates of dementia across all CHADS₂ score strata [22].

3. Assessing the cognitive impairment profile in patients with AF without stroke

One barrier to the better understanding of the cognitive profile of patients with AF is the lack of standardized tests used for cognitive evaluation in the main studies in this field. One of the most commonly used tests is the Mini-Mental Status Examination (MMSE), but this tool has critical limitations in the evaluation of the executive functions and it can have low sensitivity to detect subtle changes in cognition, particularly among patients with higher education [23].

Since MMSE is considered as a poor screening tool for executive function, some studies in this field had used complementary tests to add frontal lobe function information such as the digit symbol substitution test, which is useful to assess attention and cognitive speed process. A longitudinal analysis by Thacker et al [24], with an average of 7 years of follow-up, used a modified version of the MMSE and the digit symbol substitution test. This study included 5150 patients, of whom 552 developed new AF. Patients with incidental AF, even without clinical stroke, achieved scores for cognitive impairment or dementia at an earlier age than patients without AF [24].

More recently, studies have used a wide battery of cognitive assessment in order to evaluate different cognitive domains in patients with AF [15,16,23,25–27]. Nishtala et al. [23] found that AF without stroke was associated with a vascular profile of changes in cognitive function after accounting for vascular risk factor burden and APOE4 [23]. In this cross-sectional and longitudinal study, the participants underwent a neuropsychological assessment that included different cognitive domains such as attention, executive function, and visual memory.

In another cross-sectional study with 87 patients with AF without stroke, Knecht et al. [25] performed an extensive neuropsychological assessment. This study deserves to be highlighted due to the robustness of its cognitive analysis. The authors evaluated several cognitive domains possibly affected in cases of AF without stroke using tools such as the Stroop test and Trail-making test for inhibition capacity, attention and cognitive flexibility in the scope of executive functions, digit span for working memory, symbol digit to cognitive speed process, test of reproduction of the complex figure of Rey to evaluate visuoconstructive skills and visual memory, as well as verbal learning test sequence of words [25]. Compared to controls without AF, patients with AF without stroke had worse performance in executive function and attention, besides disorders of memory and learning. Furthermore, subjects with AF performed significantly worse in tasks of learning and memory compared with controls. There was also a tendency to a worse performance in learning and memory functions among those with chronic AF compared with those with the paroxysmal patten of this arrhythmia [25].

As many studies have used different methodologies for assessing cognitive functions, establishing an accurate profile of cognitive dysfunction in AF may be difficult as conflicting results are reported across different studies (Table 1) [7,9,12–16,18,23–25,27–36]. However, these studies show predominant executive dysfunction, including loss of attention and processing speed impairment, low cognitive flexibility as well as poor cognitive performance in others domains, especially memory, abstract reasoning and visual-spatial abilities.

Results regarding memory impairment are especially conflicting in the literature. Some studies focus only in tests traditionally implicated with evaluation of the executive function, such as digit substitution test (processing speed, attention and cognitive flexibility, executive function) and verbal fluency (executive function and lexical access) [7,13]. The larger longitudinal study with more than 2000 patients with AF by Chen et al. [13] recently found no significant memory decline. In this study, AF was associated with poor performance in digit substitution and word fluency tests, appointing to executive dysfunction, mainly cognitive flexibility and ability to use strategies as well as self-monitor skill impairment [13]. This observation in a long time community

Table 1
Cognitive assessment in patients with AF along several different studies and its main results.

Study and author	Number of subjects with AF/study design	Cognitive assessment design/cognitive ability tested	Main cognitive profile findings/main results
Atrial Fibrillation and Dementia in a Population-Based Study The Rotterdam Study. Ott et al. [9]	195 AF subjects of the 6584 participants. Cross-sectional analysis. Include participants with dementia and with impaired cognitive function without dementia. Association between AF and cognitive disorders in the absence of clinical strokes was evaluated using multiple regression analyses.	MMSE test and Geriatric Mental State Schedule as screening evaluation. Some participants were submitted to 2-h neuropsychological testing ^a according clinical indication.	Positive associations of AF with dementia and impaired cognitive function. Exclusion of subjects with a history of stroke did not reduced the associations observed.
Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study. O'Connell et al. [16]	27 patients with non-valvular AF. Prospective community based case controlled study. No history of stroke, transient ischemic attack, dementia, and thyrotoxicosis. Controls matched for age and sex, without AF.	MMSE test Wechsler logical memory test, verbal long term memory, Rey complex figure test, non-verbal memory, digit span, short term memory, PASAT, test of everyday attention, selective attention, divided attention.	AF was associated with poorer cognitive performances. No association observed between time to exposure to AF and cognitive performance.
Atrial Fibrillation Is an Independent Determinant of Low Cognitive Function: A Cross-Sectional Study in Elderly Men Kilander et al. [33]	44 AF participants Cross-sectional study based on a cohort of a community-living men in Sweden. Analyses were adjusted for age, education, and occupational level. Relation between AF and cognitive z score was analyzed, with stroke and other vascular risk factors taken into account.	MMSE test Trail Making Tests A and B Global cognitive function and executive function (speed and shifting capacity, subcortical function).	AF participants had lower adjusted cognitive score compared to subjects without AF and this finding remains after exclusion of patients with stroke.
Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. Sabatini et al. [34]	42 patients with AF Exclude patients with AF and < 70 yd., critical stenosis, stroke or TIA, dementia, MMES < 20 or other clinical conditions.	MMSE test	Poor MMES performance in AF compared to normal sinus rhythm subjects.
Atrial Fibrillation Is Associated With Lower Cognitive Performance in the Framingham Offspring Men. Elias et al. [28]	59 AF participants free of clinical stroke and dementia. Include middle-aged participants with AF Authors performed covariation analysis for age, education, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease.	Wechsler adult intelligence and memory scale, Trail making test (A and B), Hooper visual organization test. Abstract reasoning, new learning and memory, immediate and delayed recall visual/spatial stimuli and verbal passages, executive function, attention, concentration, visual scanning, and speed of tracking.	Significant lower mean levels of cognitive performance among patients with AF compared with subjects in normal sinus rhythm: impairment in global cognition and abstract reasoning, visual reproductions-immediate recall, visual reproductions-delayed recall, visual organization, logical memory-delayed recall and executive functioning.
Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment (MCI). Forti et al. [29]	24 participants with AF Prospective study involving subjects with mild cognitive impairment and normal cognitive participants with AF. Analysis was adjusted for sociodemographic and medical variables. Neuroimaging not available in that sample (silent stroke was not exclude formally in all subjects).	Italian version of the MMSE. Wide neurophysiological battery with evaluation of several cognitive domains such as: memory (Rey test to recall words), attention, language, executive functions using phonological word fluency, abstract reasoning and visuospatial skills (Raven's 47 progressive colored matrices and copy of drawings).	Authors conclude that AF is a predictor of conversion to dementia among patients with mild cognitive impairment.
Atrial Fibrillation, Stroke, and Cognition. A Longitudinal Population-Based Study of People Aged 85 and Older Rastas et al. [31]	122 AF participants (83 without stroke). Prospective 9-year follow-up population based study (Southern Finland). Neuroimaging was lacking in most subjects enrolled in this study.	MMES Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third edition-revised)	AF were not linked to dementia.
Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Knecht et al. [25]	87 patients with AF. Cross-sectional analysis. Exclude participants with chronic neurologic and psychiatric disorders such as Parkinson diseases, dementia and history of ischemic stroke.	Auditory verbal learning Test (German version), Stroop test, DSS test, Trail-making test, verbal (category and letter) fluency, Rey-Osterrieth complex figure test. Learning and memory abilities, executive function and attention, working memory and visuospatial abilities.	AF was associated with poor performance in attention and executive functions as well as memory and learning compared with controls without AF, even after controlling for other vascular risk factors.

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Study and author	Number of subjects with AF/study design	Cognitive assessment design/cognitive ability tested	Main cognitive profile findings/main results
Cardiovascular and biochemical risk factors for incident dementia in the Hypertension in the Very Elderly Trial. Peters et al. [35]	190 AF participants Prospective observational study that includes patients with past stroke.	MMES and clock drawing tests Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV edition.	No relationship between AF and cognitive decline or dementia.
Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. Bunch et al. [18]	10,161 AF patients Prospective study (based in a large health care database, the Intermountain Heart Collaborative Study) mean of follow-up of 5 years.	International Classification of Diseases (ninth revision) used for dementia identification. No neuropsychological assessment battery reported in published article.	Authors found that AF was independently associated with all forms of dementia (vascular, Alzheimer, senile and no specified).
Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: A population-based study. Marengoni et al. [30]	68 participants with AF dementia- and stroke-free Follow-up (6-year) study of a large-scale community cohort (derived from the Kungsholmen Project) of very old adults.	MMES test	No association between AF and Dementia
Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: A Prospective Cohort study. Dublin et al. [36]	132 participants with AF A prospective cohort study (population-based sample of adults age 65 and older without dementia or clinical stroke) Analysis covariates from education, sex, diabetes, hypertension, systolic and diastolic blood pressure, coronary diseases, incident stroke, and congestive heart failure	Tests performed for attention, concentration, orientation, short-term memory, long-term memory, language abilities, visual construction, list-generating fluency, abstraction, and judgment (The Cognitive Abilities Screening Instrument –CASI).	AF was associated with higher risk of dementia independent of stroke.
Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. Marzona et al. [12]	3068 participants had AF Prospective study with post-hoc analysis of two randomized controlled trials (ONTARGET and TRANSCEND), median follow-up of 56 months. Exclude patients with heart failure, valvular disease and uncontrolled hypertension. Analysis was adjusted for several confounders such as previous stroke or TIA, age, level of education, sex and baseline MMSE score.	MMSE test	Authors found that AF was associated with an increased risk of cognitive loss, new dementia, loss of independence in performing activities of daily living as well as admission to a long-term care facility on the multivariable analysis.
Atrial fibrillation (AF) and cognitive impairment in the elderly: A case-control study. Bellomo et al. [59]	26 AF participants Case-control study No medical history of past stroke	MMSE test	AF had significantly lower cognitive scores than those with sinus rhythm.
Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. Stefansdottir et al. [27]	330 AF participants Cross-sectional analysis (non-demented participants) population-based AGES-Reykjavik Study. Analysis was adjusted for demographic, cardiovascular risk factors and cerebral infarcts.	Cognitive test battery include The California Verbal Learning Test, DSS Test, Figure Comparison Test, Stroop Test (part 1, 2 and 3), Digits Backward test, a shortened version of the Spatial Working Memory subtest of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Main domains evaluated were memory, processing speed and executive function	AF patients scored lower on tests of all three cognitive domains: memory, processing speed and executive function. AF time of exposure was associated with worst scores in memory (cumulative effect). Results remained even after adjusting for the higher prevalence of cardiovascular risk factors and cerebral infarcts in AF population.
Prevalence of Silent Cerebral Ischemia in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and Correlation With Cognitive Function. Gaita et al. [60]	180 AF participants Exclusion of participants with previous history of stroke or TIA as well as others organ severe dysfunctions or clinical disorders. The study rule out patients with dementia or depression. Patients were underwent to clinical assessment, including medical history and thromboembolic risk assessment using CHA2DS2-VASc score.	MMES test Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. Immediate memory, visuospatial abilities, language, attention, and delayed memory.	AF patients had worse cognitive performance in all domains of cognition evaluated compared with controls. Visual-spatial abilities were worse in patients with persistent AF pater.

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Study and author	Number of subjects with AF/study design	Cognitive assessment design/cognitive ability tested	Main cognitive profile findings/main results
Atrial fibrillation and cognitive decline: A longitudinal cohort study. Thacker et al. [24]	552 AF participants Longitudinal prospective analysis in the Cardiovascular Health Study (community-based study) - mean of 7 years of follow-up. Exclude participants with clinical stroke	100-point Modified Mini-Mental State Examination and the DSS Test. Telephone Interview for Cognitive Status and Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly for some participants who did not have in-person cognitive assessments 23. Processing speed, visuomotor coordination, attention	Cognitive performance declined faster in participants after incident AF was identified than before it was identified in the course of study follow-up compared with controls.
Atrial Fibrillation and Cognitive Decline—The Role of Subclinical Cerebral Infarcts: The ARIC Study. Chen et al. [7]	48 AF patients Community-based prospective cohort study (Atherosclerosis Risk in Communities – ARIC study).	Cognitive evaluation consisted of DSS, DWR and the WF test. Executive functions, memory and cognitive flexibility	Poor cognitive performance was observed regard DSS and WF test in patients who develop incident AF compared with subjects who not develop AF but incident AF was not associated with a greater rate of decline in DWR.
Atrial Fibrillation Exacerbates Cognitive Dysfunction and Cerebral Perfusion in Heart Failure. Alosco et al. [32]	60 AF participants. Cross-sectional study (participants with heart failure that were enrolled in an National Institutes of Health (NIH) study examining neurocognitive outcomes in older adults with heart failure). Exclusion criteria: history of significant neurological disorder (dementia, stroke, multiple sclerosis, etc.), head injury, severe psychiatric disorder, past or current substance abuse and severe kidney disease.	MMES – modified version (3MS) Trail Making Test A and B, DSS and Frontal Assessment Battery, California Verbal Learning Test-II long delay free recall and total recognition hits, Boston Naming Test and Animal Fluency test. Memory, executive functions and language skills.	Poor cognitive performance was observed main in memory. No significant differences between groups for attention/executive function or language. Data showed that AF was associated with additive deficits in global cognitive status and memory in patients with heart failure compared with controls with heart failure without AF.
Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. de Bruijn et al. [14]	318 AF participants. Longitudinal study (population-based, Rotterdam Study) with long time follow-up ([20] years). Analysis censored for stroke and adjusted for age, sex, and cardiovascular risk factors.	Cognitive screening with the MMES and the Geriatric Mental State Schedule organic level. An informant interview with the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly was done if patient had poor performance in the screening protocol. In some cases (if necessary) neuropsychological testing was done ^a	Prevalent AF was related to an increased risk of dementia. Burden (longest duration) of AF of exposure was associated with increased risk of dementia, independent of clinical stroke, especially among younger patients with AF.
Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. Singh-Manoux A et al. [15]	414 AF participants. Prospective study (long time follow-up) with covariation analysis including stroke and other medical chronic disorders such as heart failure and coronary diseases.	Alice Heim 4-I test. Memory, reasoning, verbal fluency (phonemic and semantic).	Poor cognitive performance was found across all age groups, in analysis adjusted for all confounders and was greater in those with longer exposure to AF. Results showed greater cognitive decline (reasoning and verbal fluency performances) in those with AF, but there were no associations between AF and memory decline.
Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study. Nishtala et al. [23]	122 AF patients Cross-sectional and longitudinal analysis (Framingham Heart Study Original and Offspring cohorts). Adjusted models for age and sex, and then for vascular risk factors and APOE4. Participants with history of clinical stroke were excluded	Trail Making Test A and B, Visual Reproductions: Immediate and Delayed Recall, Hooper Visual Organization, Wechsler Adult Intelligence Test Similarities, Visual memory, abstract reasoning, executive functions, visuospatial organization and attention.	Authors reported vascular profile of change in the cognitive function among patients with AF. AF was significantly associated with poorer attention and executive function.

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Study and author	Number of subjects with AF/study design	Cognitive assessment design/cognitive ability tested	Main cognitive profile findings/main results
Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCSS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). Chen et al. [13]	2106 AF participants Community-based cohort (Atherosclerosis Risk in Communities study), with long follow-up. Analysis accounting for cardiovascular risk factors, including ischemic stroke.	DWR, DSS and WF tests. Verbal learning, short-term memory, executive function, expressive language and processing speed.	linear models for global cognitive, DWRT, DSST, and WFT Z scores found that AF was associated with greater decline in the scores of all tests except the DWR test. Incident AF was associated with higher risk of dementia even after adjustment for prevalent and incident ischemic stroke.
Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging. A population-based study. Ding M et al. [58]	522 AF participants Population-based study of people aged 60 years and older. 9-year follow-up.	MMSE	AF was associated with a faster decline in global cognitive function and an increased risk of dementia, (vascular and mixed dementia).

AF: atrial fibrillation; **MMSE**: mini mental state examination (measure orientation to time, orientation to place, registration, attention and calculation, recall, naming and repetition, comprehension, reading ability, writing ability and design copy-ability to visual construction); **PASAT**: paced auditory serial addition test; **DWR**: Delayed Word Recall test; **DSS**: Digit Symbol Substitution test; **WF**: Word Fluency test; **TIA**: transient ischemic attack; **CHA2DS2-VASc score**: congestive heart failure or left ventricular dysfunction, hypertension, age, diabetes, stroke or transient ischemic attack, thromboembolism, and vascular disease;

^a Not specified in the published article.

based-study with analysis accounting for cardiovascular risk factors, including ischemic stroke, supports the evidence of predominant executive function impairment (vascular profile of cognitive dysfunction) among patients with AF [7, 15, 23]. The main results on cognitive profile found in several different studies in this field are summarized in Table 1.

4. Neuropsychiatric manifestations in AF without stroke

Beyond cognitive impairment, it is possible that patients with AF without stroke may present other neuropsychiatric problems, such as depression and anxiety. However, there is lack of data in the literature addressing this issue. Some authors have reported the presence of depression and anxiety among AF patients but, in general, literature contains just few studies and evidence is somewhat small. In a study with 101 patients with AF without stroke compared with normal sinus rhythm controls during six months follow-up, Thrall et al. [37] found elevated levels of depression and anxiety in almost one-third of patients in the AF group compared to no AF group. Another study with a small sample reported that AF patients are more likely to develop anxiety [38].

5. AF and Neuroimaging: evidence of cerebral atrophy and brain network disruption

Patients with AF, even without cerebral infarcts, have lower brain volume compared to controls [27]. AF was also associated with loss of total cerebral gray matter, which was correlated with disease duration [27]. Knecht S et al. [25] found hippocampal atrophy in patients with AF without stroke, which was correlated with memory deficits.

The results of a cross-sectional study with 330 patients with AF without dementia showed a cumulative negative association between brain volume and the pattern of AF, which was stronger for patients with earlier diagnoses and the persistent pattern of this arrhythmia [27]. This indicates that the type of AF (persistent/permanent versus paroxysmal AF) and duration of the disease (time of exposure) may influence not only the cognitive performance but also contribute to brain structural changes. [14,15,25].

A recent resting-state functional MRI study showed disruption in a

paramount brain network, the default mode network, in patients with AF and no evidence of stroke [39]. The result adds evidence to the occurrence of cerebral dysfunction among patients with AF even in the absence of stroke. Moreover, the abnormal connectivity in this important cognitive brain network may help to explain how AF works to produce cognitive impairment in these patients.

The Swiss Atrial Fibrillation (Swiss-AF) cohort is a prospective multicenter observational cohort study across 13 centers in Switzerland with the aim to establish a large interdisciplinary platform to study the interrelationships of AF and the possible progression of structural and functional brain damage over time [40]. It enrolled 2133 patients up to 7 April 2017 [40]. However, at the moment the present manuscript was written, the SwissAF study investigators had only published results of prevalence of silent vascular brain lesions among patients with AF and no history of stroke. They reported a high burden of silent vascular brain lesions on the structural neuroimaging study in a sample of 1388 subjects with AF (41% of patients had silent vascular brain lesions)[41].

6. Possible mechanisms of cognitive impairment in AF

6.1. Microbleeds and white matter disease

Microbleeds are small hypointense foci on MRI T2*-weighted gradient-recalled echo associated with histopathological evidence of previous hemorrhage in the brain tissue [42]. It is related to bleeding-prone microangiopathy (hypertensive vasculopathy/fibrohyalinosis and cerebral amyloid angiopathy) [43]. Microbleeds are associated with cognitive impairment [44,45].

In a study with 500 nondemented elderly patients with small vessel disease, the presence, number and location of microbleeds in the gradient echo T2*-weighted MRI was analyzed after adjustment for age, sex, education, depressive symptoms, total brain volume, white matter lesion volume, and lacunar and territorial infarcts [46]. Microbleeds in frontal and temporal lobe were correlated with cognitive performance independently of coexisting white matter lesions and lacunar infarcts [46], and a correlation between deep microbleeds and cognitive performance was also observed. In a previous study by Werring et al. [45], microbleeds were associated with executive dysfunction and its effect on cognition appears to be independent of coexisting ischemic

cerebrovascular disease and the severity of ischemic small vessel disease.

Many patients with AF use anticoagulation therapy, what favors the occurrence of microbleeds. Since the microbleeds has been associated to poor cognitive performance [44,46], at least in part, its occurrence could explain part of the process leading to the cognitive impairment observed in AF. However, to date, there is a lack of studies about microbleeds and cognitive function in stroke-free patients with AF. Furthermore, the underlying mechanisms leading to this association are unknown [46]. One possibility is that microbleeds could cause cognitive dysfunction if they disrupt strategically important white matter tracts or eloquent cortical areas [45].

In fact, brain white matter hyperintensity detected in MRI exams are associated with AF and with poor cognitive performance [47,48,49]. Its occurrence may be associated to cerebral hypoperfusion [49], and some authors have considered that white matter hyperintensity in AF patients may be linked to a cardiovascular pathology that affects the brain. However, the pathogenesis of white matter hyperintensity remains not completely clear. At least in part, cerebral white matter diseases may explain AF cognitive decline. This reasoning is supported by two groups of evidences. First, there are studies demonstrating that in patients with AF and embolic stroke, the arrhythmia was associated with more anterior/frontal white matter hyperintensity [47]. Second, there are evidences that patients with large white matter hyperintensity volume, as compared with patients with smaller or no white matter hyperintensity, have poor cognitive performance in cognitive domains associated with frontal lobe systems [48].

6.2. Hemodynamic repercussion

Another possible mechanism associated with cognitive impairment in patients with AF is hemodynamic changes secondary to the cardiac arrhythmia. Studies using transcranial doppler support the relation between AF and lower cerebral blood flow even without evident ischemia [50,51]. Totaro et al. [51] assessed cerebral blood flow during and after an attack of paroxysmal AF in a small sample. During the attack and after conversion to sinus rhythm, the mean flow velocity decreased significantly in middle cerebral artery [51]. The result indicates that the decrease in cardiac output causes a decrease in the perfusion pressure and in the velocity of cerebral blood flow [51]. Other recent study evaluated the cerebral blood flow and brain perfusion in a large cohort of elderly individuals with AF using MRI. The authors found that persistent AF, but not paroxysmal AF, was associated with decreased total cerebral blood flow, and estimated whole brain perfusion [52]. Also, there is evidence of significant increase in cerebral blood flow after conversion of AF to sinus rhythm [53]. These results support the hypothesis that hemodynamic changes in patients with AF may play a role in cerebral dysfunction and perhaps it may explain in part the association between AF and cognitive impairment.

A recent systematic review and meta-analysis [54] assessing the effect of AF on cognitive function in patients with heart failure found that patients with both heart failure and AF are more likely to have cognitive impairment in comparison to their AF-free counterparts (OR, 1.94; 95% CI, 1.30–2.87) [54]. The study conducted by Alosco et al [32] showed that AF was associated with poor cognitive performance in patients with heart failure when compared with subjects with heart failure and no AF (Table 1). Exploring cerebral blood flow using transcranial doppler ultrasonography in patients with AF and heart failure, that study showed an association between AF and additive deficits in global cognitive status and memory abilities in older adults with heart failure [32]. The authors believe that these findings may support reduced cerebral blood flow as one possible mechanism by which AF contributes to cognitive dysfunction in patients with concomitant heart failure [32]. They observed that decreased in the cerebral blood flow velocities in the middle cerebral artery in patients with heart failure and AF was associated with poor performance in attention/executive

function, memory and language abilities. However, among participants without AF, there was no significant association between cerebral blood flow velocities and any of the cognitive domains evaluated [32].

6.3. Microembolizations and silent cerebral infarctions

Due to the well-known propensity of patients with AF to have intracavitary thrombus with potential cerebral embolization, it is plausible that subclinical microstructural damage to the brain parenchyma can exist in these patients. Corroborating this hypothesis is the observation that AF is associated with silent cerebral infarctions in patients with no history of symptomatic stroke, independently of AF type [55]. Around 30% of patients may have silent infarcts as demonstrated by a recent neuroimaging study [26].

Silent cerebral ischemia appears to be implicated with cognitive dysfunction in patients with AF. However, studies have found a significantly lower performance on cognitive tests in patients with AF even after adjusting for the higher prevalence of cardiovascular risk factors and cerebral infarcts [27]. Chen et al. [7] suggest that the association between incident AF and cognitive decline is mediated by the presence or development of subclinical cerebral infarctions [7].

6.4. Cumulative risk factors

It is well known that AF and dementia share some of the same risk factors such as advanced age, hypertension and cardiac failure [6]. Therefore, the population predisposed to develop AF is also more prone to have chronic hypertension, diabetes, heart failure, and other risk factors for stroke and brain damage. However, in a recent study with 15 years follow-up, the association between AF with accelerated cognitive decline and higher risk of dementia was explained, in part, by incident cardiovascular disease in patients with that arrhythmia. The result shows that AF may predispose to cerebral dysfunction when associated to major cardiovascular disorders [15]. However, this issue is not completely understood and contradictory results are shown in the literature. In the Chen et al. [13] study, which also had a long time of follow-up, AF was again significantly associated with poor performance in cognitive tests, even when additional adjustments were made to prevalence of coronary heart diseases, heart failure, diabetes mellitus, systolic and diastolic blood pressure or use of hypertensive medication for example.

Therefore, there is some uncertainty about the real contribution of cardiovascular risk factors in AF related dementia despite the robust analysis presented by Chen et al. [13]. Although heart failure, hypertension, diabetes and other common disorders in elderly may contribute to cognitive impairment, the presence of these risk factors without AF appears to be not enough to completely explain the higher risk of cognitive impairment found in some studies in elderly with this arrhythmia. A longitudinal study performed just with patients with isolated AF (not associated with other cardiovascular risk factors, such as heart failure or hypertension) may provide a definitive answer to this question but, for the moment, evidence for independent association between AF and dementia appears to be strong.

6.5. Neuroinflammation

Some authors consider neuroinflammation a possibility to explain at least part of the complex process by which cognitive impairment occurs in patients with AF. Several inflammatory markers are elevated in patients with AF [56]. For Lappegard and coworkers, the inflammatory processes related with AF may trigger thrombotic microinfarctions. This process may be a possible explanation for the development of dementia in AF despite an adequate anticoagulation [56]. This is corroborated by the findings of the same authors who had shown persistent prothrombotic state in a small sample of anticoagulated patients with AF in a previous study [57]. Analysis of a small sample using an intensive

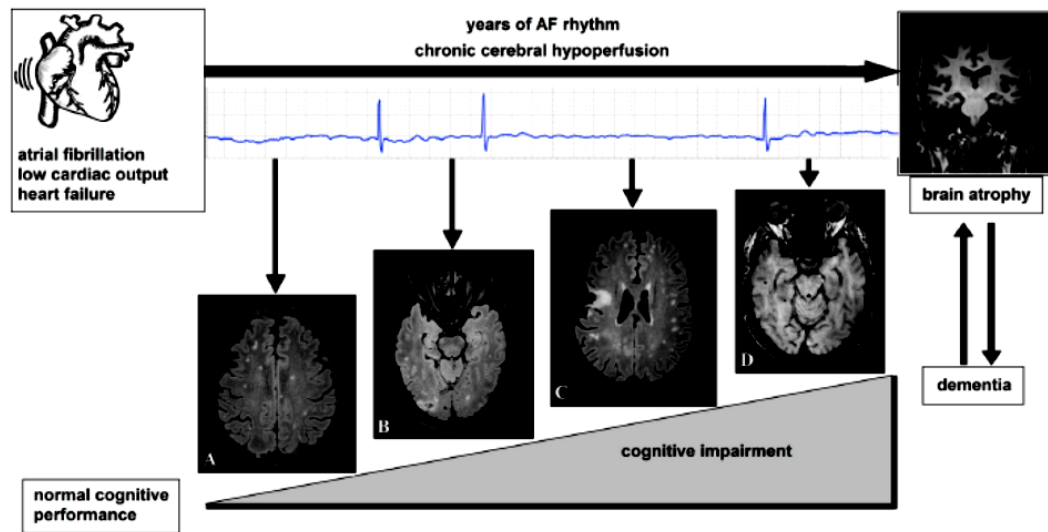


Fig. 1. Possible different mechanisms involved with cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. Low cardiac output may conduce to cerebral hypoperfusion and brain atrophy. In addition, ischemic embolic process with large and small vessels involved can produce histologic brain damage. The result of these different ways to brain injury could be cognitive dysfunction with limitations in activities of daily living. A: small microangiopathic lesions. B: a small silent infarct (right occipital lobe). C: a major cerebral infarct (cardioembolic stroke in right frontal lobe). D: microbleeds in lobar (temporal) region. AF: Atrial Fibrillation.

lipid-lowering treatment showed a statistically significant correlation between the reduction of inflammatory markers and delayed neurocognitive decline in older patients with AF [56]. This type of data supports the hypothesis that inflammatory processes may play an important role in cognitive performance in patients with AF. Fig. 1 shows some of the possible mechanisms by which AF may lead to cerebral damage and cognitive impairment.

7. Prevention of cognitive decline in patients with AF

Despite the current knowledge about stroke prevention, whether anticoagulation is effective for prevention of dementia in AF is not completely known [15]. However, a recent study reported that anticoagulant drugs was associated with 60% decreased risk of dementia in a sample of stroke-free AF patients [58]. A large study is currently underway to evaluate the efficacy and safety of a new oral anticoagulant compared to acetylsalicylic acid in reducing stroke, transient ischemic attack and neurocognitive decline in patients with AF. The Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in AF (BRAIN-AF, [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02387229) identifier-NCT number: NCT02387229) is a phase 3 clinical trial estimated to enroll 6396 participants. It may shed light on the impact of anticoagulation on the neurocognitive performance in patients with AF under thromboprophylaxis.

8. Conclusions

AF is considered an independent risk factor for cognitive impairment and dementia. The profile of cognitive dysfunction found in stroke-free AF patients points to poor executive performance, but studies with methodological differences show conflicting results. So far the best method to stop the progression of cognitive dysfunction associated with AF in patients without history of stroke is not known. Some of the main theories that aim to explain the cognitive impairment seen in AF without stroke include the influence of this arrhythmia in cerebral hemodynamics, microembolizations and microbleeds, but these mechanisms are still a matter of intense discussion. To date, there is a lack of studies of brain functional images in patients with AF and no

dementia, as well studies evaluating the effect of the reversal of this arrhythmia over brain structure and cognition, especially prospective studies. New researches focused on how AF can influence brain physiology and function may help to clarify the role of this arrhythmia in the development of cognitive impairment between cognitively normal patients. In the future, this field will probably be better explored through noninvasive real-time examination techniques of regional cerebral blood flow, such as transcranial doppler, near-infrared spectroscopy monitoring the real-time cerebral hemodynamic state and different MRI sequences. Cognitive impairment should be screened in patients with AF, even without a history of stroke, preferably using a battery of sensitive neuropsychological tests to detect mild cognitive impairment, validated for culture, age and educational level.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was funded by FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), grants # 2013/07559-3 and # 2013/00099-7.

Authors' contributions

Silva DS wrote the manuscript. Coan AC assisted with drafting and reviewing the manuscript. Avelar WM assisted with manuscript review.

Acknowledgements

This study was funded by FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), grants # 2013/07559-3 and # 2013/00099-7.

References

- [1] B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin, G.Y. Lip, O.H. Franco, A. Hofman, et al., Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060, *Eur. Heart J.* 35 (2013) 2746–2751, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz280> (PubMed).

- [2] D.M. Lloyd-Jones, T.J. Wang, E.P. Leip, M.G. Larson, D. Levy, R.S. Vasan, et al., Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study, *Circulation* 110 (9) (2004) 1042–1046, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42>.
- [3] P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study, *Stroke* 22 (1991) 983–988.
- [4] C. Marini, F. De Santis, S. Sacco, T. Russo, L. Olivieri, R. Totaro, A. Carolei, Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study, *Stroke* 36 (2005) 1115–1119.
- [5] R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona, M.G. Larson, A.S. Beiser, D.D. McManus, C. Newton-Cheh, S.A. Lubitz, J.W. Magnani, P.T. Ellinor, S. Seshadri, P.A. Wolf, R.S. Vasan, E.J. Benjamin, D. Levy, 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study, *Lancet* 386 (2015) 154–162, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8).
- [6] L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko, E.J. Benjamin, R.H. Helm, Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes, *Circ. Res.* 120 (2017) 1501–1517, <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309732>.
- [7] L.Y. Chen, F.L. Lopes, R.F. Gottesman, et al., Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the ARIC study, *Stroke* 45 (9) (2014) 2568–2574, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005243>.
- [8] B. Wozakowska-Kaplon, G. Wlokoski, D. Kosior, E. Jaskulska-Niedziela, E. Marozynska-Dmoch, M. Opolski, Cognitive disorders in elderly patients with permanent atrial fibrillation, *Kardiol. Pol.* 67 (2009) 487–493.
- [9] A. Ott, M.M. Breteler, M.C. de Bruyne, et al., Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam study, *Stroke* 28 (1997) 316–321.
- [10] S. Kalantarian, T.A. Stern, M. Mansour, J.N. Ruskin, Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis, *Ann. Intern. Med.* 158 (5) (2013) 338–346, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007> Pt 1.
- [11] P. Santangeli, L. Di Biase, R. Bai, et al., Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis, *Heart Rhythm* 9 (2012) 1761–1768.
- [12] I. Marzona, M. O'Donnell, K. Teo, P. Gao, C. Anderson, J. Bosch, et al., Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies, *CMAJ* 184 (6) (2012) E329–E336 (PubMed: 22371515).
- [13] L.Y. Chen, F.L. Norby, R.F. Gottesman, et al., Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: the ARIC-NCs (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study), *J. Am. Heart Assoc.* 7 (2018) e007301, <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007301>.
- [14] R.F.A.G. de Bruijn, J. Heeringa, F.J. Wolters, et al., Association between atrial fibrillation and dementia in the general population, *JAMA Neurol.* 72 (11) (2015) 1288–1294, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2161>.
- [15] A. Singh-Manoux, A. Fayosse, S. Sabia, M. Canonico, M. Bobak, A. Elbaz, et al., Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia, *Eur. Heart J.* (2017), <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx208>.
- [16] J.E. O'Connell, C.S. Gray, J.M. French, et al., Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65 (1998) 386–389.
- [17] V. Jacobs, S.C. Woller, S. Stevens, Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia, *Heart Rhythm* 11 (12) (2014) 2206–2213, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.08.013>.
- [18] T.J. Bunch, et al., Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia, *Heart Rhythm* 7 (4) (2010) 433–437, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.004> (Epub 2009 Dec 11).
- [19] Liao, et al., Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation — a nationwide population-based cohort study, *Int. J. Cardiol.* 199 (2015) 25–30.
- [20] R.-H. Chou, et al., Prediction of vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with atrial fibrillation or atrial flutter using CHADS₂ score, *J. Chin. Med. Assoc.* 79 (2016) 470e476.
- [21] J. Ball, M.J. Carrington, S. Stewart, et al., Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 99 (2013) 542–547.
- [22] K.G. Graves, et al., Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc strata in patients receiving long-term warfarin, *Am. Heart J.* 188 (2017) 93–98, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.02.026>.
- [23] A. Nishtala, R.J. Piers, J.J. Himali, A.S. Beiser, K.L. Davis-Plourde, J.S. Sacczynski, D.D. McManus, E.J. Benjamin, R. Au, Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study, *Heart Rhythm* 15 (2) (2018) 166–172, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.036>.
- [24] E.L. Thacker, B. McKnight, B.M. Psaty, et al., Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study, *Neurology* 81 (2013) 119–125.
- [25] S. Knecht, C. Oelschlagler, T. Duning, H. Lohmann, J. Albers, C. Stehling, et al., Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy, *Eur. Heart J.* 29 (2008) 2125–2132.
- [26] J. Graff-Radford, M. Madhavan, P. Vemuri, A.A. Rabinstein, R.H. Cha, M.M. Mielke, K. Kantarci, V. Lowe, M.L. Senjem, J.L. Gunter, D.S. Knopman, R.C. Petersen, C.R. Jack Jr., R.O. Roberts, Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging, *Alzheimers Dement.* 12 (2016) 391–398.
- [27] H. Stefansdottir, D.O. Amar, T. Aspelund, S. Sigurdsson, M.K. Jonsdottir, H. Hjaltason, L.J. Launer, V. Gudnason, Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts, *Stroke* 44 (2013) 1020–1025.
- [28] M.F. Elias, L.M. Sullivan, P.K. Elias, et al., Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 15 (2006) 214–222 (PubMed: 17904078).
- [29] P. Forti, et al., Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment (MCI), *Arch. Gerontol. Geriatr.* 44 (Suppl. 1) (2007) 155–165, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.01.023>.
- [30] A. Marengoni, et al., Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: a population-based study, *Neurobiol. Aging* 32 (7) (2011) 1336–1337, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.002> (Epub 2009 Sep 4).
- [31] S. Rastas, A. Verkkoniemi, T. Polvikoski, et al., Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older, *Stroke* 38 (2007) 1454–1460.
- [32] Alosco, et al., Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure, *Pacing Clin. Electrophysiol.* 38 (2) (2015) 178–186, <https://doi.org/10.1111/pace.12543>.
- [33] L. Kilander, B. Andren, H. Nyman, et al., Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men, *Stroke* 29 (1998) 1816–1820.
- [34] T. Sabatini, G.B. Frisoni, P. Barbisoni, et al., Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people, *J. Am. Geriatr. Soc.* Apr 48 (4) (2000) 387–390.
- [35] R. Peters Peters, R. Poulter, N. Beckett, et al., Cardiovascular and biochemical risk factors for incident dementia in the Hypertension in the Very Elderly Trial, *J. Hypertens.* 27 (2009) 2055–2062.
- [36] S. Dublin, M.L. Anderson, S.J. Haneuse, et al., Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study, *J. Am. Geriatr. Soc.* 59 (2011) 1369–1375.
- [37] G. Thrall, G.Y.W. Lip, D. Carroll, D. Lane, Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation, *Chest* 132 (4) (2007) 1259–1264.
- [38] R. Serpytis, A. Navickaite, E. Serpytiene, et al., Impact of atrial fibrillation on cognitive function, psychological distress, quality of life, and impulsiveness, *Am. J. Med.* 131 (6) (2018) 703.e1–703.e5, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.044>.
- [39] D.S. Silva, W.M. Avelar, B.M. de Campos, A.P.B.L. Lino, M.L.F. Balthazar, M.J.O. Figueiredo, F. Cendes, A.C. Coan, Default mode network disruption in stroke-free patients with atrial fibrillation, *Cerebrovasc. Dis.* 45 (2018) 78–84, <https://doi.org/10.1159/000486689>.
- [40] C. David, et al., Design of the Swiss Atrial Fibrillation Cohort Study (Swiss-AF): structural brain damage and cognitive decline among patients with atrial fibrillation, *Swiss Med. Wkly.* 147 (2017) w14467.
- [41] S. Blum, M. Kuehne, N. Rodondi, et al., Prevalence of Silent Vascular Brain Lesions among Patients with Atrial Fibrillation and no Known History of Stroke. Abstract, 1358 ESC Congress, Munich, 2018, p. 2018.
- [42] A. Shoamanesh, C.S. Kwok, O. Benavente, Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging, *Cerebrovasc. Dis.* 32 (2011) 528–534.
- [43] F. Fazekas, R. Kleinert, G. Roob, et al., Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 20 (1999) 637–642.
- [44] M.M. Poels, M.A. Ikram, A. van der Lugt, A. Hofman, W.J. Niessen, G.P. Krestin, M.M. Breteler, M.W. Vernooij, Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam scan study, *Neurology* 78 (2012) 326–333.
- [45] D.J. Werring, D.W. Frazer, L.J. Coward, N.A. Losseff, H. Watt, L. Cipolotti, M.M. Brown, H.R. Jäger, Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI, *Brain* 127 (10) (2004) 2265–2275, <https://doi.org/10.1093/brain/awh253> 1 October.
- [46] A.G. van Norden, H.A. van den Berg, K.F. de Laat, R.A. Gons, E.J. van Dijk, F.E. de Leeuw, Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study, *Stroke* (12) (2011) 3382–3386, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.629634>.
- [47] Y. Mayasi, et al., Atrial fibrillation is associated with anterior predominant white matter lesions in patients presenting with embolic stroke, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 0 (2017) 1–8, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315457>.
- [48] R. Au, et al., Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning, *Arch. Neurol.* 63 (2006) 246–250.
- [49] F.-E. De Leeuw, J.C. De Groot, M. Oudkerk, et al., Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions, *Neurology* 54 (2000) 1795–1801, <https://doi.org/10.1212/WNL.54.9.1795>.
- [50] Y.-C. Su, et al., Evaluation of cerebral blood flow in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation: a sonographic study, *J. Formos. Med. Assoc.* 116 (2017) 287e294, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.05.009>.
- [51] R. Totaro, C. Corridoni, C. Marini, R. Marsili, M. Prencipe, Transcranial Doppler evaluation of cerebral blood flow in patients with paroxysmal atrial fibrillation, *Ital. J. Neurol. Sci.* 14 (1993) 451–454.
- [52] M. Gardarsdottir, S. Sigurdsson, T. Aspelund, et al., Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion, *Europace* 0 (2017) 1–7, <https://doi.org/10.1093/europace/eux220>.
- [53] M. Gardarsdottir, S. Sigurdsson, T. Aspelund, V.A. Gardarsdottir, V. Gudnason, D.O. Amar, Cerebral blood flow is improved after cardioversion of atrial fibrillation. Oral abstract session: atrial fibrillation: risk factors, fibrosis and outcomes, EP Europace 17 (Suppl. 3) (2015) iii11–iii13, <https://doi.org/10.1093/europace/euv152> 1 June 2015.
- [54] P.G. Myserlis, A. Malli, D.K. Kalaitzoglou, G. Kalaitzidis, M. Miligkos, D.G. Kokkinidis, A.P. Kalogeropoulos, Atrial fibrillation and cognitive function in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis, *Heart Fail. Rev.* 22 (1) (2017) 1–11, <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9587-y>.
- [55] S. Kalantarian, H. Ay, R.L. Gollub, H. Lee, K. Retzepi, M. Mansour, J.N. Ruskin, Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarcts: a systematic review and meta-analysis, *Ann. Intern. Med.* 161 (9) (2014) 650–658, <https://doi.org/10.7326/M14-0538>.
- [56] K.T. Lappegård, M. Pop-Purceleanu, W. van Heerde, J. Sexton, I. Tendolker, G. Pop, Improved neurocognitive functions correlate with reduced inflammatory burden in

- atrial fibrillation patients treated with intensive cholesterol lowering therapy, *J. Neuroinflammation* 10 (2013) 78, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-78>.
- [57] J. van Kuilenburg, K.T. Lappégard, J. Sexton, I. Plesiewicz, P. Lap, L. Bouwels, T. Sprong, T.E. Mollnes, F. Verheugt, W.L. van Heerde, G.A. Pop, Persisting thrombin activity in elderly patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation is decreased by anti-inflammatory therapy with intensive cholesterol-lowering treatment, *J. Clin. Lipidol.* 5 (4) (2011) 273–280, <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.05.003>.
- [58] M. Ding, L. Fratiglioni, K. Johnell, Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging, *Neurology* 91 (19) (2018) e1732–e1740, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006456>.
- [59] A. Bellomo, et al., Atrial fibrillation (AF) and cognitive impairment in the elderly: a case-control study, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 55 (2012) 247–250, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.07.017>.
- [60] Gaita, et al., Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) 1990–1997.

2.0 Objetivos e Justificativa

2.1- Objetivo principal:

Avaliar a presença de alterações estruturais (atrofia da substância branca e cinzenta cerebral) e funcionais (alterações em padrões de atividade em redes cerebrais) de pacientes com FA sem AVC ou demência, comparados a um grupo controle (sem FA).

2.2 Objetivos secundários:

2.2.1 Determinar, através de análise por VBM, se há atrofia da substância branca e cinzenta cerebral em pacientes com FA.

2.2.2 Determinar se há anomalias nos padrões de atividade de redes cerebrais funcionais (intra rede e inter-redes) durante o repouso (resting-state networks) de acordo com o perfil neurocognitivo dos pacientes com FA avaliados.

2.3 Justificativa

Há grande especulação sobre os mecanismos implicados na instalação de demência associada a FA e grande interesse na descoberta de métodos de diagnóstico e prevenção desta complicação atribuída a FA. Sob a luz do conhecimento atual, nenhum estudo até o momento tem correlacionado achados de avaliações cognitivas robustas com os achados em morfometria cortical e conectividade cerebral ou mesmo investigado o comportamento de redes cerebrais em larga escala (várias redes interconectadas e em série) em pacientes com FA sem AVC ou demência.

3.0 Hipótese

A hipótese principal é a de que pacientes apresentarão anormalidades estruturais sutis como atrofia de regiões específicas do córtex cerebral, em concordância com a literatura, além de disfunção de redes cerebrais primordiais ao processo cognitivo normal, mas sobretudo de rede executiva e da DMN, também corroborando em parte com o que já foi demonstrado em estudo menor prévio. Em relação ao desempenho cognitivo de pacientes em comparação a controles nossa hipótese é a de que deverá haver desempenho compatível com declínio cognitivo menor de padrão subcortical ou vascular e, portanto, com inclinação para disfunção executiva. Se confirmados, esses resultados podem permitir novos *insights* a respeito da neurobiologia precoce do declínio cognitivo em pacientes com FA sem evidencia de AVC.

4.0 Metodologia

4.1- Seleção da Amostra, Critérios de Inclusão e de Exclusão

Todos os procedimentos e etapas desse estudo foram submetidos à apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa e devidamente aprovados segundo parecer consubstanciado anexo (Anexo 1).

A amostra de participantes foi composta por dois grupos: pacientes do ambulatório de arritmias e do ambulatório de anticoagulação do departamento de cardiologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP-SP (grupo teste) e um grupo de voluntários (grupo controle). Cento e vinte e seis pacientes foram convidados a participar da entrevista de seleção para o estudo entre os anos de 2014 e 2018 dos quais 27 foram submetidos a todo o protocolo de investigação elaborado para este estudo e incluídos no grupo de pacientes com FA da análise final. Ressalta-se que no Artigo 1 foram incluídos apenas os primeiros 21 pacientes que completaram todo o protocolo de investigação. A figura 4 mostra a evolução do processo de seleção de sujeitos da pesquisa. A tabela 1 apresenta os critérios de inclusão e exclusão utilizados. Os pesquisadores não realizaram estudo de cálculo amostral para a amostra selecionada neste estudo.

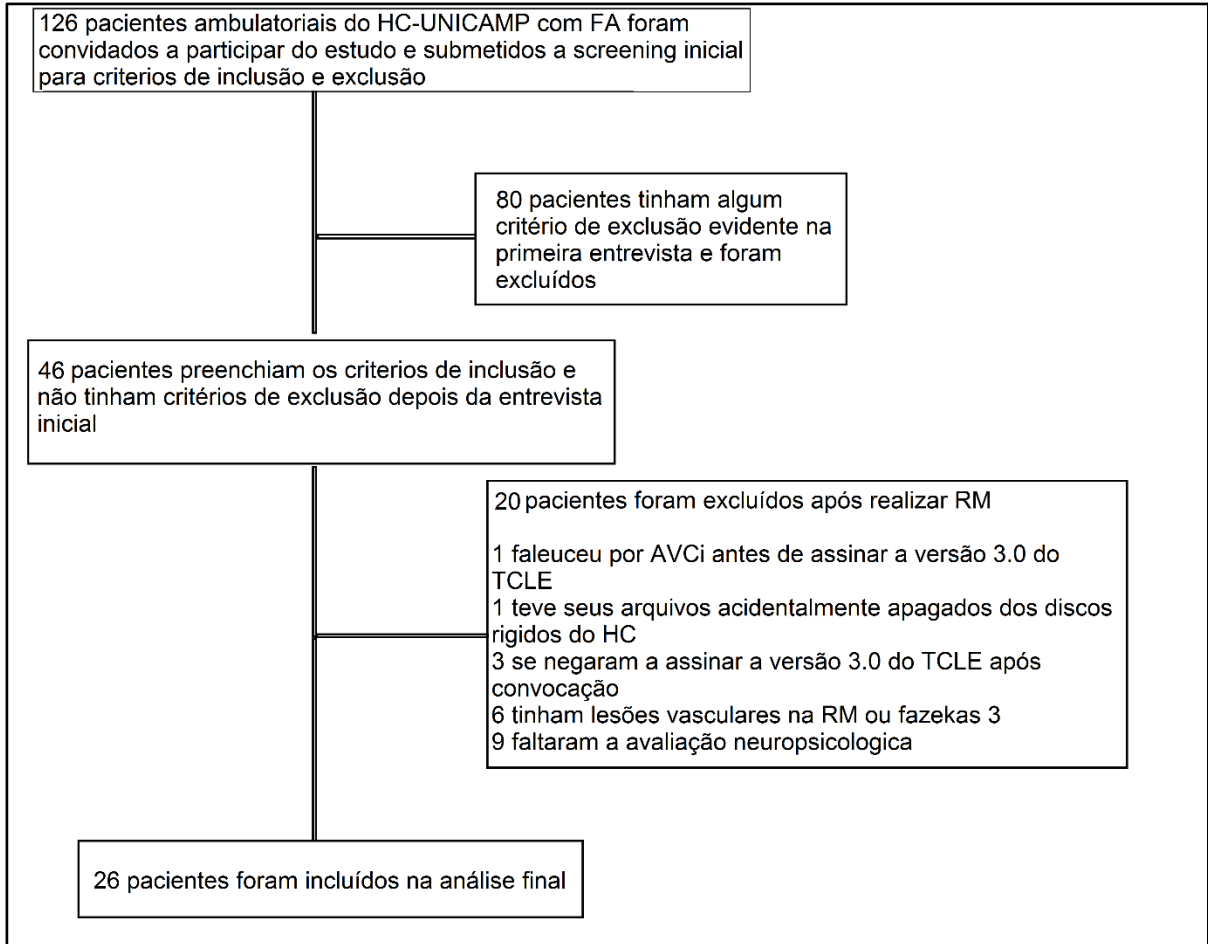


Figura 4: Evolução da amostra usada na análise final dos dados levantados pela pesquisa. FA: Fibrilação atrial; TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido. HC: Hospital de Clínicas.

Tabela 1: Critérios de inclusão e exclusão para seleção da amostra.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ter mais de 18 anos 2. Ter fibrilação atrial documentada por exame eletrofisiológico (Holter ou ECG) 3. Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido apresentado 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Passado de AVC (qualquer época e qualquer tipo de evento cerebrovascular) 2. Diagnostico de demência ou outra condição neurológica degenerativa. 3. Passado ou diagnostico atual de neoplasia cerebral. 4. Diagnostico de insuficiência cardíaca com classe funcional IV 5. Diagnostico de estenose carotídea >50% 6. Etilismo 7. Passado de TCE com perda de consciência 8. Hipovitaminose B12 9. Insuficiência renal crônica dialítica ou pré-dialítica (clearance de creatinina < 20ml/min) 10. Uso crônico de drogas depressoras do sistema nervoso central 11. Diagnostico de depressão maior 12. Diagnostico de Epilepsia 13. Contraindicação a realização de exame de ressonância magnética: válvula metálica cardíaca, marca-passo, etc. 14. Hipotireoidismo sem tratamento farmacológico. 15. Diagnostico de insuficiência hepática

4.2 Protocolos Clínico e Laboratorial

O protocolo clínico consistiu da avaliação médica de cada participante do estudo (pacientes com FA e controles) executada pelo investigador (anexo 2) para a obtenção de anamnese e exame físico neurológico. Nesta etapa da seleção, critérios de exclusão eram novamente verificados para cada participante e uma breve revisão do prontuário era realizada para verificação de diagnóstico adicional pertinente e eventualmente não reportado pelo paciente, informações eletrofisiológicas e

ecocardiográficas além de checagem de registro do ritmo cardíaco. Testes laboratoriais eram feitos com amostras de sangue periférico para afastar distúrbios do metabolismo e desvitaminases ou endocrinopatias capazes de produzir vieses na interpretação dos achados de neuroimagem e no desempenho cognitivo em testes neuropsicológicos realizados em uma etapa subsequente da seleção.

Todos os participantes eram inqueridos sobre atividades instrumentais de vida diária e desempenho funcional para tarefas do cotidiano e, na sequência, eram submetidos a avaliação cognitiva de rastreio por mini-exame do estado mental (anexo 2) como parte do protocolo clínico (nota de corte por faixa de escolaridade, anexo 2). Após esta etapa, participantes com desempenho abaixo do esperado para escolaridade não foram incluídos na análise final.

Os pacientes com FA eram submetidos, a seguir, a avaliação por doppler cervical para afastar presença de estenoses carotídeas hemodinamicamente significativas (>50% de estenose do vaso estudado). Participantes com estenose superior a 50% não foram incluídos na amostra. Os controles incluídos no estudo não foram submetidos a screening por ultrassom cervical para pesquisa de estenose carotídea.

4.3 Avaliação Cognitiva e Protocolo Neuropsicológico

A avaliação cognitiva foi realizada por psicóloga colaboradora da equipe de neurologia vascular do Hospital das Clínicas da UNICAMP. O protocolo de testes escolhido para avaliação cognitiva dos pacientes e controles encontra-se anexo (Anexo 3) e permite a avaliação de diversos domínios da cognitivos entre eles funções executivas, linguagem, memória e habilidades visuo-espaciais (tabela 2). Os testes cognitivos foram aplicados de forma individual e em uma única etapa ao longo de

cerca de 60 minutos, em sala consultórios do ambulatório de Neurologia da UNICAMP. Todos os testes foram realizados pela mesma colaboradora. Detalhes do testes neuropsicológicos utilizados encontram-se descritos no Artigo 03.

4.4 Protocolos de Neuroimagem e Análise Estatística

Pacientes e controles adquiriram imagens de RM de crânio sem contraste, usando protocolo pré-estabelecido pelo Laboratório de Neuroimagem do HC-UNICAMP, sempre no mesmo equipamento (RM de 3T Phillips Achieva), e que compreendia:

- Imagens de RM estruturais: Aquisições anatômicas/volumétricas/estruturais em T1, T2 e FLAIR além de angio-ressonância por “*time off light*” (TOF). Essas aquisições foram feitas em todos os participantes e foram usadas para classificar escala Fazekas para leucaraiose e para afastar evidências radiológicas de infartos silentes embólicos ou lacunares. A aquisição por TOF foi usada para afastar estenoses ou oclusões intracranianas em todos os sujeitos da pesquisa.

Parâmetros nas aquisições estruturais: imagem pesada em T1 (180 slices, 1 mm thickness, angle flip = 8°, TR = 7.1 ms, TE = 3.2 ms, matrix = 240 × 240, FOV = 240 × 240 mm); imagem pesada em T2 (1.5 mm³ isotropic voxels, TR = 1,800 ms, TE = 340 ms, FOV = 230 × 230 × 180 mm³); imagem em FLAIR (Fluidattenuated inversion recovery): (voxel size = 1.2 × 1.2 × 0.6 mm³, FOV = 250 × 250 × 190 mm³, TE = 276 ms, TR = 4,800 ms, TI = 1,650 ms).

- Imagens de RM funcionais: Aquisições funcionais foram adquiridas sempre com o mesmo protocolo que consistia em orientar o paciente imediatamente

antes do exame a permanecer de olhos fechados além de não manter em mente nenhuma tarefa específica.

As imagens funcionais incluíram 6-min echo planar images (EPIs; 3 mm³ isotropic voxel, 40 slices, no gap, FOV 240 × 240 × 120 mm³, flip angle = 90°, TR = 2 s, TE = 30 ms, 180 dynamics).

A análise das imagens funcionais pré-processadas através da ferramenta UF2 C-User-friendly Functional Connectivity toolbox (<http://www.lni.hc.unicamp.br/app/uf2c/>) utilizou o software SPM12 (Statistical Parametric Mapping 12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). O pré-processamento das imagens incluiu realinhamento, coregistro e segmentação das imagens em T1 em relação a substância cinzenta e branca cerebral além do líquido, normalização especial para coordenadas MNI (*Montreal Neurological Institute*) e suavização (6x6x6mm³). As imagens estruturais foram interpostas às imagens funcionais para remoção de áreas não correspondentes a substância cinzenta cerebral. Realizou-se regressão das imagens funcionais para movimento da cabeça e média global do sinal de substância branca e fluido cérebro-espinhal. Então, após o referido pré-processamento as imagens resultantes foram analisadas em relação à conectividade ROI-a-ROI (ROI: *region of interest*), usando análise de primeiro nível para a DMN (Artigo 2) ou diferentes redes funcionais pré-definidas de acordo com os resultados das avaliações neuropsicológica e de RM estrutural (Artigo 3). Para a análise de segundo nível, foi realizada conversão dos mapas de correlação produzidos na análise de primeiro nível para Z-escore e um teste *t* para duas amostras foi realizado covariando para sexo, idade, CHA2DS2-VASc score, presença de ICC, presença de HAS e volume intracraniano total. Assim, comparou-se a média de conectividade entre as redes

estudadas entre pacientes com FA e controles. Detalhes da metodologia do processamento e análise das imagens de RM são detalhadas nos artigos 2 e 3.

A avaliação das diferenças entre tecido cinzento cerebral de pacientes e controles foi realizada por técnica de morfometria baseada em voxel usando-se para isso o software CAT12 (computational anatomy toolbox) operando em SPM12 e seguiu o roteiro de normalização para MNI-124, segmentação, modulação e suavização da substância cinzenta. O mesmo pré-processamento e análise morfométrica foi feito em relação à substância branca cerebral. Os mapas de substância cinzenta cerebral gerados pelo processamento com CAT12 foram comparados por ANCONVA com $p < 0,001$ para significância e um mínimo de 20 voxels agrupados, covariando-se para sexo, idade, CHA2DS2-VASc score, presença de ICC, presença de HAS e volume intracraniano total. A mesma análise estatística foi feita para comparação do volume de substância branca cerebral entre pacientes e controles.

A análise estatística foi realizada através de software SPSS 24.0. Foi usado o teste exato de Fisher para avaliar diferença estatística entre os fatores de risco cardiovasculares em cada grupo além do sexo. Para avaliar diferença estatística entre os resultados de score CHA2DS2-VASc e entre a idade dos pacientes e controles usamos o teste de Mann-Whitney. A significância estatística foi estabelecida para resultados de $p < 0,05$.

A seguir os resultados deste estudo são apresentados na forma de dois artigos (Artigo 2 e 3). O Artigo 2 tratou-se de estudo exploratório inicial, incluindo 21

indivíduos, no qual investigamos possíveis alterações na conectividade da principal rede cognitiva de repouso, a DMN. A partir deste resultado, nosso objetivo foi ampliado para a investigação de redes cerebrais adicionais, cuja escolha foi baseada no perfil de alterações estruturais e cognitivas do grupo de pacientes com FA (Artigo 3). Neste artigo foi possível a inclusão de outros 5 indivíduos no grupo FA.

5.0 Resultados

5.1 Artigo 2: Copyright: All rights reserved © 2018 S. Karger AG, Basel

Introduction

Original Paper

**Cerebrovascular
Diseases**

Cerebrovasc Dis 2018;45:78–84
DOI: 10.1159/000486689

Received: August 25, 2017
Accepted: January 4, 2018
Published online: March 2, 2018

Default Mode Network Disruption in Stroke-Free Patients with Atrial Fibrillation

Danilo S. Silva^{a, d} Wagner M. Avelar^{a, d} Brunno M. de Campos^{c, d}
Ana Paula B.L. Lino^b Márcio L.F. Balthazar^{c, d} Marcio J.O. Figueiredo^b
Fernando Cendes^{c, d} Ana Carolina Coan^{c, d}

^aDepartment of Neurology, Neurovascular Group, University of Campinas, UNICAMP, Campinas, Brazil; ^bDepartment of Cardiology, University of Campinas, UNICAMP, Campinas, Brazil; ^cDepartment of Neurology, Neuroimaging Laboratory, University of Campinas, UNICAMP, Campinas, Brazil; ^dBrazilian Institute of Neuroscience and Neurotechnology, BRAINN, at UNICAMP, Campinas, Brazil

Keywords

Cardiac arrhythmia · Functional magnetic resonance imaging · Cognitive impairment · Cerebrovascular disorders

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is a widely accepted risk factor for causing stroke. However, recent studies show AF as a risk factor for dementia, even without causing stroke. The mechanisms by which dementia develops in stroke-free patients with AF are still poorly understood and the association of AF with abnormal function of brain networks activities, such as the default mode network (DMN), has not been previously studied. We aimed to determine whether, in the absence of stroke and dementia, patients with AF have abnormal resting-state brain networks compared to controls without AF. **Methods:** Twenty-one stroke-free patients with AF and 21 age- and sex-matched controls without AF underwent brain functional magnetic resonance imaging acquired at a 3.0 Tesla scanner. During the exam, the subjects were instructed to lie still with eyes closed. At first-level analysis, connectivity of the DMN was obtained for all subjects. Second-level analysis compared the DMN connectivity between AF patients and controls with a general linear model (two-sample

t test, $p < 0.05$, False Discovery Rate corrected, minimum of 50 contiguous voxels). **Results:** Patients with AF compared with controls showed decreased connectivity in regions of the DMN including the frontal lobe (left medial frontal gyrus, left superior frontal gyrus and anterior cingulate), left angular gyrus, and bilateral precuneus. **Conclusions:** Stroke-free patients with AF have evidence of abnormal DMN connectivity. This study adds evidence to the occurrence of cerebral dysfunction in patients with AF. © 2018 S. Karger AG, Basel

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and its incidence increases in the elderly [1–4]. AF is associated with ischemic embolic stroke [4, 5]. However, even in the absence of stroke, it is possible that this arrhythmia might lead to cerebral dysfunction [6]. One example is the recent evidence of cognitive decline in stroke-free patients with AF [5].

In a recent meta-analysis, AF was appointed as independently related with increased risk of dementia [7]. The mechanisms that might lead to cognitive decline in pa-

KARGER

© 2018 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ced

Ana Carolina Coan
Departamento de Neurologia
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Cidade Universitária Zeferino Vaz
CEP 13083-970, Campinas (Brazil)
E-Mail acoan@fcm.unicamp.br

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and its incidence increases in the elderly [1–4]. AF is associated with ischemic embolic stroke [4, 5]. However, even in the absence of stroke, it is possible that this arrhythmia might lead to cerebral dysfunction [6]. One example is the recent evidence of cognitive decline in strokefree patients with AF [5].

In a recent meta-analysis, AF was appointed as independently related with increased risk of dementia [7]. The mechanisms that might lead to cognitive decline in patients with AF are currently unknown. Some hypotheses associate it with hemodynamic repercussion, cerebral microembolization, microbleeding, or the cumulative cardiovascular risk factors [8].

In different cardiovascular diseases, magnetic resonance imaging (MRI), especially functional MRI (fMRI), demonstrates pre-morbidity cerebral dysfunction [9, 10], Although recent studies demonstrate reduced brain volumes in patients with AF [11], no study so far has investigated the possibility of cerebral dysfunction in these patients.

fMRI studies including patients with cognitive impairment demonstrated brain resting-state networks disruptions [12]. The most well-characterized resting state network is the default mode network (DMN), which consists of brain regions such as the posterior cingulate cortex, precuneus, ventromedial prefrontal cortex, and hippocampus [13]. In normal individuals, the DMN is active during rest and it is important for memory consolidation [12–14]. DMN abnormalities can occur in neurological diseases such as Alzheimer dementia, Parkinson disease, and epilepsy [12]. It is possible, therefore, that DMN abnormalities are associated with the development of memory impairment, cognitive decline, and dementia irrespective of the primary mechanism [12].

In the present study, we aimed to investigate whether, in the absence of stroke or dementia, AF can be associated with cerebral dysfunction through fMRI evaluation of the DMN. To the best of our knowledge, no study so far has investigated brain resting-state networks in patients with AF without stroke. Due to the recent theories that AF might lead to cerebral dysfunction in stroke-free individuals, we hypothesized that these patients show aberrant DMN connectivity in comparison with controls, and if so, it could be a potential biomarker for predicting cognitive decline in these patients.

Methods

Subjects

We included 21 patients with AF followed at the Cardiology outpatient clinic of the Clinical Hospital of University of Campinas-UNICAMP and 21 age- and sex-matched controls with no history or documented AF, dementia, or stroke (Table 1). All subjects were enrolled after they signed an informed consent approved by the Ethics Committee of UNICAMP.

Clinical Protocol

All subjects were investigated to exclude history of stroke. All patients were evaluated with clinical examination and laboratory tests to exclude neurologic deficits, dementia, and severe metabolic or systemic dysfunction (hepatic, thyroid, and renal impairment, hypovitaminosis B12, and folate deficit). All patients were under anticoagulant therapy. The CHA2DS2-VASc (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack, vascular disease, age 65–74 years, sex category) scale was used for stratification of clinical risk of stroke and thromboembolism in patients with AF and controls [15, 16]. Subjects enrolled had

no history of stroke, alcoholism, neurodegenerative disorders, hypovitaminosis, severe hepatic, thyroid or renal dysfunction, and traumatic brain injury with loss of consciousness.

Cognitive status was assessed through Mini-Mental State Examination (MMSE) [17] with the cutoff passing score adjusted for education level [18]. Subjects were not included in the present study if the individual MMSE results were below the cutoff value determined by previous studies in the Brazilian population, taking into consideration the educational level [18]. No subject enrolled in the study had impairments of daily living activities or was under treatment for major depression.

All patients were submitted to carotid screening ultrasound in order to exclude severe carotid stenosis (more than 50%) and transthoracic echocardiograph to exclude low cardiac output (less than 40%).

MRI Acquisition

To study the connectivity of the DMN, we used resting-state fMRI, a technique that measures spontaneous blood oxygen level – dependent signal of the brain tissue [19]. MRI exams were acquired on a 3Tesla-Achieva MRI (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands).

Structural MRIs were used to exclude large embolic as well as small strokes and also as part of the fMRI protocol. Structural images were acquired with the following sequences: (i) volumetric T1-weighted image (180 slices, 1 mm thickness, angle flip = 8°, TR = 7.1 ms, TE = 3.2 ms, matrix = 240 × 240, FOV = 240 × 240 mm); (ii) T2-weighted image (1.5 mm³ isotropic voxels, TR = 1,800 ms, TE = 340 ms, FOV = 230 × 230 × 180 mm³); (iii) Fluidattenuated inversion recovery (voxel size = 1.2 × 1.2 × 0.6 mm³, FOV = 250 × 250 × 190 mm³, TE = 276 ms, TR = 4,800 ms, TI =

1,650 ms). Fluid-attenuated inversion recovery and T2* images were used to exclude strokes and patients with microbleeds respectively. The fMRI included 6-min echo planar images (EPIs; 3 mm³ isotropic voxel, 40 slices, no gap, FOV 240 × 240 × 120 mm³, flip angle = 90°, TR = 2 s, TE = 30 ms, 180 dynamics). During functional acquisition, the subjects were oriented to keep their eyes closed and not to think about anything specific. Stroke specialists reviewed the brain structural MRIs of all subjects and excluded those with evidence of ischemic stroke, high pattern of white matter lesions (Fazekas grade 3) [20], and microbleeds.

Resting-State fMRI Preprocess and Analysis

fMRI images were analyzed using SPM12 (Statistical Parametric Mapping 12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and UF2 C-User-friendly Functional Connectivity toolbox (<http://www.lni.hc.unicamp.br/app/uf2c/>), a free tool that standardizes connectivity studies [21].

fMRI preprocess was performed according to the UF2 C standard approach [21]. It included fMRI dynamics realignment, coregistration of volumetric T1-weighted image and EPI mean volume of each subject, segmentation of T1-weighted image in gray and white matter and cerebrospinal fluid, spatial normalization to MNI-152 space of both images, and EPIs smoothing (6 × 6 × 6 mm³ full width at half maximum). Each subjects' gray matter segmented T1-weighted image was interpolated to the functional image to remove non-gray matter regions. We regressed the functional images by 6 head motion parameters and global mean signal of white matter and cerebrospinal fluid. There was no significant difference regarding any motion parameter between patients and controls. Finally, functional images were detrended and band-pass filtered between 0.008 and 0.1 Hz.

For DMN connectivity analysis, a region of interest ($10 \times 10 \times 10$ mm³ cubic seed) was automatically applied to the posterior cingulate cortex of each subject (MNI [Montreal Neurological Institute] coordinate 0 -51 18). For each individual, the average time series of the seed region was correlated with the time series of each imaging voxel generating a single-subject correlation map. For second-level analysis, these maps were converted to Zscore and a 2-sample t test, covariated for sex, age, the presence of heart failure, and the presence of hypertension, was used to compare the mean DMN connectivity between patients and controls. The presence of heart failure and hypertension was used as a covariate due to the difference of frequency between patients and controls. The use of these covariates in the model of the fMRI statistical analysis allowed us to exclude from the final results the abnormal connectivity that should be attributed to them and not to the presence of AF. Correction for multiple comparisons was done using False Discovery Rate (FDR) at a threshold of $p < 0.05$. Additionally, only clusters with a minimum of 50 contiguous voxels were considered significant [22].

fMRI Additional Analysis According to Clinical Data

To include different clinical spectrum of patients with AF, we also performed 3 additional statistical analyses: (i) correlation of CHA₂DS₂-VASc score with the individual DMN connectivity in patients with AF (FDR corrected, $p < 0.05$, minimum of 50 contiguous voxels); (ii) difference of DMN connectivity in individuals with low to intermediated (< 0.05 , minimum of 50 contiguous voxels).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with SPSS 24.0 software. We used Fisher's exact test to access statistical difference for sex category and Mann-Whitney

test to evaluate the differences of age, CHA₂DS₂-VASc, and MMSE between patients and controls. Statistical significance was set as $p < 0.05$.

Results

Clinical and Demographic Data

Table 1 presents demographic and clinical data. Patients and controls had similar age, gender, and cognitive global status after the screening test for dementia (Table 1). Controls showed lower CHA₂DS₂-VASc score in comparison to patients (Mann-Whitney test, $p = 0.004$) and this difference was secondary to the higher frequency of individuals with hypertension and congestive heart failure in the patient's group (Table 1).

Table 1: Demographic and clinical data of patients with atrial fibrillation and controls.

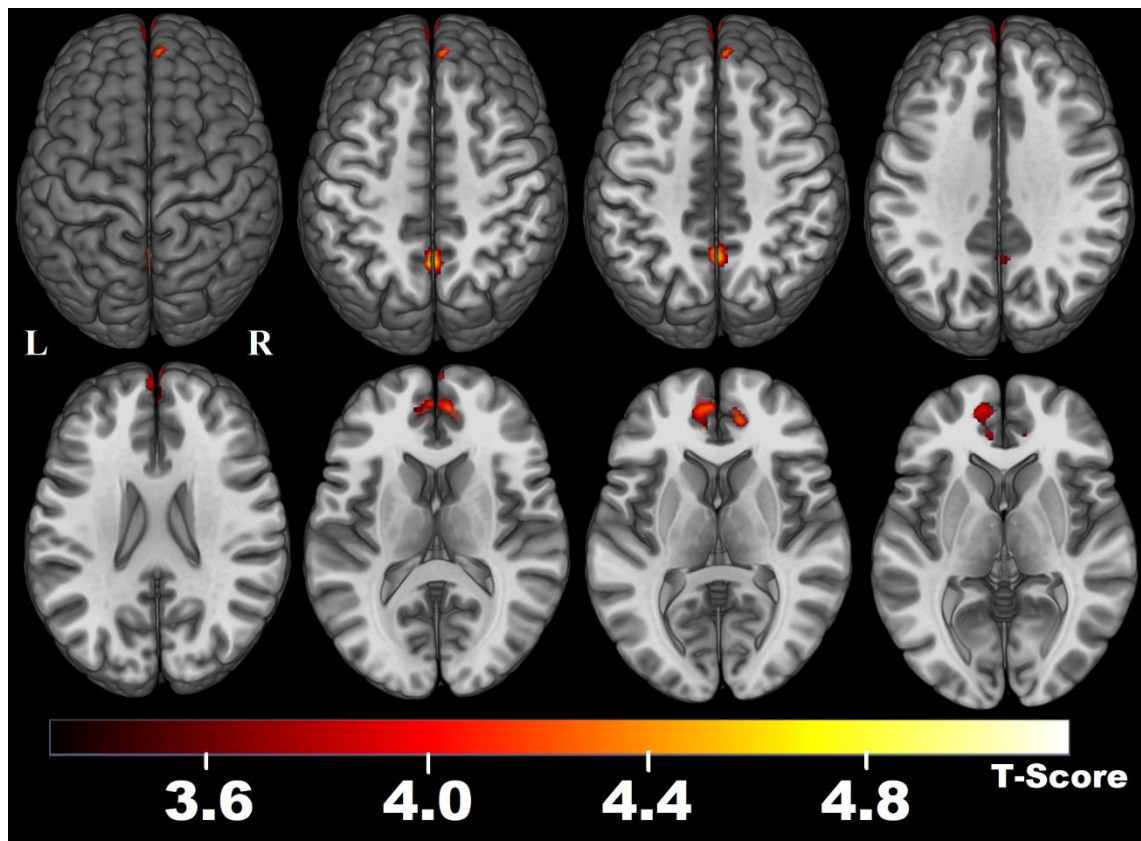
	Patients	Controls	<i>p</i> Value
Mean age (range)	64.6 (35-82)	64 (40-85)	$p = 0.724^*$
Sex, n (%)			
Female	6 (28.5%)	6 (28.5%)	$p = 1.0^\dagger$
Male	15 (71.4%)	15 (71.4%)	
AF category, n (%)			
Paroxysmal	3(15%)	0	
Chronic	18(85%)	0	
Mini-mental status examination (mean)	27.1	28.5	$p = 0.216^*$
CHA ₂ DS ₂ -VASc score (mean)	2.7	1.47	$p = 0.004^*$
Congestive heart failure	9/21(42%)	0/21(0%)	$p = 0.0013^\dagger$
Hypertension	19/21(90%)	5/21(23%)	$p < 0.001^\dagger$

Age ≥ 75 years	4/21(19%)	3/21(14.2%)	$p = 1.0^\dagger$
Diabetes mellitus	5/21(23.8%)	4/21(19%)	$p = 1.0^\dagger$
Stroke or transient ischemic attack	0/21(0%)	0/21(0%)	$p = 1.0^\dagger$
Prior myocardial infarction or peripheral artery disease	2/21(9.5%)	1/21(4.7%)	$p = 1.0^\dagger$
Age 65–74 years	9/21(42.8%)	8/21(38%)	$p = 0.99^\dagger$
Sex category (women)	6/21(28.5%)	6/21(28.5%)	$p = 1.0^\dagger$

*: Mann-Whitney test

†: Fisher's exact test

Fig. 1. Reduced default mode network connectivity in patients with atrial fibrillation.



The figure shows areas of reduced default mode network connectivity in patients with atrial fibrillation compared to controls (2-sample t test, FDR corrected, $p < 0.05$, minimum of 50 contiguous voxels). FDR, false discovery rate; L, left side; R, right side; T, T-score).

DMN Connectivity

Figure 1 shows the main differences of the DMN connectivity pattern between patients with AF and controls. Patients with AF had decreased connectivity in the following DMN regions: prefrontal medial cortex (left medial superior frontal and medial frontal gyri and anterior cingulate) and parietal cortex (bilateral precuneus). These brain regions are highlighted in Figure 1. Patients also showed decreased connectivity in the bilateral middle temporal gyri, There was no brain region with increased DMN connectivity in patients in comparison with controls. Table 2 shows coordinates and cluster size of areas of decreased DMN connectivity in patients with AF in comparison with controls.

There was no significant correlation of the DMN connectivity in patients and the CHA2DS2-VASc score. Due to the small number of individuals, we were not able to evaluate the differences of DMN connectivity between patients with chronic versus paroxysmal AF or high versus low risk CHA2DS2-VASc.

Table 2: The coordinates (mm) of the brain areas with abnormal functional connectivity of the Default-Mode network in patients with atrial fibrillation in comparison with controls (Two-sample T-test, FDR corrected, $p < 0.05$, minimum of 50 contiguous voxels).

Cluster	Coordinates			T score	Number of voxels	Brain region
	x	y	z			
1	0	-58	50	4.87	176	Left precuneus
					183	Right precuneus

2	6	54		4.33	25	Right superior frontal gyrus (medial)
		46				
3	12	46	8	4.32	315	Left medial frontal gyrus
					376	Left superior frontal gyrus (medial)
					125	Anterior cingulate gyrus
4	-56	6	-30	4.02	76	Left middle temporal gyrus
5	56	14	-32	3.86	65	Right middle temporal

Discussion

The present study shows evidence that stroke-free patients with AF and no dementia have decreased brain functional connectivity. We demonstrated that aberrant DMN connectivity occurs in patients with AF even in the absence of history or MRI signs of embolic stroke or low score in screening tests for dementia.

Our data show evidence of decreased functional connectivity in most regions within the DMN in stroke-free patients with AF without dementia. The areas with decreased connectivity included brain regions related to emotional and cognitive process, such as the bilateral precuneus (which plays a central role in normal DMN function [23]), medial frontal lobe and the anterior cingulate gyrus. Also, patients had decreased connectivity in the anterolateral temporal lobes, a region that shows strong connectivity with the DMN [24]. At this point, the implications of the decreased connectivity within areas of the DMN observed in our patients with AF remains unclear. However, the DMN has an important role in cognitive processing [12, 25–27]. Since it is accepted that the DMN activity during rest may be necessary for memory consolidation, working memory, and processing of emotional stimulus [12], one

hypothesis is that the disruption in the DMN connectivity could be an early sign of the emergence of cognitive decline in patients with AF without stroke. In other words, the disruption in the pattern of DMN found in this study may play a role in the origin of cognitive disorder observed among AF patients without stroke. In that sense, our study provides a unique possibility to investigate the disruption of a specific resting-state network associated with cognitive process previously to the emergency of clinical signs of cognitive decline. None of the patients with AF enrolled in the present study had diagnostic criteria for dementia. Therefore, the demonstration of aberrant DMN in these patients, even without stroke or dementia, may indicate that change in the pattern of resting-state DMN is present before the installation of a possible dementia related with AF presence.

The most feared complication of AF is stroke, which is well accepted as a risk factor for dementia [28]. However, if stroke is not present, patients with AF can develop cognitive decline for different reasons. In recent years, strong evidence of risk of cognitive decline or dementia in strokefree patients with AF emerged [5, 7, 29, 30]. The exact mechanism whereby AF can be associated with cognitive decline is not clear. For example, many patients with this arrhythmia have other stroke risk factors that may lead to chronic brain hypoperfusion and cerebral damage or dysfunction [28]. A cross-sectional analysis showed the association of AF and lower total brain volume, with a cumulative effect in terms of disease duration, independent of cerebral infarcts [30]. Also, a recent study examined the association between AF and brain volume of patients without stroke or dementia undergoing MRI. The authors made adjustments for age, sex, cardiovascular risk factors, and APOE4 and found an association between AF and frontal lobe volume [11].

One of the mechanisms possibly implicated with the changes observed in the DMN of patients with AF is the hemodynamic change and microembolizations associated with this arrhythmia that could lead to disturb of the neural networks. Certainly, other conditions may contribute to cognitive decline in AF, including microbleeds and silent cerebral infarcts [8]. However, a meta-analysis showed that AF significantly increases the risk of dementia independently of other baseline confounders [7]. Cognitive decline prevention in patients with AF and no clinical stroke and the comprehension of the mechanisms are now a matter of intense speculation and interest [8]. Biomarkers that could detect those patients with AF at risk of cognitive decline before its installation might contribute to prevent such negative outcome. Therefore, prospective studies are necessary to confirm the association of the disruption of the connectivity in the DMN with cognitive decline in patients with AF and its potential use as a biomarker to early identification of those at risk.

There is also speculation about other possible mechanisms associated with cognitive decline in patients with AF, such as amyloid myocardial degeneration. Isolated atrial amyloidosis increases the risk of AF and this arrhythmia could be linked to the amyloid deposits observed in Alzheimer's dementia, although this result still needs to be confirmed [31]. Other authors hypothesize that the chronic cerebral hypoperfusion in the context of AF could lead to increased oxidative stress and inflammatory response in the brain tissue with reduced clearance of amyloid-beta and other toxins that are detrimental to brain metabolism. In the final analysis, there would be a reduction in amyloid-beta protein clearance, a substrate for the installation of dementia observed in Alzheimer's disease. The brain hypoperfusion could lead to an inflammatory state, increased release of inflammatory cytokines in cerebral tissue, and, finally, increased production of amyloid precursor protein [31, 32].

This study has some limitations. First, the cognitive assessment of the subjects was restricted to a screening test. However, none of the subjects had values that could suggest dementia. In addition, none of the subjects had impairments of activities of daily living. The mean of MMSE found in this study reflects a good global cognitive status, which was similar between patients and controls. At the time of screening, none of the patients was under treatment for major depression. Second, patients and controls were significantly different regarding the frequency of congestive heart failure and hypertension. However, we carefully added the presence of heart failure and hypertension as covariates in the statistical analysis – the factors that allowed us to exclude from the results the abnormal connectivity that should be attributed to them. Also, all patients with severe low cardiac output were excluded, minimizing the possible effect of congestive heart failure on brain physiology. Indeed, by excluding the influence of these risk factors, our results corroborate with findings from major studies with large samples that demonstrated AF as an independent risk factor for dementia showing that, despite other chronic clinical conditions and cardiovascular risk factors, this arrhythmia play a role in the brain function [7]. Lastly, we had a small number of individuals with low risk CHA2DS2-VASc score and with paroxysmal AF, and this prevented a more detailed analysis of the influence of cardiovascular risk factors and the presence of paroxysmal AF in the DMN abnormality. Also, although the total CHA2DS2-VASc score was not correlated with the DMN connectivity in our patients, it is possible that the small sample size influenced this negative result. Indeed, previous studies have shown that DMN connectivity is abnormal in individuals with different vascular risk factors, including hypertension [33], carotid stenosis [10], or the combination of 2 or more risk factors [34]. However, although other vascular risk factors can be associated with abnormal connectivity of

the DMN, in our study, we carefully excluded this influence by including heart failure and hypertension as covariates in the fMRI analysis as well as by having similar distribution of all the other risk factors between patients and controls.

In conclusion, this study showed evidence of DMN disruption in patients with AF without stroke or dementia. Further confirmation of this finding and long-term follow-up of these patients are necessary to understand if the disruption of DMN function could be used as a biomarker of early detection of patients with AF who might be at risk for cognitive impairment.

Disclosure Statement

D.S.S., W.M.A., B.M.C., A.P.B.L.L., M.L.F.B., M.J.O.F., and F.C. report no disclosures. A.C.C. received funding from FAPESP.

Funding Source

This study was funded by FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), grant numbers 2013/07559-3 and 2013/00099-7.

References

- 1 Rosamond W, et al: Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American heart association statistics Committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25–e146.
- 2 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the framingham heart study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
- 3 Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS: Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County,

Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119–125.

4 Gutierrez C, Blanchard DG: Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2011;83:61–68.

5 Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al: Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2013;81; 119–125.

6 Cao L, Pokorney SD, Hayden K, Welsh-Bohmer K, Newby LK: Cognitive function: is there more to anticoagulation in atrial fibrillation than stroke? *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001573.

7 Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al: Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm* 2012;9:1761– 1768.

8 Alonso A, Arenas de Larriva AP: Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia. *Eur Cardiol* 2016;11:49–53.

9 Woo MA, Macey PM, Fonarow GC, Hamilton MA, Harper RM: Regional brain gray matter loss in heart failure. *J Appl Physiol* (1985) 2003;95:677–684.

10 Lin CJ, Tu PC, Chern CM, Hsiao FJ, Chang FC, Cheng HL, Tang CW, Lee YC, Chen WT, Lee IH: Connectivity features for identifying cognitive impairment in presymptomatic carotid stenosis. *PLoS One* 2014;9:e85441.

11 Piers RJ, Nishtala A, Preis SR, DeCarli C, Wolf PA, Benjamin EJ, Au R: Association between atrial fibrillation and volumetric magnetic resonance imaging brain measures: Framingham offspring study. *Heart Rhythm* 2016;13: 2020–2024.

12 Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, et al: The significance of the default mode network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: a review. *Yale J Biol Med* 2016;89:49–57.

13 Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL: The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1–38.

14 Balthazar ML, Pereira FR, Lopes TM, da Silva EL, Coan AC, Campos BM, Duncan NW, Stella F, Northoff G, Damasceno BP, Cendes F: Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Hum Brain Mapp* 2014;35:1237–1246.

15 Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factorbased approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.

16 Lip GY, Lin HJ, Chien KL, et al: Comparative assessment of published atrial fibrillation stroke risk stratification schemes for predicting stroke, in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan community cohort study. *Int J Cardiol* 2013;168:414–419.

17 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Minimental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.

18 Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH: Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777–781.

- 19 Lee MH, Smyser CD, Shimony JS: Restingstate fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:1866–1872.
- 20 Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:351–356.
- 21 de Campos BM, Coan AC, Lin Yasuda C, et al: Large-scale brain networks are distinctly affected in right and left mesial temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2016;37:3137– 3152.
- 22 Lieberman MD, Cunningham WA: Type I and type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2009;4:423–428.
- 23 Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA: Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci* 2014;34:932–940.
- 24 Pascual B, Masdeu JC, Hollenbeck M, Makris N, Insausti R, Ding SL, Dickerson BC: Largescale brain networks of the human left temporal pole: a functional connectivity MRI study. *Cereb Cortex* 2013;25:680–702.
- 25 Dennis EL, Thompson PM: Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev* 2014;24:49–62.
- 26 Tessitore A, Esposito F, vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A: Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology* 2012;79:2226–2232.
- 27 Zhu X, Wang X, Xiao J, et al: Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients. *Biol Psychiatry* 2012;71:611–617.

28 de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, et al: Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 2015;72:1288–1294.

29 Udompanich S, Lip GY, Apostolakis S, Lane DA: Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM* 2013;106:795–802.

30 Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al: Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke* 2013;44: 1020–1025.

31 Dietzel J, Haeusler KG, Endres M: Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace* 2017, Epub ahead of print.

32 Hui DS, et al: Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J* 2015; 169:448–456.

33 Haight TJ, et al: Vascular risk factors, cerebrovascular reactivity, and the default mode brain network. *Neuroimage* 2015;115: 7–16.

34 Tchistiakova E, et al: Vascular risk factor burden correlates with cerebrovascular reactivity but not resting state coactivation in the default mode network. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1369–1376.

5.2 Artigo 3 (não submetido para publicação)

Estrutura e função cerebral em pacientes sem AVC com fibrilação atrial

Danilo S. Silva, MD^{1,4}; Wagner M. Avelar, MD, PhD^{1,4}; Bruna G. Caseli, Bruno M. de Campos, PhD^{3,4}; Ana Paula B.L. Lino², MD; Marcio L.F. Balthazar, MD, PhD^{3,4}; Marcio J.O. Figueiredo, MD, PhD²; Fernando Cendes, MD, PhD^{3,4}; Ana Carolina Coan, MD, PhD^{3,4}

1- Grupo Neurovascular do Departamento de Neurologia da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

2- Departamento de Cardiologia, Universidade de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

3- Laboratório de Neuroimagem, Departamento de Neurologia, Universidade de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

4- Instituto Brasileiro de Neurociências e Neurotecnologia, BRAINN, na UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

Título abreviado: Estado estrutural e funcional do cérebro em fibrilação atrial livre de acidente vascular cerebral.

Correspondência para:

Ana Carolina Coan (Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas SP, Brasil, CEP 13083-970; Fone / FAX: +551935217483; acoan@fcm.unicamp.br)

Resumo

Introdução e objetivo: A fibrilação atrial (FA) tem sido associada com alto risco de demência e atrofia cerebral em pacientes sem AVC. Como FA age para produzir demência em pacientes sem acidente vascular cerebral ainda não está claro. Nosso objetivo foi examinar os volumes de substância cinzenta e branca do cérebro, bem como o status de conectividade de redes cerebrais cognitivas primordiais em pacientes sem AVC com FA.

Métodos: 26 pacientes sem AVC com FA e 26 sujeitos com idade e sexo pareados sem FA adquiriram uma ressonância magnética estrutural e funcional de 3-tesla. Uma avaliação clínica excluiu acidente vascular cerebral, demência, baixo débito cardíaco, estenose carotídea e doenças metabólicas fora da terapia ideal. O escore CHA2DS2-VASc foi utilizado para classificação da carga de fatores de risco cardiovascular. O desempenho cognitivo foi avaliado usando uma ampla bateria neuropsicológica, incluindo vários domínios cognitivos. A neuroimagem estrutural foi utilizada para excluir o acidente vascular cerebral silencioso, estenose da artéria intracraniana, alto padrão de anormalidade da substância branca, bem como realizar uma análise morfométrica baseada em voxel da substância cinzenta e branca. As imagens eco-planares foram utilizadas para acessar a conectividade funcional de 7 redes de estados de repouso de grande escala de todos os sujeitos. Uma análise de segundo nível comparou as diferenças de conectividade nessas redes entre pacientes com FA e controles. Rede Ventral Default Mode (vDMN) foi usada como uma rede alvo para análise comparativa de grupo. A avaliação estatística inclui co-variação para sexo, idade, escore CHA2DS2-VASc, hipertensão, insuficiência cardíaca e volume intracraniano total (ANCOVA, $p < 0,001$, mínimo de 20 voxels).

Resultados: O grupo FA apresentou maior frequência de hipertensão e insuficiência cardíaca. A FA foi associada a uma diminuição sutil no volume de matéria cinzenta e branca do lobo frontal basal direito. Redução do volume de substância cinzenta também foi encontrada no hemisfério cerebelar inferior direito no grupo FA. A conectividade diminuída da conectividade do vDMN foi observada no grupo FA. No entanto, nenhuma ruptura de conectividade foi observada nas redes executiva, visuoespacial e saliência.

Conclusão: Indivíduos com FA sem acidente vascular cerebral ou demência apresentam redução sutil de substância cinzenta e branca, restrita a áreas frontais e cerebelo. Além disso, esses pacientes apresentam uma diminuição na conectividade com vDMN, com conectividade preservada em outras redes cerebrais de larga escala.

Palavras-chave: Demência, Fibrilação atrial, Acidente vascular cerebral, Redes cerebrais, atrofia cortical.

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum ^{1,2} e um fator de risco bem conhecido para AVC embólico ^{3,4,5}. A incidência de FA deverá aumentar substancialmente nas próximas décadas ^{2,6}. Além das consequências dramáticas de um acidente vascular cerebral embólico, a FA está implicada como um fator de risco para a demência ⁷⁻¹¹.

O declínio cognitivo e a demência podem surgir em pacientes com FA, mesmo na ausência de acidente vascular cerebral, como confirmado por um escopo de estudos clínicos e duas metanálises nas últimas décadas ^{7, 8, 11-19}. De fato, a FA tem um efeito cumulativo negativo no cérebro, independentemente dos infartos cerebrais⁸. Está associada ao declínio cognitivo acelerado, bem como à redução do volume cerebral total ^{8,15}. A FA apresenta maior risco de demência mesmo nas idades mais jovens, quando sua incidência é baixa¹³. No entanto, os mecanismos pelos quais FA pode atuar para produzir demência em pacientes sem AVC ainda não estão claros. Além disso, o diagnóstico e a prevenção precoces são desafios não respondidos. O impacto da FA sobre a fisiologia cerebral parece estar além do risco amplamente aceito de acidente vascular cerebral embólico ^{18, 19}.

Diferentes regiões cerebrais, redes e conectividade funcional aberrante durante o estado de repouso (quando o paciente não está envolvido em uma tarefa específica externa) podem estar implicados em distúrbios neurológicos como comprometimento cognitivo leve subcortical, demência de Alzheimer, doença de Parkinson, bem como doenças cardiovasculares ^{20, 21, 22}. As rupturas das redes funcionais do cérebro podem desempenhar um papel na patogênese do comprometimento cognitivo de pacientes com FA. Um estudo anterior de ressonância

magnética funcional (fMRI) mostrou uma ruptura da rede de modo padrão (DMN) em pacientes com FA sem acidente vascular cerebral ou evidência de demência ²³.

Nos últimos anos, apenas alguns poucos estudos examinaram o estado morfológico do cérebro na FA sem AVC. Uma melhor compreensão da neurobiologia das anormalidades cerebrais em pacientes com FA parece ser crítica para esclarecer os possíveis mecanismos pelos quais a FA pode estar associada à disfunção cerebral sem AVC. Portanto, nosso objetivo foi investigar possíveis anormalidades estruturais e funcionais cerebrais em pacientes com FA sem derrame e demência. Nossa hipótese é que anormalidades estruturais cerebrais regionais e diminuição da conectividade funcional ocorrem em pacientes com essa arritmia e que essas anormalidades podem estar implicadas em seu baixo desempenho cognitivo.

Métodos:

Amostra

Foram incluídos 26 pacientes com FA acompanhados pelo Ambulatório de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP e 26 controles pareados por idade e sexo. Nenhum sujeito incluído no grupo de controle tinha história de ou FA documentada, distúrbios neurodegenerativos ou passado de acidente vascular cerebral.

Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da UNICAMP antes de se inscreverem no estudo.

Protocolo Clínico

Histórico médico e avaliação de risco cardiovascular

Todos os indivíduos foram investigados com uma entrevista clínica estruturada realizada por um neurologista, a fim de excluir qualquer história de acidente vascular cerebral e distúrbios neurodegenerativos. Foram excluídos participantes com história de alcoolismo, hipovitaminose, disfunção hepática grave, tireoidiana ou renal e lesão cerebral traumática com perda de consciência, bem como esclerose múltipla e transtorno depressivo maior.

Todos os pacientes foram avaliados com exame clínico e testes laboratoriais para excluir déficits neurológicos, demência e disfunção metabólica ou sistêmica grave (insuficiência hepática, tireoidiana e renal, hipovitaminose B12 e déficit de folato). A escala CHA₂DS₂-VASc (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥75 anos, diabetes mellitus, AVC ou ataque isquêmico transitório, doença vascular, idade 65-74 anos, categoria sexual) foi utilizada para estratificação do risco clínico de AVC e tromboembolismo em pacientes com FA e controles ^{24,25}. Todos os pacientes foram submetidos à ultrassonografia de carótidas para excluir estenose carotídea grave (mais de 50%) e ecocardiograma transtorácico para excluir baixo débito cardíaco (menos de 40%).

Registro da fibrilação atrial

Todos os pacientes estavam sob terapia anticoagulante com warfarina e a FA foi documentada por meio de um ECG de repouso de doze derivações ou de holter de 24 horas disponível nos registros médicos hospitalares.

Triagem cognitiva e avaliação neuropsicológica

O estado cognitivo foi avaliado em todos os pacientes com FA através do Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) ²⁶ com pontuação de corte ajustada para o nível de escolaridade ²⁷. Os indivíduos não foram incluídos se os resultados individuais do MMSE estavam abaixo do valor de corte determinado por estudos anteriores no População brasileira, levando em consideração o nível educacional²⁷. As atividades da vida diária foram preservadas em todos os participantes. Todos os sujeitos foram submetidos a uma ampla avaliação neuropsicológica baseada em uma bateria de testes cognitivos realizados por um neuropsicólogo, conforme apresentado na tabela 1. Todos os participantes foram submetidos à Escala Geriátrica Depressiva (GDS - 30 item) ²⁸ realizada antes da avaliação cognitiva.

Aquisição da ressonância magnética

Imagens de ressonância magnética cerebral foram adquiridas em uma ressonância magnética 3Tesla-Achieva (Philips Medical Systems, Best, Holanda), com protocolos funcionais e estruturais.

Tabela 1: Principais habilidades cognitivas e testes de avaliação neuropsicológica.

Domínio cognitivo avaliado	Teste realizado
-----------------------------------	------------------------

Memória	
Memória visual	Teste de aprendizado verbal auditivo de
Memória verbal	Rey
Memória operacional	Reprodução e evocação tardia da figura complexa de Rey-Osterrieth
Funções executivas	
	Teste de Stroop
	Trail-making test A and B
	Teste de substituição de dígitos
	Fluência verbal categórica e fonêmica
Velocidade de processamento	
	Teste de substituição de dígitos
Atenção e concentração	
	Trail-making test
	Teste de repetição de dígitos em ordem direta e indireta
Habilidades visuo-espaciais	
	Teste da Figura complexa de Rey-Osterrieth
	Teste do desenho do relógio
Linguagem	
	Teste de nomeação de Boston

Aquisição de imagens estruturais

Para excluir qualquer evidência radiológica de acidente vascular cerebral, uma imagem estrutural foi adquirida com as seguintes sequências em todas as disciplinas: i) imagem volumétrica ponderada em T1 (180 fatias, 1mm de espessura, ângulo flip = 8°, TR = 7,1ms, TE = 3,2 ms, matriz = 240x240, FOV = 240x240 mm); ii) imagem ponderada em T2 (voxels isotrópicos de 1,5 mm³, TR = 1800ms, TE = 340ms, FOV = 230x230x180mm³); iii) Recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) (tamanho de voxel = 1,2x1,2x0,6mm³, FOV = 250x250x190mm³, TE = 276ms, TR = 4800ms, TI = 1650ms). As imagens FLAIR e T2 * foram usadas para excluir derrames e detectar pacientes com microbleeds/microsangramentos, respectivamente.

Um especialista em AVC reviu a ressonância magnética estrutural do cérebro e excluiu indivíduos com AVC, alto padrão de lesões da substância branca (grau 3 de Fazekas) ²⁹ e microbleeds.

Análise por Morfometria Baseada em Voxel (VBM)

A avaliação da substância cinzenta e da substância branca do cérebro foi realizada utilizando a metodologia VBM com CAT12 - Computer Anatomy Toolbox for SPM (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat>), uma extensão do Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Realizamos o protocolo de pré-processamento seguindo as etapas: i) normalização em um espaço do Instituto Neurológico de Montreal (MNI) -152; ii) segmentação das imagens de T1 em substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano; iii) suavização com núcleo de 8x8x8 de largura máxima a metade do máximo. Um teste t de duas amostras foi realizado para comparar o volume de substância branca ou cinza de grupos de pacientes e controles usando sexo, idade, escore CHA₂DS₂-VASc, insuficiência cardíaca, hipertensão e volume intracraniano total como covariáveis ($p < 0,001$, tamanho mínimo do cluster de 20 voxels contíguos).

Aquisição de imagem funcional

Todos os pacientes e controles adquiriram uma imagem funcional por fMRI realizada em repouso. Os indivíduos foram instruídos a ficarem imóveis, manter os olhos fechados e não pensar em nada específico. A fMRI incluiu seis minutos de imagens eco planares (EPs) (voxel isotrópico de 3 mm³, 40 fatias, sem intervalo, FOV 240 × 240x120 mm³, ângulo de giro = 90 °, TR = 2s, TE = 30ms, 180 dinâmicas).

Pré-processo e análise de fMRI em repouso

As imagens de fMRI foram analisadas usando SPM12 e UF2C-Useful Functional Connectivity toolbox (<http://www.lni.hc.unicamp.br/app/uf2c>)³¹.

O pré-processamento da fMRI foi realizado de acordo com a abordagem padrão do UF2C³¹. Incluiu realinhamento da dinâmica de RMf, correção da imagem volumétrica ponderada em T1 e volume médio do EPI de cada sujeito, segmentação da imagem ponderada em T1 na substância cinzenta e branca e líquido cefalorraquidiano, normalização espacial para o espaço MNI-152 de ambas imagens e suavização de EPs (6x6x6mm³ largura total a metade do máximo). A imagem ponderada em T1 de substância cinzenta segmentada de cada sujeito foi interpolada à imagem funcional para remover as regiões não correspondentes a tecido cerebral cinzento. Nós regredimos as imagens funcionais com seis parâmetros de movimento

da cabeça e sinal global da matéria branca e do líquido cefalorraquidiano. Finalmente, imagens funcionais foram retificadas e band-pass filtradas entre 0,008-0,1Hz.

Avaliação de conectividade de redes cerebrais no repouso: a análise de primeiro nível

Para avaliar a conectividade funcional em áreas do cérebro generalizadas, selecionamos 51 regiões de interesse (ROIs) de 7 redes funcionais previamente criadas e descritas na literatura ³². As redes do estado de repouso foram escolhidas de acordo com os resultados da análise estrutural de RM e avaliação neuropsicológica. A Tabela 2 mostra as redes funcionais avaliadas e o respectivo número de ROIs.

Extraímos time-series de cada ROI de cada sujeito para gerar matrizes³¹. As matrizes de correlação cruzada foram criadas pelos testes de correlação de Pearson. Estas matrizes de correlação individuais foram subsequentemente convertidas em z-score (transformação Z de Fisher) e levadas a uma análise de segundo nível para comparações de grupos.

Tabela 2: Redes funcionais e número de regiões de interesse (ROIs) avaliadas em pacientes sem AVC com e sem FA.

Rede funcional	Número de ROIs
Saliency anterior	5
Saliency posterior	10
DMN posterior	9
DMN anterior	9
Rede executiva esquerda	5
Rede executiva direita	5
Visuospatial/Dorsal Attention	8

Comparação da conectividade entre redes cerebrais do grupo com FA e grupo de controle: a análise de segundo nível

Para cada indivíduo, a série temporal média de cada região de interesse foi correlacionada com a série temporal de cada voxel de geração de imagens gerando uma matriz de correlação de sujeito único. Essas matrizes foram convertidas em escore Z e um teste ANCOVA foi realizado para comparar a conectividade média para cada uma das sete redes em estado de repouso entre pacientes com FA e controles. Nós investigamos a conectividade intra-rede (a conectividade dentro dos diferentes ROIs de cada rede) e a conectividade entre redes (a conectividade entre diferentes redes). Sexo, idade, escore CHA₂DS₂-VASc, presença de IC, hipertensão e volume intracraniano total foram utilizados como covariáveis ($p < 0,001$). A rede Default Mode ventral/anterior (vDMN) foi utilizada como rede alvo nesta análise, devido a sua importância para o processo cognitivo em humanos ²¹.

Análise estatística

Foi realizado um teste exato de Fisher para acessar a diferença estatística para categoria de sexo, bem como subcategorias do escore CHA₂DS₂-VASc entre pacientes e controles. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar as diferenças em relação à idade e a média do escore CHA₂DS₂-VASc entre os pacientes com FA e controles. A análise foi feita com o software SPSS 24.0 e a significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Resultados

Dados Clínicos e Demográficos

Todos os pacientes incluídos na amostra tinham FA não valvar e estavam sob anticoagulação com warfarina. O tempo total de exposição a arritmia não pode ser determinado em todos os pacientes com FA. O escore final do CHA₂DS₂-VASc foi significativamente maior nos pacientes que nos controles. Hipertensão e insuficiência cardíaca foram significativamente mais frequentes em pacientes com FA (Tabela 3). Individualmente, nenhum dos pacientes com FA teve avaliação neuropsicológica anormal. No entanto, como grupo, os pacientes com FA apresentaram desempenho significativamente pior nos testes de função executiva (figura complexa de Rey cópia e reprodução tardia e no teste Trail Making parte B) do que os controles (detalhes da avaliação neuropsicológica são descritos em um outro artigo submetido pelos autores).

Dados anatômicos

Substância cinzenta cortical e volumes da substância branca cerebral

Após ajuste para fatores de risco cardiovasculares, os pacientes com FA apresentaram atrofia da substância cinzenta nas regiões frontal e cerebelar à direita e atrofia da substância branca na região frontal direita (tabela 4, figura 1). Nenhuma área de aumento do volume de substancia cinza ou branca foi observada.

Tabela 3: Dados demográficos e clínicos dos pacientes com fibrilação atrial e controles.

	Pacientes	Controles	p
Idade (anos), média (variação)	63.5 (35-78)	62.4 (36-80)	0.631 *
Sexo, n (%)			
Feminino	7(26.9%)	7(26.9%)	1.0 †
Masculino	19(73%)	19(73%)	
Classificação da FA, n (%)			
Paroxística	3 (11.5%)	0	
Crônica	23(88.4%)	0	
CHA₂DS₂-VASc score, média	2.7	1.64	0.009 [‡]
Insuficiência cardíaca, n(%)	12(46.1)	0(0)	0.0001 [†]
Hipertensão, n(%)	23(88.4)	14(53.8)	0.012 [†]
Idade ≥75 anos, n(%)	4(15.3)	4(15.3)	1.0 †
Diabetes mellitus, n(%)	8(30.7)	5(19.2)	0.523 †
AVC ou ataque isquêmico transitório, n(%)	0(0)	0(0)	1.0 †
Infarto prévio do miocárdio ou doença arterial periférica, n(%)	1(3.8)	3(11.5)	0.609 †
Idade entre 65–74 anos, n(%)	10(38.4)	7(26.9)	0.555 †
Sexo (feminino) , n(%)	7(26.9)	7(26.9)	1.0 †

*: teste de Mann-Whitney

†: teste exato de Fisher

Tabela 4: Coordenadas de MNI para regiões corticais (substância cinzenta) e subcorticais (substância branca) com atrofia em pacientes com fibrilação atrial (teste t de duas amostras, $p < 0,001$, mínimo de 20 voxels agrupados).

Substancia cinzenta					
Cluster	Coordenada MNI			Região cerebral	N° Voxels
1	18	-75	-48	Lobo posterior do cerebelo direito	138
2	13.5	58.5	-22	Lobo frontal direito	98
				Giro frontal superior	81
				Córtex orbito frontal (área 11 de Brodmann)	28
Substancia branca					
1	39	49.5	-6	Giro frontal médio direito	144

Dados Funcionais

Conectividade de rede cerebral

Pacientes com FA mostraram diminuição da conectividade intra-rede na DMN-ventral (Figura 2). Nenhuma conectividade intra-rede anormal foi observada na rede de saliência anterior ou posterior, na rede executiva direita ou esquerda, na DMN dorsal ou na rede de atenção visuoespacial. Nenhuma conectividade inter-redes anormal foi observada.

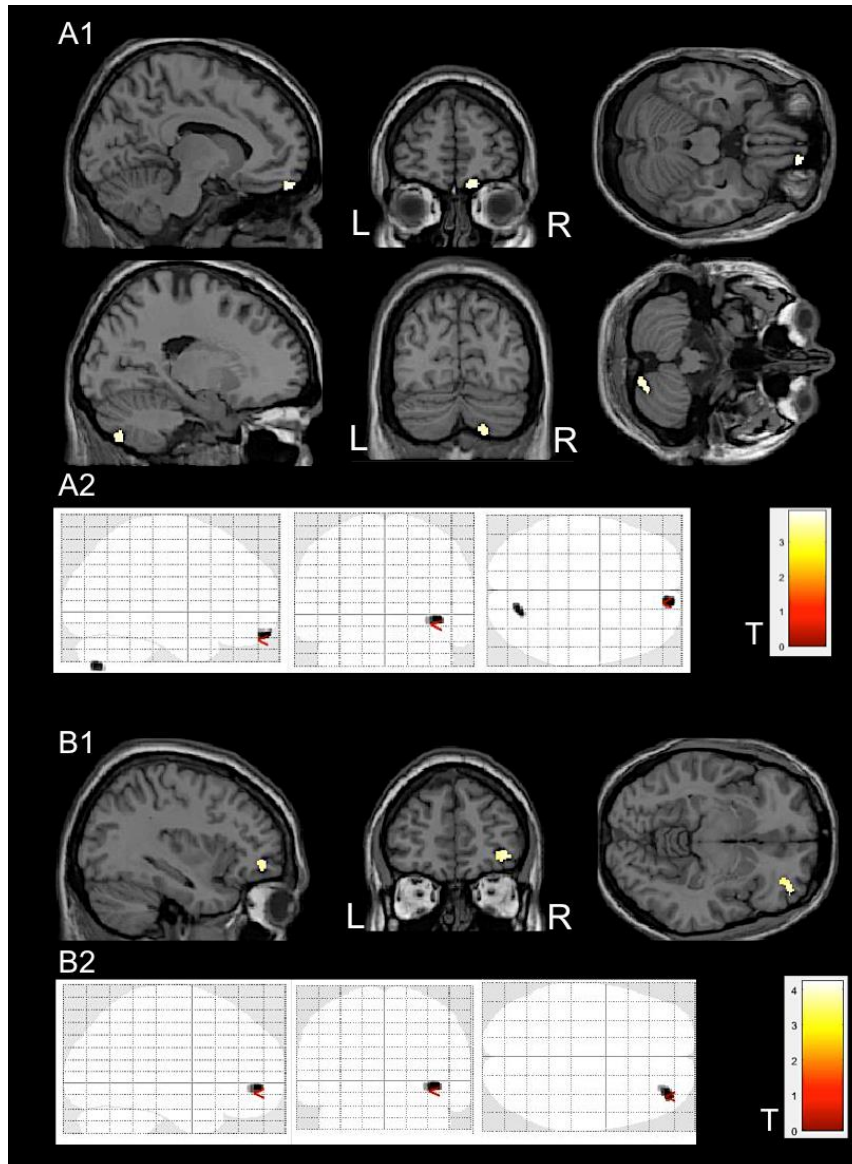


Figura 1: A: Áreas de atrofia da substância cinzenta em pacientes com fibrilação atrial vistos na imagem ponderada em T1 (A1) e na visão do Brain glass (A2). B: Áreas de atrofia da substância branca em pacientes com fibrilação atrial vistos na imagem ponderada em T1 (B1) e na visão do Brain glass (B2). L: lado esquerdo; R: lado direito; T: pontuação T.

Discussão

Nós demonstramos que pacientes com FA sem AVC e sem demência têm conectividade reduzida na porção ventral da DMN e atrofia frontal da substância cinzenta e branca, bem como atrofia cerebelar da substância cinzenta do lado direito do hemisfério cerebelar.

Um dos pilares da prevenção do AVC é a identificação de uma FA. A anticoagulação pode prevenir um AVC dramático e suas consequências, como declínio cognitivo vascular em um paciente com FA. Nos últimos anos, a FA surgiu como mais do que um fator de risco bem aceito para AVC cardioembólico. De fato, novos estudos populacionais melhoraram nosso conhecimento sobre o impacto da FA na cognição. Considerando o número crescente de pacientes com FA em diferentes populações no mundo, a demência relacionada ao diagnóstico de FA poderia ser uma situação dramática em termos de saúde pública. Atualmente, estratégias para a prevenção do declínio cognitivo ou melhoria do desempenho cognitivo entre pacientes sem AVC com FA não são claras além da própria prevenção do AVC cardioembólico em si.

Uma questão em aberto sobre a demência em pacientes com FA é como a FA sem AVC está associada à disfunção cerebral. A avaliação detalhada da estrutura e função do cérebro pode melhorar a compreensão dos complexos mecanismos pelos quais essa arritmia cardíaca pode estar associada a um baixo desempenho cognitivo. Alguns estudos recentes realizaram análises estruturais de RM em pacientes sem AVC com FA ^{8, 15, 33, 34} e um único estudo prévio avaliou anormalidades de neuroimagem funcional por fMRI, mais especificamente, a conectividade com DMN nessa população ²³. A atrofia cerebral ocorre em pacientes com FA e sem histórico de acidente vascular encefálico ^{8, 15, 33-35}. Um estudo morfológico prévio encontrou associação entre FA e volume cerebral total menor em comparação com pacientes sem FA⁸. Curiosamente, este achado foi mais importante com o padrão de FA persistente / permanente mais que o tipo paroxístico e com longo tempo de exposição ao ritmo de FA. Outro estudo mostrou atrofia no hipocampo em pacientes sem FA com FA e essa observação esteve ligada à disfunção da memória¹⁵. No entanto, os dados da literatura são um pouco conflitantes em relação ao desempenho cognitivo e à região da atrofia cerebral. Apesar disso, a atrofia cerebral regional e global encontrada em estudos morfológicos em pacientes sem AVC com FA parece apoiar, pelo menos em parte, a associação entre declínio cognitivo e FA ³⁵.

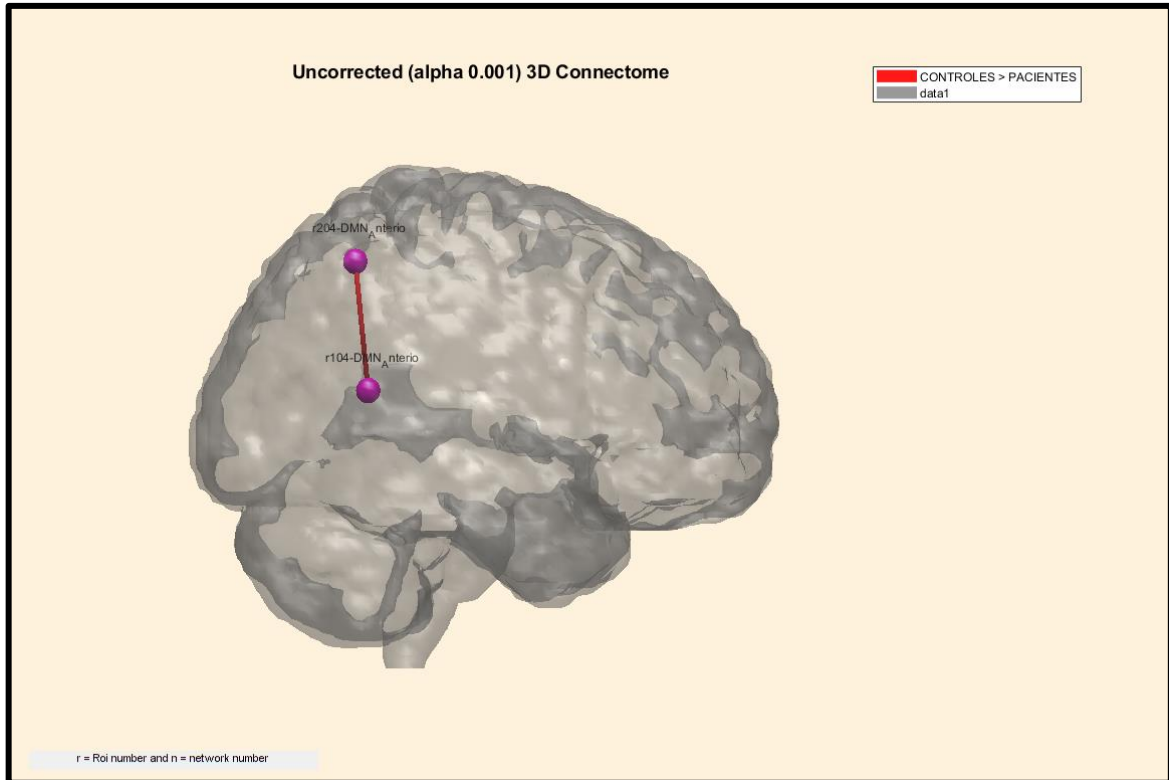


Figura 2: Conectividade anormal da vDMN em pacientes com fibrilação atrial. A linha vermelha mostra maior conectividade na vDMN nos controles quando comparados aos pacientes (teste ANCOVA, $p < 0,001$).

Em nosso estudo, apenas uma pequena região de atrofia cortical frontal e cerebelar direita foi encontrada. Esse achado contraria estudos anteriores de neuroimagem na FA, exceto o recente estudo de Piers et al. No estudo de Piers e cols.³³, após ajuste para fatores de risco vasculares e APOE4, os autores encontraram associação significativa entre FA e atrofia cerebral apenas nas regiões frontais. Assim como Graff-Radford e cols.³⁴, não observamos nenhuma atrofia do hipocampo neste estudo e, pelo menos em parte, nossos resultados estão de acordo com a avaliação volumétrica de Piers e cols.³³ e Stefansdottir et al⁸. No entanto, no estudo de Knecht et al¹⁵, o volume hipocampal reduzido foi encontrado em indivíduos com FA e foi associado à disfunção da memória. Embora no presente estudo tenhamos encontrado atrofia no córtex basal / orbito frontal, uma porção bem conhecida da rede de memória, esse resultado não foi associado ao comprometimento da memória. Um raciocínio importante neste momento é considerar

que existem muitas diferenças críticas em relação ao desenho do estudo usado em pesquisas anteriores que procuraram atrofia cerebral e a análise morfológica usada em nosso estudo.

Em nosso estudo, a FA também esteve associada a uma pequena região de atrofia da substância branca no lobo frontal basal direito. Outros estudos também relataram redução do volume da substância branca cerebral na FA sem AVC⁸. As lesões da substância branca têm sido associadas ao aumento do risco de comprometimento cognitivo e demência³⁶. No entanto, anormalidades significativas da substância branca cerebral não foi encontrada em outros estudos que utilizaram neuroimagem estrutural para investigar pacientes com FA^{33, 34}.

Em um estudo longitudinal recente de Nishtala et al³⁷, a relação entre FA e declínio cognitivo foi avaliada, considerando-se a carga de fatores de risco vascular e o status para APOE4. Os autores encontraram associação entre FA e o perfil vascular de mudança na função cognitiva. Em nosso estudo, a avaliação cognitiva mostrou discreto baixo desempenho apenas na cópia e evocação da figura complexa de Rey e no Trail Making Test, parte B. Esses testes estão ligados à habilidade executiva. Apesar deste achado, em nosso estudo, os pacientes tiveram bom desempenho em todos os domínios cognitivos examinados em nosso protocolo neuropsicológico quando analisados individualmente. Pelo menos em parte, a explicação sobre o estado cognitivo em nossa amostra pode ocorrer devido a um pequeno número de sujeitos, à predominância de pacientes mais jovens com FA e a um protocolo clínico com critérios de exclusão muito restritivos. Entretanto, os resultados encontrados neste estudo são compatíveis com o padrão de atrofia regional da substância cinzenta e branca que observamos. A atrofia do córtex pré-frontal, principalmente o córtex orbito frontal e o hemisfério cerebelar, principalmente o lobo posterior do hemisfério cerebelar no lado direito, pode ajudar a explicar por que pacientes com FA desenvolvem disfunção executiva em testes cognitivos, como o teste Trail Making. O córtex pré-frontal tem sido historicamente implicado com anormalidades executivas em testes cognitivos e a disfunção cerebelar foi demonstrada em pacientes com anormalidades executivas também^{38,39,40}. Portanto, nossos achados de atrofia cerebelar e frontal em pacientes com FA sem AVE podem ajudar a melhorar a compreensão de como a FA está envolvida com o início da disfunção executiva.

Outro posto-chave em relação ao desenvolvimento de demência entre pacientes com FA e sem evidência de acidente vascular cerebral é a possibilidade da ocorrência de atividade anormal em redes funcionais cerebrais específicas por um longo tempo antes que o dano tecidual ao cérebro se estabeleça. Em nosso estudo, a DMN foi a única rede com atividade anormal, mesmo quando análises simultâneas foram feitas com outras seis redes cerebrais diferentes. Nossa hipótese é que o padrão de conectividade da DMN pode desempenhar um papel no declínio cognitivo em pacientes com FA, como ocorre em outros distúrbios neurológicos, como a doença de Alzheimer. Nos últimos anos, alguns estudos mostraram uma ligação entre a FA e a demência na doença de Alzheimer com base em avaliações epidemiológicas^{10,41}. Se os resultados da conectividade anormal da DMN ventral encontradas em nosso estudo podem representar alguma ligação entre a FA e o processo neurológico precoce de instalação da demência na doença de Alzheimer, este aspecto precisa ser melhor investigado no futuro.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, incluímos uma pequena amostra de pacientes. O pequeno número de pacientes é justificado por uma seleção muito rigorosa que visava excluir possíveis fatores de confusão, como doenças sistêmicas ou danos macroscópicos da substância branca. Além disso, a maior frequência de hipertensão e insuficiência cardíaca em pacientes com FA foi um potencial fator de confusão na análise de neuroimagem, uma vez que estão associados ao declínio cognitivo e à atrofia cerebral^{42, 43}. No entanto, esses fatores de risco foram levados em consideração para a análise, limitando sua influência nos resultados presentes. Nossa análise incluiu várias ferramentas e ações para reduzir o impacto dos fatores de risco cardiovascular nos resultados que encontramos. Em nosso estudo, pacientes com baixo débito cardíaco grave e alto padrão de leucaraiose (hiperintensidade da substância branca, Fazekas 3) ou que tinham microbleeds não foram arrolados. Além disso, realizamos uma ampla análise de covariância que inclui o escore CHA₂DS₂-VASc, presença de hipertensão e insuficiência cardíaca, bem como o volume intracraniano total.

Conclusão

Pacientes com FA sem acidente vascular cerebral apresentaram bom desempenho cognitivo global, atrofia cerebelar e frontal da substância cinzenta e de substância branca frontal, bem como ruptura na rede de modo padrão na sua porção

ventral. Estudos futuros neste campo devem investigar prospectivamente o impacto potencial de diferentes estratégias para o manejo da FA sobre o desempenho cognitivo, bem como sua influência no estado estrutural e funcional do cérebro.

Declarações de conflito de interesses

Danilo S. Silva, Wagner M. Avelar, Bruna Caseli, Brunno M. de Campos, Ana Paula B.L. Lino, Marcio L.F. Balthazar, Marcio J.O. Figueiredo, Fernando Cendes, não tem conflitos de interesse a declarar.

Coan AC, recebeu apoio financeiro da FAPESP.

Fundo de apoio:

Este estudo foi apoiado pela FAPESP, grant numbers 2013 / 07559-3 e 2013 / 00099-7.

Referencias

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; Members AATF. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071–2104.
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;(35):2746–51. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh280>. PubMed.
3. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke:

results from a population-based study, *Stroke*, 2005, vol. 36 (pg. 1115-1119)
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a>.

4. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996; 10: 1765–1769.
5. Lip GYH, Beevers DG. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ*. 1995; 311:1361–1363.
6. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *American Journal of Cardiology*. 2013; 112:1142–1147. [PubMed: 23831166].
7. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9:1761–1768, e1762.
8. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke* 2013; 44(4): 1020–1025.
9. Udompanich S, Lip, GYH, Apostolakis S, Lane DA. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *Q J Med* 2013; 106:795–802.
10. de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol* 2015; 72(11):1288-94.
11. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: A longitudinal cohort study. *Neurology* 2013; 81; 119-125.

12. Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JCS, McCormick W, Bowen J, Teri L, Mc Curry S, Larson EB. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1369–1375.
13. A. Singh-Manoux et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *European Heart Journal* , 2017. 38, 2612–2618.
14. Bellomo A, De Benedetto G, Fossati C, D'Ottavio E, Formosa V, Gianturco V, Iori A, Marigliano B, Lo Iacono C, Troisi G, Marigliano V. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 Sep-Oct;55(2):247-50. doi: 10.1016/j.archger.2011.07.017. Epub 2011 Sep 22.
15. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J.* 2008; 29:2125–2132.
16. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study the Rotterdam Study. *Stroke.* 1997;28:316–321.
17. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158:338–46.
18. Alonso A, Arenas de Larriva AP. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline and Dementia. *European cardiology* 2016;11(1):49-53.
19. Dietzel J, Haeusler KG and Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace* 2017 (0), 1–12.
20. Yi L, Wang J, Jia L, Zhao Z, Lu J, et al. Structural and Functional Changes in Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment: A Combined VoxelBased

- Morphometry and Resting-State fMRI Study. *PLoS One* 2012; 7(9): e44758. doi:10.1371/journal.pone.0044758.
21. Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, et al. The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 2016; 89(1):49-57.
 22. Balthazar MLF, Pereira FRS, Lopes TM, da Silva EL, Coan AC, Campos BM, Duncan NW, Stella F, Northoff G, Damasceno BP, Cendes F. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease Are Related to Functional Connectivity Alterations in the Salience Network. *Human Brain Mapping* 2014; 35:1237–1246.
 23. Silva DS, Avelar WM, de Campos BM, Lino APBL, Balthazar MLF, Figueiredo MJO, Cendes F, Coan AC. Default Mode Network Disruption in Stroke-Free Patients with Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2018;45:78–84. DOI: 10.1159/000486689
 24. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–272.
 25. Lip GYH, Lin H-J, Chien K-L, et al. Comparative assessment of published atrial fibrillation stroke risk stratification schemes for predicting stroke, in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(1): 414-419.
 26. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12(3), 189–198.

27. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the Mini-Mental State Examination in Brazil. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2003; 61,777–781.
28. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-83;17(1):37-49.
29. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A et-al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149 (2): 351-6.
30. Lee MH, Shimony JS. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:1866 –72.
31. Campos BM, Coan AC, Yasuda CL, et al. Large-Scale Brain Networks Are Distinctly Affected in Right and Left Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2016; 37:3137–3152.
32. Shirer WR, Ryali S, Rykhlevskaia E, Menon V, Greicius MD. Decoding subject-driven cognitive states with wholebrain connectivity patterns. *Cereb Cortex* 2012; 22(1):158–165.
33. Piers RJ, Nishtala A, Preis SR, et al. Association between atrial fibrillation and volumetric MRI brain measures: Framingham Offspring Study. *Heart Rhythm.* 2016;13:2020–2024.
34. Graff-Radford et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment and neuroimaging. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(4): 391–398. doi:10.1016/j.jalz.2015.08.164.
35. Aldrugh S, Sardana M, Henninger, N, Saczynski JS, McManus DD. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28:958– 965. <https://doi.org/10.1111/jce.13261>.

36. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666.
37. Nishtala A, Piers RJ, Himali JJ, Beiser AS, Davis-Plourde KL, Saczynski JS, McManus DD, Benjamin EJ, Au R. Atrial Fibrillation and Cognitive Decline in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm* 2018 Feb;15(2):166-172. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.036.
38. De Smet HJ et al. The cerebellum: Its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain Lang.* 2013; 127:334-342.
39. Afifi AK, Bergman RA. *Neuroanatomia funcional: texto e atlas*. 2° Ed, São Paulo: Roca, 2007; p 287-288.
40. Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. [Neuron](#). 2013 Oct 30;80(3):807-15. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.044.
41. Bunch TJ. et al (2010) Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 7(4):433-7. Doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004. Epub 2009 Dec 11.
42. Meranus D, Kukull W. Antithrombotic medication use and dementia incidence among people with mild cognitive impairment and atrial fibrillation. *Alzheimers Dement*, 2013. Volume 9, Issue 4, Supplement, Page P612. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1233>.
43. Wiseman RM, Saxby BK, Burton EJ, Barber R, Ford GA, O'Brien JT. Hippocampal atrophy, whole brain volume, and white matter lesions in older hypertensive subjects. *Neurology*. 2004; 63:1892–1907.

6.0 Discussão Geral

Neste estudo transversal clínico e de neuroimagem realizamos, pela primeira vez na literatura, a combinação de investigação cognitiva, anatômica/estrutural e de redes cerebrais funcionais em larga escala em pacientes com FA sem AVC ou demência estabelecida. Observamos atrofia das substâncias branca e cinzenta cerebral, disfunção da DMN e um comprometimento cognitivo leve, marcadamente executivo, entre pacientes com FA quando comparados a controles sem esta arritmia. Esses resultados apontam para um perfil de alterações anatômicas e funcionais precedendo a instalação da já bem caracterizada demência vascular entre pacientes com FA sem acidente cerebrovascular^{35, 36, 37}. Nossos dados mostram que alterações cognitivas leves, atrofia cerebral cortical e subcortical, bem como ruptura do padrão de ativação intra-rede da DMN podem ser verificados mesmo antes da instalação de uma síndrome clínica demencial entre pacientes com FA livres de AVC.

Estas observações corroboram, em parte, achados prévios e recentes na literatura científica neste campo. Em relação ao perfil de atrofia cerebral observada, importantes variações ocorreram em relação a publicações anteriores, sobretudo em relação aos dados publicados por Kenecht et al³⁸. Entretanto, nossos resultados são, em parte, semelhantes aos encontrados por Piers et al³⁹ e também por Graff-radford et al²⁷ em estudos prévios com metodologia distinta neste campo da neurociência. Nem todos os estudos de neuroimagem em paciente com FA sem AVC avaliaram atrofia de regiões específicas do cérebro. Apesar de alguns estudos na literatura não reportarem diferenças de volume cerebral total entre pacientes com FA sem AVC, as análises de outros estudos semelhantes demonstraram resultados contraditórios em relação a presença de atrofia cerebral nesses pacientes. As diferenças metodológicas

e parâmetros de neuroimagem utilizados podem ter influenciado essas diferenças interestudos. Apesar de autores como Graff-radford et al²⁷, Knecht³⁸ et al e Piers et al³⁹ reportarem redução volumétrica cerebral sem o envolvimento da substancia branca cerebral, Stefansdottir et al encontraram resultados que mostram associação entre FA e redução volumétrica global do cérebro (substancia cinzenta e branca cerebral) que foi independente da presença de infartos subclínicos/ AVC subclínicos. Os autores atribuem tais diferenças a, pelo menos em parte, uma grande variação dos critérios de seleção das amostras e a metodologia de aquisição e análises das imagens obtidas.

A análise estrutural no nosso estudo também revelou perda de volume da substancia cinzenta do córtex cerebelar direito e este é o primeiro estudo de análise morfológica na FA sem AVC a demonstrar redução volumétrica cortical cerebelar. A área cerebelar atrofiada corresponde ao córtex do lobo cerebelar posterior, parte do hemisfério cerebelar direito (figura 1 do artigo 3). Essa região do córtex cerebelar direito tem sido implicada como tendo uma participação na modulação de funções cognitivas, planejamento, comportamento executivo, linguagem e afeto^{40,41,42}. A figura 5 resume as principais funções cognitivas e síndromes clínicas envolvidas com a lesão das regiões cerebelar e do córtex pré-frontal⁴³ onde a análise volumétrica mostrou atrofia cortical em pacientes com FA no nosso estudo. Os achados anatômicos neste estudo encontram correspondência com os achados da análise cognitiva reportada entre os pacientes com FA.

Até o momento que essa tese foi elaborada, o único estudo na literatura sobre o status de redes cerebrais funcionais em ressonância magnética mostrou o comprometimento da DNM em pacientes com FA livres de AVC. Acredita-se que esta rede desempenhe importante papel no complexo processo de formação da memória

e sua disfunção, sobretudo em relação ao padrão de atividade entre suas porções anterior e posterior, pode ser encontrada em estágios precoces da demência associada a doença de Alzheimer, embora a disfunção desta rede cerebral possa ser demonstrada em outras condições neurodegenerativa e psiquiátricas²⁸. Os resultados encontrados no nosso estudo mais recente com a análise concomitante de 7 redes cerebrais funcionais mostraram que apenas a DMN entre todas as redes analisadas apresentava padrão de atividade anormal. Esse dado leva a crer que a disfunção da DMN poderia ser um evento precoce na neurobiologia do distúrbio cognitivo associado a FA uma vez que, nos nossos estudos apresentados ao longo da tese, os pacientes com FA apresentam-se cognitivamente normais em testes de rastreio e em termos de funcionalidade para atividades instrumentais do cotidiano. Novos estudos em neuroimagem funcional poderão documentar a sequência de eventos em redes neurais que acompanham a instalação da síndrome demencial associada a FA e, assim, adicionar novas evidências aos complexos mecanismos pelos quais a FA pode estar associada a declínio cognitivo sem a presença de AVC.

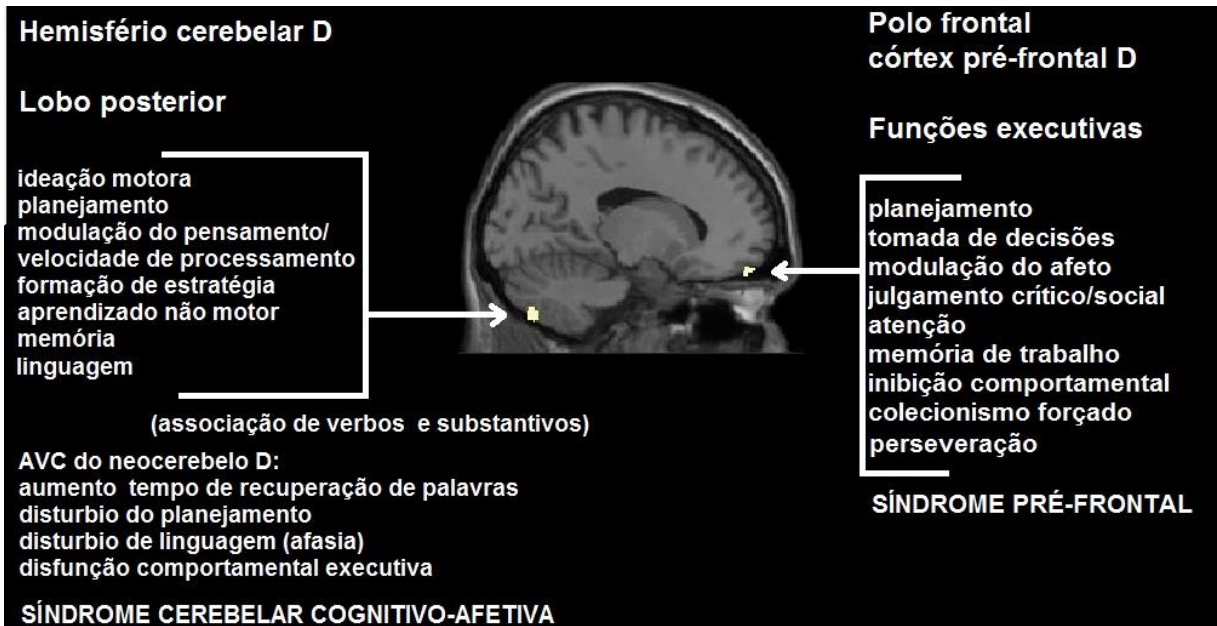


Figura 5: Correlatos clínicos associados a lesões do córtex cerebral pré-frontal e do lobo posterior do cerebelo direito^{40,41,42,43}. D: direito; AVC: acidente vascular cerebral.

Várias limitações podem ser apontadas na amostra deste estudo. Primeiro, há diferença significativa entre o grupo de pacientes com FA e os seus controles no que toca a prevalência de ICC e HAS crônica. No entanto a presença de FA em nosso meio é basicamente condicionada a presença de ICC e HAS como pode ser verificada na amostra estudada e que, possivelmente, reflete os fatores que concorreram para que esses pacientes desenvolvessem essa arritmia ao longo da vida de modo que, o perfil de pacientes com FA isolada não pode ser encontrado com frequência na amostra estudada (apenas um paciente com FA tinha essa arritmia sem nenhum outro fator de risco cardiovascular identificável). Segundo, o universo de pacientes incluídos na análise final deste estudo é modesto se comparada a amostra de outros estudos semelhantes em FA e neuroimagem. Além disso é necessário destacar que nesta amostra não foram estudados os status quanto a presença de alelos do APOE4 como em outros estudos deste tipo.

A FA esteve associada a declínio cognitivo e demência de forma independente da presença de AVC em diversos estudos internacionais com amostras populacionais. Os mecanismos neurobiológicos pelos quais esta associação se estabelece nestes estudos ainda é matéria de intensa especulação na literatura.

Poucos estudos se dedicaram a avaliar a integridade da estrutura cerebral em pacientes com FA sem AVC. A presença de atrofia cerebral nestes pacientes aponta para uma associação entre FA e dano cerebral estrutural pelo qual essa arritmia pode conduzir a declínio cognitivo, muito embora uma conclusão sobre regiões específicas de atrofia cerebral ainda seja discutível na literatura.

São aguardados os resultados de grandes estudos multicêntricos a serem concluídos nos próximos anos que poderão lançar luz sobre o impacto da anticoagulação sobre a prevenção do declínio cognitivo entre pacientes com FA sem AVC.

Atualmente, não estão estabelecidas estratégias específicas de intervenção do declínio cognitivo associada a FA na ausência de insulto cerebrovascular. Os possíveis papéis da reversão ao ritmo sinusal e anticoagulação plena figuram com destaque no hall de possibilidades de intervenção para prevenção de demência na FA.

Novos estudos que busquem esclarecer os mecanismos pelos quais a FA pode estar associada a demência devem focar em métodos não invasivos e na busca por biomarcadores que ajudem a identificar os pacientes sob maior risco de declínio cognitivo nesta população.

7.0 Conclusão

Pacientes com FA sem AVC ou evidência de demência apresentam atrofia de substância cinzenta cerebral frontal e cerebelar e atrofia de substância branca frontal, além de anomalia do padrão de atividade da DMN anterior, com preservação da função de outras redes cognitivas cerebrais de repouso.

8.0 Referências

- 1- Douglas, CR. Tratado de Fisiologia Aplicada às Ciências Médicas. 6^oed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara-Koogan; 2006. Capítulo 41, Fisiologia do Coração, p- 522-547.
- 2- Wyndham CRC. Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Tex Heart Inst J* 2000;27:257-67.
- 3- Aldrugh S, Sardana M, Henninger N. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017 Aug;28(8):958-965. doi: 10.1111/jce.13261.
- 4- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;(18):2370–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>. PubMed.
- 5- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. Heart Rhythm Society ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(7): e257–e354. [PubMed: 16908781].
- 6- Kawabata VS. Fibrilação e Flutter Atrial. In: Moretti MA, Ferreira JFM. *Cardiologia prática.* 1^oed. Rio de Janeiro-RJ: Editora Atheneu. 2010. p241-253.

- 7- Staerk L, Sherer JA, Ko D et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120:1501-1517. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- 8- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study, *Stroke* , 2005, vol. 36 (pg. 1115-1119) <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a>.
- 9- Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1996; 10: 1765–1769.
- 10- Lip GYH, Beevers DG. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ.* 1995; 311:1361–1363.
- 11- Caplan LR. Atrial Fibrillation, Past and Future: From a Stroke Non-Entity to an Over-Targeted Cause. *Cerebrovasc Dis* 2018;45:149–153.
- 12- Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(4Supl.2):1-22.
- 13- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386:154–162. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774.
- 14- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2746–2751. doi: 10.1093/eurheartj/eh280.

- 15- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82:2N–9N.
- 16- Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: An economic analysis of atrial fibrillation in the uk. *Heart.* 2004;90:286–292.
- 17- O’Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(1):111–132.
- 18- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb; 137(2):263-72.
- 19- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. "Mini-mental state": a practical method for grading the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12(3), 189–198.
- 20- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment". *J Am Geriatr Soc.* **53** (4):695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID 15817019.
- 21- Tang-Wai D, Freedman M. Bedside Approach to the Mental Status Assessment. *CONTINUUM (MINNEAPOLIS)* 2018; 24(3, Behavioral Neurology and Psychiatry):672–703.
- 22- Bellomo A, Mancinella M, Troisi G, Marigliano V. Relationship between atrial fibrillation and other cardiovascular risk factors in Alzheimer’s disease. New prevention opportunities. *Recenti Progr. Med* 2009;100, 124–126.

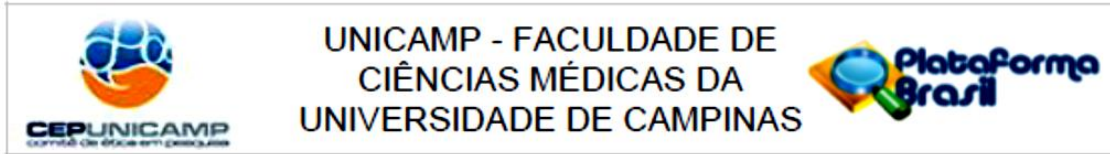
- 23- Bellomo A. et al. Atrial fibrillation (AF) and cognitive impairment in the elderly: A case–control study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012;55: 247–250. doi:10.1016/j.archger.2011.07.017.
- 24- Matthews PM, Honey GD, Bullmore ET. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7:732–744.
- 25- Covolan R, Araújo DB. de, Santos AC dos, Cendes F. Ressonância magnética funcional: as funções do cérebro reveladas por spins nucleares. *Cienc. Cult.* [Internet]. 2004 Jan [cited 2018 Sep 16]; 56(1): 40-42. Available from: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252004000100027&lng=en.
- 26- Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke* 2013; 44(4): 1020–1025.
- 27- Graff-Radford et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment and neuroimaging. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(4): 391–398. doi:10.1016/j.jalz.2015.08.164.
- 28- Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, et al: The significance of the default mode network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: a review. *Yale J Biol Med* 2016;89:49–57.
- 29- Wilson SM, DeMarco AT, Henry ML, et al. Variable disruption of a syntactic processing network in primary progressive aphasia. *Brain* 2016;139(11):2994–3006. doi:10.1093/brain/aww218.
- 30- Grossman M, Powers JM, Ash SP, et al. Disruption of large-scale neural networks in non-fluent/agrammatic variant primary progressive aphasia associated with frontotemporal degeneration pathology. *Brain Lang* 2013;127(2):106–120. doi:10.1016/j.bandl.2012.10.005.

- 31- Gili T, Cercignani M, Serra L, Perri R, Giove F, Maraviglia B, et al. Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(1):58-66.
- 32- Griffanti L, Dipasquale O, Laganà MM, Nemni R, Clerici M, Smith SM, et al. Effective artifact removal in resting state fMRI data improves detection of DMN functional connectivity alteration in Alzheimer's disease. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:449.
- 33- Brier MR, Thomas JB, Snyder AZ, Benzinger TL, Zhang D, Raichle ME, et al. Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression. *J Neurosci*. 2012;32(26):8890-9.
- 34- Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts SA. imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):431-41.
- 35- Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158:338–46.
- 36- Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9:1761–1768, e1762.
- 37- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hof-man A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study the Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28:316–321.
- 38- Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008; 29:2125–2132.

- 39- Piers RJ, Nishtala A, Preis SR, et al. Association between atrial fibrillation and volumetric MRI brain measures: Framingham Offspring Study. *Heart Rhythm*. 2016;13:2020–2024.
- 40- De Smet HJ et al. The cerebellum: Its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain Lang*. 2013; 127:334-342.
- 41- Afifi AK, Bergman RA. *Neuroanatomia funcional: texto e atlas*. 2° Ed, São Paulo: Roca, 2007; p 287-288.
- 42- Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. [Neuron](#). 2013 Oct 30;80(3):807-15. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.044.
- 43- García-Molina A. Phineas Gage y el enigma del córtex prefrontal. *Neurología*. 2012;27:370—5.

9.0 Anexos

9.1 Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: versão final.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da substância branca e cinzenta cerebral em pacientes portadores de fibrilação atrial

Pesquisador: DANILO DOS SANTOS SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 35473914.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.917.142

Apresentação do Projeto:

Resumo: Fibrilação atrial (FA) é arritmia de alta prevalência na população mundial com perspectiva de incidência crescente devido ao envelhecimento populacional. As alterações hemodinâmicas sistêmicas a ela associadas poderia estar relacionadas a danos aos tecidos cerebrais com consequências clínicas. Destacase o comprometimento cognitivo que leva a elevados gastos público com hospitalizações e cuidados médicos diversos. A avaliação de alterações das substâncias branca e cinzenta cerebrais provocadas pela FA ainda são matéria de discussões na literatura. Poucos estudos se concentraram na análise das estruturas corticais e subcorticais, por meio de pesquisas com técnicas avançadas de morfometria baseada em voxel (VBM) em imagens de ressonância magnética (RM). Através da RM de pacientes selecionados a partir do ambulatório de arritmia da UNICAMP e, usando VBM, pretendemos investigar as alterações das substâncias branca e cinzenta do cérebro de pacientes com FA permanente e paroxística, comparando essas estruturas com as de controles saudáveis. Estudar o comprometimento da substância branca e cinzenta dos lobos cerebrais de pacientes com FA pode ser importante para o entendimento do declínio cognitivo relacionado a esse distúrbio do ritmo cardíaco tão frequente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a presença de atrofia da substância branca e cinzenta, de pacientes com

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.917.142

FA, sem história de eventos vasculares encefálicos ou lesões aparentes à RM, quando comparados a um grupo controle (sem FA). Objetivo Secundário: 1-Determinar, através de análise por VBM, se há atrofia da substância cinzenta cerebral em pacientes com FA permanente em comparação com controles saudáveis. 2-Determinar, através de análise por VBM, se há alterações da substância cinzenta cerebral em pacientes com FA paroxística em comparação com controles saudáveis. 3-Determinar, através de análise por VBM, se há alterações da substância cinzenta cerebral em pacientes com FA permanente em comparação com pacientes com FA paroxística. 4-Determinar, através de análise por DTI, se há alterações da microestrutura da substância branca cerebral de pacientes com FA permanente em comparação a de pacientes com FA paroxística e de cada uma delas com controles saudáveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvido para me deixar mais confortável. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro das condições utilizadas atualmente. Não serão utilizados contrastes parenterais (administrados pelas veias) e nem enterais (administrados pela boca). Além disto existem os riscos da punção venosa, como dor local e o desconforto de uma entrevista de 1 hora. **Benefícios:** O participante não obterá nenhuma vantagem direta com a participação nesse estudo e o seu diagnóstico e tratamento provavelmente não serão modificados. Os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos portadores de FA, como um tratamento mais adequado das complicações dessa doença no cérebro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta versão é resposta às pendências levantadas no Parecer Consubstanciado CEP nº 1.850.339 de 05/dez/16.

E apresentava as seguintes solicitações de modificações:

1- Descrever os riscos da punção venosa para coleta do exame

RESPOSTA: informação acrescentada.

PENDÊNCIA resolvida.

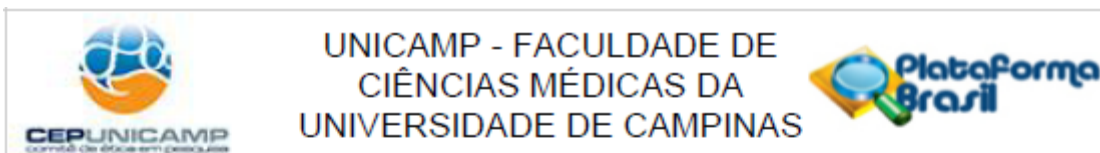
2- Descrever que podem haver incômodos com uma entrevista de 1 hora (principalmente quando esta avaliação pode evidenciar alguma deficiência)

RESPOSTA: informação acrescentada.

PENDÊNCIA resolvida.

3- Esclarecer como será feito com os participantes que entraram previamente na pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.917.142

Informar se eles serão contactados novamente para que sejam feitas as novas intervenções.

RESPOSTA: "a) O novo TCLE será submetido à apreciação e assinatura por cada paciente participante da pesquisa após ser devidamente aprovado pelo CEP. Isto significa que todos os pacientes já incluídos neste estudo nos últimos 2 anos e que assinaram o antigo TCLE serão convidados a ler, sanar suas dúvidas e assinar a nova versão do TCLE para então serem submetidos a qualquer procedimento adicional previsto nele como parte do protocolo de pesquisa. Portanto, todos os antigos pacientes serão contatados e aqueles que se recusarem a assinar a nova versão do TCLE não serão incluídos no estudo e terão a aquisição de novos dados previsto nesta nova versão do protocolo de pesquisa imediatamente cancelada. b) Os pesquisadores atualizaram a grade de programação/ calendário de execução do estudo. c) Os pesquisadores também anexaram a Plataforma Brasil uma nova versão do Projeto de Pesquisa que inclui os procedimentos novos citados na nova versão do TCLE (Versão 2, em apreciação pelo CEP)."

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na primeira versão da emenda foram apresentados os seguintes documentos:

1- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_805705_E1.pdf

2- justificativa_paranovo_TCLE.pdf

3- TermoConsentimento2ed.pdf

Nesta:

4- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_805705_E1.pdf

5- CARTA_RESPOSTA.pdf

6- NOVA_VERSAO_TCLE_COM_CORRECOES.pdf

7- NOVO_CRONOGRAMA_PREVISTO_PARA_CONTINUIDADE_DO_PROJETO.pdf

8- PROJETO_COMPLETO_COM_NOVO_CRONOGRAMA_2016_2017.pdf

Recomendações:

Lembrar que, de acordo com a resolução CONEP 466/12:

Cabe ao pesquisador:

- a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa;
- b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

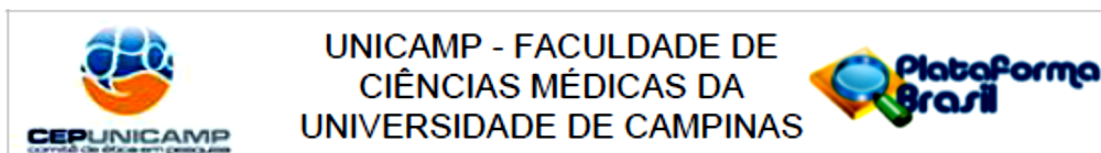
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.917.142

- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.917.142

mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_805705 E1.pdf	06/02/2017 15:29:55		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_RESPOSTA.pdf	18/12/2016 11:59:42	DANILO DOS SANTOS SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NOVA_VERSAO_TCLE_COM_CORRECOES.pdf	18/12/2016 11:58:21	DANILO DOS SANTOS SILVA	Aceito
Cronograma	NOVO_CRONOGRAMA_PREVISTO_PARA_CONTINUIDADE_DO_PROJETO.	18/12/2016 11:57:49	DANILO DOS SANTOS SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_COMPLETO_COM_NOVO_CRONOGRAMA_2016_2017.pdf	18/12/2016 11:53:02	DANILO DOS SANTOS SILVA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	justificativa_paranovo_TCLE.pdf	12/11/2016 12:36:57	DANILO DOS SANTOS SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto TCC.pdf	11/08/2014 19:59:29		Aceito

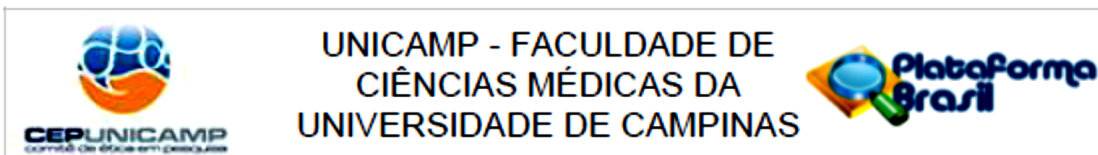
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.917.142

CAMPINAS, 13 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Título do projeto: *Avaliação da substância branca e cinzenta cerebral nos pacientes com fibrilação atrial.*

Investigadores principais: Danilo dos Santos Silva, Dr. Wagner Mauad e Prof. Dra. Ana Carolina Coan

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com fibrilação atrial (FA). O objetivo geral do estudo é de melhor caracterizar as alterações dos tecidos cerebrais nos doentes que tem fibrilação atrial. A identificação e quantificação dessas anormalidades no cérebro podem eventualmente melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento dessa doença. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com doenças neurovasculares. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre doenças neurovasculares. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X.

Também fará parte dos objetivos desta pesquisa a avaliação por testes psicológicos de memória e de outras funções mentais que serão aplicados em mim durante a entrevista médica. Ocasionalmente eu poderei ser contatado a posteriori para, se eu desejar, realizar novos testes de memória como está detalhado a seguir nesse termo de consentimento.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Eu serei submetido a um exame físico neurológico para estabelecer meu estado clínico.

O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico podem me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso; por exemplo, se durante o exame eu me sentir mal ou com claustrofobia. O procedimento pode durar entre 45 a 90 minutos. Durante a primeira parte do exame eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, por alguns minutos enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro. O restante do exame será relativamente silencioso.

Em relação a chamada avaliação cognitiva o pesquisador responsável ou um de seus auxiliares diretos envolvidos na pesquisa me submeterão a testes de memória simples além de outras funções cognitivas e mentais. Esse procedimento não envolve o uso de quaisquer substâncias a qualquer época e sob qualquer via. Os pesquisadores me informaram de que não há desconforto físico com a aplicação destes testes neuropsicológicos e que sua aplicação leva cerca de 1h. Eu também fui claramente informado de que posso me recusar a realizar estes testes se esta for a minha vontade sem qualquer tipo de prejuízo a mim ou a meu tratamento médico. Também me foi informado de que eu posso interromper o teste neuropsicológico a qualquer momento caso eu me sinta de alguma forma em desvantagem ou em mal desempenho. Os pesquisadores me informaram que eventualmente estes testes podem gerar alguma sensação de que não estou tendo bom desempenho e que isso é natural e acontece com quase todos os pacientes que são submetidos a este tipo de avaliação sem, no entanto, significar que eu tenho um problema mental ou déficit cognitivo. Também ficou esclarecido que se os testes identificarem problemas cognitivos importantes na opinião do médico neurologista que me assiste neste estudo, ele tomará as providências cabíveis para me oferecer possibilidade de atendimento médico que julgar necessário e adequado ao meu caso no âmbito da assistência clínica disponível no Hospital de Clínicas da Unicamp.

Durante a minha participação neste estudo os pesquisadores poderão solicitar que eu seja submetido a punção venosa para realização de exames de sangue que podem investigar possíveis problemas de funcionamento de órgãos como o rim, fígado e tireóide além de deficiências vitamínicas. Eu fui esclarecido de que posso me recusar a coletar estes testes por punção venosa caso seja este meu desejo, sem qualquer prejuízo a meu tratamento ou minha assistência neste hospital. Ficou claro para mim que não haverá armazenagem de qualquer amostra biológica para qualquer finalidade em qualquer época. Os pesquisadores também me lembraram de que eu já sou submetido a estes testes de sangue por punção venosa regularmente

como parte do meu tratamento nesta instituição e que o objetivo deles é o correto acompanhamento das funções de órgãos importantes para a minha saúde. Também ficou claro para mim, caso algum dos resultados destes exames constatem alterações importantes para a manutenção da minha saúde e meu tratamento, os pesquisadores farão a imediata tomada das decisões médicas necessárias que podem incluir antecipação de consulta médica ou convocação através do serviço social do hospital das clínicas para que eu possa ser avaliado e receber atenção médica que os pesquisadores julgarem necessária.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos portadores de FA, um tratamento mais adequado das complicações dessa doença no cérebro. Os resultados do meu exame de ressonância magnética ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

RISCO E DESCONFORTO:

O único desconforto relacionado ao exame de ressonância magnética é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tap-ouvido para me deixar mais confortável. Os riscos e desconfortos relacionados a punção venosa para coleta de exames são raros e podem ser os seguintes: pequenos sangramentos no local da punção que não causam qualquer repercussão sistêmica mesmo para aqueles que usam medicações anticoagulantes (medicações que tornam o sangue difícil de coagular a fim de prevenir AVC). Durante o procedimento o paciente poderá sentir leve e passageira sensação de picada no local da punção. Este sintoma desaparece em alguns segundos na grande maioria dos pacientes e pode durar poucos minutos em uma parcela menor destes. Eventualmente o paciente poderá notar a formação de pequeno hematoma local que será naturalmente reabsorvido pelo organismo sem qualquer prejuízo ou danos à saúde ou à estética do paciente (estes tipos de hematomas são raros e desaparecem em cerca de 7 a 14 dias e não necessitam de qualquer tipo de tratamento médico específico). Parestesias (dormências) no local da punção são raros e também tem seu curso autolimitado e não necessitam de tratamento específico uma vez que não geram prejuízo funcional quando ocorrem.

Em relação ao teste neuropsicológico não há riscos identificáveis com a aplicação dos testes cognitivos. Também não há desconforto importante relacionado a aplicação destes testes, exceto pela possibilidade de o paciente se sentir um pouco cansado ao final dos testes e eventualmente imaginar que não está se saindo bem nas tarefas propostas. Os pesquisadores me informaram sobre a possibilidade destes leves desconfortos e também me esclareceram sob a possibilidade de interromper os testes cognitivos a qualquer momento caso eu sinta que meu desempenho não está sendo satisfatório ou surja outro desconforto neste sentido.

Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo magnético (ímã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro das condições utilizadas atualmente.

REQUERIMENTOS

É muito importante informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O Dr. Danilo dos Santos Silva (tel 19 35217754) e o Dra. Ana Carolina Coan, tel (19 3521-9217; 19 3521-7372) estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou

reclamações contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (019) 3521-7232.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC-UNICAMP.

Eu confirmo que Dr(a) _____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável e data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha e data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu, _____ expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador e data

9.2 Anexo 2: Ficha de atendimento clínico.

1- Identificação:

Nome: _____ HC: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Raça: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

FA: () NÃO PAROXISTICA () CRONICA ()

2- História patológica:

Hipertensão arterial crônica	
Diabetes delitos	
Hipotireoidismo	
Etilismo ou passado de etilismo intenso	
Cirurgias prévias	
Insuficiência renal ou insuficiência adrenal	
Trauma craniano	
Demência diagnosticada	
Insuficiência cardíaca classe III ou IV	
Acidente vascular encefálico no passado ou história de estenose carotídea	
Anemia perniciosa ou deficiências vitamínicas conhecidas	
Contraindicação à RM (clipe, implante, próteses, placas ou fios metálicos) ou claustrofobia	

3- Escala de NIHSS: _____ 4- Escala de Rankin modificada: _____

Consciência	
Campos visuais	
Olhar conjugado	
Assimetria facial	
Paresia MMSS	
Paresia MMII	
Disartria	
Linguagem	
Ataxia	
Sensibilidade	
Negligencia	

5- Exame neurológico:

B12 (____/____/____) : _____ ACF (____/____) : _____

ECOCARDIO (____/____/____) : AE: ____, FE: ____, TSH: _____ T4 L : _____

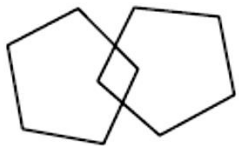
MEDICAÇÕES EM USO

REGULAR: _____

Estratificação de risco cardioembólico

CHADS₂		
	Descrição	Pontos
C	Insuficiência Cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A	Idade (≥ 75 anos)	1
D	Diabetes Mellitus	1
S₂	AIT ou AVC prévio	2

CHA₂DS₂-VASc		
	Descrição	Pontos
C	Insuficiência Cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A₂	Idade (≥ 75 anos)	2
D	Diabetes Mellitus	1
S₂	AIT ou AVC prévio	2
V	Doença Vascular (IAM prévio, <u>Dca</u> arterial periférica ou placa aórtica)	1
A	Idade (65-74 anos)	1
Sc	Sexo (se feminino)	1

<p>Orientação Temporal Espacial</p> <p>1. Qual é o (a) Dia da semana?__ 1 Dia do mês? _____ 1 Mês? _____ 1 Ano? _____ 1 Hora aproximada?__ 1</p> <p>2. Onde estamos?</p> <p>Local? _____ 1 Instituição (casa, rua)?__ 1 Bairro? _____ 1 Cidade? _____ 1 Estado? _____ 1</p>	<p>Linguagem</p> <p>5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta _____ 2</p> <p>6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. _____ 1</p>
<p>Registros</p> <p>1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. -Vaso, carro, tijolo _____ 3</p>	<p>7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. _____ 3</p> <p>8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECHE OS OLHOS. _____ 1</p> <p>09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto) _____ 1</p>
<p>3. Atenção e cálculo</p> <p>Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente. _____ 5</p>	<p>10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. _____ 1</p>
<p>4. Lembranças (memória de evocação)</p> <p>Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. _____ 3</p>	

Exame do estado mental (MINIEXAME DO ESTADO MENTAL)

Escolaridade: analfabeto () 1 a 4 anos () 5 a 8 anos () 9 a 11 anos () > 11 anos ()

AValiação do escore obtido TOTAL DE PONTOS OBTIDOS _____

Pontos de corte – MEEM baseado em Brucki et al. (2003) *

- 20 pontos para analfabetos----- ()
- 25 pontos para idosos com um a quatro anos de estudo----- ()
- 26,5 pontos para idosos com cinco a oito anos de estudo---- ()
- 28 pontos para aqueles com 9 a 11 anos de estudo----- ()
- 29 pontos para aqueles com mais de 11 anos de estudo----- ()

9.3 Anexo 3: Protocolo de Avaliação Neuropsicológica.



Unidade Saúde Mental / HC - Unicamp
Avaliação Neuropsicológica



Paciente	HC	Data
----------	----	------

Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7 (20 linhas)	Lista A
Tambor						Carteira				Tambor
Cortina						Guarda				Cortina
Sino						Ave				Sino
Café						Sapato				Café
Escola						Forno				Escola
Pai						Montanha				Pai
Lua						Óculos				Lua
Jardim						Toalha				Jardim
Chapéu						Nuvem				Chapéu
Cantor						Barco				Cantor
Nariz						Carneiro				Nariz
Peru						Canhão				Peru
Cor						Lápis				Cor
Casa						Igreja				Casa
Rio						Peixe				Rio

Corretas										
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Lista para reconhecimento

Sino (A)	Lar (SA)	Toalha (B)	Barco (B)	Óculos (B)
Janela (SA)	Peixe (B)	Cortina (A)	Estola (FA)	Bota (SB)
Chapéu (A)	Lua (A)	Flor (SA)	Pai (A)	Sapato (B)
Música (SA)	Pino (FA)	Cor (A)	Água (SA)	Professor (SA)
Guarda (B)	Rua (FA)	Carteira (B)	Cantor (A)	Forno (B)
Nariz (A)	Ave (B)	Canhão (B)	Bule (SA)	Ninho (SB)
Chuva (SB)	Montanha (B)	Giz (SA)	Nuvem (B)	Filho (SA)
Escola (A)	Café (A)	Igreja (B)	Casa (A)	Tambor (A)
Papel (FA)	Asa (SA)	Peru (A)	Feixe (FB)	Rapé (FA)
Lápis (B)	Rio (A)	Torno (FB)	Jardim (A)	Carneiro (B)

(A): Palavras da Lista A

(B): Palavras da Lista B

(SA ou SB): Palavras com associação semântica com palavras da lista A ou B

(FA ou FB): palavras foneticamente similares a outras da lista A ou B

Dígitos (WAIS - III)

DIRETO:

3-8-7
 6-4-3-9
 7-2-6-6
 4-2-7-3-1
 7-5-6-3-6
 6-1-9-4-7-3
 3-9-2-4-8-7
 5-9-1-7-4-2-3
 4-1-7-9-3-8-6
 5-8-1-9-2-6-4-7
 3-8-2-9-5-1-7-4

Pontos: _____

INVERSO:

5-9
 2-8-3
 4-1-5
 3-2-7-9
 4-9-6-8
 1-5-2-8-6
 6-1-6-4-3
 5-3-9-4-1-8
 7-2-4-8-5-6
 8-1-2-9-3-6-5
 4-7-3-9-1-2-8

Pontos: _____

Teste de Stroop

Retângulos

Tempo: _____(seg)

Número de Erros: _____

Palavras

Tempo: _____(seg)

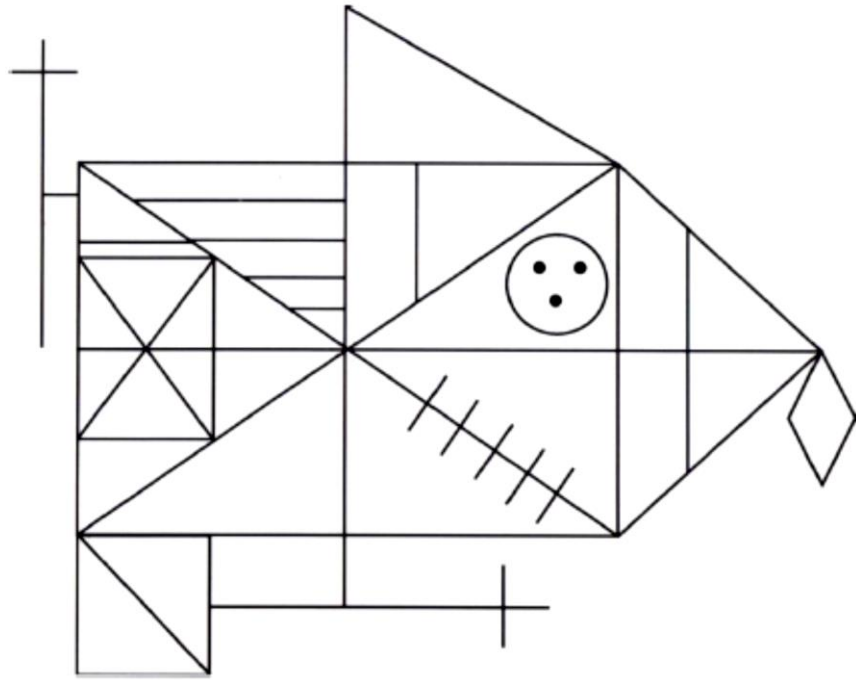
Número de Erros: _____

Cores

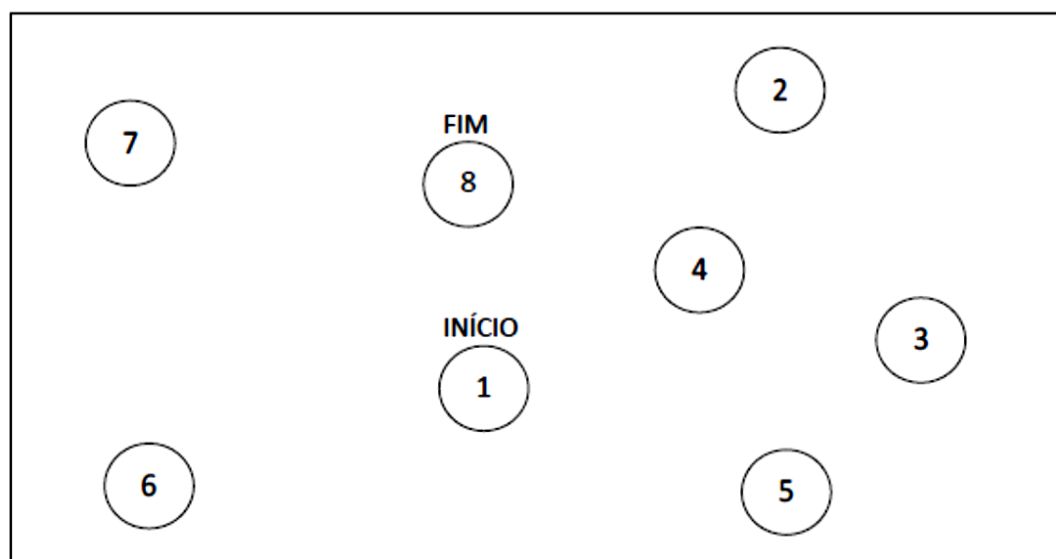
Tempo: _____(seg)

Número de Erros: _____

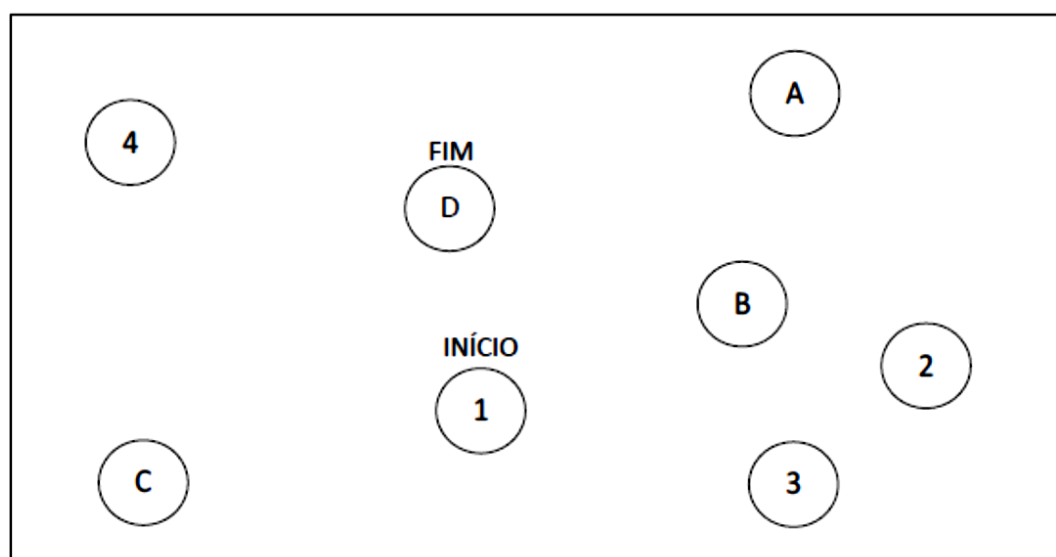
Teste das Figuras Complexas de Rey



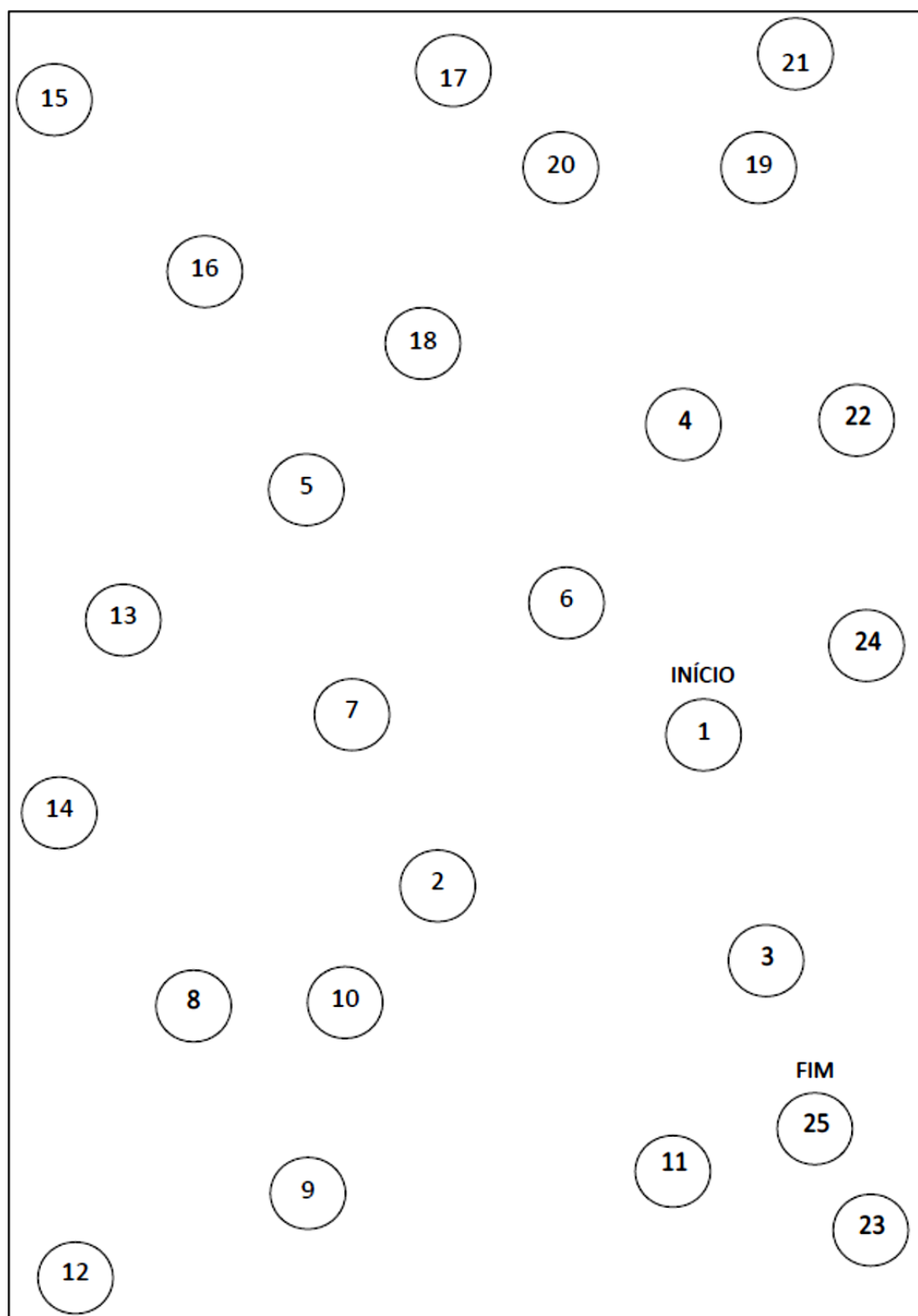
Teste das Trilhas A (TREINO)



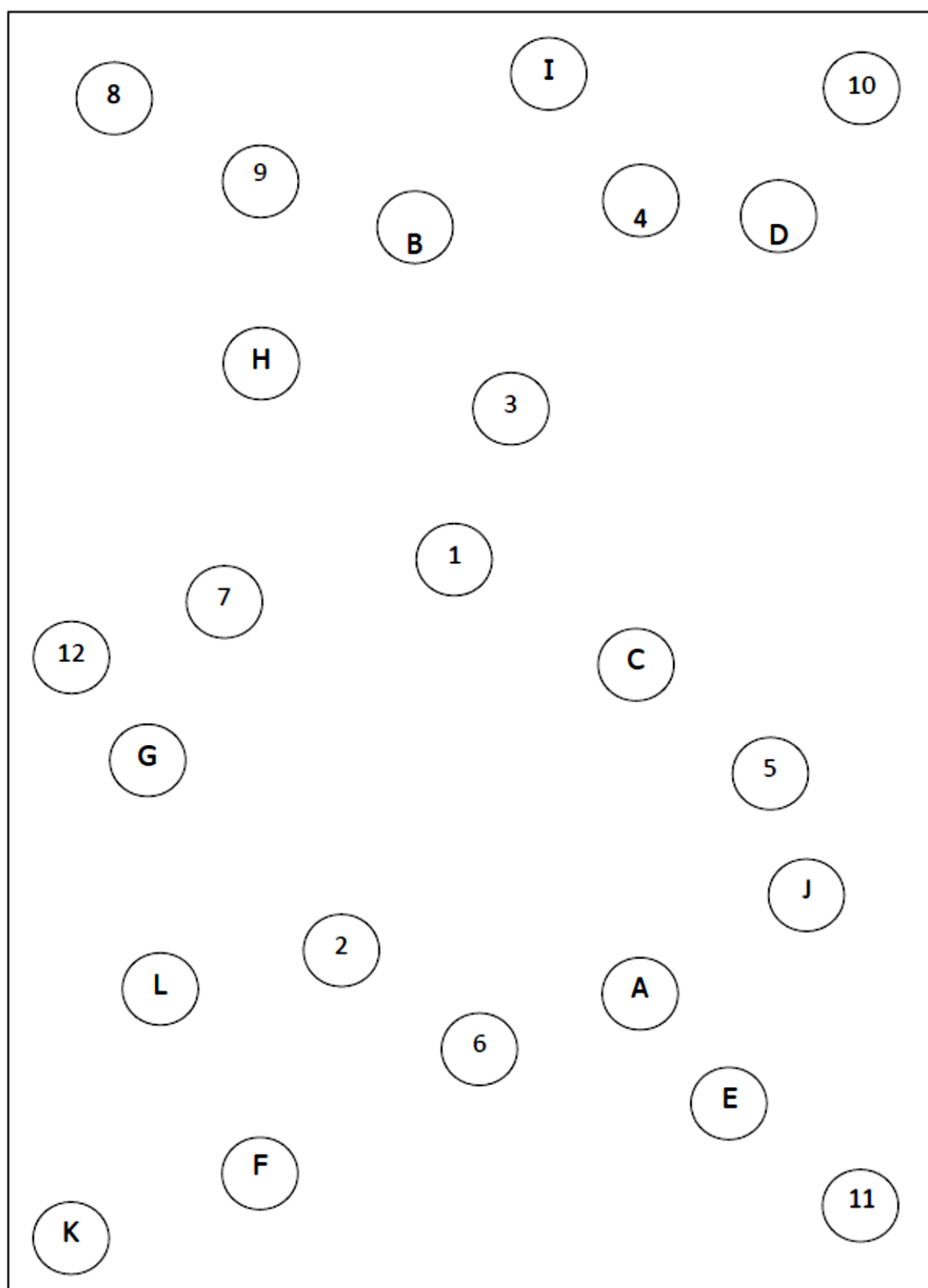
Teste das Trilhas B (TREINO)



Teste das Trilhas A



Teste das Trilhas B



Teste de Nomeação de Boston

FIGURA	CORRETO SEM PISTA	COM PISTA	COM PISTA FONÊMICA
1 – cama (uma peça de mobília)			
2 – árvore (uma coisa que cresce lá fora)			
3 – lápis (usado para escrever)			
4 – casa (um tipo de edifício)			
5 – apito (usado para assobiar)			
6 – tesoura (usado para cortar)			
7 – pente (usado para arrumar o cabelo)			
8 – flor (cresce no jardim)			
9 – serrote (usado por marceneiros)			
10 – escova (usada na boca)			
11 – helicóptero (usado para voar)			
12 – vassoura (usada para limpeza)			
13 – polvo (um animal marinho)			
14 – cogumelo (algo para comer)			
15 – cabide (usa no armário)			
16 – cadeira de rodas (tem em hospital)			
17 – camelo (um animal)			
18 – máscara (parte de fantasia)			
19 – brigadeiro – bolo (algo para comer)			
20 – banco (usado para sentar)			
21 – raquete (usa em esportes)			
22 – caracol – lesma (um animal)			
23 – vulcão (um tipo de montanha)			
24 – cavalo-marinho (animal marinho)			
25 – dardo – flecha (você atira ele)			
26 – canoa – bote (usado na água)			
27 – globo terrestre (um tipo de mapa)			
28 – buquê arranjo (usado para decorar)			
29 – tamanduá (um animal)			
30 – gaita (instrumento musical)			
31 – elefante (um animal)			
32 – caju (fruta)			
33 – iglu – oca – forno à lenha (tipo de casa)			
34 – pernas de pau (usadas para ficar alto)			
35 – dominó (jogo)			
36 – cactos (planta)			
37 – escada rolante (você anda nela)			
38 – violino (instrumento musical)			
39 – rede (você deita nela)			
40 – relógio cuco (parte de relógio)			
41 – peru (ave)			
42 – termômetro (os médicos usam)			
43 – Cristo Redentor (localizado no Rio de Janeiro)			
44 – focinheira (cachorro usa)			
45 – saci (personagem do folclore)			
46 – funil (usado com líquidos)			
47 – sanfona (instrumento musical)			
48 – força (usada pelo carrasco)			
49 – beterraba – nabo – cebola (legume)			
50 – grampeador (prende papéis)			
51 – tranca – trinco – trâmela (tem na porta)			
52 – fita métrica – trena (pedreiro usa)			
53 – lupa (usada para olhar à distância)			
54 – pegador – pinça de gelo (utensílio)			
55 – Pão de Açúcar (localizado no Rio de Janeiro)			
56 – estribo (usado em animais)			
57 – treliça – cerca – grade (tem no jardim)			
58 – estojo ou caixa de lápis (para desenho)			
59 – furadeira (usada para perfurar)			
60 – ampulheta (medir tempo)			
TOTAL: _____ (60)			

Teste de Fluência Verbal Semântica (nomes de ANIMAIS em 1 minuto)

Teste de Fluência Verbal Fonológica (em 1 minuto)

F

A

S

Teste do Relógio (modo de correção de *Sunderland*)

Desenhar por etapas:

- 1 – Círculo grande
- 2 – Números do relógio
- 3 – Marcar horário específico

11:10 nos ponteiros

9.4 Anexo 4: Autorizações das Editoras

RightsLink Printable License

10/10/18 06:18

KARGER PUBLISHERS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Oct 18, 2018

This Agreement between Dr. Ana Carolina Coan ("You") and Karger Publishers ("Karger Publishers") consists of your license details and the terms and conditions provided by Karger Publishers and Copyright Clearance Center.

License Number	4426521090178
License date	Sep 12, 2018
Licensed Content Publisher	Karger Publishers
Licensed Content Publication	Cerebrovascular Diseases
Licensed Content Title	Default Mode Network Disruption in Stroke-Free Patients with Atrial Fibrillation
Licensed copyright line	Copyright © 2018, © 2018 S. Karger AG, Basel
Licensed Content Author	Silva Danilo S., Avelar Wagner M., de Campos Bruno M., et al
Licensed Content Date	Mar 2, 2018
Licensed Content Volume	45
Licensed Content Issue	1-2
Special Issue or supplement	
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	author of requested content
Format	Electronic
Portion	full article
Include PDF	no
Rights for	Main product
Duration of use	Life of current edition/presentation
Creation of copies for the disabled	no
For distribution to	Worldwide
The lifetime unit quantity of new product	100
The requesting person/organization is:	Ana Carolina Coan
Order reference number	
Title of your thesis / dissertation	CEREBRAL WHITE AND GREY MATTER EVALUATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION
Expected completion date	Mar 2019
Estimated size (pages)	100
Requestor Location	Dr. Ana Carolina Coan Rua Tessalia Vieira de Camargo, 126

	Campinas, SP 13083-887 Brazil Attn: Dr. Ana Carolina Coan
Publisher Tax ID	980406204
Billing Type	Invoice
Billing Address	Dr. Ana Carolina Coan Rua Tessalia Vieira de Camargo, 126
	Campinas, Brazil 13083-887 Attn: Dr. Ana Carolina Coan
Total	0.00 USD

[Terms and Conditions](#)

STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL

Introduction

The Publisher for this copyrighted material is Karger Publishers. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your CCC account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>.

Limited License

Publisher hereby grants to you a non-exclusive license to use this material. Licenses are for one-time use only with a maximum distribution equal to the number that you identified in the licensing process. It is explicitly forbidden to reuse and/or translate a complete book or journal issue by separately obtaining permission for each book chapter or journal article. Any further use, edition, translation or distribution, either in print or electronically requires written permission again and may be subject to another permission fee. This permission applies only to copyrighted content that Karger Publishers owns, and not to copyrighted content from other sources. If any material in our work appears with credit to another source, you must also obtain permission from the original source cited in our work. All content reproduced from copyrighted material owned by Karger Publishers remains the sole and exclusive property of Karger Publishers. The right to grant permission to a third party is reserved solely by Karger Publishers.

Geographic Rights

Licenses may be exercised anywhere in the world with particular exceptions in China.

Altering/Modifying Material

- You may not alter or modify the material in any manner (except that you may use, within the scope of the license granted, one or more excerpts from the copyrighted material, provided that the process of excerpting does not alter the meaning of the material or in any way reflect negatively on the Publisher or any writer of the material), nor may you translate the material into another language, unless your license specifically grants translation rights.
- Other minor editing modifications are allowed when reusing figures/tables and illustrations (e.g. redesigning, reformation, coloring/recoloring) and can be made at the Licensee's discretion.

Reservation of Rights

All rights reserved. Publisher hereby grants to you a non-exclusive license to use this

material. Licenses are for one-time use exclusively. No part of this publication may be translated into other languages, reproduced or utilized in any form or by any means, electronically or mechanically, including photocopying, recording, micro-copying, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Publisher.

License Contingent on Payment

While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

Copyright Notice

• You must give full credit to the original source of the article/book chapter and include the following copyright notice in connection with any reproduction of the licensed material:

"Copyright © 2012 (or other relevant year) Karger Publishers, Basel, Switzerland."

• In case of translations you must additionally include the following disclaimer: "The article/book chapter printed herein has been translated into (relevant language) from the original by (Name of Licensee) KARGER PUBLISHERS CANNOT BE HELD RESPONSIBLE FOR ANY ERRORS OR INACCURACIES THAT MAY HAVE OCCURRED DURING TRANSLATION. THIS ARTICLE/BOOK CHAPTER IS COPYRIGHT PROTECTED AND ANY FURTHER DISTRIBUTION REQUIRES A WRITTEN CONSENT FROM KARGER PUBLISHERS."

Warranties

Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material and adopts on its own behalf the limitations and disclaimers established by CCC on its behalf in its Billing and Payment terms and conditions for this licensing transaction.

Indemnity

You hereby indemnify and agree to hold harmless Publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

No Transfer of License

This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without Publisher's written permission.

No Amendment Except in Writing

This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of Publisher, by CCC on Publisher's behalf).

Objection to Contrary Terms

Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and Publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations

established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

Content Delivery

- Content Delivery Requested content such as a figure/table/cover or PDF of a full article will be provided to you by the Publisher directly via e-mail in high resolution quality.
- Delivery will be processed within five (5) working days from the date of your purchase.
- Subsequent cancellations of content delivery orders cannot be considered and will not be refunded.

Excluded Grants

- Exclusivity.
- Reuse/Translation of a complete book or journal issue.
- Reuse in another or in a future Edition.
- Reuse beyond the limitations within the license's scope, such as e.g. beyond the granted number of copies, beyond the granted format, beyond the chosen foreign language.
- Reuse of contents copyrighted by a third party without obtaining permission from the third party.
- Make any data available and authorize others to reuse the materials.

Karger Publishers Open Access Policy

Karger Open Access articles can be read and shared for all noncommercial purposes on condition that the author and journal are properly acknowledged. For most Open Access articles, the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported license \(CC BY-NC\)](#) applies. For commercial use however permission needs to be obtained. For research funded by the Wellcome Trust, Research Councils UK (RCUK) and other organizations with the same requirements, papers are published under the [Creative Commons Attribution 3.0 Unported \(CC BY 3.0\) license](#).

Service Description for Content Services

Subject to these terms of use, any terms set forth on the particular order, and payment of the applicable fee, you may make the following uses of the ordered materials:

- **Content Rental:** You may access and view a single electronic copy of the materials ordered for the time period designated at the time the order is placed. Access to the materials will be provided through a dedicated content viewer or other portal, and access will be discontinued upon expiration of the designated time period. An order for Content Rental does not include any rights to print, download, save, create additional copies, to distribute or to reuse in any way the full text or parts of the materials.

The materials may be accessed and used only by the person who placed the Order or the person on whose behalf the order was placed and only in accordance with the terms included in the particular order.

Other Terms and Conditions:

v1.3

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

This Agreement between Dr. Danilo Silva ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4557061054557
License date	Mar 27, 2019
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Journal of the Neurological Sciences
Licensed Content Title	Neuropsychological and neuroimaging evidences of cerebral dysfunction in stroke-free patients with atrial fibrillation: A review
Licensed Content Author	D.S. Silva,A.C. Coan,W.M. Avelar
Licensed Content Date	Apr 15, 2019
Licensed Content Volume	399
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	10
Start Page	172
End Page	181
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Circulation	50
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Title of your thesis/dissertation	CEREBRAL STRUCTURAL AND FUNCTIONAL EVALUATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION
Expected completion date	May 2019
Estimated size (number of pages)	144
Requestor Location	Dr. Danilo Silva Rua Engenheiro Saturnino de Brito 192 Campinas, São Paulo 13023040 Brazil Attn: Dr. Danilo Silva
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Billing Type	Invoice
Billing Address	Dr. Danilo Silva Rua Engenheiro Saturnino de Brito 192 Campinas, Brazil 13023040 Attn: Dr. Danilo Silva
Total	0.00 USD

Terms and Conditions

<https://s100.copyright.com/CustomAdmin/PLF.jsp?ref=a749a27e-4507-442f-9ae6-650cece9c34f>

1/5

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world English rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above:

Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.9

Questions? customer.care@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.