

## Artigo de revisão

**Avaliação do impacto dos anticoagulantes na incidência de demência em pacientes com fibrilação atrial: uma revisão narrativa\****Evaluation of the impact of anticoagulants on the incidence of dementia in patients with atrial fibrillation: a narrative review*

Caroline Fonseca Teixeira<sup>1</sup>, Rodrigo Taranto de Reis<sup>2</sup>,  
Larissa Rodrigues Perrenout Branca<sup>3</sup>, Igor Dutra Braz<sup>4</sup>

Teixeira CF, Reis RT, Branca LRP, Braz ID. Avaliação do impacto dos anticoagulantes na incidência de demência em pacientes com fibrilação atrial: uma revisão narrativa / *Evaluation of the impact of anticoagulants on the incidence of dementia in patients with atrial fibrillation: a narrative review*. Rev Med (São Paulo). 2023 jul-ago;102(4):e-203462.

**RESUMO:** A fibrilação atrial (FA) é o tipo mais comum de arritmia cardíaca e está associada a um maior risco de demência. Acredita-se que o uso de fármacos anticoagulantes orais seja um fator protetor para o desenvolvimento de demência. Assim, essa revisão narrativa teve o objetivo de apresentar e discutir a evidência atual sobre o impacto do uso de anticoagulantes e o comprometimento cognitivo em pessoas com fibrilação atrial. A seleção foi feita usando os MeSH terms: atrial fibrillation; dementia; treatment; anticoagulants. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou coortes prospectivos publicados entre 2015 e 2021, desenvolvidos em seres humanos. Foram identificados 155 artigos, sendo que 10 cumpriam os critérios de inclusão. A maioria dos estudos analisados observaram uma diminuição no risco de demência com o uso dos NOACs (novos anticoagulantes orais) em relação ao uso da varfarina. O estudo de Kim et al.<sup>21</sup> aponta a rivaroxabana como droga mais eficiente para diminuição do risco de demência, dentre os NOACs. Contudo, Sogaard et al.<sup>15</sup> apresentaram um risco maior de demência associado ao uso dos NOACs, quando comparado à varfarina. Conclui-se, que os NOACs e a varfarina, diminuem o risco de quadro demencial em pessoas com FA. No entanto, ainda não é possível afirmar o melhor tratamento oferecido atualmente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fibrilação atrial; Demência; Anticoagulante.

**ABSTRACT:** Atrial fibrillation (AF) is the most common type of cardiac arrhythmia and is associated with an increased risk of dementia. It is believed that the use of oral anticoagulant drugs is a protective factor for the development of dementia. Thus, this narrative review aimed to present and discuss the current evidence on the impact of anticoagulant use and cognitive impairment in people with AF. Selection was made using the MeSH terms: atrial fibrillation; dementia; treatment; anticoagulants. Inclusion criteria were randomized clinical trials and prospective cohorts published between 2015 and 2021, developed with human beings. 155 articles were identified, 10 of which met the inclusion criteria. Most of the studies analyzed observed a decrease in the risk of dementia with the use of NOACs (new oral anticoagulants) in comparison to the use of warfarin. The study by Kim et al.<sup>21</sup> points out rivaroxaban as the most efficient drug to reduce the risk of dementia, among the NOACs. However, Sogaard et al.<sup>15</sup> showed a higher risk of dementia associated with the use of NOACs, when compared to warfarin. It is concluded that the NOACs and warfarin, decrease the risk of cognitive impairment and dementia in people with AF. However, it is not possible to say what is the best treatment currently offered.

**KEYWORDS:** Atrial fibrillation; Dementia; Anticoagulant.

\* Artigo apresentado à Banca Examinadora da Comissão de TCM do Centro Universitário de Volta Redonda como exigência para construção do portfólio, sob orientação do Prof. Dr. Igor Dutra Braz.

1. Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA); <https://orcid.org/0000-0002-3028-3940>; E-mail: caroline.fonsecat@gmail.com

2. Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA); <https://orcid.org/0000-0003-0032-3013>; E-mail: rtaranto.r@gmail.com

3. Universidade Nove de Julho; <https://orcid.org/0000-0003-4296-912X>; E-mail: larissarpbranca@gmail.com

4. Orientador, Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA); <https://orcid.org/0000-0003-3362-7371>; E-mail: igor.braz@foa.org.br

**Endereço para Correspondência:** Alberto Cunha Rodrigues, 226. Apto 101. Volta Redonda, RJ; caroline.fonsecat@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) caracteriza-se como uma taquiarritmia supraventricular que apresenta oscilações eletrocardiográficas de baixa amplitude da linha de base (chamadas ondas F) com frequências que variam de 300 a 600 batimentos por minuto (bpm), associadas a um ritmo ventricular desorganizado, entre 100 e 160 bpm<sup>1</sup>. É o tipo mais comum de arritmia cardíaca, comprometendo cerca de 0,51% da população mundial<sup>2</sup>. A FA está associada a altas taxas de morbimortalidade, especialmente por aumentar o risco da ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) e demência<sup>3</sup>. Ela pode ser classificada em: Inicial, Paroxística, Persistente, Persistente de longa duração e Permanente<sup>4</sup>. A Inicial se refere ao novo episódio de FA recém-diagnosticado. A Paroxística se refere à FA que possui resolução espontânea, sem a necessidade de intervenção para cessar. A Persistente se refere à FA com duração maior que sete dias e só cessa após realização de cardioversão. A Persistente de longa duração se refere à FA com duração maior que 12 meses na qual se opta por adotar estratégia de controle de ritmo. E a Permanente se refere à FA na qual nenhuma tentativa de restaurar/manter o ritmo sinusal será realizada. Como visto, uma das bases terapêuticas da FA está na avaliação entre garantir controle do ritmo cardíaco (RC) ou da frequência cardíaca (FC). É importante ressaltar que o controle da FC é tão bom quanto o controle do RC para pacientes assintomáticos, em especial na FA persistente<sup>5</sup>. A RC é mais indicada para pacientes jovens e sintomáticos<sup>4</sup>. Independentemente do tipo de controle, ressalta-se que é a anticoagulação a principal estratégia para prevenir complicações<sup>4</sup>.

A demência, apresentada como um transtorno neurocognitivo pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana, é descrita como um complexo grupo de sintomas relacionados ao declínio cognitivo e funcional<sup>6</sup>. As síndromes demenciais podem se apresentar de diversas maneiras, entre as formas mais comuns destacam-se a doença de Alzheimer (DA); demência vascular e demência com corpos de Lewy<sup>7</sup>. No entanto, a demência vascular (DVa), considerada a segunda forma mais comum de demência do mundo, é responsável por, aproximadamente, 15% dos casos<sup>8</sup> e é o tipo de demência que mais se relaciona com a FA<sup>9</sup>.

Os mecanismos propostos para a associação entre FA e a demência são diretos e indiretos. Um exemplo de mecanismo direto seria a formação de um ou múltiplos trombos arteriais, que comprometem o fluxo cerebral e contribuem para a evolução para um quadro demencial. Contudo, de acordo com o estudo de Rotterdam de 1997<sup>10</sup>, há uma associação entre a fibrilação atrial e o risco de demência independente de um AVE clínico ou do envelhecimento. Aponta-se que, com a redução do débito cardíaco causada pela FA, um estado de hipoperfusão

tecidual cerebral crônica se desenvolva<sup>10</sup>. Associado a isso, os riscos de micro e macrotromboembolismos cerebrais crônicos, decorrentes dos processos fisiopatológicos da própria FA, talvez aumentem a predisposição para um declínio cognitivo e para o desenvolvimento de demência<sup>10</sup>. Ademais, a FA e as demências vascular e de Alzheimer, compartilham fatores de risco, como hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo e doença coronariana, além de estarem associadas ao envelhecimento<sup>11</sup>.

Além da correlação entre FA e eventos cardioembólicos serem amplamente conhecidos, sabe-se também que a FA é um fator de risco independente para a formação de eventos embólicos cerebrais. Isso porque leva a uma embolização dos trombos formados no apêndice do átrio esquerdo, que são disseminados para várias regiões ao caírem na corrente sanguínea, incluindo o cérebro<sup>12</sup>. Contudo, é importante ressaltar que essa arritmia só é capaz de provocar fenômenos tromboembólicos, quando associada a outros fatores de risco, evidenciando a gênese multifatorial de tais eventos na FA, como presença de outra doença cardiovascular, idade e o sexo<sup>13</sup>. Apesar da fisiopatologia do tromboembolismo ser multifatorial, verifica-se que os fatores da tríade de Virchow – estase sanguínea, lesão endotelial, alteração na constituição sanguínea – estão alterados nos pacientes que apresentam FA, sugerindo que os fenômenos tromboembólicos estão embasados nessas alterações<sup>12</sup>. Acredita-se que a própria FA seja responsável por essas variações nos componentes da tríade, levando a um estado de hipercoagulabilidade do sangue<sup>13</sup> e, por isso, constitui-se em um fator de risco independente para tais fenômenos.

Portanto, percebe-se que esse estado pró-trombótico da FA aumenta o risco de desenvolver processos tromboembólicos, dentre eles, eventos embólicos cerebrais, a principal e mais grave consequência dessa arritmia, capaz de gerar danos cognitivos, como demência<sup>3</sup>. Entretanto, sabe-se que os mecanismos fisiopatológicos da demência vascular na fibrilação atrial ainda não foram completamente elucidados, e dependem do tipo de lesão vascular, extensão e localização para determinação da forma clínica.

Dessa forma, diante do quadro pró-trombogênico estimulado pela FA, acredita-se que o uso de fármacos anticoagulantes orais seja um fator protetor para o desenvolvimento ou para a piora do quadro demencial, por manter a circulação sanguínea cerebral adequada. Para avaliar o risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos em pessoas com FA, foi criado um escore de risco CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>14</sup>, um acrônimo em inglês para insuficiência cardíaca, hipertensão, idade acima de 75 anos, diabetes, ataque isquêmico transitório ou AVE prévios, doença vascular prévia, idade entre 65 e 74 anos e sexo feminino. Com 0 critérios, não há conduta específica. Com 1 critério, recomenda-se antiagregação plaquetária. Com 2 ou mais critérios, é indicada anticoagulação plena<sup>14</sup>. No entanto, ainda não está claro quais anticoagulantes

possuem maior eficácia na prevenção do desenvolvimento da demência em pacientes com fibrilação atrial.

## OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo apresentar a evidência atual sobre o impacto do uso de anticoagulantes e o comprometimento cognitivo em pessoas com fibrilação atrial permanente. Ademais, visou analisar os estudos que comparam o uso de diferentes anticoagulantes orais e seus efeitos sobre a diminuição do risco de comprometimento cognitivo e demência em pessoas com FA permanente para, dessa maneira, discutir as evidências do melhor tratamento oferecido atualmente.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa, baseada em artigos da plataforma Pubmed e SciELO, utilizando-se as palavras-chave e Descritores em Ciências da Saúde (Decs), desenvolvido a partir do *MeSH (Medical Subject Headings)* da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA: “atrial fibrillation”, “dementia”, “treatment”, “anticoagulants”.

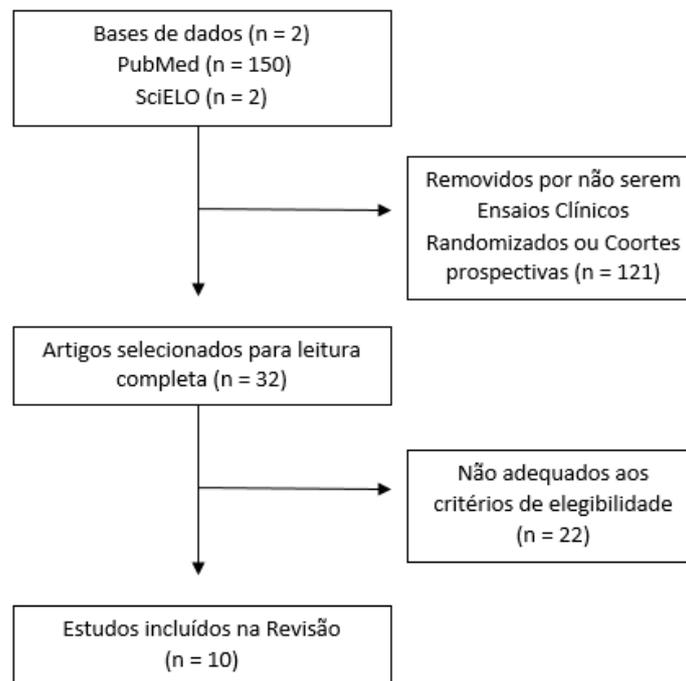
Foram selecionados ensaios clínicos randomizados

e coortes prospectivos publicados entre 2015 e 2021, escritos em inglês, espanhol ou português, realizados em humanos. Foram excluídos os artigos que não condizem com a temática ou que ainda não apresentavam resultados preliminares. A análise metodológica da qualidade científica seguiu critérios objetivos preestabelecidos na metodologia PRISMA – Principais Itens para relatar revisões Sistemáticas e Metanálises.

Além disso, foi feita uma busca na plataforma *ClinicalTrials.gov* e Plataforma Brasil a fim de encontrar Ensaios Clínicos Randomizados ainda em andamento, mas que já apresentassem resultados preliminares. Foram utilizados os termos “Atrial Fibrillation” e “Dementia”.

## RESULTADOS

Foram identificados 155 artigos, sendo 153 na plataforma de dados PubMed, e 2 na plataforma SciELO. Inicialmente, foram excluídos 121 artigos pelos resumos, pois apresentaram desenhos de estudo não condizentes com a busca. Foram selecionados 32 artigos elegíveis para leitura completa, sendo que, apenas 10 apresentaram relação com o tema proposto e foram incluídos na revisão (Figura 1).



Fonte: Autores

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Dentre os estudos em andamento, foram encontrados 22 na plataforma *ClinicalTrials.gov*, sendo que apenas 3 eram Ensaios Clínicos Randomizados condizentes com o

tema, porém não apresentaram resultados preliminares até o presente momento. Já na Plataforma Brasil, não foram encontrados estudos elegíveis.

## DISCUSSÃO

Søgaard et al.<sup>15</sup> estudaram o efeito do tratamento com anticoagulantes orais não-antagonistas de vitamina k (NOACs) - apixaban, dabigatran e rivaroxaban - ou varfarina) e o risco de demência. Dessa forma, foi analisada uma população de 33.617 novos usuários de anticoagulantes com FA não valvar sem diagnóstico neurológico prévio de demência, organizados em 3 grupos de acordo com a faixa de idade. Como resultado, foi observado que entre os usuários de varfarina, as taxas de demência não foram significativamente menores em relação aos usuários de NOAC com idade entre 60 e 69 anos (razão de risco ponderada, 0,92 [IC 95% 0,48-1,72]) e nem em usuários de NOAC com idade entre 70 e 79 anos (razão de risco ponderada, 0,86 [IC de 95% 0,68-1,09]). No entanto, em pacientes com 80 anos ou mais velhos, NOACs foram associados a taxas de demência significativamente maiores que a varfarina (razão de risco ponderada, 1,31 [IC 95% 1,07-1,59]). De acordo com os autores, isso pode ser devido a fatores de confusão relacionados ao desconhecimento prévio sobre as comorbidades dos pacientes acima de 80 anos, além da ausência de informação sobre adesão ao tratamento e faixa terapêutica alvo entre os utilizadores de warfarina.

Mongkhon et al.<sup>16</sup> compararam em 4 grupos o risco de demência ou comprometimento cognitivo em pacientes com FA, sendo eles usuários de anticoagulação oral (OAC) em comparação com não usuários de OAC; usuários de OAC em comparação com usuários de antiplaquetários; NOACs em comparação com varfarina; e terapia dupla (OAC mais um antiagregante plaquetário) em comparação com nenhum tratamento. Para isso, foi estudada uma população de 84.521 pacientes maiores ou iguais a 18 anos com FA recém-diagnosticada e sem história de comprometimento cognitivo. Como resultado, o tratamento com anticoagulantes orais foi associado a um menor risco de demência em comparação com nenhum tratamento OAC (razão de risco [HR] 0,90 [IC 95% 0,85-0,95] P <0,001) ou antiplaquetários (HR 0,84 [IC 95% 0,79- 0,90] P <0,001). Nenhuma diferença significativa no risco de demência foi observada para novos anticoagulantes orais (NOACs) versus varfarina (HR 0,89 [IC 95% 0,70-1,14] P = 0,373). Já a terapia dupla foi associada a um maior risco de demência em comparação com nenhum tratamento (HR 1,17 [IC 95% 1,05-1,31] P = 0,006)<sup>16</sup>, no entanto, os dados do estudo não permitem uma explicação para este achado e nenhuma hipótese foi sugerida pelos autores.

Friberg e Rosenqvist<sup>17</sup> estudaram a incidência de demência entre pacientes com FA em uso de anticoagulantes orais e sem uso de anticoagulação, além de analisarem se há diferença entre os NOACs e a varfarina. Foi estudada uma população de 444.106 pacientes com diagnóstico hospitalar de FA e nenhum diagnóstico prévio de demência. Como resultado, pacientes em tratamento anticoagulante foram associados a um risco 48% menor de demência do que pacientes sem tratamento anticoagulante (HR 0.52 [IC 95%

0.50–0.55]). Além disso, a comparação direta entre novos anticoagulantes orais e varfarina não mostrou diferença (HR 0.97 [IC 95% 0.67–1.40])<sup>17</sup>.

Ding et al.<sup>18</sup> examinaram as associações de FA com demência e declínio cognitivo, além de explorarem o benefício cognitivo do tratamento anticoagulante em pacientes com FA. Foi estudada uma população de 2.685 pacientes maiores de 60 anos sem demência. Como resultado, concluíram que a FA foi associada a um declínio cognitivo anual mais rápido (coeficiente  $\beta = -0.24$  [IC 95%  $-0.31$  a  $-0.16$ ]) e uma razão de risco aumentada (HR) de todas as causas de demência (HR = 1.40 [IC 95% 1.11–1.77]). Entre as pessoas com FA, o uso de medicamentos anticoagulantes, mas não o tratamento antiplaquetário, foi associado a uma redução de 60% no risco de demência (HR = 0.40 [IC 95% 0.18–0.92]). Portanto, concluíram que a FA está associada a um declínio cognitivo global mais rápido e a um risco aumentado de demência em pessoas acima de 60 anos e o uso de medicamentos anticoagulantes pode reduzir o risco de demência em pacientes com FA<sup>18</sup>.

Field et al.<sup>19</sup> investigaram a associação entre a incidência de FA, acidente vascular cerebral e demência, e o potencial papel modificador da anticoagulação. Foi estudada uma população de 91.372, divididas em 2 grupos de indivíduos com e sem FA. Foram excluídos indivíduos com diagnóstico prévio neurológico. 2,3% de FA e 1,4% não-FA foram recentemente diagnosticados com demência (HR 1.31 [IC 95% 1.15-1.49]). O grupo com FA teve mais comorbidades e maiores taxas de demência, com e sem anticoagulação, do que não FA. Os indivíduos com FA sem tratamento com anticoagulantes apresentaram taxas maiores de demência em comparação com não FA (HR 1.39 [IC 95% 1.18-1.64]). Indivíduos com FA em tratamento com anticoagulantes em comparação com não FA as taxas ainda eram maiores, mas em declínio (HR 1.23 [IC 95% 1.03-1.46])<sup>19</sup>.

Friberg et al.<sup>20</sup> analisaram se os pacientes com FA com baixo risco de AVE que usam anticoagulantes orais estão melhor protegidos de danos cerebrais, seja demência, AVE isquêmico ou sangramentos intracerebrais, do que os pacientes que não usam OAC. A população analisada foi de 91.254 indivíduos com diagnóstico hospitalar de FA, sendo que 43% usaram OAC no início do estudo. Como resultado, o tratamento com OAC foi associado a um menor risco de demência (sHR 0.62 [IC 95% 0.48–0.81]). Este benefício aparente foi restrito a pacientes com idade > 65 anos, enquanto o tratamento com OAC de pacientes < 60 anos de idade sem fatores de risco parecia ser prejudicial à despeito das possíveis vantagens. Portanto, pacientes com FA de baixo risco e maiores de 65 anos que tomam OAC têm menor risco de demência do que aqueles que não usam OAC<sup>20</sup>.

Kim et al.<sup>21</sup> avaliaram a associação do uso de NOACs (dabigatran, rivaroxabana e apixabana) com o risco de demência, em comparação com varfarina. Foi estudada uma população de 53.236 indivíduos com FA não valvar e sem demência com mais de 50 anos e com NOACs prescritos

recentemente. Eles foram inicialmente divididos em 2 grupos, um que recebeu anticoagulação com varfarina e o outro com anticoagulação com os NOACs. Posteriormente, foi comparado cada NOAC com a varfarina, individualmente. O desfecho primário avaliado foi o aparecimento de demência. Os pacientes que estavam sob anticoagulação por qualquer NOAC apresentavam menor risco de demência que os pela varfarina (HR = 0,78 [IC 95% 0,68-0,90]). Além disso, entre os NOACs, a rivaroxabana foi associada a uma maior diminuição do risco de demência quando comparada com os outros NOACs (HR = 0,83 [IC 95% 0,74-0,92]). Diante disso, o estudo indica que os NOACs foram associados a um menor risco de demência que a varfarina nos pacientes com FA não-valvar<sup>21</sup>.

Wändell et al.<sup>22</sup> analisaram correlação entre os fármacos mais utilizados nas terapias de patologias do sistema cardiovascular e demência, entre homens e mulheres com FA. Foi estudada uma população de 12,096 indivíduos, que foi dividida em 9 grandes grupos, de acordo com a medicação que cada um tomava – varfarina, tiazídicos, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, digitálicos, agentes bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estatinas, diuréticos de alça e antagonistas da aldosterona. Foram excluídos indivíduos com diagnóstico prévio de demência. Considerando apenas as variáveis de sexo e idade, o grupo que estava fazendo uso da varfarin foi associado a um risco estatisticamente significativo menor de desenvolver quadros demenciais, quando comparado aos demais grupos (HR 0,79 [IC 95% 0,68-0,92])<sup>22</sup>.

Mailhot et al.<sup>23</sup> avaliaram a influência dos anticoagulantes prescritos para os pacientes com FA e com alto risco de deficiência cognitiva no seu manejo clínico. Uma população de 1,244 indivíduos com FA e sem demência foi estudada e dividida em 4 grupos, de acordo com o desfecho final de fragilidade, deficiência cognitiva,

com ambas as condições e sem nenhuma das condições. Foram excluídos pacientes que já tinham comprometimento cognitivo ou fragilidade, assim como aqueles que não poderiam iniciar terapia de anticoagulação. Os pacientes que apresentavam um CHA2DS2VASc alto, que necessita de anticoagulação, foi associado a um risco maior de deficiência cognitiva quando não tratados (OR = 1.35 [IC 95% 1.13–1.62])<sup>23</sup>.

Hyogo et al.<sup>24</sup> acompanharam 2113 participantes com FA por 1 ano, com o objetivo de avaliar os desfechos primários (infarto cerebral sintomático, incluindo ataque isquêmico transitório, embolismos sistêmicos e complicações hemorrágicas fatais necessitando de hospitalização) e secundários (novos sinais de demência, eventos cardíacos que causam hospitalizações e outras causas de morte, sendo que o diagnóstico de demência foi dado pelo minixame do estado mental e/ou Hasegawa) em pacientes que faziam uso de NOACs e varfarina. Como resultado, concluiu-se que, os desfechos primários foram encontrados em nove (1,3%) dos usuários de NOAC e em 15 (2,2%) dos usuários de varfarina. Já os desfechos secundários, foram encontrados em 24 (3,6%) dos usuários de NOAC e em 36 (5,4%) dos usuários de varfarina. A incidência de novo início de demência, não diferiu entre os usuários de NOAC e varfarina (1 [0,1%] vs. 3 [0,4%] de 667 pacientes,  $P = 0,32$ )<sup>24</sup>.

De modo geral, apenas o estudo de Kim et al.<sup>21</sup> observaram um melhor desempenho dos NOACs na diminuição do risco de demência que a varfarina, além de conseguirem apresentar a rivaroxabana como o melhor medicamento para diminuição do risco de demência. No entanto, Sogaard et al.<sup>15</sup> demonstraram que os usuários de NOACs maiores de 80 anos apresentaram um aumento do risco de demência em comparação com usuários de varfarina. Dessa forma, é evidente a falta de consenso da literatura quanto ao melhor medicamento protetivo contra o declínio cognitivo. Esses dados foram sintetizados no Quadro 1.

**Quadro 1** - Apresentação dos estudos comparando risco de demência dos NOACs em relação à Varfarina e do risco de demência dos Anticoagulantes em relação à nenhuma terapia.

Autor		Risco de demência dos NOACs em relação à Varfarina		Risco de demência dos Anticoagulantes em relação à nenhuma terapia	
		HR	95% IC	HR	95% IC
Sogaard et al. <sup>15</sup>	60-69 anos	0.92	0.48-1.76	-	-
	70-79 anos	0.86	0.68-1.09	-	-
	80 anos ou mais	1.31	1.07-1.59	-	-
Mongkhon et al. <sup>16</sup>		0.89	0.70-1.14	0.90	0.85-0.95
Friberg e Rosenqvist <sup>17</sup>		0.97	0.67–1.40	0.71	0.68-0.74
Ding et al. <sup>18</sup>		0.40	0.18–0.92	-	-
Friberg et al. <sup>20</sup>		0.62*	0.48–0.81	-	-
Kim et al. <sup>21</sup>		0.78	0,69-0,90	-	-

CI = Intervalo de confiança; HR = Hazard Ratio; \*sHR = subHazard Ratio.

Fonte: Autores

## CONCLUSÃO

As evidências reunidas por este trabalho apontam que o uso de novos anticoagulantes orais, como apixaban, dabigatran e rivaroxaban, ou anticoagulante antagonista de vitamina K, como a varfarina, diminuem o risco de comprometimento cognitivo e demência em pessoas com fibrilação atrial. No entanto, não é possível afirmar o melhor

tratamento oferecido atualmente, visto que não houve diferença clinicamente significativa no desenvolvimento de demência entre usuários de novos anticoagulantes orais e varfarina.

Com isso, há a necessidade de novos estudos que comparem de forma mais completa os novos anticoagulantes orais e a varfarina, de modo a ser possível assegurar o tratamento mais efetivo.

**Participação dos autores:** Igor Braz Dutra: Orientador. Concepção da ideia, análise dos dados e revisão do manuscrito; Caroline Fonseca Teixeira: Participação significativa na concepção do estudo, na coleta de dados, e na análise/interpretação de dados; envolvimento na elaboração ou revisão do manuscrito; Rodrigo Taranto de Reis: Participação significativa na concepção do estudo, na coleta de dados, e na análise/interpretação de dados; envolvimento na elaboração ou revisão do manuscrito; Larissa Rodrigues Perrenoud Branca: Participação significativa na concepção do estudo, na coleta de dados, e na análise/interpretação de dados; envolvimento na elaboração ou revisão do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Mann D, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald: Tratado de doenças cardiovasculares. 10ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2018. v.2.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-21. doi:10.1177/1747493019897870.
3. Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, Liu T, Georgopoulos S, Bakalakos A, et al. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. *World J Cardiol*. 2016;8(3):267-76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4807315/>.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Carlsson J, Miletic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1690-6. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00332-2. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109703003322?via%3Dihub>.
6. Sanders A, Absher J, Shugarman S, Nininger J, Bennett A, Roca R. Quality improvement in neurology: dementia management quality measurement set update. *Neurology*. 2017;88(20):1951-7. [https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2017.17401?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2017.17401?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed).
7. Dening T, Sandilyan MB. Dementia: definitions and types. *Nurs Stand*. 2015;29(37):37-42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25967445/>.
8. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1698-706. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00463-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00463-8/fulltext).
9. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of vascular dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1542-9. [https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.119.311908?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.119.311908?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org).
10. Ott A, Breteler MM, Bruyne MC, Harskamp F, Grobbee DE, Horman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: the rotterdam study. *Stroke*. 1997;28(2):316-21. [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.str.28.2.316?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.str.28.2.316?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed).
11. Aldrugh S, Sardana M, Henninger N, Saczynski JS, McManus DD. Atrial fibrillation, cognition and dementia: a review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(8):958-65. <https://www.ncbi.nlm.nih>
12. Danese E, Montagnana M, Cervellin G, Lippi G. Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence. *Ann Med*. 2014;46(6):364-71. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2014.912835>.
13. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60040-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60040-4/fulltext).
14. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19762550/>.
15. Sogaard M, Skjøth F, Jensen M, Kjældgaard JN, Lip G.,

- Larsen, TB, Nielsen, PB. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia. A nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):e011358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585353/>.
16. Mongkhon P, Fanning L, Lau WCY, Tse G, Lau KK, Wei L, Kongkaew C, Wong ICK. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Heart Rhythm.* 2020;17(5 Pt A):706-13. [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(20\)30011-4/fulltext](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(20)30011-4/fulltext).
17. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(6):453-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077849/>.
18. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. *Neurology.* 2018;91(19):e1732-e1740. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251601/>.
19. Field TS, Weijs B, Curcio A, Giustozzi M, Sudikas S, Katholing A, Wallenhorst C, Weitz JI, Cohen AT, Martinez C. Incident atrial fibrillation, dementia and the role of anticoagulation: a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2019;119(6):981-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919384/>.
20. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2019;40(28):2327-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6642728/>.
21. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23(2):184-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33063123/>.
22. Wändell P, Carlsson AC, Sundquist J, et al. Antihypertensive drugs and relevant cardiovascular pharmacotherapies and the risk of incident dementia in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018;1(272):149-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690390/>.
23. Mailhot T, McManus DD, Waring ME, et al. Frailty, cognitive impairment, and anticoagulation among older adults with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(12):2778-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8567309/>.
24. Hyogo K, Yoshida A, Takeuchi M, et al; One-year clinical outcomes of anticoagulation therapy among Japanese patients with atrial fibrillation: the Hyogo AF Network (HAF-NET) Registry. *J Arrhythm.* 2019;35(5):697-708. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6786980/>.

Recebido: 12.10.2022

Aceito: 17.04.2023