

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANA RITA MIGDALSKI BAGGIO

**ESTUDO DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO
ATRIAL POR METODOLOGIA NÃO INVASIVA**

PONTA GROSSA

2018

ANA RITA MIGDALSKI BAGGIO

**ESTUDO DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO
ATRIAL POR METODOLOGIA NÃO INVASIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso

PONTA GROSSA

2018

B144 Baggio, Ana Rita Migdalski
Estudo da pressão intracraniana em pacientes com fibrilação
atrial por metodologia não invasiva/ Ana Rita Migdalski Baggio.
Ponta Grossa, 2018.
52 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Área
de concentração: Fármacos, Medicamentos e Biociências
Aplicadas à Farmácia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso

1. Pressão intracraniana. 2. Fibrilação atrial. 3. Acidente
vascular encefálico. I. Velloso, José Carlos Rebuglio II.
Universidade Estadual de Ponta Grossa- Mestrado em Ciências
Farmacêuticas. III. T.

CDD : 616.8

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS-
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCÊNCIAS
APLICADAS À FARMÁCIA, NÚMERO DA ATA 02/2018, DA MESTRANDA ANA RITA
MIGDALSKI BAGGIO REALIZADO NO DIA 26 DE FEVEREIRO DE 2018, NA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos vinte e seis dias de fevereiro de dois mil e dezoito, às 09h00min no Auditório do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Bloco M, sala 115, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em sessão pública sob a presidência do Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso, reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da mestranda Ana Rita Migdalski Baggio na linha de pesquisa: Avaliação Clínico/Laboratorial de Processos Fisiopatológicos, constituído pelos demais Doutores (membros titulares): Dionísia Xavieracomparin (DEBIO-UEPG) e Omar Arafat Kdudsi Khalil (IFPR/Londrina). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e a candidata das normas que regem a defesa de dissertação de Mestrado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título do trabalho foi: "DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL, COM E SEM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL." Encerrada a defesa, a banca pronunciou-se - APROVAÇÃO a dissertação, considerado como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. A aluna deverá entregar, no prazo de até 30 dias, a versão definitiva da dissertação de Mestrado, com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): CUMPRIR AS SOLICITAÇÕES DA BANCA

Alteração de título: sim ☒ não ☐

Novo título: ESTUDO DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL POR METODOLOGIA NÃO-INVASIVA

José Carlos Rebuglio Velloso
José Carlos Rebuglio Velloso I - (Declin - UEPG) - Presidente

Omar Arafat Kdudsi Khalil
Omar Arafat Kdudsi Khalil E - (IFPR/Londrina) Titular

Dionísia Xavieracomparin
Dionísia Xavieracomparin 3- (Debio - UEPG)

Ponta Grossa, 26 de fevereiro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por guiar sempre meus caminhos;

À minha família, pelo suporte de sempre e pela adaptação às minhas escolhas. Por eles que não desisti nos momentos mais difíceis;

Ao professor Dr. José Carlos Rebuglio Velloso por aceitar a orientação e abrir os meus olhos e caminhos de uma profissional técnica para o olhar de pesquisadora;

À professora, Mestre e amiga Carmen Antonia Sanches Ito por sempre me ajudar em todos os momentos necessários, mesmo fugindo um pouco de sua área;

Ao Dr. Marcos Ito e suas colaboradoras que, prestativamente, abriu-me as portas do consultório para essa pesquisa;

À professora, Mestre e amiga Danielle Kalva Borato, que me ajudou com sua grande experiência estatística;

Aos meus colegas do grupo de pesquisa que compartilharam comigo todas as experiências dessa caminhada;

Às minhas amigas doutorandas que também compartilharam comigo experiências, aulas e, principalmente, carinho e companheirismo;

Aos meus colegas de trabalho que compensaram em inúmeros momentos a minha ausência na bancada;

Às minhas amigas da vida não acadêmica, que, por muitas vezes, suportaram minha inquietude e ausência, e, em momento algum negaram apoio e carinho. Foi por vocês também que fui adiante nessa caminhada!

RESUMO

A Fibrilação Atrial (FA) é arritmia cardíaca sustentada mais comum, está associada com elevadas taxas de morte, AVE, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular e diminuição da qualidade de vida. Hipertensão arterial pode estar presente em até 70% dos pacientes com FA. Pacientes com FA geralmente recebem terapia anticoagulante para prevenir o risco de AVE, mas que por outro lado pode aumentar o risco de hemorragia intracraniana. Tanto isquemia, quanto hemorragia cerebrais, podem levar ao AVE e aumentar a pressão intracraniana (PIC). A hipertensão intracraniana tem efeito na perfusão cerebral, o que pode resultar também em isquemia ou lesão cerebral secundária. Esse estudo teve objetivo avaliar a PIC em dois grupos pacientes: com fibrilação atrial (FA) e grupo controle sem fibrilação atrial (CON) por meio de uma metodologia não-invasiva. A metodologia para a avaliação da PIC consistiu em um sistema externo de *chips* que transmite, em tempo real, sinais elétricos de deformação craniana a um monitor. Nesse trabalho observamos que o grupo FA apresentou idade ($p: 0,004$), glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1c), ureia e creatinina maiores do que o grupo controle. Não houve diferença quanto ao gênero e nem em relação à PA. O número de pessoas com PIC alterada foi de 58,8% no grupo FA e 46,7% no grupo CON ($p:0,7393$); O grupo FA apresentou alterações mais intensas que o grupo controle ($p:0,013$). A PIC correlacionou-se diretamente com PAS grupo CON, mas não com a PA do grupo FA. A avaliação não invasiva da PIC apresenta-se como uma excelente ferramenta, à medida que foi capaz de discriminar a intensidade da relação P2/P1 entre os dois grupos. No entanto, mais estudos são necessários para entender o significado da alteração da PIC em pacientes com FA.

Palavras chave: Pressão Intracraniana; Fibrilação Atrial; Acidente Vascular Encefálico.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia associated with high death rates, stroke, heart failure, ventricular dysfunction, and decreased quality of life. Arterial hypertension may be present in up to 70% of patients with AF. Patients with AF generally receive anticoagulant therapy to prevent the risk of stroke, but on the other hand may increase the risk of intracranial hemorrhage. Both ischemia and cerebral hemorrhage can lead to stroke and increase intracranial pressure (ICP). Intracranial hypertension has an effect on cerebral perfusion, which may also result in ischemia or secondary brain injury. The aim of this study was to evaluate ICP in two patient groups: atrial fibrillation (AF) and control group without atrial fibrillation (CON) using a noninvasive methodology. The methodology for the evaluation of PIC consisted of an external chip system that transmits, in real time, electrical signals of cranial deformation to a monitor. In this study, we observed that the FA group presented age (p : 0.004), fasting glycemia, glycosylated hemoglobin (HbA1c), urea and creatinine higher than the control group. There was no difference regarding gender or BP. The number of people with altered ICP was 58.8% in the AF group and 46.7% in the CON group (p : 0.7393); The AF group presented more intense alterations than the control group (p : 0.013). The ICP was directly correlated with the SBP group, but not with the AP of the FA group. The noninvasive evaluation of ICP is an excellent tool, as it was able to discriminate the intensity of the P2 / P1 relationship between the two groups. However, further studies are needed to understand the significance of PIC change in patients with AF.

Keywords: Intracranial Pressure; Atrial Fibrillation; Stroke.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: ECG (Eletrocardiograma) mostrando ausência da onda P na PA.....	14
Figura 2: Ilustração do nó atrioventricular e sua consequente inibição	15
Figura 3: Posicionamento dos sensores invasivos e minimamente invasivos.....	21
Figura 4: Sensor colocado na cabeça para monitorar a PIC (exemplo 2).....	23
Figura 5: Morfologia de uma PIC normal e uma alterada.....	24
Figura 6: Tela de monitoramento de PIC software Braincare.....	30
Figura 7: Projeção do analisador da Morfologia de Pressão Intracraniana Braincare1500 (exemplo1).....	31
Figura 8: Projeção do analisador da Morfologia de Pressão Intracraniana Braincare 1500 (exemplo 2).....	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição do número de pacientes conforme PIC.....	33
Gráfico 2: Número e percentual de pacientes com PA alterada por grupo	36
Gráfico 3: Gráfico de dispersão.....	41
Gráfico 4: Análise da PIC pelo Analisador da Morfologia de Pressão Intracraniana <i>Braincare 150</i>	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de Referência para adultos com mais de 20 anos de idade.....	28
Tabela 2: Parâmetros clínicos.....	32
Tabela 3: Distribuição da PA.....	34
Tabela 4: Distribuição do número e percentual (n/%) de pacientes conforme a classificação da Pressão Arterial Frequência absoluta (n) e relativa (%).....	35
Tabela 5: Média de intervalo interquartil.....	36
Tabela 6: Distribuição do número e percentual (n/%) de pacientes conforme a classificação da PIC.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

FA Fibrilação Atrial

PIC Pressão Intracraniana

CE Complacência Encefálica

PA Pressão Arterial

PAM Pressão Arterial Média

PAS Pressão Arterial Sistólica

PAD Pressão Arterial Diastólica

ECG Eletrocardiograma

HAS Hipertensão Arterial Sistêmica

IC Insuficiência Cardíaca

AVE Acidente Vascular Encefálico

RNI Razão Normalizada Internacional

PPC Pressão de Perfusão Sanguínea

ACO Anticoagulante

LCR Líquido cefalorraquidiano

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1. REVISÃO EM FONTES DE LEITURA.....	14
1.1 Fibrilação Atrial.....	14
1.2 AVE (Acidente Vascular Encefálico).....	18
1.3 Pressão Intracraniana (PIC)	19
1.3.1 Monitorização da PIC	20
1.3.2 Método Não Invasivo de Monitorização.....	21
2. JUSTIFICATIVA	25
3. OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos Específicos	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS.....	46

INTRODUÇÃO

A Fibrilação Atrial (FA) é um distúrbio cardiovascular que ocorre quando anomalias eletrofisiológicas alteram o tecido atrial (ROMÃO, 2015). É uma arritmia que se caracteriza por despolarizações atriais aparentemente desorganizadas, sem contração atrial efetiva (BRAUNWALD, 2010). A FA pode ser intermitente ou crônica (ambas as formas predis põem o Acidente Vascular Encefálico- AVE) e pode ser influenciada pela atividade autonômica (BRAUNWALD, 2010). Descrevem-se como fatores de risco: diabetes, hipertensão, doença valvar, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, apneia obstrutiva do sono, obesidade, histórico familiar, uso de bebidas alcoólicas, exercício físico e fatores genéticos (ROMÃO, 2015; MAGALHÃES, 2016).

Estudos mostram que a FA pode apresentar várias consequências hemodinâmicas, desde palpitações até fenômenos tromboembólicos, sendo esta a principal causa cardiogênica de Acidente Vascular Encefálico (ROMÃO, 2015; GAGLIARDI, 2015). As principais complicações relacionadas à FA são a insuficiência cardíaca e o tromboembolismo, que podem comprometer a circulação cerebral. Portanto, a FA pode ser uma causa importante do AVE isquêmico e hemorrágico (SANTOS et al., 2013). O AVE em pacientes com FA ocorre devido à lentificação no fluxo sanguíneo dos átrios, o que pode induzir a formação de trombos (ROMÃO, 2015).

O AVE é definido como um déficit neurológico que pode ser transitório ou definitivo, presente em uma área do cérebro que ocorre devido a uma lesão vascular (RANDANOVIC, M; 2000). Existem dois tipos habituais de AVE: o hemorrágico e o isquêmico, nos quais as manifestações clínicas são semelhantes, porém com etiologias diferentes (RANDANOVIC, M; 2000). Estudos associaram a presença de micro-sangramento cerebral em pacientes com suspeitas de doenças cardiovasculares como os que sofreram AVE isquêmico e a possível evolução para um AVE hemorrágico (LIU, 2010; CHAIDIMON, 2012)

É importante destacar que no AVE hemorrágico ocorre uma lesão expansiva, o que gera na destruição, compressão e deslocamento das estruturas cerebrais. Consequentemente, tais características podem levar a lesão isquêmica ao redor da região danificada, causada pela vasoconstrição, compressão mecânica,

aumento da Pressão Intracraniana (PIC) e diminuição da perfusão sanguínea (BRAGA, J. L; 2003)

A PIC é a pressão encontrada no interior da caixa craniana, que tem como referência a pressão atmosférica (CARLOTTI, C. G; 1998). Os componentes intracranianos são o tecido cerebral, o LCR e o sangue (GIUGNO, K, M; 2003). A manutenção do volume desses componentes é essencial para a preservação da PIC nos valores normais. Qualquer alteração em algum desses parâmetros faz com que os outros componentes diminuam a fim de evitar o aumento da PIC (GIUGNO, K, M; 2003).

Segundo a doutrina Monro–Kellie, o crânio é um compartimento não expansível, portanto, o volume total de seu conteúdo permanece constante. Qualquer aumento de seus componentes como o sangue, o fluído cérebro-espinhal e a parênquima cerebral faria com que outro diminuísse como mecanismo compensatório; do contrário, o valor de PIC aumentaria. (MORGADO, 2011, CARLOTTI, 1998).

Para a monitorização da PIC, atualmente, utilizam-se sensores que são introduzidos no interior do cérebro do paciente em um processo cirúrgico (MORGADO, 2011). No entanto, para a elaboração do novo monitor de PIC, uma equipe de pesquisadores liderada pelos professores Dr. Sérgio Mascarenhas e Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela comprovou que o crânio, mesmo de adultos, apresenta alterações volumétricas como consequência de variações de pressão (MASCARENHAS et. al., 2012). A partir disso, passou a ser possível medir indiretamente a PIC do paciente, visto que as mesmas variáveis (sangue, fluído e parênquima cerebral) provocam a elevação da pressão e as mudanças nas dimensões cranianas (MORGADO, 2011).

Visando uma melhoria desse sistema, foi desenvolvido no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC/USP) um novo método, não invasivo, para a aferição da PIC. Tal método consiste em um sistema externo de *chips* que transmitem, em tempo real, sinais elétricos de deformação craniana a um monitor. O procedimento se encontra em fase de divulgação e disseminação na comunidade médica-científica¹ (MORGADO, 2011). A fim de estudar a Pressão Intracraniana em pacientes com Fibrilação Atrial, utiliza-se a metodologia não

¹ Tal método possui registros de patente no Brasil (PI0802279-8A2) e nos Estados Unidos (US20110224595A1) (MORGADO, 2011).

invasiva buscando contribuir com uma possível indicação de uso do equipamento em pacientes que tenham maior risco de eventos cardiovasculares. Ressalta-se que, por não encontrarmos a associação entre FA, AVE e PIC em referências bibliográficas, nosso estudo é inovador e tem a intenção de evidenciar a utilização dessa nova metodologia não invasiva para avaliação de possíveis eventos em pacientes cardiovasculares com FA.

1 REVISÃO EM FONTES DE LEITURA

1.1 Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular que consiste em uma desorganização na atividade elétrica atrial. Isso significa que os átrios perdem sua capacidade de contração, de forma a não gerar a sístole atrial. Enquanto a FA persiste, inibe-se o nó sinusal; esta arritmia cardíaca, que é sustentada com maior frequência que as demais, aumenta com o avanço da idade e está frequentemente associada a doenças estruturais cardíacas, trazendo prejuízos hemodinâmicos e complicações tromboembólicas, com grandes implicações econômicas e na morbidade e mortalidade da população (ROMÃO, 2015; MAGALHÃES, 2016).

No eletrocardiograma (ECG), a fibrilação atrial é identificada pela ausência de onda P – responsável pela caracterização do ritmo sinusal – vindo a ser representada por um tremor de alta frequência da linha de base do eletrocardiograma que varia em sua forma e amplitude (ROMÃO, 2015).

O nó atrioventricular é responsável por proteger os ventrículos da frequência atrial elevada, permitindo a passagem somente de alguns potenciais elétricos. Tal processo não ocorre de maneira regular, uma vez que não há um ciclo padrão de chegada de estímulos ao nó atrioventricular, gerando assim o ritmo irregular da FA observado no ECG da Figura 1 (ROMÃO, 2015).

Figura 1: ECG (Eletrocardiograma) mostrando ausência da onda P na FA.



Imagem disponível em Fonte: <https://tathianatrocoli.files.wordpress.com/2011/11/ecgfibrilacao-ventricular-inicio.jpg>, acesso 22 dez. 2017.

Na fibrilação atrial ocorre propagação anormal dos estímulos elétricos devido à anormalidade eletrofisiológica que afeta o átrio. Diversos fatores de risco são associados ao aumento de risco da FA, como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, doença valvar, insuficiência cardíaca (IC), infarto agudo do

miocárdio, apneia obstrutiva do sono, obesidade, ingestão de bebidas alcoólicas, atividade física, fator genético e histórico familiar. A FA pode ser classificada de acordo com sua forma clínica: paroxística, persistente ou permanente (ROMÃO, 2015; MAGALHÃES, 2016).

Figura 2: Ilustração do nó atrioventricular e sua consequente inibição.

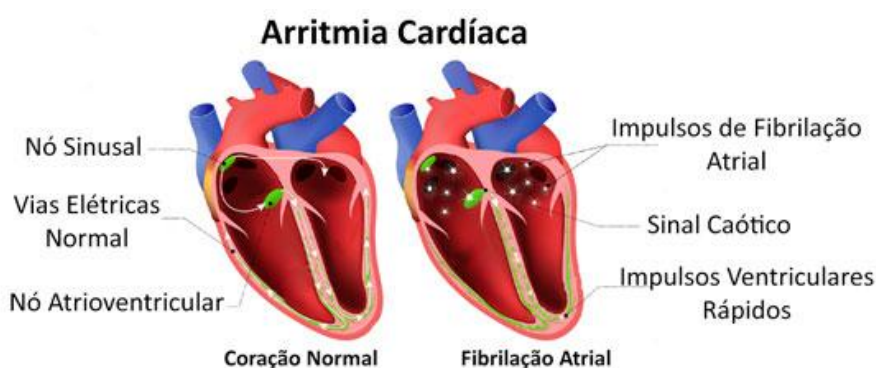


Imagem disponível em Fonte: <<https://www.hospitalcima.com.mx/wp-content/uploads/2017/09/arritmia.jpg>>, acesso 28 dez. 2017.

Quando a FA é diagnosticada e tratada, o paciente pode ter uma convivência tranquila com a doença, embora existam fatores que devam ser analisados, como a possibilidade de adquirir tromboembolismo (JANETE, 1992).

Existem diversos estudos associando a FA e o risco de acidentes vasculares encefálicos (AVE) isquêmicos e hemorrágicos à mortalidade. A FA e a IC são concomitantes em um número elevado de pacientes, de forma que o aparecimento da FA em pacientes portadores de IC eleva o risco de morte em até duas vezes. Dentre os pacientes, as mulheres possuem maior susceptibilidade ao desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos e mortalidade em relação aos enfermos do sexo masculino (MAGALHÃES, 2016).

A FA classificada como paroxística é revertida espontaneamente ou com intervenção em até sete dias. A FA é denominada persistente ou de longa duração quando se prolonga por um tempo mais elevado (MAGALHÃES, 2016). Estudos epidemiológicos mostram uma evidente associação entre FA e o risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE) isquêmico ou hemorrágico, o que significa que há aumento de mortalidade dentre os afetados (MAGALHÃES, 2016).

Além da Insuficiência Cardíaca (IC), existem alterações cognitivas e algumas aplicações socioeconômicas. Alguns estudos clínicos mostram que, em

pacientes com IC, a FA se torna um importante fator de risco quanto à mortalidade, elevando em duas vezes o risco de morte. IC e FA coexistem em uma alta porcentagem de pacientes (de 22% a 42%) (MAGALHÃES, 2016).

Por sua vez, recentemente, a associação entre a FA e o risco de derrame e tromboembolismo é mais bem reconhecida. A patogenia da formação do trombo possui vários fatores e não está somente associada com a má-contração do átrio esquerdo, dado que existe um aumento nas evidências da presença de um fenômeno pró-trombótico ou hipercoagulável no paciente (WATSON, T, 2009).

Há mais de 150 anos, a tríade de Virchow² propôs três eventos que são colocados como responsáveis pela formação do trombo:

- (1) estase sanguínea atrial;
- (2) lesão endotelial;
- (3) aumento da trombogenicidade sanguínea, própria dessa arritmia (WATSON, T, 2009).

A lentificação do fluxo devido à estase sanguínea facilita a formação de coágulos de fibrina que podem se acumular e gerar o trombo (MAGALHÃES, 2016). Esses trombos se desprendem do local e podem entrar na circulação sistêmica, sendo os vasos sanguíneos cerebrais os mais afetados, dos quais se registram 80% dos casos (MAGALHÃES, 2016). Os pacientes com FA pela própria doença já têm um risco de tromboembolismo e formação de coágulos, e independente de outros fatores, existe uma maior preocupação em identificar os fatores de risco e excluí-los da necessidade de anticoagular (WATSON. T. 2009, MAGALHÃES, 2016).

Para identificar esses pacientes que apresentam maior índice de precipitação, existem dois escores para risco tromboembólico que são utilizados: o CHADS₂ e o CHA₂DS₂VASc (WATSON. T. 2009; DIRETRIZ BRASILEIRA). O primeiro leva em consideração a idade (acima de 75 anos), histórico de AVE, presença de IC e hipertensão arterial. O segundo, além desses fatores, leva em consideração o sexo feminino, doença vascular periférica e idade entre 64 e 75 anos (WATSON. T. 2009; DIRETRIZ BRASILEIRA, 2017).

Por meio do escore CHADS₂, é possível identificar o paciente com alto risco de fenômeno tromboembólico, ou seja, aquele que realmente necessita de

² O Dr. Rudolf Virchow foi um médico e político polonês. É considerado o pai da patologia moderna e da medicina social, além de antropólogo e político liberal (Partido Progressista Alemão e Partido Livre-Pensador Alemão (SCHULTZ, 2008).

tratamento (WATSON. T. 2009; MAGALHÃES, 2016). Há a necessidade de se identificar os pacientes com menor risco e excluí-los do tratamento com anticoagulantes. Para isso, foi criado o escore CHA₂DS₂VASc (WATSON. T. 2009; MAGALHÃES, 2016).

Pacientes com FA apresentam maior risco de hemorragia quando tratados com ACO (Anticoagulante oral) (WATSON. T. 2009; MAGALHÃES, 2016; SANTOS C, 2015).

A RNI (Razão Normalizada Internacional) é utilizada em pacientes que fazem uso de ACO, além de seu controle e manutenção efetiva na utilização da dose. Níveis terapêuticos entre 2 e 3 de RNI são recomendados para a maioria das situações. O valor de RNI e, conseqüentemente, o uso de ACO é controlado através dos exames TP (tempo de protrombina) e/ou TAP (tempo de ativação da protrombina) (LOURENÇO, D. M. 1997).

Histórico de sangramento, disfunção renal ou hepática, bem como a hipertensão arterial não controlada (níveis de pressão acima de 160 mmHg), a variação do RNI, idade maior que 65 anos, uso de anti-inflamatórios e consumo de álcool são fatores de risco que aumentam a possibilidade de sangramento em pacientes usuários de varfarina. Por essa razão, na terapêutica com ACO, visando a prevenção do AVE, torna-se necessário não apenas avaliar o risco de tromboembolismo sistêmico, utilizando-se o escore CHA₂DS₂-VASc, mas também de hemorragia (quando prescrito o ACO). O escore de risco para hemorragia mais empregado na atualidade é o HAS-BLED, cuja pontuação > 3 indica maior risco de hemorragia pelo ACO (WATSON. T. 2009; MAGALHÃES, 2016; SANTOS C, 2015).

Quando os escores de risco para tromboembolismo e hemorragia são considerados, a terapia anticoagulante torna-se menos empírica e mais segura. Os escores CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED são, na atualidade, as principais ferramentas recomendadas para esse objetivo. Em indivíduos acima de 65 anos, a mortalidade associada à FA é de 10,8% em 30 dias após o diagnóstico da arritmia, chegando a 42% em três anos de acompanhamento. A FA é um fator significativo de morte por todas as causas na presença de insuficiência renal, câncer e doença pulmonar obstrutiva crônica (WATSON. T. 2009; MAGALHÃES).

1.2 AVE (Acidente Vascular Encefálico)

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é definido como um déficit neurológico, transitório ou definitivo, presente em uma área do cérebro que ocorre devido a uma lesão vascular (RANDANOVIC, M; 2000). Existem dois tipos habituais: o hemorrágico e o isquêmico, a partir dos quais as manifestações clínicas são semelhantes, mas com etiologias diferentes (RANDANOVIC, M; 2000). O AVE isquêmico se caracteriza pela interrupção do fluxo sanguíneo por trombose ou por embolia em uma determinada área do encéfalo, causando uma isquêmica na área atingida. O encéfalo, como não armazena glicose e oxigênio, depende de aporte constante dessas substâncias, de forma que a ausência de circulação sanguínea adequada pode gerar danos irreversíveis no tecido cerebral. O AVE hemorrágico se deve à ruptura de um vaso intracraniano, gerando o extravasamento de sangue para o parênquima cerebral e/ou para o espaço subaracnóide³. Nestes casos, os sintomas ocorrem por compressão de estruturas nervosas e/ou por aumento da pressão intracraniana (TEIXEIRA, E. 2003).

A principal causa de complicação e óbito nesses pacientes é o edema cerebral, sempre presente no AVE. Este fato ocorre tanto na isquemia quanto na hemorragia cerebral (BRAGA, J. L. 2004). No AVE hemorrágico, ocorre uma lesão expansiva que leva ao deslocamento, destruição e compressão de estruturas encefálicas. Ainda, há o risco de apresentar uma lesão secundária ao redor do hematoma de natureza isquêmica a partir de diversos fatores: aumento de substâncias vasoconstritoras, compressão mecânica direta sobre os vasos intraparenquimatosos e o aumento da pressão intracraniana com consequente diminuição da perfusão cerebral (BRAGA, J. L. 2004).

A pressão arterial (PA) leve ou moderada é observada transitoriamente como mecanismo compensatório pela perda da autorregulação cerebral. O manuseio correto da HAS em AVE visa à preservação da pressão de perfusão cerebral em níveis aceitáveis para a irrigação do encéfalo sem causar aumento da pressão intracraniana (BRAGA, 2004).

³ Local entre as meninges onde circula o LCR (líquido cefalorraquidiano).

1.3 Pressão Intracraniana (PIC)

O cérebro encontra-se dentro da caixa craniana, em um ambiente rígido. Qualquer alteração na pulsatilidade do tecido circundante é sentida em quase todo o crânio (ROBERTSON, 2008). A PIC é a pressão encontrada dentro dessa caixa craniana e determinada pela relação entre seus componentes (LCR, volume cerebral e sangue) (CARLOTTI, 1998; ANDREWS, 2006). Seu valor tem como referência a pressão atmosférica em mmHg, sendo provavelmente o parâmetro mais avaliado nos pacientes com risco neurológico (CARLOTTI, 1998).

O fluido cérebro-espinhal é produzido pelo plexo coroide nos ventrículos cerebrais. Tal fluido circula e escoar no espaço subaracnóideo em volta do cérebro, onde é reabsorvido pelo sistema venoso (ZHANG, 2017). Se o fluido não é drenado ou reabsorvido, a PIC aumenta, podendo resultar em problemas cerebrais ou morte.

A PIC elevada pode vir acompanhada da dilatação dos ventrículos cerebrais (hidrocefalia), em que não há o aumento dos vasos e vem a ser definida como hipertensão intracraniana idiopática (ZHANG, 2017).

A PIC varia com a idade e seu valor é influenciado pelo equilíbrio do volume cerebral (1100–1300 cm³), líquido cérebro-espinhal (LCE) (130–150 cm³) e sangue no interior dos vasos intracranianos (60–80 cm³). Como o volume do cérebro é fixo, LCE e sangue são os componentes que mais variam e interferem na PIC (ZHANG, 2017; GIUGNO, 2003).

A manutenção do volume desses componentes é essencial para a preservação da PIC nos valores normais, e qualquer alteração, em algum desses parâmetros, faz com que os outros componentes diminuam para que não ocorra o aumento da PIC. Isso é o que determina a Doutrina Monroe-Kellie, sem alteração da caixa craniana (GIUGNO, 2003). A pressão de perfusão cerebral (PPC) é definida como pressão do sangue dentro do cérebro e geralmente se mantém constante devido à autorregulação (diferença entre a pressão arterial e a PIC). Quando a PIC está elevada, a PPC diminui. Portanto, quando existe um controle da PIC, a manutenção da PPC é um parâmetro que tem de ser avaliado e mantido (MASCARENHAS, 2012).

1.3.1 Monitorização da PIC

O encéfalo é um órgão elástico que em condições normais pode modificar o seu volume discreta e rapidamente pela alteração do LCR e/ou de sangue. Pode-se, assim, alterar a PIC, dependendo da complacência encefálica (CE), que podemos biologicamente definir como a capacidade de compensar um aumento volumétrico dentro do crânio, sendo esta uma característica que pode ser útil em determinados eventos patológicos, como AVE, trauma encefálico e tumores cerebrais. (MIZUMOTO, 2005).

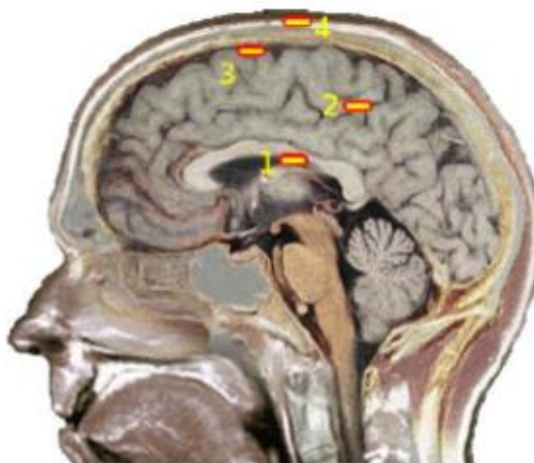
A monitorização da PIC é importante em várias condições clínicas onde há a hipertensão intracraniana (HIC), sendo uma importante ferramenta na prática clínica para determinar a pressão e a complacência do cérebro (ZHANG, 2017).

Os sistemas para monitorização da PIC utilizados são invasivos, consistindo geralmente no implante de sensores intracerebrais (em porções como o ventrículo, parênquima ou espaço subaracnoide subdural/etradural) que ficam conectados a monitores externos (MORGADO, 2011).

As complicações da monitorização da PIC, por meio das metodologias tradicionais, incluem a desconexão do sensor, falha no dispositivo, infecções e hemorragia. Infecções relacionadas ao cateter ventricular variam em 10% e estão relacionados com o tempo de duração do cateter implantado. O uso de antibiótico impregnado no cateter reduz potencialmente o risco de infecção, prolongando o tempo médio para a instalação da mesma. As hemorragias relacionadas a monitorização variam de 0,7 a 2,4% (ZHANG, 2017).

Além do monitoramento, ocorre o escoamento do excesso de líquidos no espaço intraventricular, o que resulta na diminuição da PIC. A retirada do LCR é muito importante para o controle da HIC, mas em contrapartida, é um método que resulta no aumento de risco de infecções (CANGUSSU 2006, GOMIERO, 2013). O monitoramento é importante para manter as taxas de perfusão cerebral normais enquanto o cérebro se recupera. Vários estudos associam a PIC elevada com um mau prognóstico nesses pacientes (GOMIERO, 2013).

Figura 3: Posicionamento dos sensores invasivos e minimamente invasivos. 1. Intraventricular; 2. Intraparaquimentosas; 3. Subaracnóide; 4. Minimamente invasivo.



Fonte: (VILELA 2010).

O risco da técnica invasiva associado ao número de dias que esses pacientes se mantêm monitorados aumenta ainda mais o problema dos sistemas invasivos. Além disso, há o fato desses sensores terem de ser trocados devido à descalibração, aumentando assim a manipulação do paciente e consequentemente o seu risco (GOMIERO, 2013).

Os valores da PIC variam de 0 a 15 mmHg – acima disso, é considerada aumentada. Valores entre 20 e 30 mmHg são considerados graves e, se forem ultrapassados, tendem a levar o paciente ao estado comatoso.

1.3.2 Método não invasivo de monitorização

Segundo a Doutrina Monroe–Kellie, a caixa craniana é composta de sangue, fluido cérebro-espinhal e parênquima cerebral. Uma vez que as fontanelas são fechadas durante a infância, não existe a possibilidade de expansão do seu conteúdo. Consequentemente, ainda segundo a doutrina, o aumento de qualquer um desses componentes pode ser compensado pela redução dos outros. Por sua vez, esta compensação não ocorre em estados patológicos, o que eleva o grau da PIC do paciente (MASCARENHAS, 2012; CARLOTTI, 1998).

Em 2012, foi publicado um trabalho que relata que, ao contrário do que a doutrina propõe, o crânio apresenta certa elasticidade e não é totalmente rígido. Pesquisadores comprovaram que, mesmo em adultos, há alterações volumétricas do crânio como consequência de variações da pressão (MASCARENHAS, 2012). A

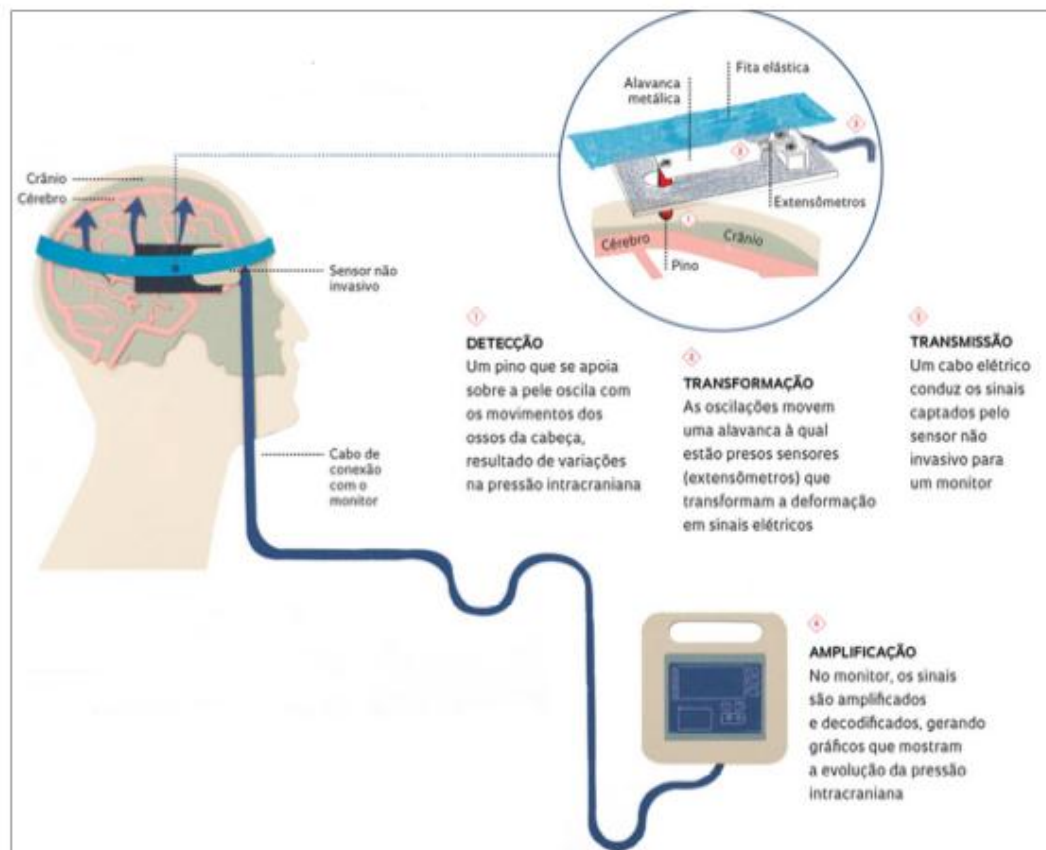
partir de então foi possível medir indiretamente a PIC do paciente, visto que as mesmas variáveis (sangue, fluído e parênquima cerebral) provocam a elevação da pressão e as mudanças nas dimensões cranianas (MORGADO, 2011).

Desta forma, em 2012 foi desenvolvido um novo método, atualmente denominado Método (ou Metodologia) BrainCare®, totalmente não invasivo pela equipe do professor Dr. Sérgio Mascarenhas e Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela, do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC/USP). Tal método para aferição da PIC consiste em um sistema externo de *chips* que transmitem, em tempo real, sinais elétricos de deformação craniana a um monitor. O procedimento ainda se encontra em fase de divulgação e disseminação na comunidade médica-científica, tendo registro de patente no Brasil e Estados Unidos⁴ (MORGADO, 2011).

Tal equipamento não invasivo criado para monitorar a PIC em humanos é composto por um sensor de deformação, fixado a um garrote que por sua vez é fixado no couro cabeludo, nas porções da região parietal e lateralmente à sutura sagital (Figura 5). O dispositivo monitora pequenas variações do crânio sem a necessidade de haver quaisquer incisões cirúrgicas (MASCARENHAS, 2012; VILELA, 2012).

⁴ Os números dos registros são, respectivamente, PI0802279-8A2 e US20110224595A1 (MORGADO, 2011).

Figura 4: Sensor colocado na cabeça para monitorar a PIC.

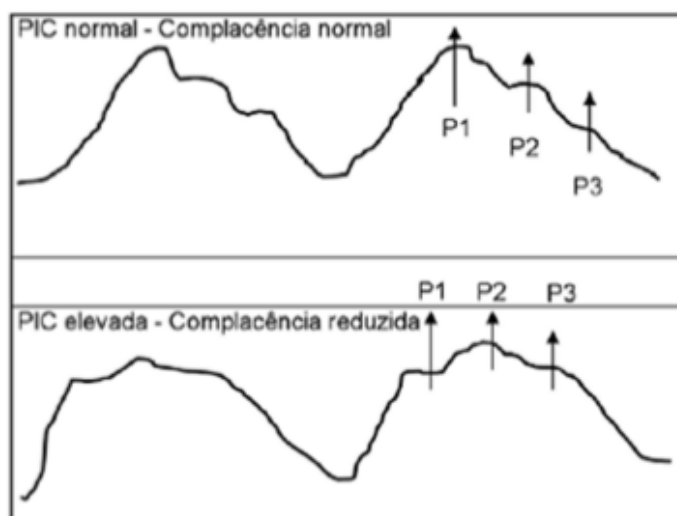


Fonte: (Revista FAPÉPS, 2014)

Em um ciclo de pulso, uma onda normal aponta três ondas principais: P1, P2 e P3. A onda P1 representa a transmissão e dissipação da onda dentro do crânio. Em condições normais, a P1 possui maior amplitude que a P2 e a P3, as quais estão relacionadas à elasticidade do cérebro e representam, respectivamente, à propagação e à reverberação da onda (CITIN, 2005).

Quando em condições anormais (trauma, edema, hemorragia), a densidade cerebral aumenta e as ondas se propagam mais rapidamente, o que faz com que a P2 acresça e possua valores maiores que a P1. Este aspecto tem grande importância na interpretação da monitorização contínua da PIC, mesmo quando os valores absolutos estão dentro da normalidade (Figura 6) (CITIN, 2005). Os valores da razão $P2/P1$ até 0,9 são considerados normais; valores entre 0,9 e 1,0, levemente alterados; maior que 1,0, alterados.

Figura 5: Morfologia de uma PIC normal e uma alterada



Fonte: (CITIN, 2005)

2 JUSTIFICATIVA

Dado que a FA pode causar acidentes tromboembólicos e aumentar o risco de incidência de AVE em até cinco vezes⁵, é possível supor que a PIC em pacientes com FA possa estar alterada, considerando que a onda P2 se relaciona com a elasticidade do cérebro e que a Pressão Arterial e o fluxo sanguíneo interferem na circulação cerebral. Além disso, é comum que pacientes com FA apresentem quadro de AVE, o qual também pode promover alterações de PIC. Desta forma, torna-se relevante a necessidade de avaliação da PIC em pacientes com FA, com ou sem a presença de AVE.

⁵ Ocorrendo, dessa forma, variação no batimento cardíaco e, portanto, na flutuação significativa da pressão sanguínea.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a pressão intracraniana (PIC) de indivíduos com e sem fibrilação arterial por meio de um novo método não invasivo.

3.2 Objetivos específicos

- I). Avaliar dados clínicos e laboratoriais de interesse nos pacientes estudados;
- II). Comparar os dados entre os grupos, com e sem FA;
- III). Correlacionar os dados com possíveis alterações de PIC.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa é um estudo observacional transversal com voluntários que foram selecionados em clínicas especializadas de cardiologia e neurologia no município de Ponta Grossa-PR com autorização dos responsáveis ou pelos mesmos. Os dados referentes à idade, gênero e história clínica foram obtidos no prontuário médico.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (2.072.638)⁶. Os indivíduos selecionados foram informados e esclarecidos sobre o estudo e puderam, doravante, participar voluntariamente da mesma após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Não houve risco para os voluntários, já que o método para aferição da PIC não é invasivo e os demais dados foram obtidos a partir dos prontuários dos respectivos pacientes. Este projeto de pesquisa teve a contribuição de um médico cardiologista responsável pela avaliação clínica dos voluntários.

Os critérios de inclusão para a participação deste estudo foram a idade superior a 18 anos, presença de alguma doença de base de interesse para a pesquisa (FA, diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares), presença de FA documentada por eletrocardiograma, telemetria e Holter de 24 horas ou indicação de marca-passo. Critérios de exclusão foram direcionados a pacientes que apresentavam doenças de base não relacionadas ao estudo e aqueles que não concordaram em participar do estudo e/ou assinar o TCLE.

Os voluntários foram recrutados em um consultório cardiológico privado e do ambulatório público de anticoagulação do Hospital Regional Universitário de Ponta Grossa, a fim de determinarem suas respectivas PIC e PA.

Os pacientes foram divididos dois grupos: grupo FA (pacientes com Fibrilação Atrial) e grupo CON (controle de pacientes sem FA), contando com 17 e 15 voluntários respectivamente, em um total de 32 indivíduos.

Abaixo, os itens técnicos da metodologia:

⁶ CAAE número: 58898116.9.0000.0105

Determinação da pressão arterial sistêmica:

A pressão arterial foi verificada através de método auscultatório em posição sentada, após dez minutos de repouso, com um esfigmomanômetro aneroide padrão (Missouri-Mikatos, São Paulo, Brasil).

Valores para avaliação da Pressão Arterial de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial:

- Normal: $\leq 120/80$ mm Hg;
- Pré-hipertensão: Sistólica entre 121-159 mmHg e diastólica 81-89;
- Hipertensão estágio 1: Sistólica entre 140-159 ou diastólica entre 90-99;
- Hipertensão estágio 2: Sistólica entre 160-179 e diastólica entre 100-109 mm Hg;
- Hipertensão estágio 3: Sistólica acima 180 e/ou diastólica acima de 110 mmHg (MALACHIAS, 2016).

Quando a PAS e a PAD se situam em categorias diferentes, o valor maior deve sempre ser utilizado como classificação para a PA.

Considera-se hipertensão sistólica isolada se $PAS \geq 140$ mm Hg e $PAD < 90$ mm Hg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 ou 3.

Parâmetros Laboratoriais:

Os valores dos exames laboratoriais foram solicitados e obtidos através do prontuário médico e realizados em laboratórios de análises clínicas da cidade de Ponta Grossa. Neles, foram obtidos valores de colesterol, triglicerídeos, HDL, sódio, potássio, ureia, creatinina, glicose e hemoglobina glicosilada (esta, de 4,5% a 5,6%. O resultado entre 5,7% e 6,4% é considerado pré-diabético).

Tabela 1: Valores de Referência para adultos com mais de 20 anos de idade.

	Valores	Categoria
Colesterol	< 200	Desejável
	200 – 239	Limítrofe
	≥240	Alto
Triglicerídeos	<150	Desejável
	150 – 200	Limítrofe
	200 – 499	Alto
HDL	≥500	Muito Alto
	>60	Baixo
	<40	Baixo

Fonte: DIRETRIZ BRASILEIRA DE PREVENÇÃO DE ARTEROSCLEROSE, 2013

Tempo de ativação da Protrombina:

O tempo de ativação da Protrombina (TAP) avalia as vias extrínseca e comum da coagulação. A Organização Mundial de Saúde preconiza o RNI (Razão Normativa Internacional) para padronizar mundialmente o resultado do teste. O RNI é o valor do tempo da Protrombina corrigido e o modo de avaliação do uso de anticoagulantes. Um valor normal de INR deve ficar entre 2 e 3 em pacientes sob tratamento anticoagulantes.

Avaliação da PIC:

A PIC será avaliada utilizando o monitor não invasivo de pressão intracraniana com o *Braincare*, *software* que, em tempo real, exibe a variação da tendência e morfologia da PIC em um computador.

Este parâmetro foi avaliado em cada voluntário uma vez, durante um período mínimo de 3 a 7 minutos, tempo estabelecido pelos pesquisadores responsáveis pelo desenvolvimento do equipamento. Foi realizada uma aferição em cada paciente previamente selecionado em âmbito ambulatorial.

A variação da PIC pode ser associada à deformação do crânio e captada pelo equipamento de aferição da PIC, constituído por um amplificador de sinal que detecta e monitora os sinais recebidos através de um sensor não invasivo (VILELA, 2010; MASCARENHAS, VILELA, 2012; VILELA, 2012). As variações do volume do crânio são alteradas conforme as oscilações dos valores da pressão intracraniana, das quais são transmitidas pelo sensor de deformação através do pino fixado à barra. Essas alterações provocam deformação na barra, captada pelo sensor adjacente à sua extremidade oposta. O equipamento filtra, amplifica e digitaliza o sensor, enviando os dados para o computador. Os valores são medidos em unidade

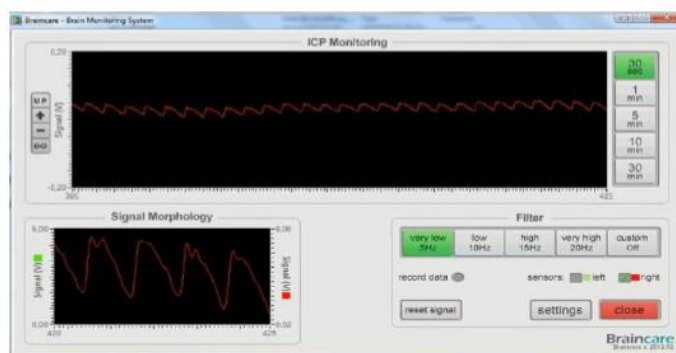
elétrica (V). (MASCARENHAS, 2012; MASCARENHAS e VILELA, 2012; VILELA, 2010).

Um sensor é acomodado sobre a pele e preso com uma fita elástica, tornando-se capaz de medir as deformações cranianas por um sistema de extensômetros embutidos. Este sensor é capaz de detectar pequenas variações de dimensão do crânio, resultado das alterações de pressão sofridas em seu interior; conectado a um computador que gera uma curva, o sensor exibe a onda da PIC em tempo real e também informa a qualidade do sinal adquirido. A instalação do sensor consiste em seu acoplamento no couro cabeludo com a ajuda de uma faixa elástica, disposta na região frontotemporal esquerda ou direita. Cada indivíduo passou pelo processo em pose deitada.

A PIC foi avaliada por meio da morfologia P2/P1 tendo como referência os valores de razão P2/P1 até 0,9, considerados normais, valores entre 0,9 e 1,0, levemente alterados, e maiores que 1,0, alterados.

A tela de monitoramento é ilustrada na Figura 7, conforme projeção do *Braincare*.

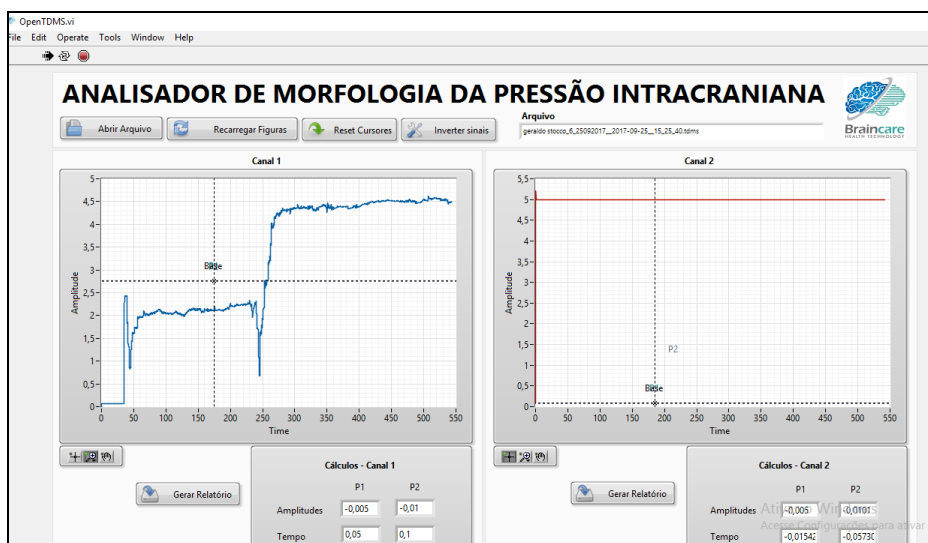
Figura 6: Tela de monitoramento de PIC software Braincare



Fonte: (ANDRADE, 2015).

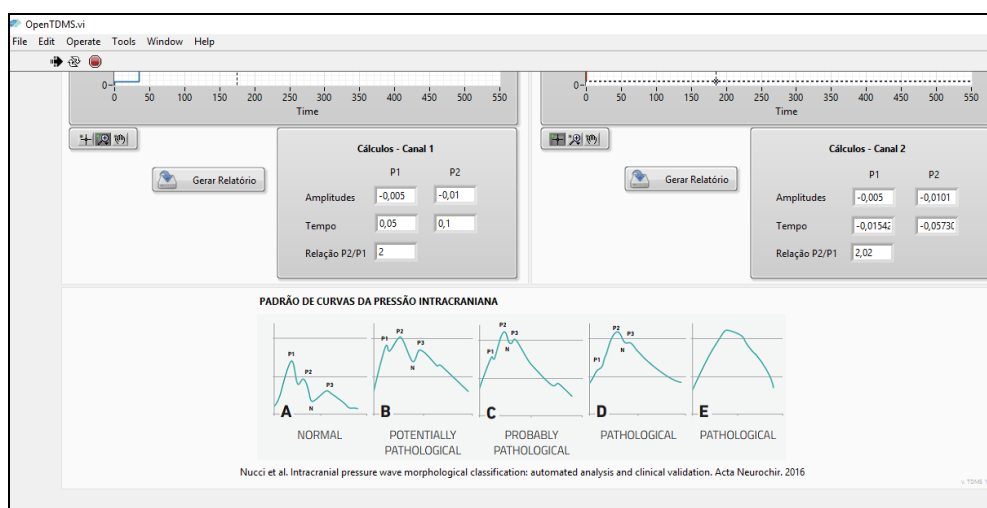
Os dados foram analisados em dois momentos: o primeiro, que consistia no envio dos dados para o Instituto *Braincare*, e o segundo, constituído pelas análises adquiridas através de um *software* analisador de Morfologia da Pressão Intracraniana *Braincare 1500* (figuras 7 e 8).

Figura 7: Projeção do analisador da Morfologia de Pressão Intracraniana *Braincare 1500* (exemplo 1)



Fonte: A Autora.

Figura 8: Projeção do analisador da Morfologia de Pressão Intracraniana *Braincare 1500* (exemplo 2).



Fonte: A Autora.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Segundo a Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial (2009), 1% da população geral apresenta FA (ZIMERMAN et al., 2009), enquanto 25% dos indivíduos com FA apresentam risco de desenvolvimento de AVC (MARINI, 2005). Com base nessas informações, nos cálculos para um estudo caso-controle, assumindo grupo de tamanhos iguais, estima-se que trinta indivíduos para cada grupo serão necessários para fornecer 80% de poder para o teste estatístico e para detectar uma proporção estatisticamente significativa ($\alpha=0,05$).

Para avaliar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*⁷. Como a maioria das variáveis não apresentou distribuição normal, os resultados foram apresentados como “mediana” e “intervalo interquartil”. As possíveis diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste *Mann-Whitney*⁸; as variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta (n) e relativa (%), tendo sido avaliadas por meio do teste de Qui-Quadrado (χ^2) e teste G, quando indicadas. Correlações entre as variáveis foram realizadas pelo teste de Pearson. Em todas as análises o nível de significância foi pré-fixado em $p<0,05$. Os dados foram tratados através do programa estatístico SPSS 20.0[®] (Chicago, EUA).

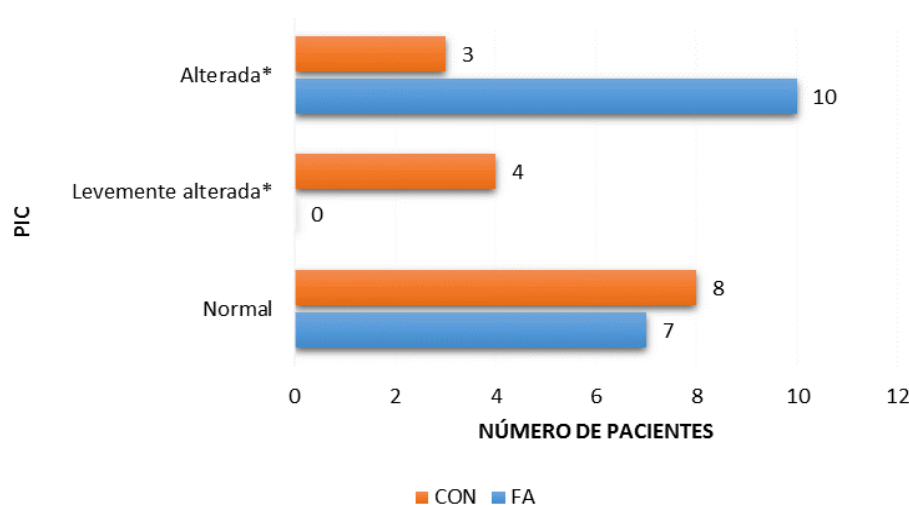
⁷ O teste Kolmogorov–Smirnov, também conhecido como teste KS ou teste K–S, é um teste não paramétrico sobre a igualdade de distribuições de probabilidade contínuas e unidimensionais que pode ser usado para comparar uma amostra com uma distribuição de probabilidade de referência (teste K–S uniamostrai) ou duas amostras uma com a outra (teste K–S biamostrai).

⁸ Em estatística o teste U de Mann-Whitney (também conhecido por teste da soma dos postos de Wilcoxon, teste de Wilcoxon-Mann-Whitney ou teste de Mann-Whitney). É um teste não paramétrico aplicado para duas amostras independentes.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados 17 pacientes diagnosticados com FA e 15 pacientes sem fibrilação no grupo controle (CON) (Gráfico 1). A idade média no grupo FA (Tabela 2) foi maior do que no grupo CON (p : 0,004). A variação da idade foi de 59 e 82 anos (mediana de 68, intervalo interquartil de 68 a 73) no grupo com FA e de 45 e 72 anos (mediana de 64, intervalo interquartil 63 – 68) no grupo CON. Não houve diferenças significativas na distribuição de gênero entre os grupos.

Gráfico 1: Distribuição do número de pacientes conforme classificação da PIC.



Fonte: A Autora.

*Valor de $p = 0,013^*$, se relacionarmos os grupos alterado e levemente alterado.

Tabela 2: Parâmetros clínicos.

Parâmetros Clínicos	FA (n=17)	CON (n=15)	Valor p^*
Idade, (anos) ^a	70 (68 – 73)	64 (63 – 68)	0,004*
Sexo, n (%) ^b			
Masculino	8 (47)	8 (53)	0,919
Feminino	9 (53)	7 (47)	
PAS (mmHg) ^a	130 (120 – 140)	130 (120 – 130)	0,477
PAD (mmHg) ^a	80 (70 – 80)	70 (70 – 80)	0,230

Fonte: A autora.

Em negrito: valores de mediana e intervalo interquartil ou frequência absoluta (n) e relativa (%); a teste de Mann-Whitney; b teste de qui-quadrado χ^2 ; *diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$); PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PIC, pressão intracraniana.

A idade é um dos principais fatores de risco para a FA, devido principalmente à doença cardíaca estrutural, como alterações nos canais de cálcio, envelhecimento de cardiomiócitos atriais e o aumento da fibrose intersticial. Contribuem para os riscos, ainda, as alterações de fatores hemodinâmicos, mecânicos, neuro-humorais, metabólicos, inflamatórios e o acúmulo de doenças associadas que acompanham o envelhecimento, como insuficiência cardíaca, doença cardíaca valvular, hipertensão, infarto do miocárdio e diabetes (KIRCHHOF, 2016; MIRZA, 2012).

A epidemiologia da FA demonstra incidência da doença associada à idade, próximo de 0,4% na população geral e até 2% em indivíduos acima de 60 anos. É uma condição mais frequente no sexo masculino e indivíduos de raça brancos, embora haja evidências de que seja mais letal em mulheres (CUBILLOS, 2014; JUSTO, 2014). A FA em pessoas mais jovens está associada a fatores genéticos (KIRCHHOF, 2016).

Em nosso estudo, foi observada a associação entre idade e presença de FA, sem relações com gênero (Tabela 3). O diagnóstico de FA em mulheres é mais comum em idades mais avançadas (JUSTO, 2014), embora tal fator não tenha sido avaliado em nosso estudo por não haver diferenças relevantes entre a idade de homens e mulheres nos pacientes com FA, e também, devido ao pequeno número de amostras adquiridas, as quais poderiam ter afetado a prevalência associada ao gênero.

Tabela 3: Distribuição da PA, gênero, PIC e idade nos grupos FA e CON.

GRUPO FA					GRUPO CON				
IDADE	GÊNERO	PAS	PAD	PIC (P2/P1)	IDADE	GÊNERO	PAS	PAD	PIC (P2/P1)
68	F	110	50	1.55	64	F	110	70	0.56
82	F	110	70	1.98	45	F	120	70	0.98
70	M	110	70	1.77	63	M	120	70	0.77
80	F	120	70	0.63	64	M	120	70	0.67
76	M	120	70	1.98	69	M	120	70	0.87
71	F	120	70	0.77	72	F	120	70	0.77
68	F	120	80	1.64	66	M	120	70	0.71
63	M	120	80	0.89	68	M	130	60	0.66
65	F	130	70	0.66	64	F	130	70	0.66
59	M	130	90	0.68	54	M	130	80	0.99
74	M	130	100	1.77	66	M	130	80	1.01
73	F	140	70	2.01	70	M	130	100	0.99
71	M	140	70	1.99	59	F	140	80	1.00
67	M	140	100	1.01	63	F	150	80	1.2
70	M	140	80	1.22	70	F	150	70	1.3
68	F	150	80	0.39					
70	F	160	80	0.64					

Fonte: A autora.

Em negrito: resultados alterados. FA, fibrilação atrial; CON, controle; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PIC, pressão intracraniana; P2/P1, razão entre a onda P2 e P1.

O Dr Marcolino e seus colegas avaliaram, em 2005, 262.685 pacientes com mais de cinco anos de idade atendidos em unidades primárias de saúde de 658 municípios do estado de Minas Gerais. A prevalência total de FA foi de 1,8%. Em homens, o valor foi de 2,4% (variando de 0,001% entre pacientes de 5 a 19 anos de idade a 14,6% em nonagenários) e em mulheres, 1,3% (variando de 0,001% entre pacientes de 5-19 anos de idade a 8,7% em nonagenárias). Dentre os casos, a hipertensão estava presente em 32% dos avaliados; hiperlipidemia, em 2,8%, doença de Chagas, em 2,9%, e tabagismo, em 7,1% (MARCOLINO, 2005).

A prevalência de FA na América Latina foi estimada em 1,6% com taxa de 74,5% em adultos a partir de 60 anos de idade⁹. Os pacientes do sexo masculino foram os mais acometidos, com taxa de 57,2% (CUBILLOS, 2014).

Em relação à pressão arterial, em ambos os grupos o valor médio de PAS foi de 130. A média da PAD foi de 80 para FA e 70 para o grupo CON, não

⁹ Mais precisamente, os valores da prevalência na América Latina consistem em: Argentina, 81.5%; Brasil, 71.4%; Chile, 76.2%; Colômbia, 74.5%; México, 72.7%; Peru, 73.8% e Venezuela, 72.2% (CUBILLOS, 2014).

apresentando diferença significativa entre os grupos (Tabela 4). A frequência de pacientes com PA alterada, pré-hipertensão ou hipertensão foi de oito no grupo FA (47%) e sete no grupo COM (46%). Não houve diferença estatística (p : 0,4900) entre os dois grupos em relação ao número de pessoas com alteração de PA, mesmo em estratificação por intensidade (Gráfico 2).

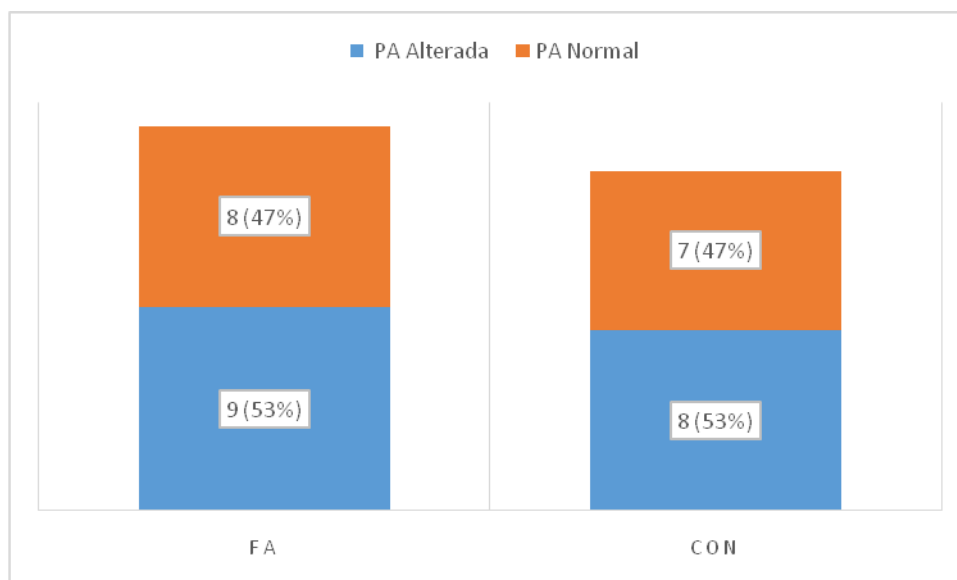
Tabela 4: Distribuição do número e percentual (n/%) de pacientes conforme a classificação da Pressão Arterial Frequência absoluta (n) e relativa (%);

PA*	FA (n/%)	CON (n/%)
Normal	8/47	7/46
Pré-hipertensão	1/6	4/27
Estágio 1	5/29	1/7
Estágio 2	3/18	3/20
Estágio 3	0/0	0/0
Total	17/100	15/100

Fonte: A autora.

PA, pressão arterial; FA, fibrilação atrial; CON, controle. *Classificação da PA segundo a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS, 2016).

Gráfico 2: Número e percentual de pacientes com PA alterada por grupo.



Fonte: A Autora

A hipertensão arterial é outro fator de risco importante para a FA e um dos principais causadores de doenças cardiovasculares no Brasil e no mundo. Possui maior prevalência em faixas etárias mais avançadas (CUBILLOS, 2014; MILLS,

2016; FRYAR, 2017), o que pode sugerir a presença de PA aumentada também no grupo CON (gráfico 1). Outros fatores envolvidos seriam a falta de diagnóstico formal da hipertensão (pacientes do grupo CON que apresentavam diagnóstico de hipertensão no prontuário eram excluídos), hipertensão do avental branco e avaliação única da PA.

Os pacientes com FA apresentaram valores médios, mas mais elevados para todos os parâmetros laboratoriais, com significância estatística para glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1c), ureia e creatinina (Tabela 5).

Tabela 5: Média de intervalo interquartil dos parâmetros laboratoriais do grupo com fibrilação atrial.

Parâmetros Laboratoriais	FA (n=17)	CON (n=15)	Valor P ^a
Glicose de jejum (mg/dL)	112 (95 – 117)	98 (87 - 102)	0,026*
Hemoglobina Glicosilada (%)	6,25 (5,90 – 6,60)	5,45 (5,22 – 5,82)	0,047*
Colesterol (mg/dL)	156 (144 – 191)	146 (143 – 166)	0,272
Triglicerídeos (mg/dL)	105 (99 – 165)	101 (92 - 113)	0,127
HDL-C (mg/dL)	49 (42 – 53)	43 (43 – 44)	0,184
Ureia (mg/dL)	42 (38 – 50)	21 (17 – 27)	0,044*
Creatinina (mg/dL)	1,01 (0,84 – 1,21)	0,76 (0,65 – 0,99)	0,055*
Sódio (mmol/L)	141 (139 – 143)	139 (137 – 143)	0,298
Potássio (mmol/L)	4,41 (4,11 – 4,57)	4,00 (3,80 – 4,22)	0,140
RNI (TAP)	1,96 (1,19 – 3,02)	1,30 (1,20 – 1,85)	0,073

Fonte: A Autora.

FA: fibrilação atrial; COM: controle; HDL-C: colesterol lipoproteína de alta densidade; RNI: relação normatizada internacional; TAP: tempo de protrombina; ^a teste de *Mann-Whitney*; * diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

O diabetes *mellitus* (DM) é considerada um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de FA, assim como a idade, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca (YANG, 2015; MAGALHÃES, 2016). Outros fatores de risco menos estabelecidos associados à FA ou complicações relatadas à FA (acidente vascular e insuficiência cardíaca) são: síndrome metabólica, tabagismo, etilismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, etc. (NASER, 2017; LAU, 2017).

Para a glicose, a média foi de 112 mg/dl no grupo FA e 98 mg/dl no CON, indicando que 50% ou mais pacientes com FA apresentaram tolerância à glicose diminuída (≥ 100 a < 126 mg/dl). O mesmo foi observado em relação à hemoglobina glicosilada com média de 6,25% para FA e 5,45% para CON. Estes resultados são condizentes com os dados de pesquisa que trazem DM e estados pré-diabéticos

como fatores associados à FA, assim como níveis mais elevados de HbA1c (JOHANSEN, 2008).

A HbA1c foi relatada também como marcador de risco de FA em pacientes com DM (YANG, 2015; GU, 2017; QI, 2017). No entanto, Cabratosa e seus colegas, no ano de 2016, encontraram uma associação modesta entre DM e o início de nova FA em hipertensos sem doença Vascular isquêmica. Entre os pacientes diabéticos, apenas a obesidade atingiu significância em sua associação com esta arritmia. Esses autores enfatizam que mais estudos prospectivos em grandes populações são necessários para esclarecer a utilidade da HbA1c como marcador (CABRATOSA, 2016).

Nossos dados mostram que os níveis de ureia e creatinina, marcadores da função renal, também foram significativamente mais altos no grupo FA que no controle, com médias de 42 mg/dl x 21 mg/dl e 1,01 mg/dl X 0,76 mg/dl, respectivamente.

Estima-se que pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentem incidências de FA de duas a três vezes mais quando comparados com a população geral (SOLIMAN, 2010). A FA frequentemente compromete os valores da DRC e está associada a desfechos adversos. Uma das complicações mais relevantes da DRC é a progressão da doença para o Estágio Final de Doença Renal - EFDR (SHARIEF, 2017). Bansal e sua equipe avaliaram a incidência de FA com desenvolvimento de EFDR em 3091 pacientes com DRC no decorrer de nove anos. A incidência de FA foi associada com maior risco de desenvolvimento de EFDR nesses pacientes, 172 (5.6%) desenvolveram FA durante o acompanhamento e 43 deles evoluíram com EFDR (BANSAL, 2016).

Em relação à avaliação lipídica, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos FA e CON em relação ao colesterol total, HDL-C e triglicerídeos, apesar dos valores médios dos três parâmetros estarem aumentados no grupo FA.

Dislipidemia com hipertensão, obesidade abdominal e resistência à insulina formam um conjunto de distúrbios conhecidos como “Síndrome Metabólica”, que consiste na deterioração da função vascular e causa dano subclínico em diversos órgãos de forma mais efetiva do que seus componentes individuais. Alguns desses componentes podem levar à FA, como a hipertensão arterial, porquanto outros podem ser controversos, como no caso de dislipidemia. Neste caso, estudos

mostram que o nível sérico baixo de HDL-C (< 40 mg/dL), especialmente em mulheres, correlaciona-se com a FA e o alto nível de colesterol total, enquanto a LDL-C foi associada à menor incidência de FA (TADIC, 2013; ALONSO, 2014; NASER, 2017).

O baixo nível sérico de HDL-C está associado ao aumento na massa ventricular esquerda, disfunção diastólica e insuficiência cardíaca – possíveis causas de remodelagem do átrio esquerdo e FA. Além disso, inflamação e estresse oxidativo podem estar presentes na dislipidemia e na FA (TADIC, 2013). Em recente revisão, Karam e sua equipe forneceram evidências que ligam o estresse oxidativo e inflamações à remodelação estrutural e elétrica atrial, levando ao início da manutenção da AF no coração diabético (KARAM, 2017).

Recentemente, Pol e seus colegas utilizaram dados do estudo ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), para avaliar os níveis plasmáticos de ApoA1 e ApoB de 14.884 pacientes com FA sob uso de anticoagulantes orais. Os resultados indicaram que níveis mais altos de ApoA1 – principal componente proteico do HDL-C – eram associados ao menor risco de isquemia cardiovascular, demonstrando a associação da dislipidemia e evolução da FA (POL, 2018).

Os eletrólitos, sódio e potássio também apresentaram valores maiores no grupo FA, embora sem significância estatística. O potássio é o cátion intracelular mais abundante, e o sódio, o extracelular. Hipopotassemia é a anormalidade eletrolítica mais comum na prática clínica, principalmente em pacientes hospitalizados com a função renal comprometida. A alteração nos níveis de sódio também é frequente, principalmente em casos de hiponatremia, embora com pouca repercussão clínica (EL-SHERIF, 2011). Apesar de alguns estudos indicarem que pacientes com nível sérico baixo de potássio tenham maior risco de desenvolver FA, principalmente em pacientes com história de infarto do miocárdio (KRIJTJE, 2013; MAGALHÃES, 2016), essa condição é mais frequentemente associada ao uso de diuréticos e pode ser facilmente revertida controlando medicamento e parâmetros laboratoriais, não representando uma causa isolada importante de FA (SICA, 2002; EL-SHERIF, 2011; CERVELLIN, 2015).

Por fim, a RNI, usada para o controle de anticoagulação (AC) em pacientes com FA sob a recomendação de uso de anticoagulantes, deve estar entre valores de 2 a 3 (MAGALHÃES, 2016). Somente 25% dos nossos pacientes

estavam dentro da faixa de controle de AC (RNI entre 2 a 3). 50% deles tinham RNI menor que 1,96%, e 25 % apresentavam RNI maior que 3,02. Esses resultados estão muito abaixo dos relatados nas pesquisas em geral: por exemplo, o Dr. Alyousif avaliou 110 pacientes com FA não valvar tratados com varfarina por pelo menos três meses, e a média de pacientes dentro da faixa esperada foi de 59%. Uma média de 65,3% foi obtida pelo Costa e 65.1% por Mohammed – todos com valores maiores que o dobro de pacientes dentro da faixa de controle de AC (ALYOUSIF, 2016; COSTA, 2015; MOHAMMED, 2017).

Por sua vez, a PIC foi avaliada pela razão entre P2/P1, resultando em três categorias: P2/P1 até 0,9 (PIC normal); entre 0,9 e 1,0 (levemente alterada) e maior que 1,0 (alterada). No grupo FA, dez dos dezessete pacientes apresentaram PIC alterada (58,8%), tal como sete dos quinze controles (46,7%), não havendo diferença significativa entre os dois grupos ($p:0,7393$). No entanto, levando em consideração a intensidade da alteração da PIC (levemente alterada ou alterada), podemos observar diferenças entre os dois grupos (Tabela 6), já que o grupo FA não apresentou alterações leves e quatro indivíduos do grupo CON foram classificados com PIC levemente alterada ($p:0,013$).

Tabela 6: Distribuição do número e percentual (n/%) de pacientes conforme a classificação da PIC.

PIC	FA	CON	Valor de p
PIC, n/% ^a			
Normal	7/41	8/53	0,739
Levemente alterada*	0/0	4/27	0,013*
Alterada*	10/59	3/20	
PIC, Relação P2/P1 ^b	1,22 (0,68 – 1,77)	0,87 (0,69 – 0,99)	0,061

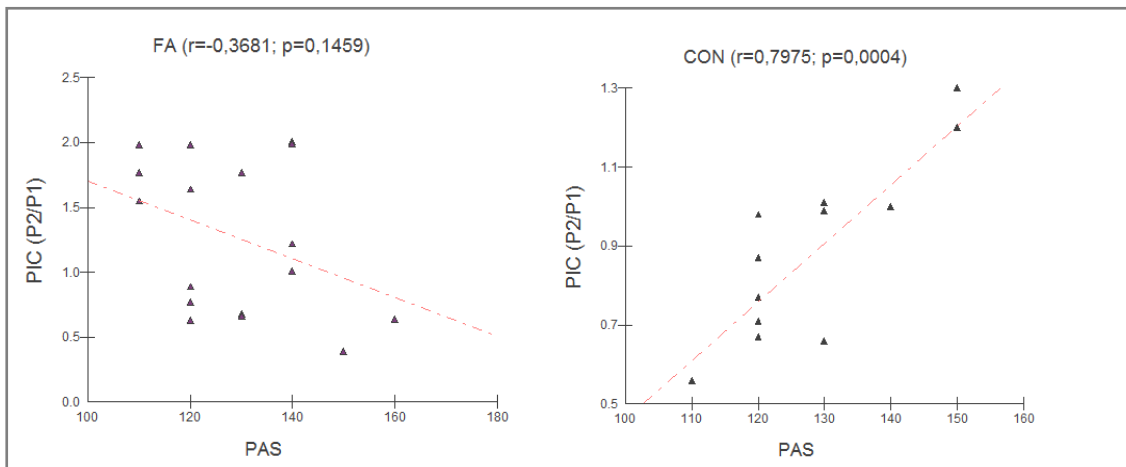
Fonte: A Autora.

Valores de mediana e intervalo interquartil ou frequência absoluta (n) e relativa (%); o teste de qui-quadrado (χ^2) ou teste G, conforme o caso; b teste de *Mann-Whitney*; *diferença estatística entre os grupos ($p<0,05$); PIC, pressão intracraniana; P2/P1, razão entre a onda P2 e P1; FA, fibrilação atrial; CON, controle.

A relação entre a PIC e os demais parâmetros foi avaliada nos dois grupos, FA e CON. Foi observada que há correlação positiva forte entre a PIC e a PAS no grupo CON com significância estatística ($r: 0,7975$; $p: 0,0004$). No entanto, o mesmo não foi observado no grupo com FA que apresentou correlação negativa,

fraca e sem significância estatística ($r: -0,3681$, $p: 0,1459$) (Gráfico 3). Outros parâmetros avaliados não aparentaram correlação significativa. O Gráfico 4 ilustra um resultado normal de PIC (a) e um resultado alterado (b).

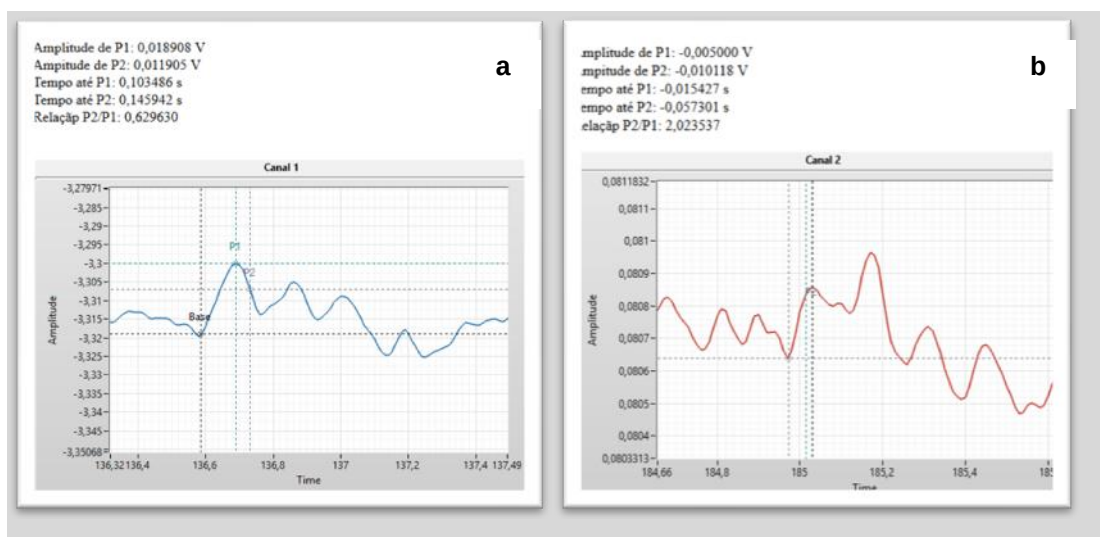
Gráfico 3: Gráfico de dispersão mostrando o teste de correlação* entre a PIC e a PAS nos grupos FA e CON.



Fonte: A Autora

* Teste de correlação de Pearson; r: coeficiente de correlação de Pearson; *diferença estatística entre os grupos ($p<0,05$); PAS, pressão arterial.

Gráfico 4: Análise da PIC pelo Analisador da Morfologia de Pressão Intracraniana *Braincare 150*.



Fonte: A Autora.

PIC, pressão intracraniana; P2/P1, razão entre a onda P2 e P1; a) PIC normal, P2/P1: 0,62963; b) PIC alterada, P2/P1: 2,023537.

A FA geralmente assintomática ou silenciosa é o principal fator de risco para tromboembolismo e AVE isquêmico, que podem ser consideravelmente diminuídos com o uso de anticoagulantes orais (JAAKKOLA, 2016). Idade avançada, hipertensão arterial, diabetes e doenças cardiovasculares (insuficiência cardíaca, AVE) são fatores predisponentes ou correlacionados com a prevalência de FA (MARCOLINO, 2014; KIRCHHOF, 2016). A hipertensão arterial pode estar presente em até 70% dos pacientes com FA (EYSENCK, 2016).

Nossos dados demonstraram algumas dessas associações (idade avançada, hipertensão arterial, glicemia de jejum aumentada) que podem predispor, manter ou agravar os quadros de FA e AVE. Além disso, nesse grupo, nossos dados demonstram a presença de alteração da PIC mais intensa. Sabendo-se que a hipertensão intracraniana tem efeito adverso na perfusão cerebral, pode haver resultados como a isquemia ou lesão cerebral secundária (FAN, 2008), o que justifica o seu monitoramento nesses pacientes.

A PIC também estava alterada no grupo CON. No entanto, as alterações apresentadas foram menos intensas (p : 0,013) e associadas ao aumento da PAS (p : 0,0004). A faixa etária e a presença de PA aumentada poderiam explicar, em parte, essas características.

A hipertensão arterial é o principal fator de risco de AVE, tanto isquêmico quanto hemorrágico. Ela pode ser desenvolver por várias razões, como o estilo de vida (sobrepeso, tabagismo, etilismo, sedentarismo e dieta não saudável), doenças renais, predisposições genético-étnicas (pessoas asiáticas e afro-caribenhas) e fisiologia conforme a idade (FAN, 2008; JAAKKOLA, 2016).

A importância da hipertensão arterial é tamanha que a Associação Americana do Coração e o Colégio Americano de Cardiologia, em suas mais recente diretrizes sobre tema, reduziram os pontos de corte na classificação da PA. A nova diretriz considera PA como aumentada a partir de 120 mmHg para PAS e PAD < 80 mmHg e hipertensão PAS/PAD $\geq$ 130/80 mmHg, no lugar dos valores habituais de $\geq$ 140/90 mmHg (WHELTON, 2017). O objetivo dessa mudança é detectar mais precocemente os valores elevados da pressão e adoção de tratamento não medicamentoso em pacientes. Mas do ponto de vista prático, enquanto houver indicação de alvo de tratamento de pressão sanguínea inferior 130/80 mmHg para pacientes hipertensos com alto risco para doença cardiovascular, parece mais

aceitável continuar definindo a hipertensão a partir da pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg para os não definidos nesta categoria (RAO,2015; BAKRIS; 2018).

As doenças cardiovasculares, principalmente doença cardíaca coronariana e AVE, estão em ascensão e são importantes causas de morbimortalidade no mundo. A principal causa é a aterosclerose proveniente do acúmulo de colesterol na parede das artérias, o que leva à formação de placas, e assim, ao estreitamento do lume arterial, causando coágulos. Outros importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares são a obesidade, a relação HDL / LDL, diabetes tipo II, pressão arterial elevada e, principalmente, a idade, possivelmente porque mesmo em pessoas saudáveis com idade mais avançada, a função cardíaca diminui devido à perda de cardiomiócitos, diminuição da contratilidade, diminuição da resistência ao estresse, hipertrofia cardíaca e fibrose (NICCOLI, 2012).

A fisiologia do envelhecimento mostra alterações em determinados sistemas que podem justificar os achados tanto no grupo FA como no grupo CON. No coração ocorre a diminuição de miócitos, que consiste na troca do tecido autônomo por colágeno e gordura, gerando anormalidade na condução elétrica cardíaca e predisposição a arritmias. No sistema vascular, ocorre espessamento da média dos vasos, diminuindo a complacência vascular e aumento da PA. No sistema renal, advém a gradativa esclerose do néfron e a atrofia das arteríolas aferente e eferente, o que leva à diminuição do fluxo plasmático renal e pode resultar na diminuição dos processos compensatórios que evitam, principalmente, a hipertensão e a aterosclerose. (CHEITLIN, 2003; NICCOLI, 2012; MIKAEL, 2014).

Todos esses fatores discutidos acima variam para cada indivíduo e com as características dos grupos estudados, como uso de medicamentos específicos, doenças associadas, estilo de vida, entre outros, o que podem ter influenciado a correlação diferente da PIC com a PAS no grupo FA.

Fatores específicos do grupo FA, por exemplo, seriam a determinação da PA consideradas difíceis ou incertas, mesmo através do uso do método auscultatório (STERGIOU, 2012; EYSENCK, 2016). Por exemplo: i) a coexistência de outros fatores de risco para doenças cerebrovasculares isquêmicas ou hemorrágicas (AVE, estenose da carótida, aneurisma, má formação vascular, etc.) que poderiam causar dano cerebral e elevar a PIC (ZHANG, 2017); ii) a presença de isquemia ou microcoágulos decorrentes de terapia anticoagulante inadequada; ii) o efeito adverso

de medicamentos ou associação de medicamentos em pacientes com FA e iv) a ausência de um ponto de corte seguro para a PA nesses pacientes, uma vez que tanto a hipertensão quanto a hipotensão podem trazer malefícios para tal grupo, principalmente quando diabetes ou a doença arterial coronariana estão presentes (BADHEKA, 2014; LAU, 2017).

Nosso estudo tem limitações principalmente devido ao pequeno tamanho amostral, assim como tempo limitado para recrutar e reavaliar pacientes com relação P2/P1 alterada, possibilidade de acúmulos de alterações patológicas e/ou fisiológicas da faixa etária elevada, predominante nos pacientes diagnosticados com FA e, por conseguinte, do grupo CON. No entanto, nossos dados mostraram alteração mais intensa da PIC no grupo FA, independentemente dos valores de PA, e isso nos induziu ao questionamento sobre a ausência de um marcador de dano cerebral precoce que pudesse correlacionar com o desenvolvimento de quadros isquêmicos ou hemorrágicos nesses pacientes.

Desta forma, acreditamos que o monitoramento da PIC, especialmente por um método não invasivo e de baixo custo como o utilizado nesse estudo, poderia auxiliar no entendimento dessa questão.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados das avaliações e dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais pesquisados estão sintetizados abaixo:

- A idade foi maior no grupo FA do que no grupo CON ($p: 0,004$);
- Não houve diferença na distribuição de gênero entre os dois grupos;
- Não houve diferença estatística ($p: 0,4900$) entre os dois grupos em relação ao número de pessoas com alteração de PA (PAS e PAD), mesmo estratificando por intensidade;
- Os pacientes com FA apresentaram valores de glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1c), ureia e creatinina maiores que o grupo controle;
- O número de pessoas com PIC alterada foi igual estatisticamente em ambos os grupos, 58,8% no grupo FA e 46,7% no grupo CON ($p:0,7393$);
- A estratificação da PIC por intensidade em Levemente alterada ou Alterada mostrou que o grupo FA apresenta alterações mais intensas que o grupo controle ($p:0,013$).
- A PIC se correlacionou diretamente com a PAS nos pacientes do grupo controle, mas não com a PA do grupo de pacientes com fibrilação.

A avaliação não invasiva da PIC se apresentou como uma excelente ferramenta, à medida que foi capaz de discriminar a intensidade da relação P2/P1 entre os dois grupos.

REFERÊNCIAS

AKOUDAD, S.; PORTEGIES, M.; L.; KOUDSTAAL, P. J.; HOFMAN, A.; VAN DER LUGT, A.; IKRAM, M. A.; VERNOOIJ, M. W.; **Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study**. *Circulation*, v. 11, n. 132, p. 509-51, jul 2015.

ALONSO, A.; et al. **Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study**. *Journal of the American Heart Association*, v. 3, n. 5, p. e001211, 2014

CABRATOSA, Lia Cabratosa, et al. **Diabetes and new-onset atrial fibrillation in a hypertensive population**. *Annals of medicine*, v. 48, n. 3, p. 119-127, 2016.

ALYOUSIF, S.; ALSAILEEK, A.; **Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation: an experience of a tertiary care center in Saudi Arabia**. *J Saudi Heart Assoc*. 2016;28(4):239–43.

ANDRADE, R. de A. P. **Análise e melhoria de um sistema não invasivo de monitoramento de pressão intracraniana**. Dissertação de Mestrado. Escola de Engenharia Mecânica da Universidade de São Paulo. São Carlos, 2013.

ANDREWS, L. E., LIU, G. T., KO, M. W. (2014). **Idiopathic intracranial hypertension and obesity**. *Hormone research in paediatrics*, 81(4), 217-225.

ARISTOTLE **Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation Trial**. *Journal of the American Heart Association* February 2018, Volume 7, Issue 3. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007444>.

BAKRIS, G.; SORRENTINO, M.; **Redefining Hypertension — Assessing the New Blood-Pressure Guidelines**. *N Engl J Med* 2018; 378:497-499 DOI: 10.1056/NEJMp1716193

BANSAL, N.; KEANE, M.; DELAFONTAINE, P.; ET AL. **A Longitudinal Study of Left Ventricular Function and Structure from CKD to ESRD: The CRIC Study**. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2013;8(3):355-362. doi:10.2215/CJN.06020612.

BRAGA, J.L.; ALVARENGA, R.M.; **Acidente Vascular Encefálico**. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v.60, n. 3, p 88-94, 2003.

CABRAL, N.; VOLPATO, D.; OGATA, T.R.; RAMIREZ, T.; MORO, C.; GOUVEIA, S. **Fibrilação Atrial Crônica, AVE e Anticoagulação: sub-uso de varfarina**. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, São Paulo. v. 62, n.4, p.1016-1021, 2004.

CANGUSSÚ, S. R. **Infecção na monitoração intraventricular da pressão intracraniana com drenagem contínua do líquido cefalorraquiano (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo.**

CARLOTTI, JR. C. G.; COLLI, B. O.; DIAS, L. A. A. **Hipertensão intracraniana.** Medicina, Ribeirão Preto, v. 31, p. 552-562, out./dez 1998.

CHARIDIMOU, A.; KAKAR, P.; FOX, Z.; WERRING, D. J. **Cerebral Microbleeds and Recurrent Stroke Risk Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Cohorts.** Stroke, v. 44, p. 995-1001, março 2013.

CAREY, R. M.; WHELTON, P. K.; **Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline.** Annals of internal medicine, 2018.

CERVELLIN, G.; et al . **Concentrações Séricas de Potássio Encontram-se Inversamente Correlacionadas aos Níveis de D-Dímero em Pacientes com Fibrilação Atrial Aguda.** Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 104, n. 3, p. 181-184, Mar. 2015 .

CHEITLIN, M. D., **Cardiovascular Physiology—Changes With Aging.** The American Journal of Geriatric Cardiology, 12: 9–13. doi:10.1111/j.1076-7460.2003.01751.x

COSTA, P. L.; MOREIRA, S.; AZEVEDO, C.; AZEVEDO, P.; CASTRO, E.; SOUSA, H.; MELO, M.; **APOLO I: controlo da hipocoagulação na fibrilhação auricular.** Revista Portuguesa de Cardiologia, Volume 34, Issue 5, 2015, pp. 337-345.

CZOSNYKA, MAREK ET AL. **Intracranial pressure: more than a number.** Neurosurgical focus, v. 22, n. 5, p. 1-7, 2007.

EL-SHERIF, N.; TURITTO, G.; **Electrolyte disturbances and arrhythmogenesis.** Cardiol J 2011;18:233–45.

FAN, J-Y.; et al. **Intracranial pressure waveform morphology and intracranial adaptive capacity.** American Journal of critical care, v. 17, n. 6, p. 545-554, 2008.

FERREIRA, C.; et al. **Atrial fibrillation and non-cardiovascular diseases: a systematic review.** Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 105, n. 5, p. 519-526, 2015. <https://dx.doi.org/10.5935/abc.20150142>

FRYAR, CD.; OSTCHEGA, Y.; HALES, CM.; ZHANG, G.; KRUSZON-MORAN, D.; **Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2015–2016.** NCHS data brief, no 289. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2017.

GU, J.; et al. **Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients.** *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, v. 18, n. 6, 2017.

GIUGNO, K.M.;MAIA, T.R.; KUNRATH,C.L.;BIZZI, J.J. **Tratamento da hipertensão intracraniana.** *Jornal de Pediatria*, Porto Alegre, v.79, p287-293. julho 2003.

GOMIERO, L, A. GUERREIRO, L.A; **Análise da ação da dipirona na pressão intracraniana de ratos detectada por método de monitoramento não invasivo.** 2013, 63f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Araraquara, Araraquara, 2013

HOFMAN, A.; ET AL. **The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update.** *European journal of epidemiology*, v. 30, n. 8, p. 661-708, 2015.

JAAKKOLA, J.; MUSTONEN, P.; KIVINIEMI, T.; ET AL. **Stroke as the First Manifestation of Atrial Fibrillation.** Talkachova A, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0168010. doi:10.1371/journal.pone.0168010.

JATENE, A. D., SOSA, E., TARASOUTCHI, F., JATENE, M. B., PROMERANTZEFF, P. M. A. (1992). **Tratamento cirúrgico da fibrilação atrial. Procedimento do “labirinto”: experiência inicial.** *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 7(2), 107-11.

JOHANSEN, OE.; BRUSTAD, E.; ENGER, S.; TVEIT, A.; **Prevalence of abnormal glucose metabolism in atrial fibrillation: A case control study in 75-year old subjects.** *Cardiovascular Diabetology*. 2008;7:28. doi:10.1186/1475-2840-7-28.

KOENNECKE, H.C. **Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications.** *Neurology journals* , v.24, n.2, p.165-171, jan 2006.

KARAM, B.S.; CHAVEZ-MORENO, A.; KOH, W.; AKAR, JG.; AKAR, FG.;. **Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes.** *Cardiovascular Diabetology*, 2017, 16:120.

KIRCHHOF, P.; et al. **ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.** *Revista española de cardiología.-Madrid*, v. 70, n. 1, p. 1-84, 2017.

KRIJTHE, BP.; HEERINGA, J.; KORS, JA.; HOFMAN, A.; FRANCO, OH.; WITTEMAN, JC.; et al. **Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study.** *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5411–5.

LAU, DH.; NATTEL, S.; KALMAN, JM.; SANDERS, P.; **Modifiable risk factors and atrial fibrillation.** *Circulation*. 2017;136:583–96.

LEE S.H.;BAE,H.J.;KWON, S.J.;KIM, H. KIM,Y.H.; YOON, B.W.;ROH,J.K. **Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage.** v.62, n.1, p.72-76, jan 2013.

LIU, P.F.;I, CUI, Y.Z.; NA, J.; GAO, P.Y.; **Cerebral microbleeds — prevalence, distribution and risk factors in northeast population without preceding large-area stroke.** Chinese Medical Journal, v.123, p-286-290, 2010.

LOURENÇO, D. M., LOPES, L. H. C., VIGNAL, C. V., & MORELLI, V. M. (1997). **Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais.** *Arq Bras Cardiol*, 68(5), 353-6.

LUNA, Rafael Leite; LUNA, Leonardo Castro. **O surpreendente predomínio da pressão sistólica isolada na medicina atual.** *Rev Bras Hipertens* vol, v. 15, n. 2, p. 94-99, 2008.

MIKAEL, L.R.; et al. **Vascular Aging and Arterial Stiffness.** *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 109, n. 3, p. 253-258, 2017.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª **Diretriz brasileira de hipertensão arterial.** *Arq Bras Cardiol*, v. 107, n. 3, p. 1-83, 2016;

MAGALHÃES L.P.; FIGUEIREDO, M.J.O.; CINTRA, F.D. et al. **II Diretrizes brasileiras de Fibrilação Atrial.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 106, Nº 4, Supl. 2, Abril 2016.*

MARCOLINO, J. M. et al. **Atrial fibrillation: prevalence in a large data base of primary carepatients in Brazil.** *Europace*, 17(12):1787-90, 2015.

MARINI,C.; SANTIS, F. D.; SACCO, S.; RUSSO, T.; OLIVIERI, L.; ROCCO, T.; CAROLEI, A. **Contributionof Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke Results From a Population-Based Study.** *Stroke*, v.36, p-1115-1119; 2005.

MASCARENHAS, S. et al. **The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid.** *Acta Neurochirurgica Supplement*, v. 114, p. 117-120, 2012.

MASCARENHAS, S., VILELA, G. H. F., CARLOTTI, C., DAMIANO, L. E. G., SELUQUE, W., COLLI, B., ... & NONAKA, K. O. (2012). **The New ICP Minimally Invasive Method Shows That the Monro–Kellie Doctrine Is Not Valid.** In *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XIV* (pp. 117-120). Springer Vienna.

MILLS, K. T.; et al. **Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies from 90 Countries.** *Circulation* 134.6 (2016): 441–450. PMC.

MIRZA, M.; STRUNETS, A.; SHEN, W-K.; JAHANGIR, A.; **Mechanisms of Arrhythmias and Conduction Disorders in Older Adults.** *Clinics in geriatric medicine*. 2012;28(4):555-573. doi:10.1016/j.cger.2012.08.005.

MIZUMOTO, N., TANGO, H. K., & PAGNOCCA, M. L. (2005). **Efeitos da hipertensão arterial induzida sobre a complacência e pressão de perfusão encefálica em hipertensão intracraniana experimental: comparação entre lesão encefálica criogenia e balão subdural.** *Rev. bras. anestesiol*, 55(3), 289-307.

MOHAMMED, S.; et al. **Anticoagulation control among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A single tertiary cardiac center experience.** *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, v. 8, n. 1, p. 14, 2017.

MORGADO, L. **Monitorar sem invadir.** *Instituto Ciência Hoje*. Disponível em: http://www.cienciahoje.org.br/noticia/v/ler/id/1607/n/monitorar_sem_invadir. Acesso em: 16 jun. 2016.

NASER, N.; et al. **The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation.** *Materia socio-medica*, v. 29, n. 4, p. 231, 2017.

NICCOLI, T.; PARTRIDGE, L.; **Ageing as a Risk Factor for Disease.** *Current Biology*, Volume 22, Issue 17, 2012.

OLIVEIRA, R. D. M. C. (2000). **Acidente Vascular Encefálico isquêmico com efeito de massa.** *NEUROCIÊNCIAS*, 86.

PARK, J.H. et al. **Pathogenesis of cerebral microbleeds: In vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment.** *American Neurological Association*, v.73, n.5, p584-593, mai 2013.

PITLYK, P. J., PIANTANIDA, T. P., PLOEGER, D. W. (1985). **Noninvasive intracranial pressure monitoring.** *Neurosurgery*, 17(4), 581-584

QI, W.; ZHANG, N.; KORANTZOPOULOS, P.; LETSAS, KP.; CHENG, M.; DI, F.; et al. **Serum glycated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and meta-regression.** 12(3): e0170955. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170955\(2017\)](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170955(2017))

RAO, M.P.; HALVORSEN, S.; WOJDYLA, D.; et al. **Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial.** *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2015;4(12):e002015. doi:10.1161/JAHA.115.002015.

SICA, DA.; STRUTHERS, AD.; CUSHMAN, WC.; WOOD, M.; BANAS, JS.; JR, EPSTEIN, M.; **Importance of potassium in cardiovascular disease.** *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(3):198-206

SHARIEF, S.; HSU, CHI-YUAN.; **The Transition From the Pre-ESRD to ESRD Phase of CKD: Much Remains to Be Learned.** American Journal of Kidney Diseases, v. 69, n. 1, p. 8-10, 2017.

SCHULTZ, M. **Rudolf Virchow**, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603088/>>, acesso 28 dez. 2017.

SOLIMAN, E.Z.; PRINEAS, R.J; GO, A. S.; XIE, .; LASH, J. P.; RAHMAN, M.; OJO, A.; TEAL, V. L.; JENSVOLD, N. G.; ROBINSON, N. L.; DRIES, D. L.; BAZZANO, L.; MOHLER, E. R.; WRIGHT, J.T.; FELDMAN, H.I; **Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group: Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC).** Am Heart J 159: 1102–1107, 2010.

TADIC, M.; IVANOVIC, B.; CUSPIDI, C.; **What Do We Currently Know About Metabolic Syndrome and Atrial Fibrillation?** Clin Cardiol, 36: 654–662. doi:10.1002/clc.22163

YANG, Y-F.; ZHU, W-Q.; CHENG, K. ET AL.; **Elevated glycated hemoglobin levels may increase the risk of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus.** International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(3):3271-3280.

POL, T.; et al. **Dyslipidemia and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Therapy: Insights From the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Trial.** Journal of the American Heart Association, v. 7, n. 3, p. e007444, 2018.

ROMÃO, A.; PRETO, A.; BERTINI, F.B.M.; LOMBARDI, F.; FILHO, E.T.M.; FISCHER, J.; MARCHI, R.D.; MENEZES, T.D. **Fibrilação Atrial sustentada e suas consequências em longo prazo.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. v. 9, n. 3, p-24-31, 2015.

SANTOS, C.; PEREIRA, T.; CONDE, J.; **O Escore de CHADS na Predição de Eventos Cardiovasculares - Uma Metanálise.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v.100, n.3, p 249-301, 2013.

TEIXEIRA, E., SAURON, F. N., SANTOS, L. S. B., OLIVEIRA, M. C. (2003). **Acidente vascular encefálico.** Ares MJJ. *Terapia ocupacional na reabilitação física.* São Paulo: Roca, 3-16.

WATSON, T., SHANTSILA, E., LIP, G. Y. (2009). **Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited.** *The Lancet*, 373(9658), 155-166.

WATSON, T.; LIP, G. Y. H. **Blood pressure measurement in atrial fibrillation: goodbye mercury?.** Journal of human hypertension, v. 20, n. 9, p. 638, 2006.

ZHANG, X., MEDOW, J. E., ISKANDAR, B. J., WANG, F., SHOKOUEINEJAD, M., KOUEIK, J., WEBSTER, J. G. (2017). **Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review.** *Physiological Measurement*, 38(8), R143

ZIMERMAN, L.I.; FENELON, G.; MARTINELLI, FILHO M.; GRUPI, C.; ATIÉ, J., LORGA, FILHO A., et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial.** *Arq Bras Cardiol*, 92(6 supl.1):1-39, 2009.

XAVIER, H. T., IZAR, M. C., FARIA NETO, J. R., ASSAD, M. H., ROCHA, V. Z., SPOSITO, A. C. FALUDI, A. A. (2013). V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 101(4), 1-20.