

**Gabriel Pelegrineti Targueta**

**Avaliação de aspectos do metabolismo cerebral pela tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose em pacientes portadores de fibrilação atrial: estudo sobre os mecanismos do transtorno cognitivo em portadores de fibrilação atrial**

São Paulo

2024

**Gabriel Pelegrineti Targueta**

**Avaliação de aspectos do metabolismo cerebral pela tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose em pacientes portadores de fibrilação atrial: estudo sobre os mecanismos do transtorno cognitivo em portadores de fibrilação atrial**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e à Universidade Federal da Paraíba no âmbito do Projeto de Doutorado Interinstitucional – DINTER para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

**Orientador:** Prof. Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux

**Co-orientador:** Prof. Dr. Marcelo Dantas Tavares de Melo

São Paulo

2024

---

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Targueta, Gabriel Pelegrineti

Avaliação de aspectos do metabolismo cerebral pela tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose em pacientes portadores de fibrilação atrial : estudo sobre os mecanismos do transtorno cognitivo em portadores de fibrilação atrial / Gabriel Pelegrineti Targueta; Francisco Carlos da Costa Darrieux, orientador; Marcelo Dantas Tavares de Melo, coorientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Projeto de Doutorado Interinstitucional – DINTER. Universidade Federal da Paraíba, 2024.

1. Fibrilação atrial 2. Demência 3. Tomografia por emissão de pósitrons  
4. Doença de Alzheimer 5. Arritmias cardíacas 6. Microcirculação.  
I. Darrieux, Francisco Carlos da Costa, orient. II. Melo, Marcelo Dantas  
Tavares de, coorient. III. Título.

USP/FM/DBD- 248/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus amados pais, fontes inesgotáveis de inspiração na Medicina e em todas as áreas de minha vida.

Aos meus irmãos, com quem cresci e aprendi nos meus primeiros anos, e com quem divido a alegria de cada conquista.

À minha esposa, mulher virtuosa com quem sou um na caminhada da vida. Com seus conselhos, advertências, presença, carinho e amor incondicional, me impulsiona em direção ao melhor que posso ser.

Aos meus queridos filhos, que trazem alegria e encanto aos meus dias, cada um a seu jeito.

A todos os verdadeiros professores, mestres e mentores que encontrei ao longo da minha formação. Sem grandes referências não podemos dar grandes passos.

Aos meus pacientes, que gentilmente confiam em meu trabalho e cuja saúde é minha motivação diária para seguir em frente.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, Pai justo e sempre presente, cuja Palavra é lâmpada para meus pés e luz para o meu caminho. Agradeço entendendo que a ciência e o estudo aprofundado de tudo o que foi criado é agradável a Ti.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux, sou imensamente grato por sua paciência, sabedoria e disponibilidade. Sua orientação foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu coorientador e amigo, Prof. Dr. Marcelo Dantas Tavares de Melo, agradeço não apenas pelo conhecimento compartilhado, mas também pela amizade e pelo apoio constante. Sua colaboração foi inestimável para a concretização deste projeto.

À equipe de Cardiologia do HULW, em especial a todos que participam do funcionamento do Ambulatório de Fibrilação Atrial, meu sincero agradecimento pela companhia semanal e dedicação aos nossos pacientes.

Aos meus amigos e sócios da CLINC e RITMA, entendendo que o trabalho em equipe é fundamental, por estarem ao meu lado nos momentos de desafio e de conquista.

Aos membros da Medicina Nuclear do HC-FMUSP, especialmente ao Dr. Artur Martins Coutinho e à Dra. Camila de Godoi Carneiro, pelo auxílio no processamento das imagens de FDG-PET. O trabalho de vocês foi fundamental para os resultados obtidos nesta tese.

A todos, meu mais profundo agradecimento. Esta conquista é um reflexo do apoio, da colaboração e da amizade de cada um de vocês.

## EPÍGRAFE

*"Os homens tornaram-se cientistas porque esperavam encontrar lei na natureza, e esperavam encontrar lei na natureza porque criam em um Legislador."*

C.S.Lewis

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação;2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## Sumário

Pág.

### Lista de abreviaturas e siglas

### Lista de figuras

### Lista de tabelas

### Resumo

<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1 Fibrilação atrial como fator de risco independente para demência.....	1
1.2 Mecanismos do declínio cognitivo em portadores de FA.....	3
1.2.1 Microembolia e microsangramentos.....	4
1.2.2 FA, microcirculação e declínio cognitivo.....	6
1.3 Avaliação de metabolismo cerebral na FA.....	10
1.4 Lacunas do conhecimento.....	10
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Métodos.....</b>	<b>13</b>
3.1 Delineamento.....	13
3.2 População e amostra em estudo.....	13
3.3 Critérios de inclusão.....	14
3.4 Critérios de exclusão.....	14

3.5 Aspectos técnicos do PET-FDG.....	15
3.5.1 Processamento das imagens de PET-FDG.....	17
3.6 Aspectos técnicos do Holter .....	18
3.7 Aspectos técnicos do ecocardiograma.....	19
3.8 Ferramentas para avaliação cognitiva.....	20
3.9 Análise estatística.....	21
3.9.1 Dados clínicos.....	21
3.9.2 PET-FDG cerebral (SPM12) e interpretação estatística.....	22
<b>4. Resultados.....</b>	<b>28</b>
4.1. Fluxograma.....	28
4.2. Dados clínicos e demográficos.....	29
4.3. Dados ecocardiográficos e de Holter de 24h.....	31
4.4. Avaliação de metabolismo cerebral regional.....	32
<b>5. Discussão.....</b>	<b>39</b>
<b>6. Limitações do estudo.....</b>	<b>44</b>
<b>7. Conclusão.....</b>	<b>45</b>
<b>8. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>46</b>
 Anexos	

## **Lista de abreviaturas e siglas**

**AE** - Átrio esquerdo

**AVCi** - Acidente vascular cerebral isquêmico

**BRA** - Bloqueadores do receptor de angiotensina

**CCL** - Comprometimento cognitivo leve

**CVE** - Cardioversão elétrica

**DA** - Doença de Alzheimer

**DOACs** - Anticoagulantes de ação direta

**ECG** - Eletrocardiograma

**FA** - Fibrilação Atrial

**FC** - Frequência cardíaca

**FDR** - *False discovery rate*

**FWE** - *Familywise error*

**HC-FMUSP** - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**HULW-UFPB** - Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB

**HVE** - Hipertrofia de ventrículo esquerdo

**iECA** - inibidores da enzima conversora de angiotensina

**IMC** - Índice de massa corpórea

**MMSE** - *Mini mental state examination*

**MNI** - Montreal neurological institute

**MoCA** - *Montreal cognitive assessment*

**MRG** - Metabolismo regional de glicose

**PET-FDG** - Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose

**RM** - Ressonância magnética

**RNI** - Relação normatizada internacional

**SDNN** - Desvio padrão dos intervalos R-R

**SPM** - Mapa paramétrico estatístico

**TCLE** - Termo de consentimento livre e esclarecido

**TTR** - Tempo na faixa terapêutica

**VE** - Ventrículo esquerdo

## Lista de figuras

	Pág.
FIGURA 1 - Fisiopatologia proposta para o declínio cognitivo na FA.....	9
FIGURA 2 - Exemplo de um mapa estatístico paramétrico da casuística de comparação voxel a voxel gerado pelo SPM12 para análise de metabolismo glicolítico regional por PET.....	24
FIGURA 3 - Exemplo da interface do aplicativo BiImage Suite, para conversão de coordenadas do espaço SPM12 para o espaço Talairach.....	25
FIGURA 4 - Representação detalhada da tabela com os resultados estatísticos do SPM12 em nossa casuística.....	27
FIGURA 5 - Fluxograma ilustrando os pacientes incluídos e motivos de exclusão desta análise.....	28
FIGURA 6 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo controle - ilustração tridimensional e em planos tomográficos.....	35
FIGURA 7 - Regiões cerebrais de diferenças na captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo DA - ilustração tridimensional e em planos tomográficos.....	38

## Lista de tabelas

	Pág.
TABELA 1 - Características dos grupos estudados.....	30
TABELA 2 - Dados demográficos e clínicos dos pacientes portadores de FA.....	30
TABELA 3 - Tratamento farmacológico do grupo FA.....	31
TABELA 4 - Ecocardiograma e Holter do grupo FA.....	32
TABELA 5 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo controle (corrigido para múltiplas comparações).....	33
TABELA 6 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo controle (sem correção para múltiplas comparações).....	34
TABELA 7 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo DA (corrigido para múltiplas comparações).....	36
TABELA 8 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo DA (sem correção para múltiplas comparações).....	36
TABELA 9 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com DA em comparação ao grupo FA (corrigido para múltiplas comparações).....	37
TABELA 10 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com DA em comparação ao grupo FA (sem correção para múltiplas comparações).....	37

## RESUMO

Targueta GP. Avaliação de aspectos do metabolismo cerebral pela tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose em pacientes portadores de fibrilação atrial: estudo sobre os mecanismos do transtorno cognitivo em portadores de fibrilação atrial [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**INTRODUÇÃO:** A fibrilação atrial (FA) é um fator de risco independente para a ocorrência de demência. A hipoperfusão cerebral relacionada a variação de fluxo batimento-a-batimento durante a FA pode explicar a evolução com demência ou comprometimento cognitivo leve (CCL) em portadores de FA sem antecedente de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Entretanto, os padrões de metabolismo cerebral nesse cenário ainda são incertos. **OBJETIVO:** Investigação observacional do metabolismo cerebral em portadores de FA sem antecedente de AVCi. **MÉTODOS:** Estudo de natureza exploratória onde foram comparados padrões de metabolismo cerebral entre pacientes com e sem FA (ambos sem demência) e pacientes com doença de Alzheimer (DA). Todos os pacientes foram submetidos à tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (PET-FDG) cerebral, sendo 10 com FA persistente ou permanente, 28 do grupo controle sem FA e 28 do grupo DA. Foi realizada avaliação cognitiva por questionários específicos, além de Holter de 24h e Ecocardiograma. Critérios de exclusão foram: FA paroxística, presença de marca-passo definitivo, diagnóstico prévio de AVEi ou demência, estenose carotídea relevante, estenose valvar aórtica moderada ou grave, doenças psiquiátricas, diabetes descompensado, neurocirurgia prévia, etilismo ou presença de disfunção sistólica de ventrículo esquerdo. As imagens do PET-FDG foram comparadas através do mapa paramétrico estatístico para avaliação das diferenças de metabolismo cerebral regional entre os grupos. **RESULTADOS:** A mediana de idade do grupo FA foi de 64 anos, e 70% dos pacientes eram do sexo masculino. O escore de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc era maior ou igual a 1 em todos os pacientes do grupo FA e 90% estavam em uso de anticoagulante oral, a maioria com DOACs (70%). Todos os pacientes tinham fração de ejeção normal (mediana 65%) e bom controle de frequência cardíaca ao Holter (mediana 75bpm). Foi observado hipometabolismo fronto-temporal quando comparados ao grupo controle. Esse padrão de hipometabolismo foi distinto do padrão dos pacientes com DA, o qual foi mais intenso nos componentes do sistema límbico e poupou as regiões frontais. **CONCLUSÃO:** Pacientes portadores de FA apresentam um padrão específico de hipometabolismo cerebral, independente da ocorrência de fenômenos tromboembólicos e distinto do padrão da DA.

**Palavras-chave:** Fibrilação atrial. Demência. Tomografia por emissão de pósitrons. Doença de Alzheimer. Arritmias cardíacas. Microcirculação.

## ABSTRACT

Targueta GP. Assessment of cerebral metabolism aspects by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with atrial fibrillation: mechanisms of cognitive decline related to atrial fibrillation [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**Background:** Atrial Fibrillation (AF) is an independent risk factor for incident dementia. Cerebral hypoperfusion related to beat-to-beat blood flow variation during AF can explain the occurrence of dementia or mild cognitive impairment in stroke-free AF patients. However, brain metabolism patterns in this scenario are still uncertain. **Objective:** Observational investigation of brain metabolism patterns in stroke-free AF patients under optimal OAC treatment. **Methods:** Exploratory study in which brain metabolism patterns were compared among patients with and without AF (both without dementia) and patients with Alzheimer's disease (AD). All patients underwent brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET-FDG), 10 with long-standing persistent or permanent AF, 28 in the control group without AF and 28 in the AD group. Cognitive questionnaires were applied. 24h-Holter and Echo were also performed. **Exclusion criteria:** paroxysmal AF, presence of permanent pacemaker, previous diagnosis of stroke or dementia, hemodynamically relevant carotid stenosis, moderate/severe aortic valve stenosis, psychiatric disorder, decompensated diabetes, previous neurosurgery, alcoholism, or presence of left ventricular systolic dysfunction. FDG-PET images were compared using the statistical parametric mapping to assess regional brain metabolism differences between the groups. **Results:** The study group median age was 64, 70% male. CHA2DS2VASc score was greater than or equal to 1 in all patients in the AF group and 90% of them were on OAC, the majority on DOACs (70%). All patients had normal ejection fractions (median 65%) and well controlled heart rate on Holter (mean 75bpm). Fronto-temporal cerebral hypometabolism was observed in study patients compared to controls. This hypometabolism pattern was distinct from AD patients' pattern, which was more pronounced in components of the limbic system. **Conclusion:** AF patients present a specific pattern of brain hypometabolism, independent of the occurrence of thromboembolic phenomena and distinct from the AD pattern.

**Keywords:** Atrial fibrillation. Dementia. Positron-emission tomography. Alzheimer disease. Arrhythmias, cardiac. Microcirculation.

## 1. Introdução

### 1.1 Fibrilação atrial como fator de risco independente para demência

A Fibrilação Atrial (FA) é a arritmia cardíaca clinicamente relevante mais comum na prática clínica, apresentando notável elevação de sua prevalência em diversos continentes(1–3). Trata-se, assim, de um problema de saúde pública que pode atingir proporções epidêmicas nas próximas décadas. A prevalência crescente de fatores de risco como obesidade(4) e o aumento mundial do consumo de álcool(5), entre outros fatores, associados ao envelhecimento populacional e à detecção precoce de arritmias através de dispositivos *wearable*(6), resultarão em uma pressão cada vez maior sobre os sistemas de saúde para tratamento da FA e suas consequências.

As repercussões clínicas da FA são amplamente reconhecidas pelo cardiologista, e incluem palpitações, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e, especialmente, o risco de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) embólico. Assim, as diretrizes médicas apresentam enfoque principal em indicações e estratégias para controle de ritmo e tratamentos para prevenção de fenômenos tromboembólicos(7,8).

Mais recentemente, pesquisas apontam para uma maior incidência de demência em portadores de FA. Santangeli et al.(9) publicaram metanálise de estudos prospectivos confirmando essa associação. Foram incluídos 77.668 pacientes de oito estudos, entre os quais 15% eram portadores de FA. Após

ajuste para fatores de confusão, concluiu-se que a FA é um fator de risco independente para demência (HR=1,42 [IC 95% 1,17-1,72 p<.001]).

Considerando o alto risco de eventos tromboembólicos, presume-se que a ocorrência de AVCi clínico e a conseqüente demência vascular correspondam a maior parcela dos casos novos de demência em portadores de FA. Liu et al.(10), entretanto, em uma metanálise mais recente, incluíram 112.876 pacientes de 11 estudos prospectivos sem história de AVCi agudo, ratificando os achados da metanálise de Santangeli et al, mesmo na ausência de fenômenos cerebrovasculares clínicos.

Ademais, Bunch et al (11) conduziram um estudo de coorte retrospectiva, avaliando 37.025 pacientes por um seguimento médio de 5 anos quanto ao aparecimento de FA ou demência. Os pacientes inicialmente portadores de qualquer uma das duas condições foram excluídos do seguimento. O grupo apresentava idade média de 60,6 anos e, no acompanhamento, 27% dos pacientes desenvolveram FA e 4% desenvolveram demência. A demência foi subclassificada em senil, vascular e demência de Alzheimer (DA), e a FA esteve independentemente associada a todos os padrões de demência.

Diante dessas informações, sociedades de arritmologia ao redor do mundo (EHRA/HRS/APHRS/LAHRs) se uniram para em 2018 publicar um consenso de especialistas(12) sobre função cognitiva em portadores de arritmias cardíacas, dedicando maior parte do documento com informações de literatura e recomendações práticas para a demência na FA. Nesse consenso, define-se demência como a presença de déficit em pelo menos dois domínios cognitivos, resultando em comprometimento das atividades de vida diária. Já o

comprometimento cognitivo leve (CCL) é definido por declínios de funções cognitivas sem interferência com as atividades de vida diária. A avaliação diagnóstica é auxiliada por ferramentas como o MMSE (*Mini Mental State Examination*) e o MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*), as quais têm ampla utilidade tanto no âmbito prático quanto em pesquisa clínica. Diversas entidades clínicas e etiologias são reconhecidas na origem dos transtornos cognitivos, e além de uma cuidadosa avaliação clínica, a neuroimagem pode exercer papel fundamental na pesquisa de causas e no planejamento terapêutico das demências(13).

## **1.2 Mecanismos do declínio cognitivo em portadores de FA**

Os transtornos cognitivos e a FA compartilham uma série de fatores de risco em comum, como idade, hipertensão arterial, diabetes e insuficiência cardíaca(12). Entretanto, alguns fatores apoiam a hipótese de uma relação de causalidade, entre eles uma maior força da associação em pacientes mais jovens, a persistência da associação após ajuste para fatores de risco conhecidos e o aumento do risco de demência quanto maior o tempo de diagnóstico da FA(14).

Primeiramente, o alto risco de eventos tromboembólicos e cerebrovasculares em portadores de FA explica uma parte das síndromes neurológicas relacionadas a essa arritmia. Portadores de FA e AVCi prévio apresentam risco 2,7 vezes maior de transtorno cognitivo(15). A demência vascular resultando de infartos corticais, entretanto, corresponde a apenas 10%

dos casos de demência em idosos, e geralmente é secundária a múltiplas e extensas cicatrizes corticais(16).

### **1.2.1 Microembolia e microsangramentos**

Pacientes portadores de FA também estão sujeitos à ocorrência de microembolia e infartos corticais silenciosos, o que pode explicar casos adicionais de declínio cognitivo. Chen et al(17), avaliando uma amostra de pacientes sem história de AVCi acompanhados no estudo ARIC (*atherosclerosis risk in communities*), concluíram que a FA esteve associada a declínio cognitivo apenas em pacientes com evidência de infartos corticais subclínicos. Nessa análise foram incluídos 935 pacientes com idade média de  $61.5 \pm 4.3$  anos submetidos a ressonância magnética.

Os eventos subclínicos em portadores de FA, porém, não se restringem aos infartos corticais silenciosos. Considerando que a prescrição de anticoagulantes representa uma estratégia terapêutica consagrada para prevenção de fenômenos tromboembólicos, a ocorrência de microsangramentos também deve ser considerada em pacientes com FA(18). Sabe-se que os microsangramentos podem resultar em declínio cognitivo, o que foi demonstrado por Akoudad et al, em análise de pacientes seguidos no *Rotterdam Study*(19). Trata-se de um estudo prospectivo populacional, no qual 3.257 pacientes foram submetidos a teste cognitivo e ressonância magnética para avaliação de microsangramentos. A prevalência de microsangramentos nessa população com idade média de 59,6 anos foi de 15,3%, e sua presença

esteve associada a risco dobrado de declínio cognitivo no seguimento de aproximadamente 6 anos. Especificamente em pacientes portadores de FA, uma metanálise recente reportou uma prevalência ainda maior de microsangramentos - 28,3% (IC95% 23,8-33,4%) - quando avaliados aproximadamente 7000 pacientes de 17 estudos incluídos(20).

A possibilidade de fenômenos trombóticos e hemorrágicos subclínicos reforça a necessidade pela busca constante de estratégias de anticoagulação eficazes na prevenção do tromboembolismo e seguras quanto ao sangramento intracraniano. Estudo de Jacobs et al(21) confirmou que, em pacientes tratados com varfarina, um maior tempo na faixa terapêutica (TTR) resultou em menor incidência de demência. O grupo de pacientes com TTR abaixo de 25% apresentou risco de demência cinco vezes maior do que aqueles com TTR acima de 75%, durante seguimento mediano de quatro anos. Adicionalmente, o maior risco de desfecho desfavorável foi observado tanto para RNI>3 quanto para RNI<2, fortalecendo a hipótese de que uma anticoagulação inadequada pode ser deletéria para a função cognitiva cerebral no seguimento clínico. O mesmo grupo, em outra publicação(22), demonstrou que portadores de FA em uso de anticoagulantes de ação direta (DOACs) apresentaram chance 51% menor de desenvolver declínio cognitivo do que pacientes em uso de varfarina. Esse resultado vai ao encontro da evidência acumulada na última década, que indica melhor perfil de eficácia e segurança dos DOACs.

### 1.2.2 FA, microcirculação e declínio cognitivo

Os fenômenos vasculares citados, entretanto, não são capazes de explicar a totalidade dos achados relatados na literatura médica sobre o assunto. Mais recentemente, as pesquisas apontam para distúrbios de regulação da microcirculação cerebral como parte fundamental da ligação entre FA e demência, os quais podem resultar em anormalidades anatômicas (volume encefálico) e perfusionais.

Pacientes portadores de FA sem quadro demencial, em uma coorte islandesa (*AGES-Reykjavik Study*), foram comparados aos pacientes sem FA quanto ao volume cerebral total avaliado por ressonância magnética (RM) (23). Houve associação estatisticamente significativa entre FA e menor volume cerebral, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão. Ademais, os achados foram mais proeminentes em portadores de FA persistente/permanente do que em portadores de FA paroxística, além de serem independentes da presença de infartos cerebrais. Já um estudo caso-controle alemão(24), liderado por Knecht, relatou a presença de atrofia hipocampal em portadores de FA e sem história prévia de AVEi, também utilizando RM cerebral.

Mais recentemente, o mesmo grupo de pacientes islandeses do *AGES-Reykjavik Study* foi submetido à avaliação de fluxo sanguíneo e perfusão cerebral por RM(25). Nessa análise, 117 pacientes eram portadores de FA persistente/permanente, 78 eram portadores de FA paroxística e 2096 pacientes não possuíam histórico de FA. Foi avaliado o fluxo sanguíneo cerebral, estimado em mL/min e a perfusão cerebral, estimada em

mL/100g/min. Ambas as variáveis apresentaram significativamente reduzidas em portadores de FA persistente/permanente, quando comparadas aos demais grupos. Nesse estudo, entretanto, houve diferenças de características demográficas entre os grupos, como por exemplo maior média de idade no grupo de portadores de FA persistente/permanente, que pode ter sido um viés de confusão.

Efimova *et al* também estudaram perfusão cerebral em portadores de FA, mas dessa vez utilizando a cintilografia de perfusão(26). Dezesete pacientes com FA e controle inadequado de resposta ventricular (frequência cardíaca de repouso > 100bpm), que tinham sido encaminhados para realização de ablação da junção atrioventricular e implante de marca-passo, foram submetidos à cintilografia de perfusão cerebral e comparados com 15 indivíduos de idade semelhante, sem FA. A perfusão cerebral esteve reduzida em todas as regiões cerebrais nos pacientes com FA, com maior redução nas regiões frontal inferior e parietal posterior. Após atingido melhor controle de frequência cardíaca, por meio da ablação de nó atrioventricular e implante de marca-passo, os mesmos pacientes foram submetidos a uma nova cintilografia de perfusão, que demonstrou melhora do déficit perfusional. Esse estudo suporta a hipótese de que a FA poderia acarretar um déficit microcirculatório cerebral, entretanto, não fica claro se as alterações observadas seriam secundárias à alta resposta ventricular ou às variações de volume sistólico batimento-a-batimento, presentes nos portadores de FA.

A evolução tecnológica nos últimos anos permitiu a avaliação *in vivo* de variações perfusionais cerebrais batimento-a-batimento, através de técnicas de

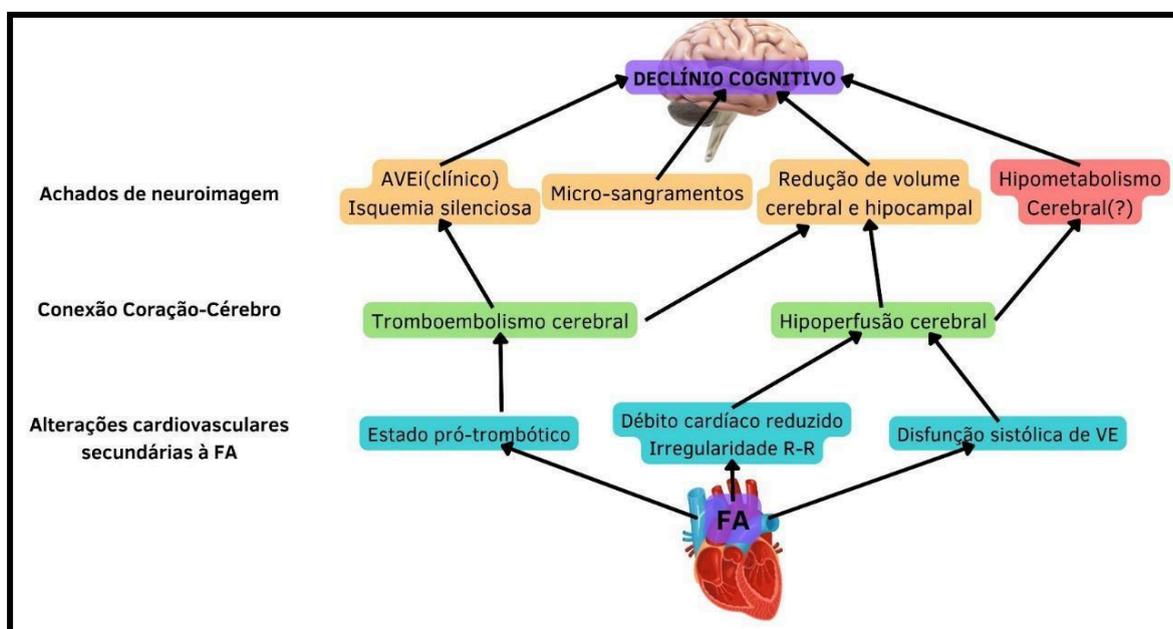
espectroscopia com alta resolução temporal. Com essa técnica, Saglieto et al(27) estudaram a variabilidade de perfusão microcirculatória cerebral batimento-a-batimento em 39 portadores de FA e em 14 portadores de *flutter* atrial, antes e após cardioversão elétrica (CVE) eletiva. Após CVE, houve significativa redução da variabilidade perfusional inter-batimentos em portadores de FA, sem variação significativa em portadores de *flutter* atrial (os quais apresentavam majoritariamente ritmo cardíaco regular antes da CVE). Esse estudo reforçou o corpo de evidências científicas apoiando a hipótese de que a irregularidade R-R batimento-a-batimento na FA pode ser causa de déficit microcirculatório cerebral, entretanto os autores não apresentaram no artigo a frequência cardíaca média dos pacientes antes da CVE.

Pesquisadores coreanos, utilizando um grande banco de dados nacional incluindo 194.928 portadores de FA submetidos à ablação por cateter ou tratamento clínico, conduziram um estudo de coorte retrospectiva para comparar o impacto do controle de ritmo com a ablação por cateter na incidência de demência(28). Para essa análise, foi utilizada a técnica estatística denominada *propensity score-matching*, que visa a seleção, dentro da coorte total, de uma amostra de pacientes que permita que os grupos sejam homogêneos e comparáveis. Assim, 9.119 pacientes submetidos à ablação com cateter e 17.978 pacientes mantidos sob tratamento medicamentoso (seja para controle de ritmo ou controle de frequência cardíaca) foram avaliados. Foi observado risco 27% menor de demência após ablação, em um seguimento mediano de 52 meses. A magnitude da redução foi maior quando houve critérios de sucesso após ablação. O melhor desfecho dos pacientes tratados

de forma invasiva, nessa coorte, poderia ser explicado pela influência negativa da irregularidade R-R na perfusão cerebral. Deve-se ressaltar, entretanto, que apenas cerca de 65% dos pacientes em ambos os grupos estavam recebendo anticoagulação oral no início do período de seguimento, sendo a grande maioria em uso de varfarina e apenas ao redor de 3% em uso de DOACs.

Os estudos citados suportam a hipótese, ainda não definitivamente testada, de que a estratégia de controle de ritmo pode ser superior ao controle de frequência cardíaca na prevenção de algumas complicações clínicas da FA, como a demência, especialmente considerando a evolução das técnicas de ablação por cateter.

A Figura 1 resume os principais mecanismos comprovados e hipotéticos que explicam o maior risco de declínio cognitivo em portadores de FA.



**FIGURA 1 - Fisiopatologia proposta para o declínio cognitivo na FA. Adaptado de Madhavan e cols(18)**

### **1.3 Avaliação de metabolismo cerebral na FA**

Além da RM e cintilografia, existem outras maneiras de avaliação funcional cerebral, dentre as quais se destaca a tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (PET-FDG). O exame se baseia na captação de glicose marcada pelo tecido metabolicamente ativo. O hipometabolismo de glicose pelo PET-FDG é um marcador de neurodegeneração. Com o envelhecimento, há queda de metabolismo glicídico em regiões dos lobos frontal, parietal e temporal superior, poupando lobo temporal medial (incluindo hipocampo), região occipitotemporal e núcleos da base(29). Para cada etiologia de declínio cognitivo, espera-se um padrão característico ao PET-FDG, e sabe-se que o CCL e a DA compartilham alterações semelhantes, como por exemplo o hipometabolismo em giros para-hipocampais e giro temporal inferior(30). São escassos os dados de literatura envolvendo avaliação de portadores de FA com PET-FDG. Graff-Radford et al(31) submeteram 64 pacientes com FA ao exame, não encontrando hipometabolismo semelhante à doença de Alzheimer ou alteração de volume hipocampal, quando comparados aos controles sem FA. Nesse estudo, entretanto, foram incluídos portadores de FA paroxística, persistente e FA em pós operatório.

### **1.4 Lacunas do conhecimento**

Diante do exposto, conclui-se que há evidência convincente quanto ao aumento do risco de declínio cognitivo em portadores de FA. Pode-se também afirmar que sua fisiopatologia é multifatorial, envolvendo fenômenos clínicos e

subclínicos. A importância das alterações microcirculatórias geradas pelo ritmo irregular, entretanto, é incerta, e deve ser fonte de constante investigação científica, já que estratégias de controle do ritmo podem resultar em melhores desfechos cognitivos.

O presente estudo visa trazer informações adicionais à temática exposta, de forma ainda não publicada na literatura médica, ao avaliar portadores de FA com a ferramenta de PET-FDG, descrevendo os achados de metabolismo cerebral regional, além de outros parâmetros clínicos, buscando por esta análise exploratória uma prova de conceito mecanístico.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo primário**

- Investigar e analisar padrões de hipometabolismo cerebral regional em amostra de portadores de fibrilação atrial.

### **2.2 Objetivos secundários**

- Comparar o metabolismo cerebral regional de portadores de Fibrilação Atrial com portadores de CCL em ritmo sinusal.

- Comparar o metabolismo cerebral regional de portadores de Fibrilação Atrial com portadores de doença de Alzheimer em ritmo sinusal.

### **3. Métodos**

#### **3.1 Delineamento**

Estudo de corte transversal, observacional.

#### **3.2 População e amostra em estudo**

Trata-se de um estudo piloto, no qual foram incluídos pacientes portadores de FA persistente/permanente, atendidos em clínica cardiológica para consulta ambulatorial. Para cada paciente, foram coletados dados demográficos e averiguados antecedentes de hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia, diabetes e insuficiência cardíaca.

O diagnóstico da FA foi baseado em eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) ou Holter de 24h.

A classificação clínica da FA foi realizada conforme as Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial(7). Denomina-se FA paroxística quando os episódios de arritmia duram menos do que sete dias e têm reversão espontânea e FA persistente aquela com duração maior do que sete dias. No caso de duração maior que um ano, utiliza-se o termo FA persistente de longa duração. No caso de pacientes em que se opta por não tentar cardioversão ou houve falha de tentativa prévia de cardioversão, a classificação recomendada é de FA permanente.

Como grupo controle, foram incluídos pacientes sem FA e sem diagnóstico de demência, de idade semelhante, e pacientes portadores de DA, previamente incluídos em banco de dados do serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), referente a protocolos de pesquisa já publicados(32,33).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (parecer número 3.807.105) (Anexo A). Todos os participantes foram esclarecidos a respeito do protocolo de pesquisa, exames a serem realizados, além dos riscos e benefícios dos procedimentos. Após sua concordância, foi realizada a assinatura do termo de consentimento livre e informado relativo ao estudo (Anexo B).

### **3.3 Critérios de inclusão**

Foram incluídos pacientes portadores de FA persistente, permanente ou paroxística, atendidos para consulta ambulatorial em clínica particular e no ambulatório de Fibrilação Atrial do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW-UFPB), que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) referente à pesquisa.

### **3.4 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de FA paroxística, FA persistente/permanente com menos de 1 ano de duração, marca-passo definitivo, pacientes com diagnóstico prévio de AVCi ou distúrbio cognitivo

avançado com incapacidade de responder questionários, estenose carotídea hemodinamicamente significativa, estenose valvar aórtica moderada ou grave, distúrbios psiquiátricos clinicamente relevantes, diabetes descompensado (HBA1C>7%), neurocirurgia prévia, etilismo ou presença de disfunção sistólica de ventrículo esquerdo. Os participantes incluídos nos grupos controle e DA foram previamente selecionados de acordo com critérios de exclusão rigorosos, como a ausência de FA documentada, a presença de distúrbio psiquiátrico clinicamente relevante, a presença de qualquer doença clínica descompensada, como anemia ou insuficiência cardíaca, histórico pessoal de outras doenças neurológicas, como doença de Parkinson e epilepsia, AVC anterior, doença inflamatória ativa, presença de etilismo, diabetes sem controle glicêmico adequado, presença de lesões cerebrais vasculares ou neoplásicas significativas na RM(32,33).

### **3.5 Aspectos técnicos do PET-FDG**

As imagens de PET-FDG foram adquiridas em um equipamento com detectores do tipo LSO e fabricante Siemens, modelo Biograph mCT (Knoxville, TN, EUA), combinado com uma CT helicoidal de 20 canais (Definition AS 20; Siemens). A PET opera em modo 3D e incorpora três anéis com 36 blocos de detectores, cada um compreendendo cristais 13x13 (4x4x20 mm<sup>3</sup>) acoplados a quatro tubos fotomultiplicadores. Essa configuração abrange um campo de visão axial (*field of view* - FOV) de 162 mm e transaxial de 700 mm de diâmetro. Os parâmetros de desempenho do equipamento foram validados

com testes de rotina de controle de qualidade, baseados nas recomendações NEMA NU-2(64) e Norma 3.05 da Comissão Nacional de Energia Nuclear.

As imagens foram adquiridas de acordo com o protocolo de PET-FDG neurológico da NOVA Diagnóstico por Imagem (João Pessoa-PB), que contempla pacientes com glicemia capilar máxima de 150 mg/dL. Para isso, os indivíduos permanecem em jejum por no mínimo 4 horas antes da chegada ao serviço de medicina nuclear, onde tem sua glicemia capilar aferida e repousam por 30 minutos em ambiente sem estímulos sensoriais, quando ocorre a injeção do FDG-F18 com atividade de 111 MBq. Após a administração intravenosa do material, os pacientes permanecem em repouso por período de 40 a 60 minutos. Após este intervalo, imagens são adquiridas do crânio, em decúbito dorsal. As tomografias são realizadas com energia do CT de 120 kVp, com 0,45 s de tempo de rotação e 2 mm de espessura de corte, sendo utilizado um filtro de reconstrução para tecidos moles (Siemens B31 *medium smooth* +). As imagens da PET são reconstruídas utilizando os dados de correção de atenuação da aquisição da tomografia computadorizada de crânio. Para o processamento das imagens, são utilizados algoritmos de reconstrução iterativos previamente validados em nossa prática clínica: *Ordered Subset Expectation Maximization* (OSEM-3D) + *Time of Flight* (TOF) com 2 iterações, 21 subconjuntos e filtro Gaussiano de 5 mm, em uma matriz 256 x 256 e com o zoom de 2,0. Os dados são corrigidos para coincidências aleatórias, normalização, perdas de tempo morto, dispersão e atenuação.

Os pacientes do grupo controle e DA tiveram as imagens de PET-FDG obtidas pelo mesmo modelo de equipamento (Siemens Biograph mCT) e protocolo semelhante, no serviço de Medicina Nuclear do HC-FMUSP.

### 3.5.1 Processamento das imagens de PET-FDG

Todos os procedimentos relacionados ao processamento e quantificação das imagens de PET foram realizados utilizando o *software Statistical Parametric Mapping (SPM12)* (*Wellcome Department of Cognitive Neurology, Functional Imaging Laboratory*, Londres, Reino Unido - <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), implementado na plataforma MATLAB R2009a (*The Mathworks Inc.*, Sherborn, MA, E.U.A). Os detalhes específicos de cada método seguem abaixo.

Após a coleta e pré-processamento das imagens (descrito acima), todas foram transformadas em imagens de padrão *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)* (extensão .dcm) e posteriormente para o formato nifti (extensão .nii), o arquivo padrão para processamento no SPM12. Neste momento as imagens são convertidas da chamada “orientação radiológica” (lado esquerdo da imagem é o lado direito do paciente), para a chamada “orientação neurológica”, na qual o lado esquerdo da imagem é o lado esquerdo do paciente.

As imagens PET de cada paciente foram inicialmente registradas de modo concomitante com um *template* anatômico baseado em RM (sequência T1). Após este registro, as imagens foram normalizadas espacialmente no

SPM12 em um espaço estereotáxico baseado no *Montreal Neurological Institute* (MNI).

Cada uma das imagens foi individualmente suavizada com um filtro gaussiano de 8 mm para reduzir o impacto de possível erro de correção no espaço e para melhorar o sinal em relação ao ruído. Para garantir que a análise conteve apenas *voxels* mapeando o tecido cerebral, um valor de corte (threshold) de 0,8 da captação média do radiofármaco em tecido cerebral foi selecionado. As diferenças de captação global entre as imagens foram ajustadas utilizando a opção *proportional scaling* do SPM12, com normalização pela média das contagens cerebrais de cada grupo (normalização por *global means*). Os cortes tomográficos resultantes foram reamostrados utilizando interpolação trilinear, gerando *voxels* de 2 x 2 x 2 mm.

O processo acima descrito e a análise estatística (detalhada abaixo) são tidos como o padrão de análise para imagens metabólicas funcionais e foram validados previamente(34) e usados em diversos estudos clínicos prévios envolvendo PET-FDG e CCL (32,35).

### **3.6 Aspectos técnicos do Holter**

A eletrocardiografia dinâmica pelo Sistema Holter foi realizada através de gravadores digitais de três canais (Cardiolight – Cardios Sistemas, São Paulo, Brasil) e processada através de software analisador (Cardiomanager – Cardios Sistemas, São Paulo, Brasil). Além da análise do ritmo cardíaco, foram obtidos frequência cardíaca mínima, média e máxima, pausas e alterações do segmento ST. Para todos os pacientes portadores de FA, foi realizada análise

de variabilidade R-R no domínio do tempo (desvio padrão dos intervalos R-R – SDNN).

O exame é realizado através do posicionamento de eletrodos no tórax do paciente, os quais são conectados a um gravador de pequenas dimensões. Após pelo menos 18 horas de gravação, os dados são coletados e transmitidos no computador para o software analisador.

### **3.7 Aspectos técnicos do ecocardiograma**

O ecocardiograma transtorácico foi realizado no aparelho Vivid IQ com o transdutor M4h-5 de 2,5 MHz por um único examinador ecocardiografista. As imagens foram adquiridas em decúbito lateral esquerdo conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia(36). Foram adquiridas imagens de vídeo, correspondentes a 3 ciclos cardíacos. O examinador realizou uma análise detalhada, incluindo uma avaliação completa pelo modo bidimensional e pelo fluxo em cores através do Doppler das valvas cardíacas. A fração de ejeção foi estimada pelo método biplanar de discos *Simpson*. A avaliação da deformação do átrio esquerdo foi realizada em uma estação de trabalho pelo *software* EchoPac versão 202, sendo realizado o traçado endocárdico manualmente do átrio esquerdo no final da diástole, tendo a mensuração realizada após a verificação pelo examinador se a qualidade do seguimento das 6 bordas endocárdicas estivesse de boa qualidade. Na presença de 2 segmentos inadequados, o exame foi excluído do estudo. Foram gravadas imagens dinâmicas em 2 e 4 câmaras do átrio esquerdo com 60-80

quadros por segundos, utilizando a escala de cinza do 2D convencional. Para sua aquisição, é necessário que o paciente segure a sua expiração não forçada até que haja uma estabilização dos ciclos cardíacos. Devido a variabilidade da frequência cardíaca, para cálculo do strain do átrio esquerdo, foi realizada uma média de 5 aferições. Foi manualmente tracejado a borda do átrio esquerdo em duas e 4 câmaras, ajustando a largura para o mínimo possível da zona de interesse. Realizou-se uma média das 5 aferições no 4 câmaras com a média das 5 aferições do duas câmaras, para depois realizar a média final das duas câmaras. Habitualmente, em ritmo sinusal, existem 3 fases da deformação do átrio esquerdo (strain de pico, reservatório e bomba), como na FA não há contração atrial, adotou-se apenas a média do valor do strain de pico do AE.

### **3.8 Ferramentas para avaliação cognitiva**

Os pacientes incluídos no estudo foram avaliados através do questionário MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*). Essa ferramenta foi desenvolvida por pesquisadores canadenses com o objetivo de facilitar o diagnóstico de CCL, uma vez que em sua experiência muitos pacientes com diagnóstico de CCL por ferramentas neuropsicológicas complexas apresentavam pontuação normal no *Mini Mental State Examination* (MMSE). Consiste em um questionário de 30 pontos que pode ser aplicado em 10 minutos, e que avalia os domínios visuoespacial/executivo, nomeação, memória, atenção, linguagem, abstração, evocação tardia e orientação. Em seu estudo de validação(37), foi aplicado em pacientes com CCL, nos quais observou-se pontuação média de 22, contra pontuação de 27 no MMSE. No mesmo estudo, os controles normais

apresentaram pontuação média maior que 26 em ambos os testes. Estudos posteriores de outros grupos confirmaram que o MoCA apresenta maior acurácia para diagnóstico de CCL do que o MMSE(38). Além disso, esse questionário já se encontra previamente validado para a população brasileira(39). A ferramenta completa pode ser consultada no Anexo C deste documento.

Já os pacientes do grupo controle e DA, por se tratar de banco de dados de pesquisa previamente publicada, foram submetidos ao MMSE, por sua conveniência no momento em que os dados foram coletados.

### **3.9 Análise estatística**

#### **3.9.1 Dados clínicos**

Todas as variáveis clínicas e demográficas foram analisadas descritivamente, com auxílio do *software* Graphpad Prism 10. As variáveis categóricas são apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%), e as variáveis contínuas são apresentadas em tabelas ou gráficos, na forma de medianas e intervalos interquartis .

As variáveis contínuas dos dois grupos foram comparadas com o teste de Mann-Whitney e as variáveis categóricas com o teste exato de Fisher.

Todos os testes utilizados foram bicaudais e o nível de significância utilizado foi de 5%.

Por se tratar de uma análise exploratória do objeto de estudo, não foi calculado o tamanho da amostra. Planejou-se inicialmente uma amostra aproximada de 10 pacientes no grupo FA e 20 pacientes nos grupos Controle e DA.

### **3.9.2 PET-FDG cerebral (SPM12) e interpretação estatística**

Para análise da diferença entre grupos no PET-FDG, foram realizadas comparações *voxel a voxel* no programa SPM12 com o intuito de identificar diferenças na captação regional do radiofármaco da  $^{18}\text{F}$ FDG [metabolismo regional de glicose (MRG)].

O programa SPM12 realiza comparações de variáveis entre grupos, criando uma estatística *t* para cada *voxel* cerebral, após os processos de normalização espacial e suavização explicados em sessão anterior. Nessas comparações, a cada *voxel* é atribuído um valor numérico (relativo ao metabolismo na PET-FDG), e as médias de cada *voxel* em cada um dos grupos são comparadas individualmente.

Assim, ao final da análise, o SPM atribui um valor de *p* para cada *voxel* cerebral, e os *voxels* são relatados em uma tabela de acordo com um limiar pré-definido pelo pesquisador (Figura 2). Esses valores resultam em uma análise inicial que gera mapas de estatística *t* para cada *voxel* cerebral, que assim constituem os mapas estatísticos paramétricos. O programa realiza ainda correções estatísticas que levam em consideração o problema das múltiplas correções.

A Figura 2 exemplifica umas das etapas de relatórios do SPM em nossa casuística. Nessa imagem há uma representação gráfica das alterações encontradas na comparação entre os grupos (retângulo azul), seguida de tabela com dados numéricos de análise estatística (retângulo amarelo) para as regiões cerebrais onde houve alteração estatisticamente significativa.

Ainda como demonstrado na Figura 2, no SPM12 os *voxels* estatisticamente relevantes são identificados em termos de coordenadas numéricas (x, y, z) de acordo com as coordenadas do MNI (retângulo vermelho). Após identificação das coordenadas MNI, estas são convertidas para coordenadas de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux em software específico (<https://bioimagesuiteweb.github.io/webapp/mni2tal.html>) (40) - Figura 3.

Para a análise estatística no programa SPM12 foi realizado teste t não pareado. Foi adotado o ponto de corte de  $p=0,0001$  (0,01%) como o valor de rejeição da hipótese de nulidade, o que corresponde a um valor de 3,09 na curva de estatística Z. Assim, considerados valores de  $p<0,001$  como estatisticamente significantes ao nível de *voxel*, com no mínimo 10 *voxels* agrupados em cada área de significância (denominada de “*cluster*”). Esse é um ponto de corte clássico utilizado em estudos funcionais que julgamos adequado para sujeitos sem demência(34), que já foi usado previamente em estudos com CCL e neuroimagem(32,35).

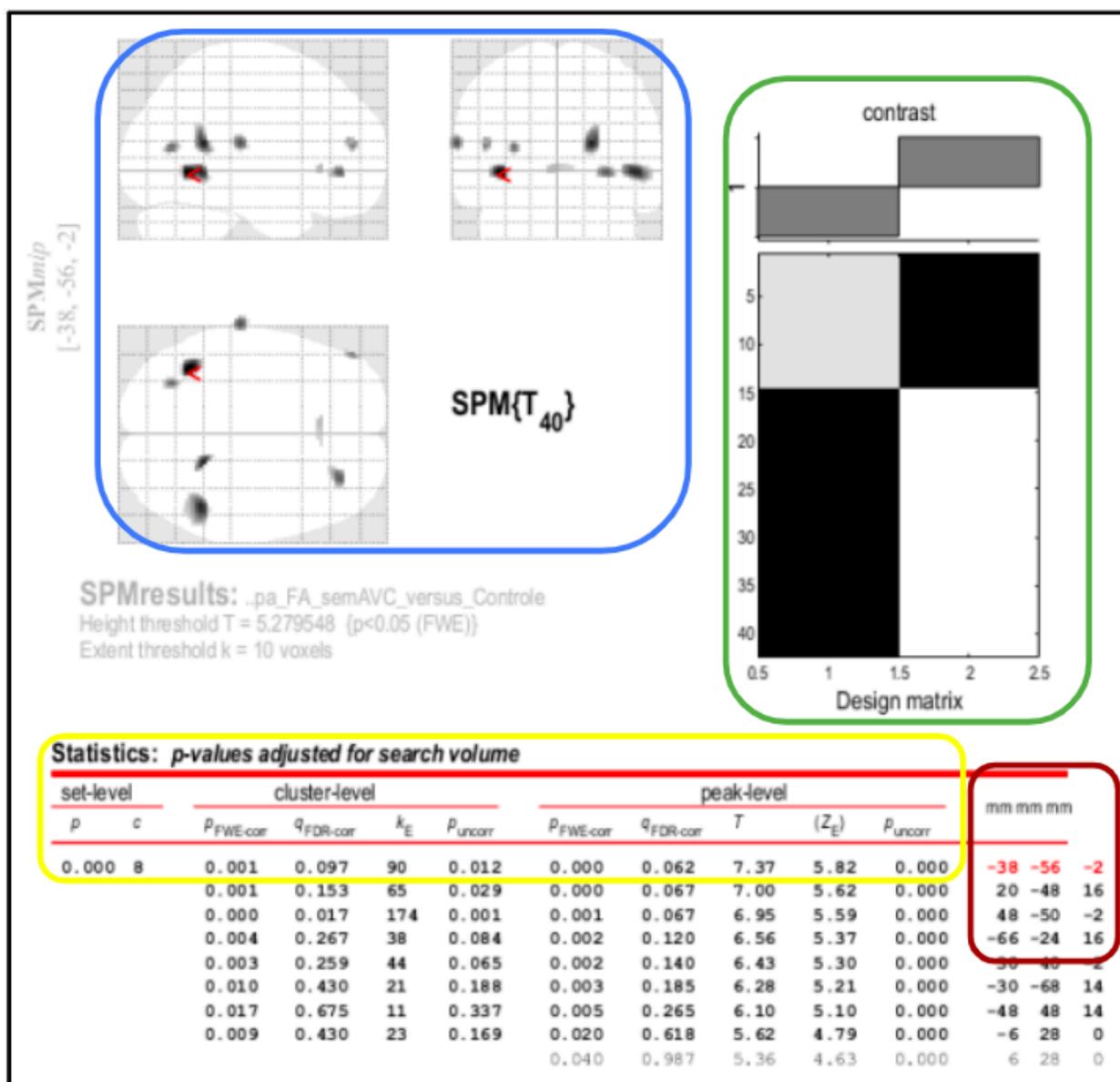
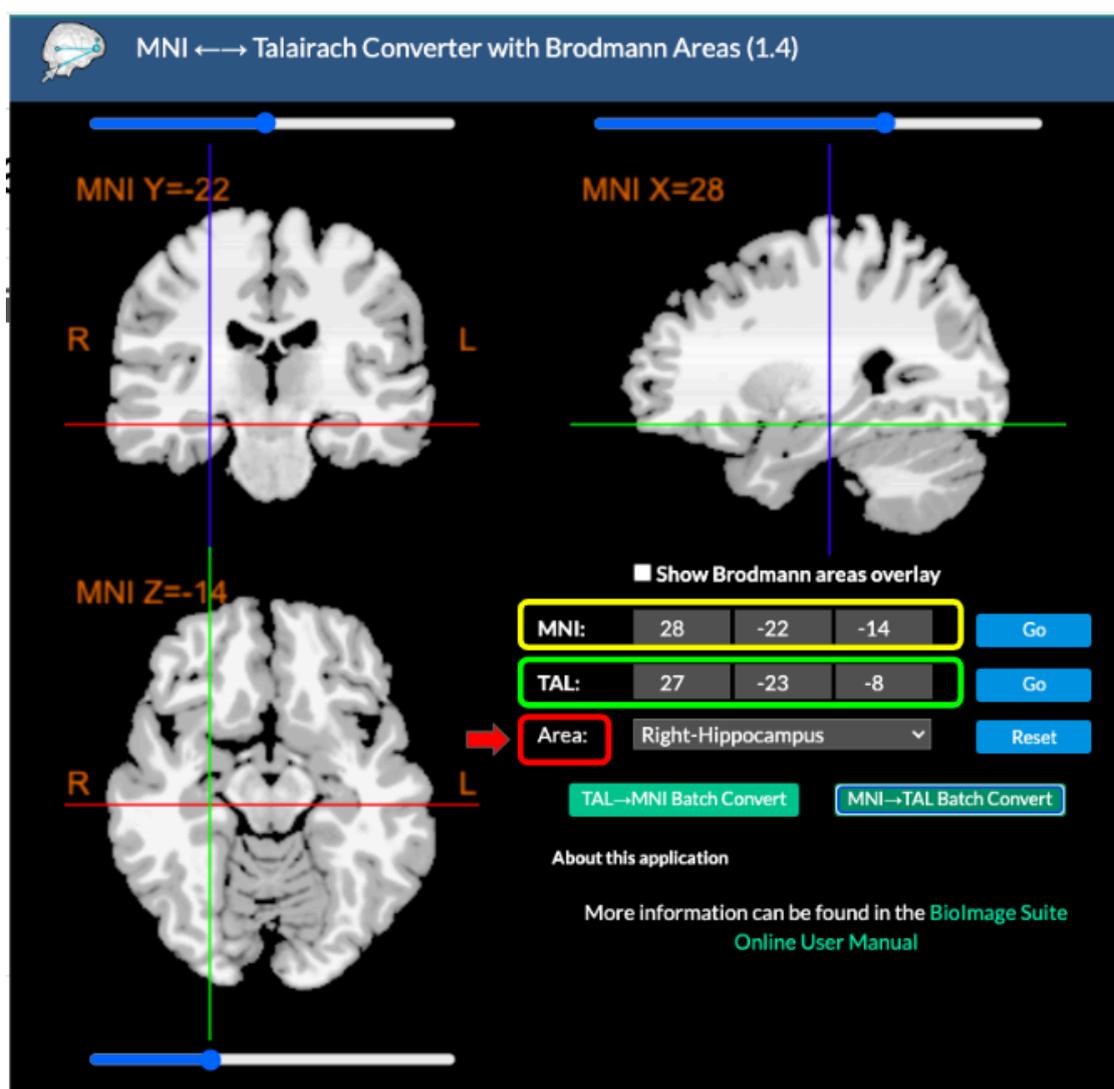


FIGURA 2 - Exemplo de um mapa estatístico paramétrico da casuística de comparação voxel a voxel gerado pelo SPM12 para análise de metabolismo glicolítico regional por PET.



**FIGURA 3** - Exemplo da interface do aplicativo BioImage Suite, para conversão de coordenadas do espaço SPM12 (MNI - retângulo amarelo) para o espaço Talairach (TAL - retângulo verde). [Fonte: <https://bioimagesuiteweb.github.io/webapp/mni2tal.html>]

O mapa estatístico do SPM12 aplica automaticamente métodos estatísticos de correção para múltiplas comparações, como o *familywise error* (FWE) e *false discovery rate* (FDR). Nos casos em que os *voxels* permaneceram estatisticamente significantes, após a correção para esses métodos, eles foram também identificados. Devido à rigidez estatística destes métodos, nesta análise foram considerados valores de 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ) como o

valor de rejeição da hipótese de nulidade, sendo considerados valores de  $p < 0,05$  como estatisticamente significantes, identificados de acordo com o método de correção para múltiplas comparações (pFWE e/ou pFDR). Para a análise SVC, por esta ser direcionada a menores áreas cerebrais e, portanto, sujeita a menos correções para múltiplas comparações, foi adotado o valor de 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ) para rejeição da hipótese de nulidade, porém sempre após correções para múltiplas comparações pelos métodos acima expostos.

Na figura 4, observamos o detalhamento dos resultados estatisticamente significativos na comparação *voxel a voxel* no SPM12. O retângulo azul indica o limiar estatístico escolhido pelo pesquisador para a visualização dos resultados (ponto de corte para valorização estatística). Nas primeiras colunas (retângulo amarelo), são demonstrados os resultados para os conjuntos de voxels correspondentes às regiões de metabolismo alterado (“cluster-level”), incluindo o número de voxels em cada cluster (retângulo verde). São oferecidos valores de  $p$  com correções para múltiplas comparações pelos métodos *familywise error* (pFWE<sub>corr</sub>), *false discovery rate* (pFDR<sub>corr</sub>) e não corrigido (p<sub>uncorr</sub>) - retângulo vermelho. São ainda demonstrados os valores em estatística T e o Z score (Z) para cada *voxel*. No presente estudo foram valorizados apenas resultados com  $p_{uncorr} < 0,0001$  para o *voxel* de maior significância, com no mínimo 10 *voxels* agrupados na região (*cluster* de maior significância); valores de  $p$  corrigidos para múltiplas comparações pelos dois métodos expostos foram demonstrados apenas quando atingiram valores  $< 0,05$ , o que denota maior segurança estatística do que um valor de  $p_{uncorr} < 0,001$ .

**Statistics:  $p$ -values adjusted for search volume**

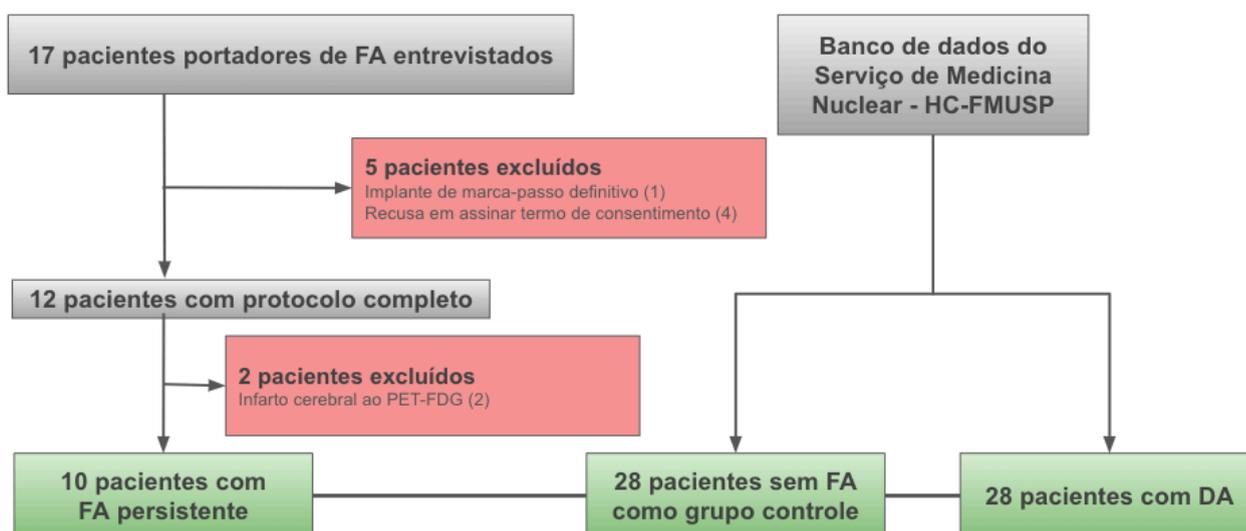
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
$p$	$c$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$p_{uncorr}$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_E)$	$p_{uncorr}$			
0.000	8	0.001	0.097	90	0.012	0.000	0.062	7.37	5.82	0.000	-38	-56	-2
		0.001	0.153	65	0.029	0.000	0.067	7.00	5.62	0.000	20	-48	16
		0.000	0.017	174	0.001	0.001	0.067	6.95	5.59	0.000	48	-50	-2
		0.004	0.267	38	0.084	0.002	0.120	6.56	5.37	0.000	-66	-24	16
		0.003	0.259	44	0.065	0.002	0.140	6.43	5.30	0.000	30	40	-2
		0.010	0.430	21	0.188	0.003	0.185	6.28	5.21	0.000	-30	-68	14
		0.017	0.675	11	0.337	0.005	0.265	6.10	5.10	0.000	-48	48	14
		0.009	0.430	23	0.169	0.020	0.618	5.62	4.79	0.000	-6	28	0
						0.040	0.987	5.36	4.63	0.000	6	28	0

**FIGURA 4 - Representação detalhada da tabela com os resultados estatísticos do SPM12 em nossa casuística.**

## 4. Resultados

### 4.1. Fluxograma

Foram selecionados inicialmente 17 pacientes portadores de fibrilação atrial persistente. Cinco pacientes foram excluídos antes mesmo da realização do PET-FDG - um paciente devido a implante de marca-passo antes da realização da neuroimagem, e quatro pacientes por recusa a assinar TCLE. Após a realização do PET-FDG, mais dois pacientes foram excluídos da análise devido ao achado de acidente vascular encefálico prévio ao PET-FDG (Figura 5). Do grupo controle, ao todo 28 pacientes foram incluídos nessa análise, e do grupo DA também foram incluídos 28 pacientes na análise final.



**FIGURA 5 - Fluxograma ilustrando os pacientes incluídos e motivos de exclusão desta análise.**

#### **4.2. Dados clínicos e demográficos**

Os pacientes portadores de FA incluídos nessa análise apresentavam idade mediana de 64 anos. Sete indivíduos (70%) eram do sexo masculino. Em sua maioria (70%), os pacientes apresentaram escolaridade superior a 10 anos. A mediana da pontuação no MoCA foi de 23 para o grupo FA. Não houve diferença estatisticamente significativa de idade entre os grupos FA e Controle, e os paciente do grupo DA tiveram maior média de idade. Quanto à escolaridade, não houve diferença significativa quando o grupo FA foi comparada aos grupos controle e DA. Como previamente mencionado, não houve comparação direta entre os escores de avaliação cognitiva, considerando que na ocasião da coleta dos dados dos grupos controle e DA foi utilizado o MMSE (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta dados clínicos e demográficos do grupo FA. Destaca-se que nenhum dos participantes relatou uso abusivo de álcool ou etilismo. O IMC mediano foi de 29,4kg/m<sup>2</sup>. Quanto a comorbidades, 80% dos pacientes eram hipertensos e 30% diabéticos (com controle glicêmico adequado). Todos tinham escore mínimo de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 1 na ocasião da inclusão.

Quanto ao tratamento medicamentoso dos pacientes portadores de FA, nota-se que a quase totalidade se encontrava em uso de anticoagulante oral (90%), na maior parte das vezes com prescrição de DOACs (70% dos casos). Além disso, na amostra estudada houve grande prevalência de uso de beta-bloqueadores, iECA ou BRA, e baixo número de pacientes em uso de drogas psicotrópicas.

**TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS**

	FA (10)	Controle (28)	DA (28)	p
<b>Idade - mediana (min-max)</b>	64 (61-79)	69 (58-81)	75,5 (61-88)	p=0,39 (FA vs Controle) / p=0,005 (FA vs DA)+
<b>Sexo - n (%)</b>				p=0,01 (FA vs Controle) / p=0,03 (FA vs DA)*
<b>Masculino</b>	7 (70%)	6 ( 21,5%)	8 (29%)	
<b>Feminino</b>	3 (30%)	22 (78,5%)	20 (71%)	
<b>Escolaridade &gt; 10 anos - n (%)</b>	7 (70%)	22 (78,5%)	13 (46%)	p=0,67 (FA vs Controle) / p=0,27 (FA vs DA)*
<b>MoCA - mediana (min-max)</b>	23 (19-28)			
<b>MMEE - mediana (min-max)</b>		29 (26-30)	22 (16-28)	
. *Teste exato de Fisher				
. +Teste de Mann Whitney				

**TABELA 2 - DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES PORTADORES DE FA**

Variável	Frequência
<b>Consumo de álcool - n/N(%)</b>	
<b>Etilismo</b>	0/10 (0%)
<b><i>Binge drinking</i></b>	0/10 (0%)
<b>Consumo moderado</b>	5/10 (50%)
<b>Consumo ausente</b>	5/10 (50%)
<b>IMC - mediana (min-max)</b>	29,8 (21,4-39,8)
<b>Hipertensão Arterial - n/N(%)</b>	8/10 (80%)
<b>Diabetes - n/N(%)</b>	3/10 (30%)
<b>Dislipidemia - n/N(%)</b>	6/10 (60%)
<b>Doença Coronária - n/N(%)</b>	0/10 (0%)
<b>Valvopatia - n/N(%)</b>	0/10 (0%)
<b>Insuficiência Cardíaca - n/N(%)</b>	0/10 (0%)

**TABELA 3 - TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO GRUPO FA**

Medicações em uso - n/N(%)	
Beta-bloqueadores	6/10 (60%)
iECA/BRA	7/10 (70%)
Warfarina	2/10 (20%)
DOACs	7/10 (70%)
Qualquer anticoagulante	9/10 (90%)
Estatinas	5/10 (50%)
Anti-diabético oral	4/10 (40%)
Insulina	0/10 (0%)
Digoxina	1/10 (10%)
Amiodarona	1/10 (10%)
Propafenona	0/10 (0%)
Anti-depressivos	0/10 (0%)
Ansiolíticos	1/10 (10%)

#### 4.3. Dados ecocardiográficos e de Holter de 24h

As variáveis obtidas através de ecocardiograma transtorácico, nos pacientes portadores de FA, estão detalhadas na Tabela 4. A função sistólica ventricular estava preservada em todos os pacientes, considerando a medida de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, cuja mediana foi de 65%. A maior parte dos pacientes apresentavam aumento de volume do átrio esquerdo (AE), sendo o volume indexado de AE mediano de 50,3mm/m<sup>2</sup>. Os demais dados obtidos se encontram na Tabela 3.

Quanto às informações retiradas da avaliação por Holter de 24h, nota-se

que se trata de um grupo com controle adequado de frequência cardíaca (FC) - mediana de FC média de 75 bpm (67-84bpm) e mediana de FC máxima de 128 bpm (109-166bpm).

**TABELA 4 - ECOCARDIOGRAMA E HOLTER DO GRUPO FA**

<b>Variável Ecocardiográfica</b>	
<b>Fração de ejeção de VE (%) - mediana (min-max)</b>	65 (57-73)
<b>Diâmetro de AE (mm) - mediana (min-max)</b>	44 (38-56)
<b>Volume indexado de AE (mm/m<sup>2</sup>) - mediana (min-max)</b>	50,3 (35-74)
<b>Diâmetro diastólico de VE (mm) - mediana (min-max)</b>	48 (42-56)
<b>Massa indexada de VE (g/m<sup>2</sup>) - mediana (min-max)</b>	102,9 (76-119)
<b>HVE leve - n/N(%)</b>	2/10 (20%)
<b>HVE moderada - n/N(%)</b>	1/10 (10%)
<b>HVE importante - n/N(%)</b>	0/10 (0%)
<b>Variáveis do Holter de 24h</b>	
<b>FC média (bpm) - mediana (min-max)</b>	75 (67-84)
<b>FC máxima (bpm) - mediana (min-max)</b>	128 (109-166)

#### **4.4. Avaliação de metabolismo cerebral regional**

As tabelas 5 a 10 demonstram os resultados do mapa paramétrico estatístico comparando os padrões de metabolismo cerebral entre os grupos FA e controle (Tabelas 5 e 6) e entre os grupos FA e DA (Tabela 7, 8, 9 e 10), com e sem correção para múltiplas comparações.

As Tabela 5 e 6 detalham as áreas de hipometabolismo cerebral regional estatisticamente significativo em indivíduos com FA em relação ao grupo controle. As coordenadas cerebrais com hipometabolismo no grupo FA estiveram concentradas nos lobos temporal e frontal (bilateralmente). A Figura

6 ilustra as regiões descritas em uma imagem tridimensional e em seções tomográficas.

**TABELA 5 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo controle (corrigido para múltiplas comparações)**

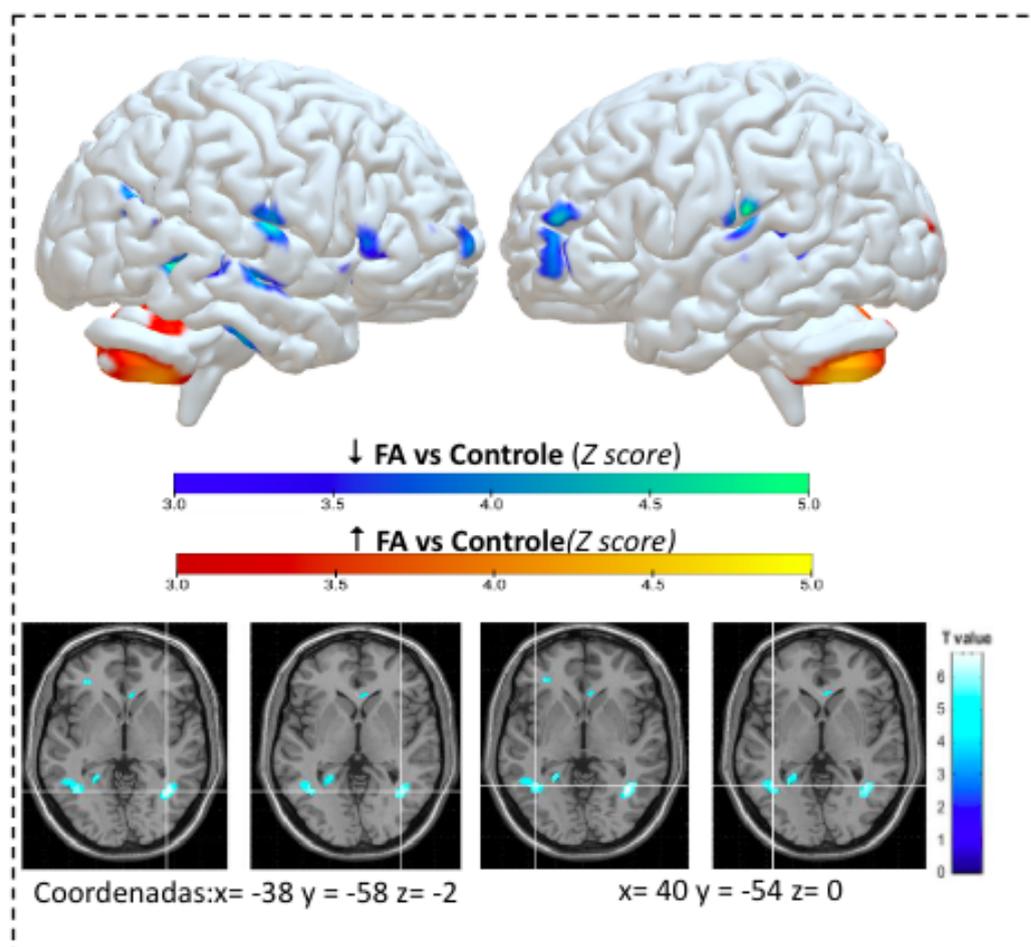
Regiões predominantes no cluster*	N de voxels	Z Score	pFWE	Ponto de maior significância (Talairach)
Giro Occipital Médio E	97	5,91	<0,001	Giro Temporal Médio E (-38 -58 -2)
Giro Lingual D	124	5,49	0,001	Giro do Cíngulo Posterior D (18 -46 14)
Giro do Cíngulo Posterior D Pré-cúneo D		4,99	0,01	Giro Para-hipocampal D (22 -46 0)
Giro Temporal Médio D Giro Temporal Inferior D	82	5,32	0,002	Substância branca sub-giral do Lobo Temporal D (40 -54 0)
Giro pós Central E Giro Temporal Superior E	31	5,32	0,003	Giro Temporal Superior E (-66 -24 16)
Giro Frontal Médio D	12	4,86	0,017	Giro Frontal Médio D (30 38 -2)

\*regiões que em conjunto representam mais de 70% do Cluster

**TABELA 6 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo controle (sem correção para múltiplas comparações)**

Regiões predominantes no cluster*	N de voxels	Z Score	p	Ponto de maior significância (Talairach)
Opérculo Rolândico E	1876	5,91	<0,001	Giro Temporal Médio E (-38 -58 -2)
Giro Temporal Inferior E		5,28	<0,001	Giro Temporal Superior E (-66 -24 16)
Giro Temporal Médio E		4,64	<0,001	Giro do Cíngulo Posterior E (-30 -68 12)
Giro Temporal Superior E				
	4591	5,49	<0,001	Giro do Cíngulo Posterior D (18 -46 14)
Opérculo Rolândico D		5,32	<0,001	Substância branca sub-giral do Lobo Temporal D (40 -54 0)
Giro Temporal Inferior D		4,99	<0,001	Giro Para-hipocampal D (22 -46 0)
	1602	4,86	<0,001	Giro Frontal Médio D (30 38 -2)
		4,79	<0,001	Giro do Cíngulo Anterior E(-8 28 0)
Giro Frontal Médio D		4,56	<0,001	Giro do Cíngulo Anterior D (8 28 0)
	524	4,64	<0,001	Giro Frontal Médio E (-48 48 14)
		4,19	<0,001	Giro Frontal Médio E (-46 52 -10)
Giro Frontal E		4,04	<0,001	Giro Frontal Superior E (-18 68 18)
	369	4,5	<0,001	Giro Frontal Superior D (30 68 4)
		4,34	<0,001	Giro Frontal Superior D (30 68 -8)
Giro Frontal Superior D		4,18	<0,001	Giro Frontal Médio D (46 50 26)
	534	4,04	<0,001	Giro Frontal Inferior D (60 26 6)
		3,86	<0,001	Giro Frontal Médio D (50 20 32)
Giro Frontal Inferior D		3,65	<0,001	Giro Frontal Médio D (46 14 36)
Giro de Heschl E	167	3,81	<0,001	Insula E (-42 -16 -2)
Insula E				
Giro Temporal Superior E				
Núcleo Caudado D	103	3,63	<0,001	Núcleo Caudado D (10 4 2)

\*regiões que em conjunto representam mais de 70% do Cluster



**FIGURA 6 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo controle - ilustração tridimensional e em planos tomográficos.**

Pacientes com FA também apresentaram redução no metabolismo cerebral regional quando comparados aos pacientes com AD, conforme demonstrado na Tabela 7 e 8. As mudanças foram mais pronunciadas nos lobos temporais e na substância branca dos lobos frontais. O grupo DA, como esperado, apresentou áreas de metabolismo reduzido em comparação ao grupo FA, em regiões classicamente relacionadas à DA e em concordância com os dados já publicados desta coorte(33) (Tabelas 9 e 10). A figura 7 ilustra as regiões cerebrais nas quais foram identificadas alterações metabólicas estatisticamente significativas na comparação entre os grupos FA e DA.

**TABELA 7 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo DA (corrigido para múltiplas comparações)**

Regiões predominantes no cluster*	N de voxels	Z Score	pFWE	Ponto de maior significância (Talairach)
Giro Frontal Inferior D	165	5,37	0,001	Substância branca sub-giral do Lobo Frontal D (30 38 0)
Giro Frontal Inferior E	38	4,95	0,007	Substância branca sub-giral do Lobo Frontal E (-28 36 0)

\*regiões que em conjunto representam mais de 70% do Cluster

**TABELA 8 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo DA (sem correção para múltiplas comparações)**

Regiões predominantes no cluster*	N de voxels	Z Score	p	Ponto de maior significância (Talairach)
Giro Pré-Central D Giro Supramarginal D Opérculo Rolândico D	1520	5,82	<0,001	Giro Temporal Superior D (72 -6 4)
		4,2	<0,001	Insula D (32 -4 24)
		4,2	<0,001	Giro Pós-central D (60 -10 22)
Giro Frontal D	1439	5,37	<0,001	Substância branca sub-giral do Lobo Frontal D (30 38 0)
		4,2	<0,001	Giro do Cíngulo Anterior D (16 30 -8)
		3,82	<0,001	Giro Frontal Superior D (20 48 18)
Giro Pré-Central E	1010	4,95	<0,001	Substância branca sub-giral do Lobo Frontal E (-28 36 0)
		4,45	<0,001	Claustro E (-26 6 20)
		3,75	<0,001	Insula E (-28 -12 26)
Giro Occipital Médio E	212	4,05	<0,001	Giro Temporal Médio E (-42 -54 -2)
		3,84	<0,001	Giro Occipital Inferior E (-30 -76 -2)
		3,62	<0,001	Giro Lingual E (-34 -66 -4)
Giro Lingual D	108	4,04	<0,001	Giro Occipital Inferior D (34 -72 -2)
Hipocampo D Lobo Temporal D	757	3,91	<0,001	Giro Temporal Inferior D (50 -34 -14)
		3,90	<0,001	Giro Temporal Inferior D (44 -50 0)
		3,73	<0,001	Claustro D (36 -20 -6)
Lobo Paracentral E	138	3,85	<0,001	Giro Pós-central E (-8 -34 64)
Insula E	111	3,72	<0,001	Giro Para-hipocampal E (-32 -4 -14)

\*regiões que em conjunto representam mais de 70% do Cluster

**TABELA 9 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com DA em comparação ao grupo FA (corrigido para múltiplas comparações)**

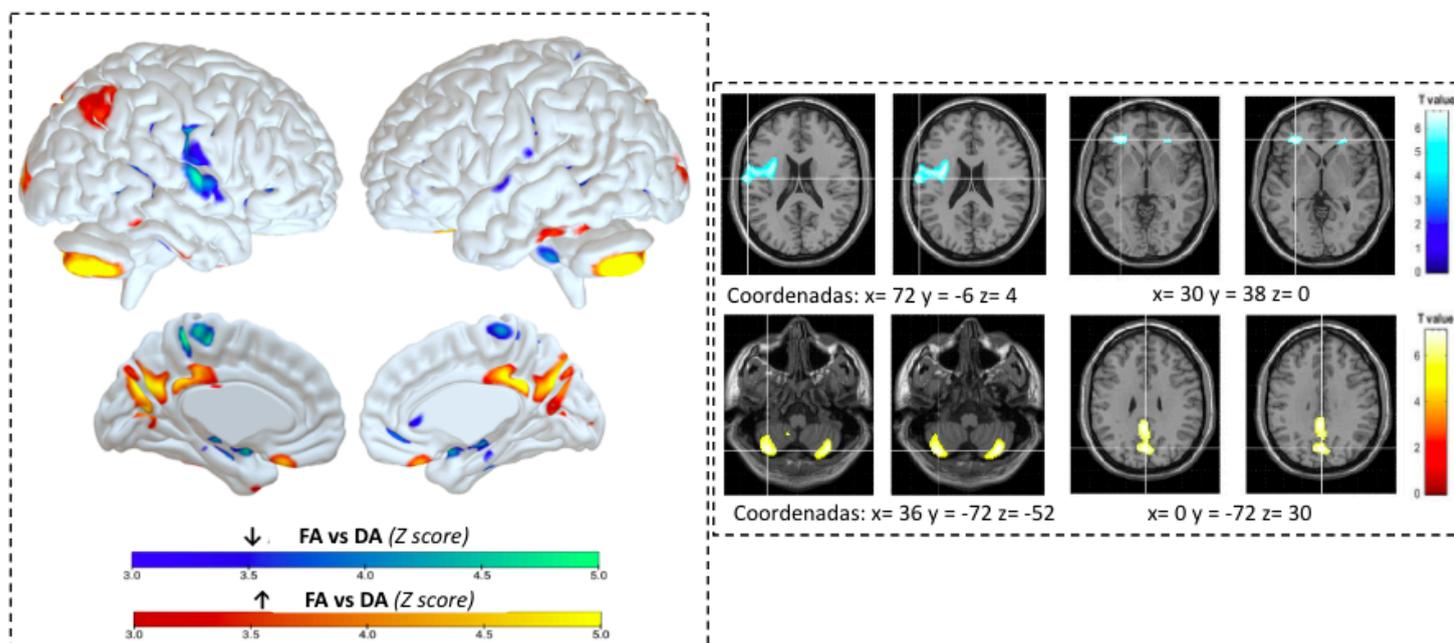
Regiões predominantes no cluster*	N de voxels	Z Score	pFWE	Ponto de maior significância (Talairach)
Cerebelo D	463	5,84	<0,001	Cerebelo D (36 -72 -52)
Cerebelo E	568	5,78	<0,001	Cerebelo E (-36 -70 -52)
Cúneo D e E	1097	5,58	<0,001	Cúneo E (0 -72 30)
Pré-cúneo D		5,50	<0,001	Pré-cúneo D (2 -46 30)
Giro do Cíngulo Posterior D e E		5,43	<0,001	Pré-cúneo D (8 -76 40)
Tálamo D	62	5,12	<0,001	Tálamo D (18 -24 6)
Giro Reto D e E	32	4,77	<0,001	Giro Reto E (-2 26 -26)

\*regiões que em conjunto representam mais de 70% do Cluster

**TABELA 10 - Regiões cerebrais de redução da captação do FDG em pacientes com DA em comparação ao grupo FA (sem correção para múltiplas comparações)**

Regiões predominantes no cluster*	N de voxels	Z Score	p	Ponto de maior significância (Talairach)
Cerebelo D e E	6115	5,84	<0,001	Cerebelo D (36 -72 -52)
		5,78	<0,001	Cerebelo E (-36 -70 -52)
Cúneo D e E	4656	5,58	<0,001	Cúneo E (0 -72 30)
Pré-cúneo D		5,50	<0,001	Pré-cúneo D (2 -46 30)
Fissura Calcarina D e E Giro do Cíngulo Posterior e Médio D e E		5,43	<0,001	Pré-cúneo D (8 -76 40)
Tálamo D	323	5,12	<0,001	Tálamo D (18 -24 6)
Giro Reto D e E	585	4,77	<0,001	Giro Reto E (-2 26 -26)
Giro Orbital D e E		4,15	<0,001	Giro Orbital E (-16 40 -32)
Tálamo E	215	4,19	<0,001	Tálamo E (-10 -20 8)
Giro Temporal Inferior E Giro Temporal Médio E Giro Fusiforme E	231	3,74	<0,001	Giro Temporal Superior E (-28 10 -42)
		3,52	<0,001	Unco E (-26 -6 -38)
		3,47	<0,001	Unco E (-22 -14 -28)

\*regiões que em conjunto representam mais de 70% do Cluster



**FIGURA 7 - Regiões cerebrais de diferenças na captação do FDG em pacientes com FA em comparação ao grupo DA - ilustração tridimensional e em planos tomográficos.**

## 5. Discussão

Nossos resultados demonstram a presença de um padrão específico de hipometabolismo cerebral regional em pacientes com FA persistente, independente da presença de antecedente de AVCi ou diagnóstico de demência. As alterações no metabolismo da glicose na ausência de lesões anatômicas aumentam a força das evidências a favor da hipótese de que a disfunção microcirculatória regional pode desempenhar um papel no declínio cognitivo relacionado à FA.

Graff-Radford et al.(31) submeteram pacientes com FA a FDG-PET e documentaram (em concordância com nossos dados) que pacientes com FA não apresentam um padrão de hipometabolismo semelhante ao da DA, levantando a hipótese de mecanismos fisiopatológicos distintos levando ao declínio cognitivo. Em sua amostra, no entanto, este estudo incluiu vários pacientes com infartos cerebrais corticais e subcorticais. Também não houve comparação com um grupo controle (sem FA ou DA) nem uso de mapeamento paramétrico estatístico para comparar com precisão as várias regiões cerebrais.

No presente estudo, o grupo controle apresentou uma mediana de idade maior do que o grupo FA, uma diferença que embora não estatisticamente significativa, é importante para a interpretação dos resultados. Como esperado, os pacientes no grupo DA tinham uma mediana de idade maior do que o grupo FA, mas seu critério de inclusão foi o diagnóstico de demência e critérios de exclusão rigorosos foram aplicados para reduzir a influência de fatores de

confusão. Publicações prévias documentaram a redução de metabolismo cerebral relacionada à idade, predominantemente nos lobos frontais e regiões parieto-temporais, que foi mais pronunciada em mulheres(41). Além disso, o risco de declínio cognitivo parece ser maior em mulheres com FA do que em homens com FA(42). A predominância de pacientes do sexo masculino em nossa amostra poderia, portanto, juntamente com a menor mediana de idade, reduzir a sensibilidade para encontrar alterações metabólicas cerebrais.

Quanto à avaliação cognitiva inicial, é importante ressaltar que os pacientes no grupo FA não tinham queixas de memória ou diagnóstico de demência ou CCL. Apesar disso, eles tiveram pontuação mediana baixa no questionário MoCA. Esta ferramenta tem maior sensibilidade para identificar CCL do que o MMSE. Em seu estudo de validação(37), foi aplicada a pacientes com CCL, nos quais uma pontuação média de 22 foi observada, comparada a uma pontuação de 27 no MMSE. No mesmo estudo, controles normais tiveram uma pontuação média maior que 26 em ambos os testes. No presente estudo, os pacientes do grupo controle tiveram uma pontuação média normal no MMSE e os pacientes com DA, como esperado, tiveram uma pontuação média baixa no MMSE, o que geralmente é observado na presença de comprometimento cognitivo significativo.

A maioria dos indivíduos no grupo FA incluídos nesta pesquisa (90%) estava tomando anticoagulantes orais, sendo a maioria sob uso de DOACs. Esta abordagem, em acordo com as diretrizes médicas, também parece capaz de reduzir a incidência de declínio cognitivo, conforme demonstrado por Jacobs et al.(21,22). Este fato, combinado com a exclusão de pacientes com imagens

sugestivas de AVC isquêmico anterior, reforça nossa hipótese de um provável efeito da FA sobre o metabolismo cerebral regional independente de fenômenos embólicos.

Vários estudos recentes levantaram a possibilidade de um déficit microcirculatório cerebral relacionado à irregularidade do ritmo (variação do fluxo sanguíneo batimento a batimento) em pacientes com FA persistente/permanente. Essa evidência forma a base para excluir pacientes com FA paroxística do presente estudo. Gardarsdottir et al.(25) avaliaram o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com FA paroxística e permanente usando ressonância magnética, demonstrando redução de fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com FA persistente, em comparação com o grupo controle. Além disso, Efimova et al.(26) documentaram, usando cintilografia de perfusão, a melhora no fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com FA persistente sem controle adequado da frequência cardíaca (FC) após esses pacientes serem submetidos a implante de marcapasso e ablação do nó atrioventricular. Esta técnica, embora não seja capaz de reverter a FA para ritmo sinusal, é usada para corrigir a irregularidade R-R e a taquicardia secundária à FA. Nossa amostra de pacientes com FA tinha bom controle da FC ao Holter, reforçando o papel da irregularidade R-R na gênese das alterações microcirculatórias e metabólicas cerebrais. Saglietto et al.(27) acrescentaram mais informações relevantes ao tema ao estudar parâmetros microcirculatórios através de espectroscopia *in vivo* em pacientes com FA, antes e após cardioversão para o ritmo sinusal. Seus resultados evidenciaram melhores parâmetros microcirculatórios cerebrais após a correção da

irregularidade R-R. É notável que neste estudo, assim como em nossa amostra de pacientes, houve bom controle da FC na população com FA estudada (FC média de 70bpm durante a FA).

Quanto ao metabolismo cerebral regional, observamos a presença de áreas de hipometabolismo principalmente nas regiões temporal e frontal em pacientes com FA, em comparação com o grupo controle. Estes achados corroboram as evidências de um estudo japonês recente(43), que utilizou espectroscopia (*near infrared spectroscopy*) para avaliar pacientes com FA em comparação com indivíduos sem FA. Ao analisar as concentrações relativas de oxihemoglobina e desoxihemoglobina, esta técnica não invasiva permite a avaliação do volume sanguíneo regional, também refletindo indiretamente a ativação cortical regional. Pacientes com FA persistente mostraram menor atividade frontal e temporal quando comparados ao grupo controle e também quando comparados a pacientes com FA paroxística. Além disso, nesse mesmo estudo pacientes com FA persistente que passaram por ablação por cateter e mantiveram-se em ritmo sinusal mostraram melhora na atividade frontal e temporal três meses após a intervenção. A melhora microcirculatória resultou em melhores pontuações nas escalas de demência e depressão nesta população de estudo. A melhora cognitiva foi relacionada a maior atividade temporal, e a melhora nas escalas de depressão foi relacionada a maior atividade frontal. Estes achados são consistentes com os dados publicados por Gardarsdottir et al.(44), que estudaram a perfusão cortical por ressonância magnética (*magnetic resonance arterial spin labelling - ASL*). Curiosamente, esta amostra de pacientes era semelhante à nossa amostra, com FA

persistente e idade média de 64 anos. Após a cardioversão elétrica, a perfusão cortical frontal e temporal aumentou significativamente.

Quando comparados aos pacientes com DA, os pacientes com FA também mostraram regiões de metabolismo reduzido que incluíam, além dos lobos temporais, a substância branca dos lobos frontais. Coincidentemente, no estudo SWISS-AF(45), 99% dos pacientes com FA apresentaram lesões na substância branca, avaliadas por meio de ressonância magnética. Nesta região, as alterações hemodinâmicas resultantes da irregularidade R-R na FA podem ser mais pronunciadas devido a uma característica peculiar da anatomia vascular. As artérias lenticulo-estriadas são ramos da artéria cerebral anterior e da artéria cerebral média cuja origem é perpendicular ao fluxo das principais artérias cerebrais. Saglieto et al. demonstraram, em um modelo de dinâmica de fluidos computadorizado, que a origem dessas artérias é mais suscetível a repercussões hemodinâmicas relacionadas à irregularidade R-R(46).

Também observamos, em nosso estudo, hipometabolismo em estruturas relacionadas ao sistema límbico em pacientes com DA em comparação com o grupo FA. Este é um conjunto de estruturas tipicamente afetadas na DA e intimamente relacionadas às funções emocionais e de memória(33,35,47).

Os diferentes padrões de metabolismo cerebral regional observados reforçam o amplo espectro das demências, quando se refere a mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas e neuroimagem. O padrão observado em pacientes com FA é distinto do observado no grupo DA e oferece uma prova de conceito ligando as alterações microcirculatórias ao declínio cognitivo.

## 6. Limitações do estudo

A principal limitação do presente estudo é o pequeno número de pacientes com FA persistente incluídos. A pequena amostra reflete o rigor dos critérios de exclusão, que foram adotados na tentativa de isolar o efeito da FA no metabolismo cerebral regional, reduzindo o número de doenças coexistentes, como insuficiência cardíaca, por exemplo. Além disso, alguns pacientes elegíveis recusaram-se a participar, citando receios relacionados à pandemia de Covid-19. Ressaltamos, no entanto, que embora o tamanho da nossa amostra seja pequeno, foi suficiente para alcançar significância estatística para achados compatíveis com os de outras pesquisas recentes(43,44). Uma força importante deste estudo é o uso de mapeamento paramétrico estatístico para comparar com precisão o metabolismo cerebral regional voxel-a-voxel.

Outra limitação está relacionada à inclusão não simultânea de pacientes dos grupos controle e DA. Esta decisão, no entanto, foi tomada para permitir a análise comparativa de diferentes populações usando a mesma metodologia de imagem. Nosso estudo não é capaz de responder se a reversão para o ritmo sinusal resulta em melhor metabolismo cerebral regional na FA persistente, considerando seu *design* transversal. Mais pesquisas são necessárias para abordar este assunto. Também é digno de nota que nossos resultados não são necessariamente aplicáveis a pacientes com FA persistente de início recente, uma vez que a duração da FA inferior a um ano foi um critério de exclusão.

## **7. Conclusão**

A FA está associada ao declínio cognitivo por múltiplos mecanismos. A hipótese de déficit microcirculatório relacionado à irregularidade do ritmo cardíaco é reforçada pela descoberta de hipometabolismo cerebral regional independente da ocorrência de fenômenos embólicos e distinto do padrão observado na DA. Nossos resultados abrem novos horizontes para uma melhor compreensão dessa complexa rede de mecanismos fisiopatológicos e destacam a importância de terapias voltadas para o controle do ritmo cardíaco.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Lip GYH. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest*. janeiro de 2015;147(1):109–19.
2. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. agosto de 2011;13(8):1110–7.
3. Williams BA, Honushefsky AM, Berger PB. Temporal Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival of Patients With Atrial Fibrillation From 2004 to 2016. *Am J Cardiol*. 1º de dezembro de 2017;120(11):1961–5.
4. Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 2:7–12.
5. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. 2018 [citado 23 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>
6. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 14 de novembro de 2019;381(20):1909–17.
7. Magalhães LP de, Figueiredo MJ de O, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. Executive Summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. dezembro de 2016;107(6):501–8.

8. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2 de janeiro de 2024;149(1):e1–156.
9. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. novembro de 2012;9(11):1761–8.
10. Liu DS, Chen J, Jian WM, Zhang GR, Liu ZR. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Geriatr Cardiol JGC*. março de 2019;16(3):298–306.
11. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*. abril de 2010;7(4):433–7.
12. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 1º de setembro de 2018;20(9):1399–421.
13. Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A, Berlot R, de Reuck J. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med*. 3 de novembro de 2016;14(1):174.

14. Rivard L, Friberg L, Conen D, Healey JS, Berge T, Boriani G, et al. Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. fevereiro de 2022;145(5):392–409.
15. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 5 de março de 2013;158(5 Pt 1):338–46.
16. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet Lond Engl*. 24 de outubro de 2015;386(10004):1698–706.
17. Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, Huxley RR, Agarwal SK, Loehr L, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. setembro de 2014;45(9):2568–74.
18. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. dezembro de 2018;15(12):744–56.
19. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol*. 1º de agosto de 2016;73(8):934–43.
20. Corica B, Romiti GF, Raparelli V, Cangemi R, Basili S, Proietti M. Epidemiology of cerebral microbleeds and risk of adverse outcomes in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *EP Eur*. 1º de setembro de 2022;24(9):1395–403.
21. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*. dezembro de 2014;11(12):2206–13.

22. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 15 de julho de 2016;118(2):210–4.
23. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Hjaltason H, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke.* abril de 2013;44(4):1020–5.
24. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J.* setembro de 2008;29(17):2125–32.
25. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Rokita H, Launer LJ, Gudnason V, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 1º de agosto de 2018;20(8):1252–8.
26. Efimova I, Efimova N, Chernov V, Popov S, Lishmanov Y. Ablation and pacing: improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* março de 2012;35(3):320–6.
27. Saglietto A, Scarsoglio S, Canova D, Roatta S, Gianotto N, Piccotti A, et al. Increased beat-to-beat variability of cerebral microcirculatory perfusion during atrial fibrillation: a near-infrared spectroscopy study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell*

- Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 6 de agosto de 2021;23(8):1219–26.
28. Kim D, Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, et al. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 14 de dezembro de 2020;41(47):4483–93.
  29. Shivamurthy VKN, Tahari AK, Marcus C, Subramaniam RM. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *AJR Am J Roentgenol*. janeiro de 2015;204(1):W76-85.
  30. Sanabria-Diaz G, Martínez-Montes E, Melie-Garcia L, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Glucose metabolism during resting state reveals abnormal brain networks organization in the Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013;8(7):e68860.
  31. Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri P, Rabinstein AA, Cha RH, Mielke MM, et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment and neuroimaging. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. abril de 2016;12(4):391–8.
  32. Coutinho AMN, Porto FHG, Duran FLS, Prando S, Ono CR, Feitosa EAAF, et al. Brain metabolism and cerebrospinal fluid biomarkers profile of non-amnesic mild cognitive impairment in comparison to amnesic mild cognitive impairment and normal older subjects. *Alzheimers Res Ther*. 15 de setembro de 2015;7(1):58.
  33. Coutinho AMN, Porto FHG, Zampieri PF, Otaduy MC, Perroco TR, Oliveira MO, et al. Analysis of the posterior cingulate cortex with [18F]FDG-PET and Naa/ml in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Correlations and differences between the two methods. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(4):385–93.
  34. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects

- with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *NeuroImage*. janeiro de 1999;9(1):63–80.
35. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. agosto de 2003;30(8):1104–13.
36. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. janeiro de 2015;28(1):1-39.e14.
37. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. abril de 2005;53(4):695–9.
38. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol*. 31 de outubro de 2016;50(5):1039–52.
39. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. janeiro de 2013;28(1):34–40.
40. Lacadie CM, Fulbright RK, Rajeevan N, Constable RT, Papademetris X. More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using non-linear registration.

NeuroImage. 15 de agosto de 2008;42(2):717–25.

41. Allocca M, Linguanti F, Calcagni ML, Cistaro A, Gaudieri V, Guerra UP, et al. Evaluation of Age and Sex-Related Metabolic Changes in Healthy Subjects: An Italian Brain 18F-FDG PET Study. *J Clin Med*. janeiro de 2021;10(21):4932.
42. Wood KA, Han F, Ko YA, Wharton WW. Is the association between cognitive disease progression and atrial fibrillation modified by sex? *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 23 de junho de 2023;
43. Yoshihisa A, Kono S, Kaneshiro T, Ichijo Y, Misaka T, Yamada S, et al. Impaired brain activity in patients with persistent atrial fibrillation assessed by near-infrared spectroscopy and its changes after catheter ablation. *Sci Rep*. 12 de maio de 2022;12(1):7866.
44. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Gardarsdottir VA, Forsberg L, Gudnason V, et al. Improved brain perfusion after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 1º de abril de 2020;22(4):530–7.
45. Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 12 de março de 2019;73(9):989–99.
46. Saglietto A, Scarsoglio S, Tripoli F, Zwanenburg J, Biessels GJ, De Ferrari GM, et al. Atrial fibrillation hemodynamic effects on lenticulostriate arteries identified at 7-Tesla cerebral magnetic resonance imaging. *Clin Transl Med*. setembro de 2023;13(9):e1367.

47. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* julho de 1997;42(1):85–94.

## ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA FMUSP

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO METABOLISMO CEREBRAL POR PET-FDG EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL PERSISTENTE E PERMANENTE

**Pesquisador:** Gabriel Pelegrineti Targueta

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 16215119.0.3001.0065

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.807.105

##### **Apresentação do Projeto:**

Este é um projeto prospectivo exploratório piloto com finalidade acadêmica de doutorado interinstitucional entre a Universidade Federal da Paraíba e a Faculdade de Medicina da USP, dentro do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, em que se realizarão avaliações do metabolismo cerebral por meios de PET-FDG, de Holter de 24 horas em pacientes com fibrilação atrial, e dos efeitos da FA sobre transtornos cognitivos. Os pacientes serão avaliados quanto ao transtorno cognitivo e fragilidade óssea com uso das escalas Mini Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e Study of Osteoporotic Fractures (SOF).

O motivante deste projeto é haver evidências de que a fibrilação atrial é um fator de risco para a ocorrência de demência, mesmo na ausência de acidente vascular cerebral prévio.

O trabalho visa desenvolver estratégias individuais e de saúde pública para prevenir as complicações relacionadas à fibrilação atrial. Neste estudo, os participantes serão acompanhados por cardiologista e geriatra durante o período de estudo, em que se poderá fazer diagnóstico precoce de transtornos de memória, desencadeando o melhor tratamento médico disponível.

A coleta de dados, ou seja o recrutamento de 40 pacientes será realizado na "Cardiovida – Clínica Cardiológica" de São Pessoa, para a qual há uma carta de anuência do médico responsável anexada ao processo. Os critérios de inclusão e exclusão parecem adequados.

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.246-903

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3893-4401

**E-mail:** cep\_fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.807.105

**Objetivo da Pesquisa:**

Estudar como a fibrilação atrial (arritmia cardíaca) influencia na perda de memória e aumenta o risco de transtornos semelhantes à Doença de Alzheimer a longo prazo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos a que os pacientes voluntários se submeterão serão equivalentes àqueles em que pacientes com fibrilação atrial são introduzidos num protocolo clínico de avaliação de rotina. Os benefícios que os participantes serão indiretos na medida que a sua participação no projeto poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de saúde pública para se prevenir as complicações relacionadas à fibrilação atrial. Além disso o paciente se beneficiará tendo acesso ao tratamento e avaliação oferecidos pela Clínica, bem como intervenção precoce e preventivos de eventuais quadros demenciais detectados nos exames e avaliações clínicas realizados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O protocolo de pesquisa parece estar bem desenhado e fundamentado. O tema da pesquisa é clinicamente bastante relevante.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O termo de consentimento foi adequadamente reelaborado como sugerido em conformidade com os requisitos da Resolução no. 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012, incluindo os oito itens obrigatórios do TCLE.

Esclareceu-se sobre um detalhe do protocolo de pesquisa sobre a dúvida de a quem caberá o ônus dos exames realizados, que talvez pudesse criar um conflito de interesse do executante.

**Recomendações:**

Nada digno de nota.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências foram esclarecidas e devidamente corrigidas. Recomenda-se pela aprovação do projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.807.105

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1445014.pdf	15/01/2020 11:46:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FA_PET_FDG_FINAL_JAN2020.pdf	15/01/2020 11:46:13	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FA_PET_VERSAO_FINAL_JAN2020.pdf	15/01/2020 11:45:12	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Outros	PROJETO_CORRIGIDO_FA_PET_GABRIEL_TARGUETA.docx	30/09/2019 13:06:02	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_Targueta_Prof_Darrioux.pdf	30/09/2019 13:05:47	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Outros	FORM_FMUSP_ASSINADO.pdf	30/09/2019 13:02:57	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FA_PET_FINAL.pdf	08/07/2019 18:17:08	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FA_PET_FDG_FINAL.pdf	08/07/2019 18:16:46	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia.pdf	18/06/2019 11:29:57	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso_do_Investigador.pdf	18/06/2019 11:29:21	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Outros	Declaracao_de_Confidencialidade.pdf	18/06/2019 11:28:16	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Gabriel_Targueta.pdf	18/06/2019 11:27:48	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Outros	Termo_de_Publicacao.pdf	18/06/2019 11:27:24	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_de_Manuseio_de_Material_Biologico.pdf	18/06/2019 11:26:59	Gabriel Pelegrineti Targueta	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.807.105

SAO PAULO, 23 de Janeiro de 2020

---

Assinado por:

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

## ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - **AVALIAÇÃO DE ASPECTOS DO METABOLISMO CEREBRAL ATRAVÉS DE TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS COM FLUORODESOXIGLICOSE EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL**

Pesquisador principal – Dr. Gabriel Pelegrineti Targueta

Departamento/Instituto – Programa de Pós-Graduação em Cardiologia – InCor HCFMUSP

Convidamos o(a) Sr(a). para participar desta pesquisa, que tem como propósito final o aprimoramento do conhecimento sobre a sua doença, seus mecanismos e consequências para a saúde. Abaixo detalhamos nossos motivos e metas para o estudo.

- Objetivos:** Os objetivos do estudo são o entendimento de como a fibrilação atrial (arritmia cardíaca) influencia na perda de memória e aumenta o risco de transtornos semelhantes à Doença de Alzheimer a longo prazo. A finalidade deste trabalho é contribuir para o desenvolvimento de estratégias individuais e de saúde pública para prevenir as complicações relacionadas a fibrilação atrial. Solicitamos a sua colaboração para coleta de dados durante consulta médica e comparecimento aos locais indicados para realização de exames e avaliações complementares, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto.
- Procedimentos e métodos:** Serão realizados exames complementares, além da avaliação clínica. O ecocardiograma transtorácico exige que o indivíduo se deite em maca para aquisição, pelo médico, de imagens ultrassonográficas cardíacas. O holter de 24h consiste em monitor de uso prolongado para verificação do ritmo cardíaco, através de eletrodos aplicados ao tórax do paciente. O PTE-FDG é uma técnica de medicina nuclear, na qual o paciente é deitado em uma maca para aquisição de imagens logo após receber dose endovenosa de glicose marcada. Em um momento da pesquisa, todos os pacientes serão submetidos a avaliação cognitiva e de fragilidade por médico geriatra, também membro da equipe de pesquisa.
- Desconforto e riscos esperados:** Inicialmente, durante anamnese médica e aplicação de testes de memória, qualquer desconforto com os questionamentos realizados pela equipe de pesquisa será respeitado e nenhuma informação será exigida sem o seu consentimento. Informamos também que essa pesquisa envolve a realização de exames complementares com risco mínimo para o paciente. Durante realização do PET-FDG, é injetada uma substância por via endovenosa que pode causar leves reações (enjôo, dor de cabeça, náuseas), as quais serão prontamente tratadas por equipe médica e de enfermagem no caso de seu aparecimento. Além disso, pessoas com claustrofobia (medo de lugares pequenos e apertados) podem sentir desconforto dentro do aparelho de PET-Scan. Dessa forma, não sendo possível a realização do exame, o paciente será retirado do protocolo de pesquisa para que não se submeta a desconforto e eventuais danos psicológicos. O uso do Holter poderá trazer leves escoriações na pele, especialmente em pacientes com alergia de contato ao material dos eletrodos. No caso do surgimento desse tipo de complicação, o tratamento médico correto será instituído. O ecocardiograma não agrega nenhum risco adicional ao paciente, sem efeitos colaterais e sem contra-indicações.
- Benefícios esperados:** Os participantes do estudo terão a oportunidade de acompanhamento com cardiologista e avaliação com geriatra durante o período de estudo, com eventual diagnóstico precoce de transtornos de memória, desencadeando o melhor tratamento médico disponível.

Nome resumido do projeto: Avaliação do metabolismo cerebral em portadores de fibrilação atrial	<b>Confidencial</b>
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 10 de janeiro de 2020	
Nome do pesquisador: Gabriel Pelegrineti Targueta Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	_____ Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal
	_____ Rubrica do Investigador Responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

5. **Acompanhamento planejado:** Os participantes do estudo serão submetidos a uma avaliação isolada com o pesquisador responsável, geriatra e submetidos a exames complementares. O seguimento clínico após essa avaliação inicial será mantido pelo médico assistente de cada paciente.
6. **É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;**
7. **É garantida ao participante a obtenção de uma via do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**
8. **Despesas e compensações:** não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Os exames complementares realizados em clínica particular e que sejam parte do protocolo de pesquisa também não irão gerar custo para as operadoras de saúde suplementar de cada paciente. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Gabriel Pelegrineti Targueta que pode ser encontrado no endereço Avenida Mato Grosso, 183, Bairro dos Estados, João Pessoa-PB, Telefone (83) 99118-0001, e-mail [gptargueta@gmail.com](mailto:gptargueta@gmail.com).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entrem contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar –tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **AVALIAÇÃO DE ASPECTOS DO METABOLISMO CEREBRAL ATRAVÉS DE TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS COM FLUORODESOXIGLICOSE EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL**

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Gabriel Pelegrineti Targueta) ou pessoa (s) por ele delegada (s) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

-----  
Assinatura do participante /representante legal                      Nome do participante/representante legal                      Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

-----  
Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do responsável pelo estudo

Nome resumido do projeto: Avaliação do metabolismo cerebral em portadores de fibrilação atrial	<b>Confidencial</b>
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 10 de janeiro de 2020	
Nome do pesquisador: Gabriel Pelegrineti Targueta Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	_____ Rubrica do Participante da Pesquisa /Representante legal                      Rubrica do Investigador Responsável

**ANEXO C - FICHA PARA COLETA DE DADOS DA FERRAMENTA MoCA,  
TRADUZIDA E VALIDADA PARA O PORTUGUÊS**

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**  
Versão Experimental Brasileira

Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Escolaridade: \_\_\_\_\_ Data de avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA							Pontos	
<p style="text-align: center;">[ ] [ ]</p>	<p><b>Copiar o cubo</b></p>	<p><b>Desenhar um RELÓGIO</b> (onze horas e dez minutos) (3 pontos)</p> <p style="text-align: center;">[ ] [ ] [ ]</p> <p style="text-align: center;">Contorno    Números    Ponteiros</p>					_/5	
NOMEAÇÃO								
<p style="text-align: center;">[ ]</p>		<p style="text-align: center;">[ ]</p>		<p style="text-align: center;">[ ]</p>			_/3	
MEMÓRIA								
Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação	
		1ª tentativa						
		2ª tentativa						
ATENÇÃO								
Leia a sequência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [ ] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [ ] 7 4 2					_/2	
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.								
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B								
Subtração de 7 começando pelo 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto								
LINGUAGEM								
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [ ]		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. [ ]					_/2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).								
[ ] _____ (N ≥ 11 palavras)								
ABSTRAÇÃO								
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [ ]		trem - bicicleta [ ]			relógio - régua [ ]			_/2
EVOCAÇÃO TARDIA								
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]		
OPCIONAL								
Pista de categoria								
Pista de múltipla escolha								
ORIENTAÇÃO								
[ ] Dia do mês [ ] Mês [ ] Ano [ ] Dia da semana [ ] Lugar [ ] Cidade							_/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade _/30		

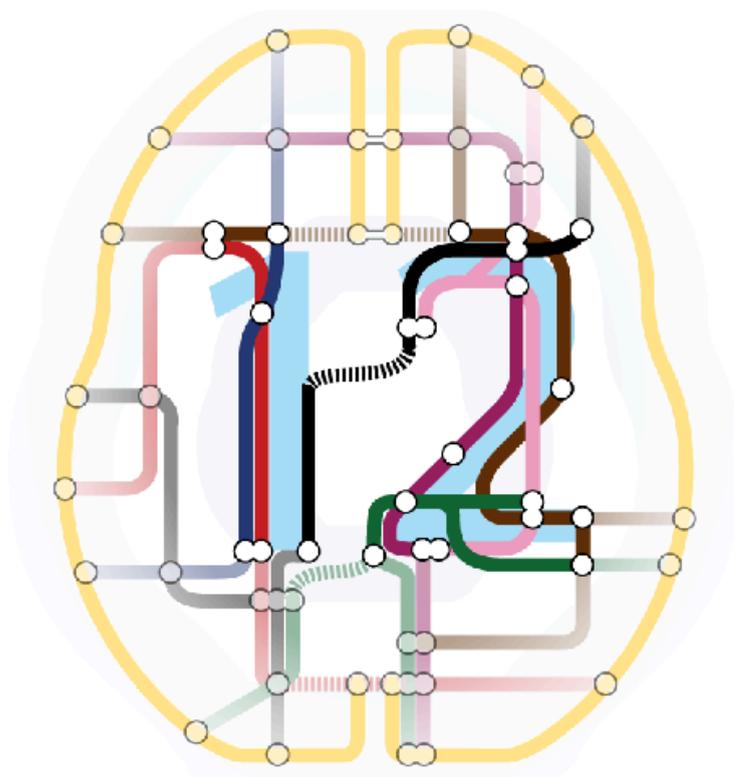
## ANEXO D - Relatórios do mapa paramétrico estatístico para nossa casuística

PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12 Grupo Fibrilação Atrial persistente/permanente: n= 10 versus Grupo Controle (n = 28)

File Edit View Insert Tools Desktop Window SPM Figure Help

### Welcome to SPM12

Please refer to this version as "[SPM12](#)" in papers and communications.



The SPM12 [Manual](#) and [Release Notes](#) are available as PDF documents in the *man* directory of your SPM installation.

[Updates](#) will be made available from time to time and advertised on the [SPM mailing list](#). You can also check for updates by clicking [here](#).

We would love to hear your comments or bug reports - please contact us at [<fil.spm@ucl.ac.uk>](mailto:fil.spm@ucl.ac.uk).

SPM is developed under the auspices of the Functional Imaging Laboratory (FIL), the Wellcome Centre for Human Neuroimaging (WCHN), in the Institute of Neurology at University College London (UCL), UK.

SPM is free software; you can redistribute it and/or modify it under the terms of the [GNU General Public Licence](#) as published by the Free Software Foundation; either version 2 of the Licence, or (at your option) any later version.

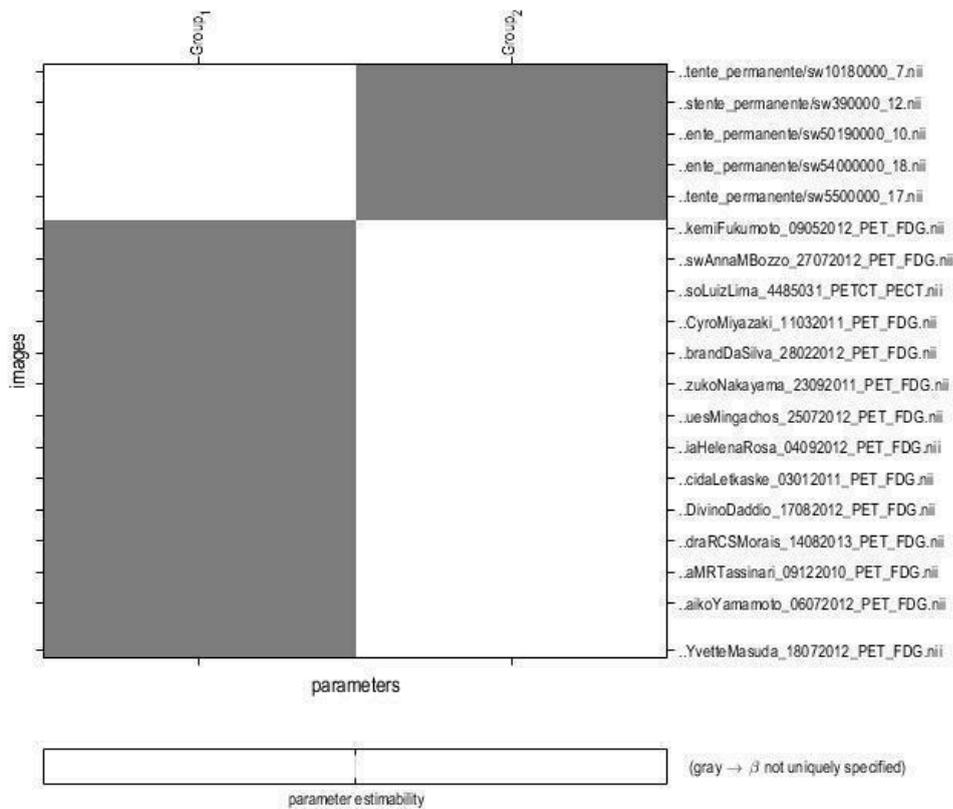
Copyright (C) 1991,1994-2020 Wellcome Centre for Human Neuroimaging  
The FIL Methods Group [<fil.spm@ucl.ac.uk>](mailto:fil.spm@ucl.ac.uk)

PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12

Grupo Fibrilação Atrial persistente: n= 10 versus Grupo Controle (n = 28)

PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12

Statistical analysis: Design



Design description...

- Design** : Two-sample t-test
- Global calculation** : mean voxel value (within per image fullmean/8 mask)
- Grand mean scaling** : (implicit in PropSca global normalisation)
- Global normalisation** : proportional scaling to 50
- Parameters** : 2 condition, +0 covariate, +0 block, +0 nuisance  
2 total, having 2 degrees of freedom  
leaving 36 degrees of freedom from 38 images



Working Dir : C:\Users\camila.carneiro\Documents\1\_Processamento\_2022\GabrielPelegrineti\_A  
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle...-11

Labels : volume summary (labels and percentages per cluster)

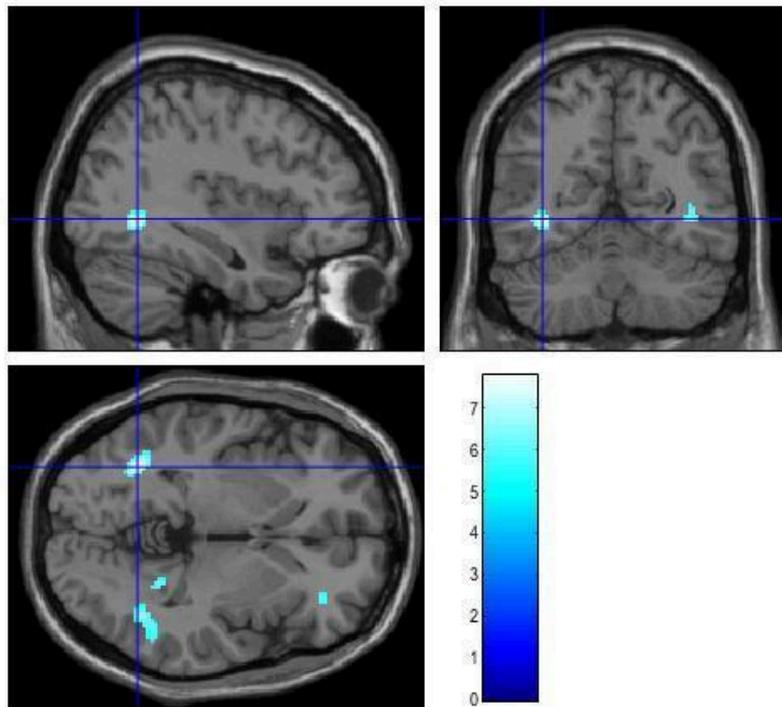
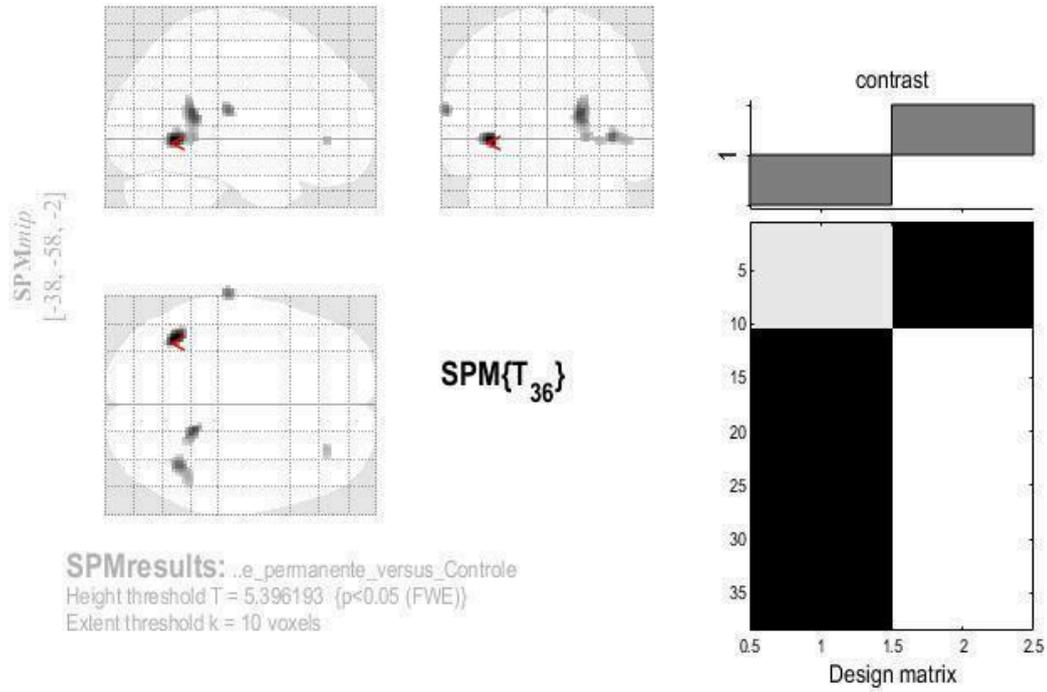
x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label
-38 -58	-2 Occipital_Mid_L	68.04	97	2.02	3270
	Temporal_Mid_L	5.15	97	0.10	4942
	OUTSIDE	1.03	97	0.00	0
18 -46	14 Lingual_R	23.39	124	1.26	2300
	Cingulum_Post_R	20.16	124	7.46	335
	Precuneus_R	11.29	124	0.43	3265
	Calcarine_R	1.61	124	0.11	1861
	OUTSIDE	0.81	124	0.00	0
40 -54	0 Temporal_Mid_R	78.05	82	1.45	4409
	Temporal_Inf_R	17.07	82	0.39	3557
	OUTSIDE	1.22	82	0.00	0
-66 -24	16 Postcentral_L	51.61	31	0.41	3892
	Temporal_Sup_L	35.48	31	0.48	2296
	SupraMarginal_L	6.45	31	0.16	1256
	OUTSIDE	3.23	31	0.00	0
30 38	-2 OUTSIDE	8.33	12	0.00	0
-8 28	0 Olfactory_L	88.89	9	2.86	280
	OUTSIDE	11.11	9	0.00	0
66 -22	-8 Temporal_Mid_R	20.00	5	0.02	4409
68 -12	12 Temporal_Sup_R	33.33	3	0.03	3141
	Postcentral_R	33.33	3	0.03	3823
-30 -68	12 OUTSIDE	50.00	2	0.00	0
-48 48	14 OUTSIDE	100.00	1	0.00	0
-46 50	16 OUTSIDE	100.00	1	0.00	0

table shows first local maximum per cluster.

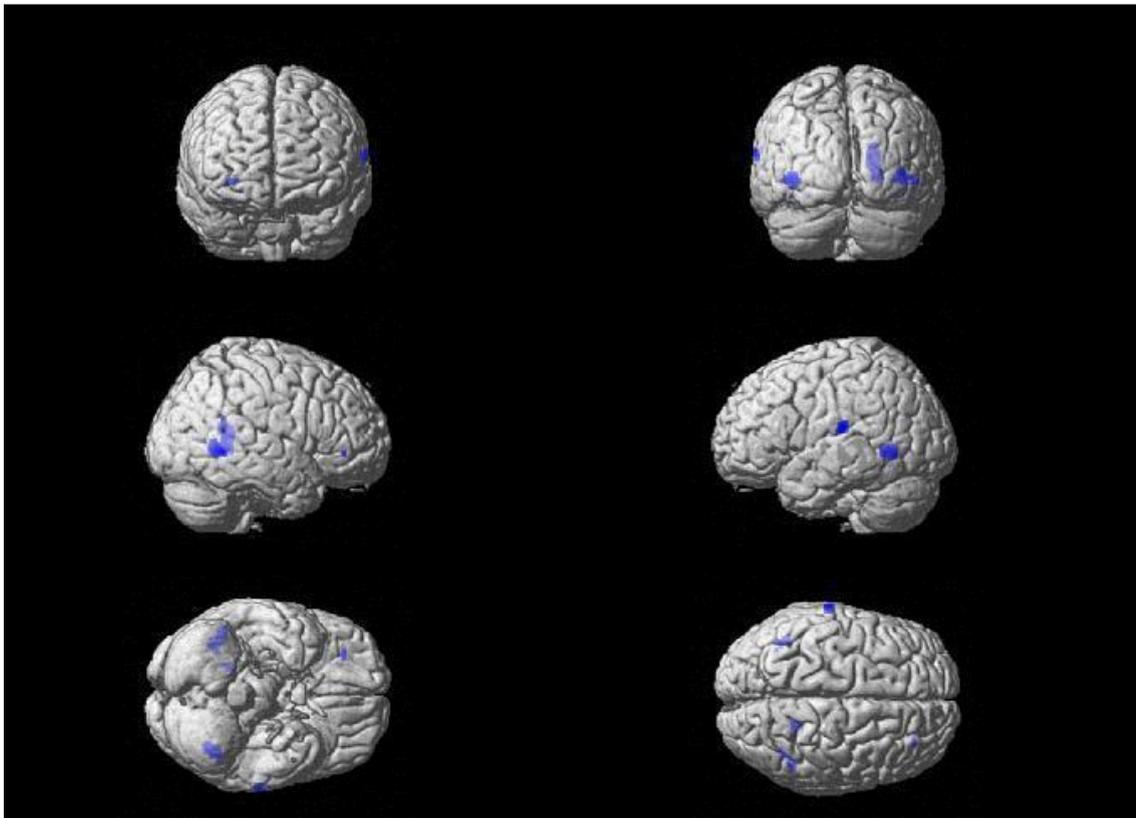
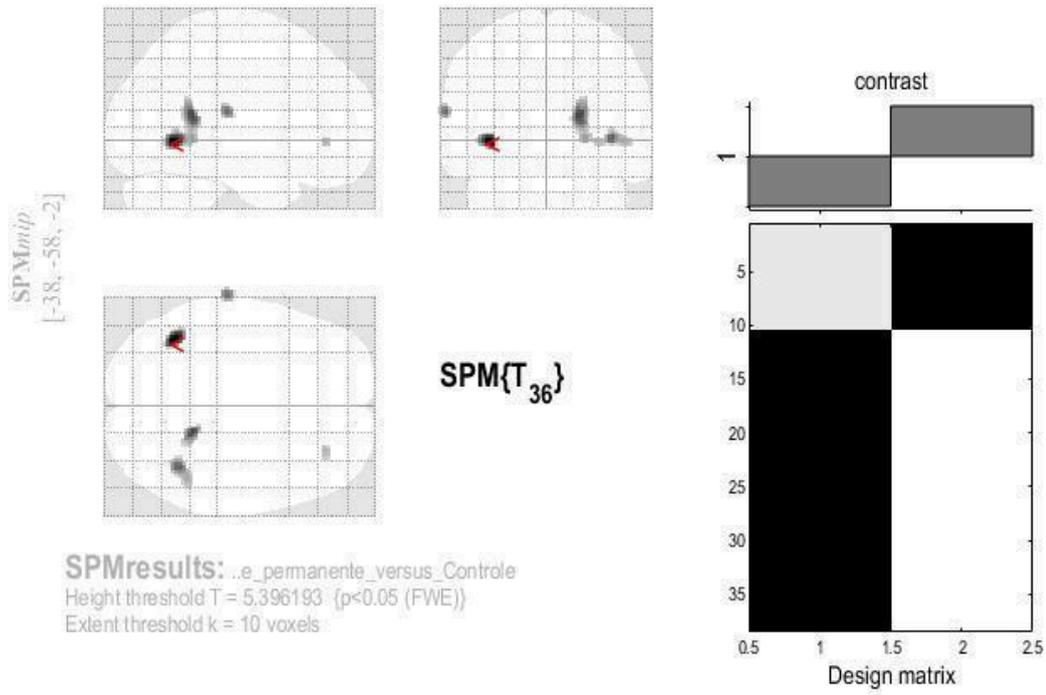
Height threshold: T = 5.40, p = 0.000 (0.050)  
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.050)  
Expected voxels per cluster, <k> = 11.864  
Expected number of clusters, <c> = 0.05  
Expected false discovery rate, <= N/aN

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
Smoothness FWHM = 15.2 16.8 16.7 (mm) = 7.6 8.4 8.4 (voxels)  
Search vol: 1971880 cmm; 246485 voxels; 427.9 resels  
Voxel size: [2.0, 2.0, 2.0] mm (1 resel = 532.00 voxels)

t.PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..-11



t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..-11

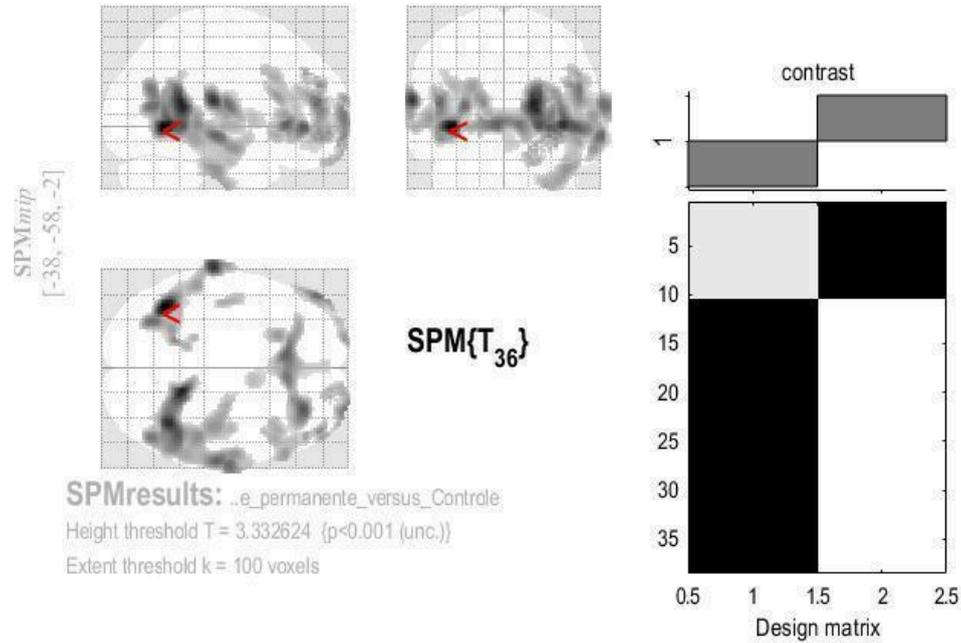


PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12

Grupo **Fibrilação Atrial persistente**: n= 10 versus Grupo **Controle** (n = 28)

**REDUÇÃO:** Limiar: p0.001 (Não corrigido para múltiplas comparações)

**t.PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..-11**



**Statistics:** p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
$p$	$c$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$k_E$	$p_{uncorr}$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_E)$	$p_{uncorr}$			
0.000	8	0.000	0.000	1876	0.000	0.000	0.002	7.76	5.91	0.000	-38	-58	-2
						0.003	0.011	6.55	5.28	0.000	-66	-24	16
						0.041	0.065	5.48	4.64	0.000	-30	-68	12
		0.000	0.000	4591	0.000	0.001	0.009	6.94	5.49	0.000	18	-46	14
						0.002	0.011	6.63	5.32	0.000	40	-54	0
						0.010	0.034	6.05	4.99	0.000	22	-46	0
		0.000	0.000	1602	0.000	0.017	0.045	5.83	4.86	0.000	30	38	-2
						0.023	0.055	5.71	4.79	0.000	-8	28	0
						0.056	0.083	5.35	4.56	0.000	8	28	0
		0.020	0.018	524	0.003	0.041	0.065	5.48	4.64	0.000	-48	48	14
						0.208	0.176	4.79	4.19	0.000	-46	52	-10
						0.325	0.210	4.58	4.04	0.000	-18	68	18
		0.064	0.048	369	0.011	0.071	0.093	5.25	4.50	0.000	30	68	4
						0.127	0.138	5.01	4.34	0.000	30	68	-8
						0.210	0.176	4.79	4.18	0.000	46	50	26
		0.019	0.018	534	0.003	0.319	0.210	4.59	4.04	0.000	60	26	6
						0.529	0.284	4.30	3.84	0.000	50	20	32
						0.736	0.366	4.05	3.65	0.000	46	14	36
		0.343	0.261	167	0.070	0.562	0.284	4.26	3.81	0.000	-42	-16	-2
		0.582	0.461	103	0.146	0.758	0.373	4.02	3.63	0.000	10	4	2

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.33, p = 0.001 (0.997)  
Extent threshold: k = 100 voxels, p = 0.152 (0.596)  
Expected voxels per cluster, <math>\langle c \rangle = 51.335</math>  
Expected number of clusters, <math>\langle c \rangle = 0.91</math>  
FWEp: 5.396, FDRp: 5.829, FWEc: 524, FDRc: 369

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
FWHM = 15.2 16.8 16.7 mm mm mm; 7.6 8.4 8.4 (voxels)  
Volume: 1971880 = 246485 voxels = 427.9 resels  
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 532.00 voxels)

Working Dir : C:\Users\camila.carneiro\Documents\1\_Processamento\_2022\GabrielPelegrineti\_A  
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..-11

Labels : volume summary (labels and percentages per cluster)

SPMnip

x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label
-38 -58	-2 Rolandic_Oper_L	48.51	1876	91.92	990
	Temporal_Inf_L	29.69	1876	17.41	3200
	Temporal_Mid_L	6.50	1876	2.47	4942
	Heschl_L	2.45	1876	20.44	225
	Angular_L	2.35	1876	3.75	1173
	Cuneus_L	1.44	1876	1.77	1526
	Occipital_Inf_L	1.39	1876	2.76	941
	Parietal_Inf_L	1.33	1876	1.02	2447
	Fusiform_L	1.17	1876	0.95	2310
	Calcarine_L	0.96	1876	0.80	2258
	Hippocampus_L	0.75	1876	1.50	932
	Precuneus_L	0.48	1876	0.26	3528
	Occipital_Mid_L	0.32	1876	0.18	3270
	Lingual_L	0.32	1876	0.29	2095
	SupraMarginal_L	0.27	1876	0.40	1256
	ParaHippocampal_L	0.27	1876	0.51	978
	Postcentral_L	0.11	1876	0.05	3892
	Temporal_Sup_L	0.05	1876	0.04	2296
	Cingulum_Post_L	0.05	1876	0.22	463
	OUTSIDE	0.05	1876	0.00	0
18 -46	14 Temporal_Inf_R	37.70	4591	48.66	3557
	Rolandic_Oper_R	25.59	4591	88.28	1331
	Cerebelum_4_5_R	7.80	4591	41.58	861
	Temporal_Pole_Sup_R	5.84	4591	20.03	1338
	Postcentral_R	5.49	4591	6.59	3823
	Heschl_R	4.84	4591	89.16	249
	Cuneus_R	3.40	4591	10.96	1424
	Occipital_Mid_R	2.40	4591	5.24	2098
	SupraMarginal_R	1.74	4591	4.05	1974
	Fusiform_R	1.22	4591	2.22	2518
	Cingulum_Post_R	1.00	4591	13.73	335
	Hippocampus_R	0.81	4591	3.91	946
	Precuneus_R	0.59	4591	0.83	3265
	Calcarine_R	0.39	4591	0.97	1861
	ParaHippocampal_R	0.37	4591	1.50	1132
	Angular_R	0.24	4591	0.63	1752
	Temporal_Mid_R	0.09	4591	0.09	4409
	Cerebelum_6_R	0.04	4591	0.11	1795
	Temporal_Sup_R	0.04	4591	0.06	3141
	Lingual_R	0.04	4591	0.09	2300
OUTSIDE	0.02	4591	0.00	0	
30 38	-2 Frontal_Mid_R	58.18	1602	18.26	5104
	Olfactory_L	9.74	1602	55.71	280
	Caudate_L	5.93	1602	9.88	962
	Cingulum_Ant_L	5.43	1602	6.21	1400
	Rectus_L	5.06	1602	9.51	852
	Cingulum_Ant_R	4.43	1602	5.41	1313

table shows first local maximum per cluster.

Height threshold: T = 3.33, p = 0.001 (0.997)  
Extent threshold: k = 100 voxels, p = 0.152 (0.596)  
Expected voxels per cluster, <k> = 51.335  
Expected number of clusters, <c> = 0.91  
Expected false discovery rate, <= NaN

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
Smoothness FWHM = 15.2 16.8 16.7 (mm) = 7.6 8.4 8.4 (voxels)  
Search vol: 1971880 cmm; 246485 voxels; 427.9 resels  
Voxel size: [2.0, 2.0, 2.0] mm (1 resel = 532.00 voxels)  
Page 1

Working Dir : C:\Users\camila.carneiro\Documents\1\_Processamento\_2022\GabrielPelegrineti\_Analise\ t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..-11

Labels : volume summary (labels and percentages per cluster)

SPMnip

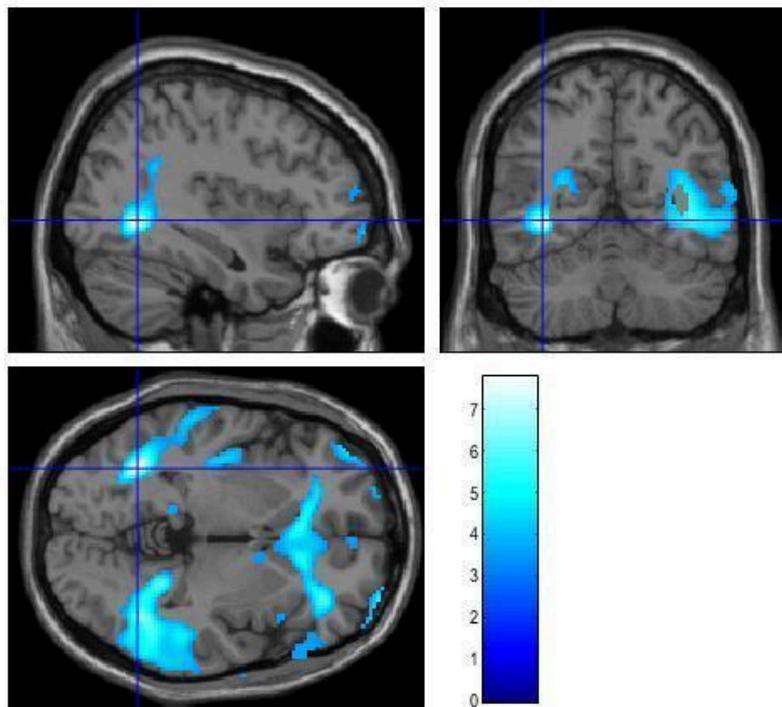
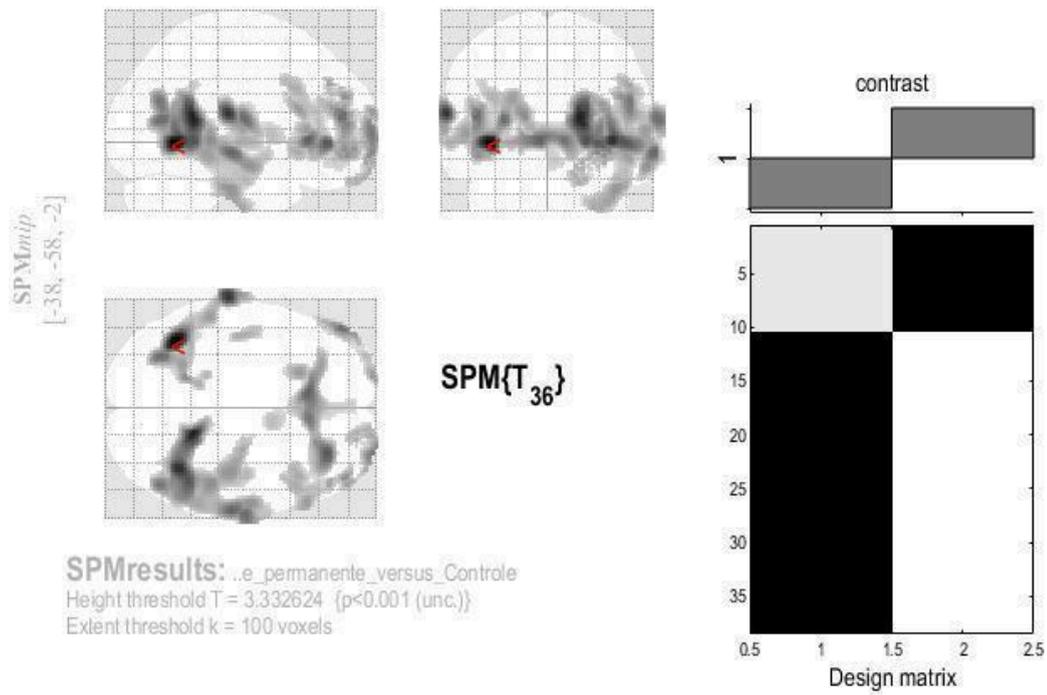
x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label
	Frontal_Med_Orb_R	3.12	1602	5.84	856
	Olfactory_R	1.94	1602	10.73	289
	Frontal_Sup_Medial_L	1.81	1602	0.97	2992
	Caudate_R	1.12	1602	1.81	994
	Insula_R	1.06	1602	0.96	1770
	Frontal_Inf_Orb_R	0.50	1602	0.47	1707
	Rectus_R	0.44	1602	0.94	745
	Frontal_Inf_Tri_R	0.44	1602	0.33	2151
	Frontal_Inf_Tri_L	0.25	1602	0.16	2529
	Frontal_Med_Orb_L	0.12	1602	0.28	719
	Frontal_Inf_Orb_L	0.12	1602	0.12	1690
	OUTSIDE	0.06	1602	0.00	0
-48 48 14	Frontal_Mid_Orb_L	41.98	524	24.77	888
	Frontal_Inf_Orb_L	16.41	524	5.09	1690
	Frontal_Inf_Tri_L	15.08	524	3.12	2529
	Frontal_Sup_Orb_L	12.60	524	6.85	963
	Frontal_Sup_L	9.16	524	1.33	3599
	Frontal_Mid_L	0.95	524	0.10	4863
	OUTSIDE	0.19	524	0.00	0
30 68 4	Frontal_Sup_R	52.30	369	4.76	4056
	Frontal_Mid_Orb_R	22.49	369	8.18	1015
	Frontal_Sup_Orb_R	19.51	369	7.22	997
	Frontal_Mid_R	4.07	369	0.29	5104
	OUTSIDE	0.27	369	0.00	0
60 26 6	Frontal_Inf_Orb_R	75.28	534	23.55	1707
	Frontal_Inf_Tri_R	20.04	534	4.97	2151
	Frontal_Inf_Oper_R	4.12	534	1.57	1399
	Frontal_Mid_R	0.19	534	0.02	5104
	OUTSIDE	0.19	534	0.00	0
-42 -16 -2	Heschl_L	34.73	167	25.78	225
	Insula_L	7.78	167	0.70	1858
	Temporal_Sup_L	5.99	167	0.44	2296
	Rolandic_Oper_L	5.39	167	0.91	990
	OUTSIDE	0.60	167	0.00	0
10 4 2	Caudate_R	73.79	103	7.65	994
	Pallidum_R	24.27	103	8.93	280
	OUTSIDE	0.97	103	0.00	0

table shows first local maximum per cluster.

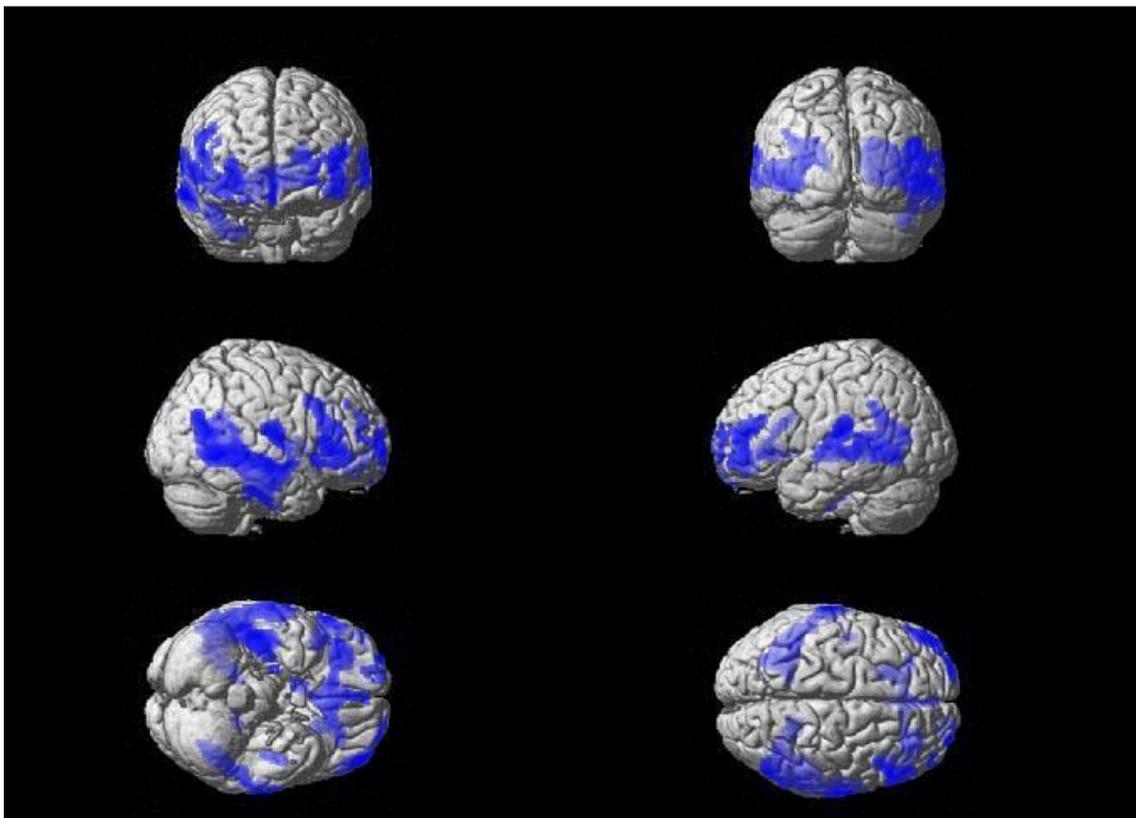
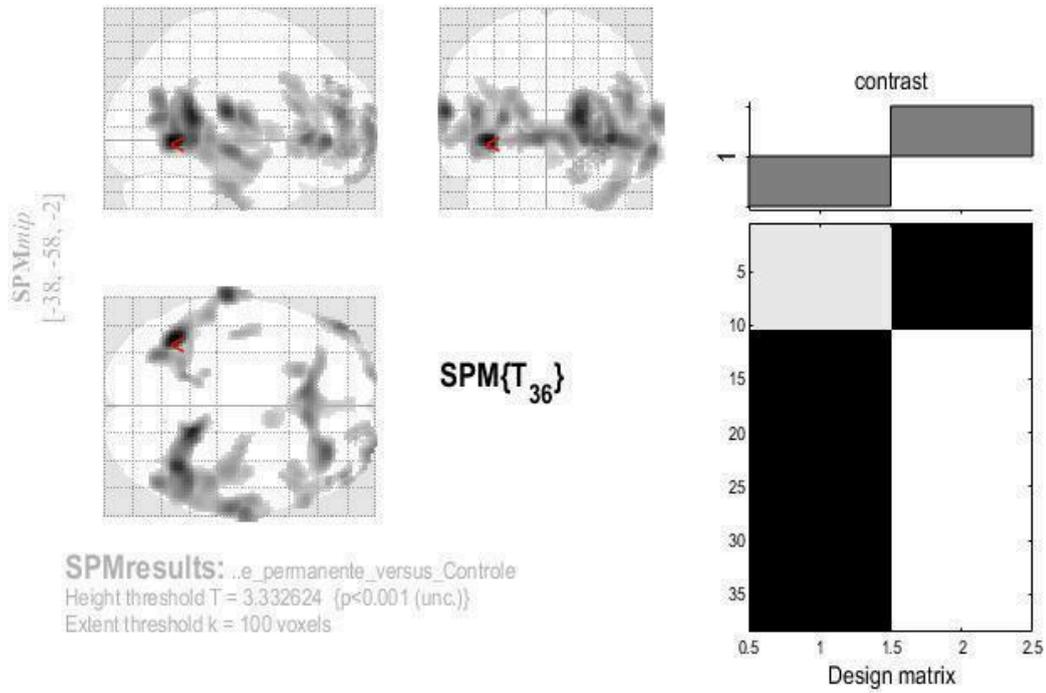
Height threshold: T = 3.33, p = 0.001 (0.997)  
 Extent threshold: k = 100 voxels, p = 0.152 (0.596)  
 Expected voxels per cluster, <k> = 51.335  
 Expected number of clusters, <c> = 0.91  
 Expected false discovery rate, <= NaN

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
 Smoothness FWHM = 15.2 16.8 16.7 (mm) = 7.6 8.4 8.4 (voxels)  
 Search vol: 1971880 cmm; 246485 voxels; 427.9 resels  
 Voxel size: [2.0, 2.0, 2.0] mm (1 resel = 532.00 voxels)  
 Page 2/2

t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..-11



t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..-11

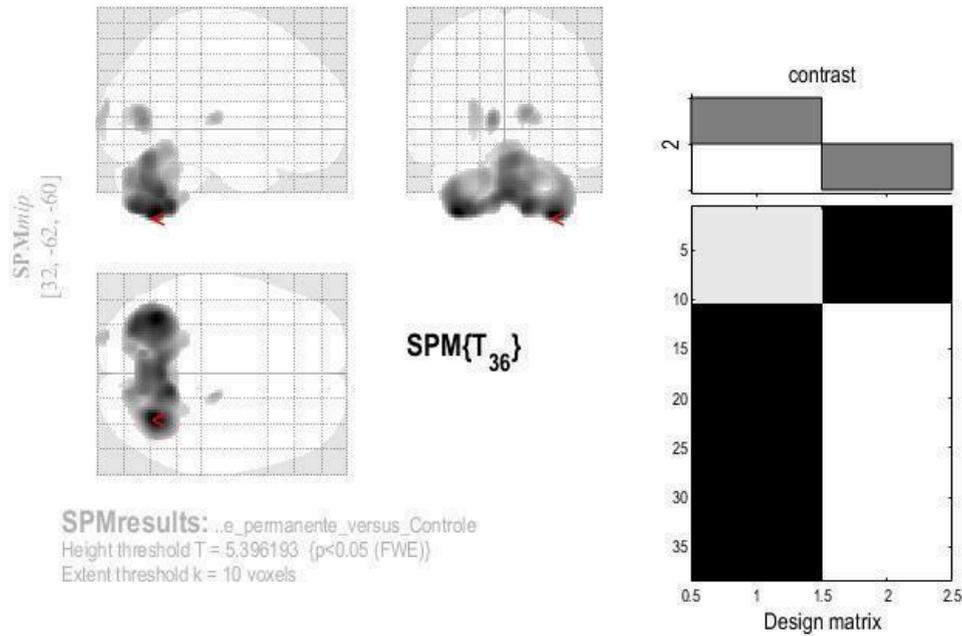


PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12

Grupo Fibrilação Atrial persistente: n = 10 versus Grupo Controle (n = 28)

**AUMENTO:** Limiar: P<sub>FWE</sub> 0.05 (Corrigido para múltiplas comparações)

t.PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..1-1



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	P <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	k <sub>E</sub>	P <sub>uncorr</sub>	P <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	T	(Z <sub>E</sub> )	P <sub>uncorr</sub>			
0.000	6	0.000	0.000	7935	0.000	0.000	0.000	9.94	6.85	0.000	32	-62	-60
						0.000	0.000	9.79	6.79	0.000	-34	-62	-58
						0.000	0.001	8.97	6.46	0.000	14	-52	-54
		0.000	0.005	128	0.003	0.001	0.023	7.17	5.62	0.000	-10	-70	6
		0.000	0.002	187	0.001	0.001	0.038	6.92	5.48	0.000	14	-72	10
		0.002	0.051	50	0.043	0.004	0.134	6.35	5.17	0.000	18	-22	6
		0.000	0.014	90	0.009	0.007	0.198	6.16	5.06	0.000	-22	-98	10
		0.014	0.277	13	0.277	0.029	0.610	5.61	4.73	0.000	-30	-48	-34

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 5.40, p = 0.000 (0.050)  
 Extent threshold: k = 10 voxels, p = 0.340 (0.017)  
 Expected voxels per cluster, <k> = 11.864  
 Expected number of clusters, <c> = 0.02  
 FWEp: 5.396, FDRp: 6.921, FWEc: 13, FDRc: 90

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
 FWHM = 15.2 16.8 16.7 mm mm mm; 7.6 8.4 8.4 {voxels}  
 Volume: 1971880 = 246485 voxels = 427.9 resels  
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 532.00 voxels)

Working Dir : C:\Users\camila.carneiro\Documents\1\_Processamento\_2022\GabrielPelegrineti\_A  
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..1-1

Labels : volume summary (labels and percentages per cluster)

SPMnip

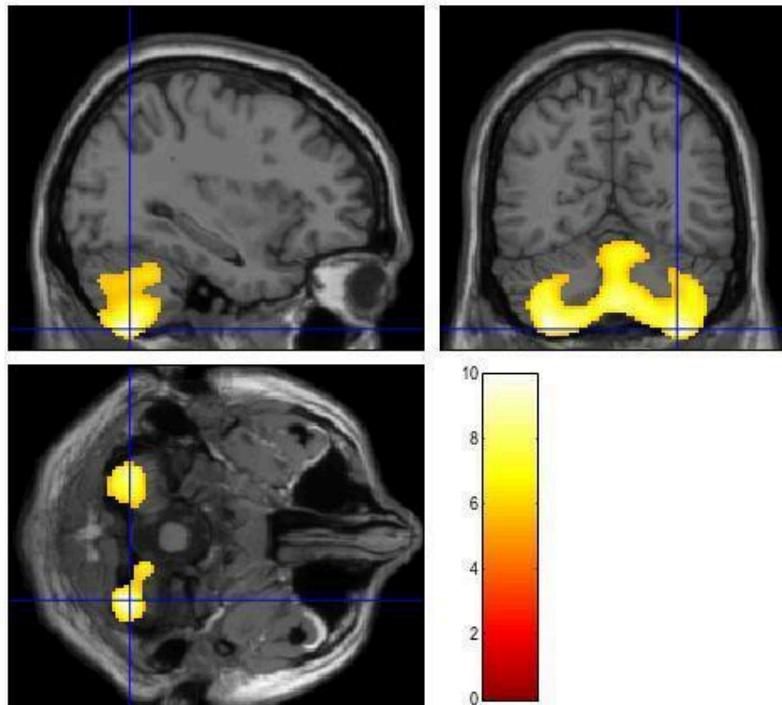
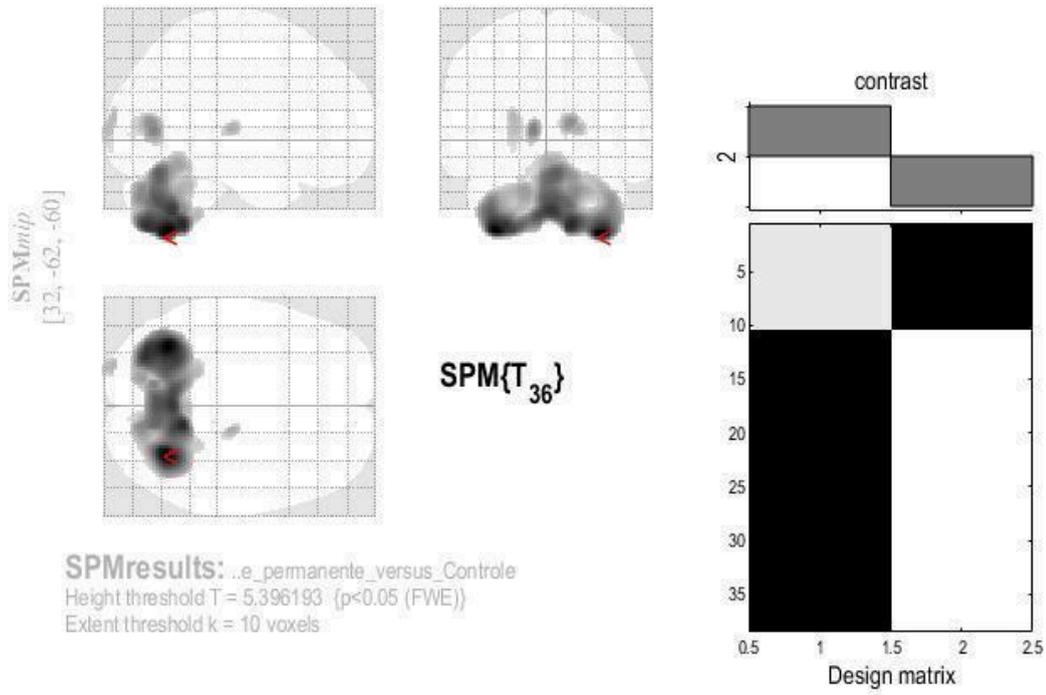
x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label
32 -62 -60	Cerebellum_9_L	18.90	7935	172.61	869
	Cerebellum_8_R	13.18	7935	45.32	2308
	Cerebellum_Crus2_R	10.35	7935	38.78	2117
	Cerebellum_Crus2_L	6.92	7935	28.99	1894
	Cerebellum_Crus1_L	6.52	7935	19.86	2603
	Cerebellum_4_5_L	5.66	7935	39.91	1125
	Cerebellum_7b_L	5.28	7935	71.62	585
	Cerebellum_Crus1_R	4.88	7935	14.61	2648
	Cerebellum_9_R	4.26	7935	41.78	809
	Cerebellum_10_R	4.01	7935	200.00	159
	Cerebellum_7b_R	3.59	7935	53.37	534
	Cerebellum_8_L	3.34	7935	14.04	1887
	Vermis_9	2.95	7935	134.48	174
	Vermis_6	2.13	7935	45.55	371
	Vermis_7	2.12	7935	86.60	194
	Vermis_8	1.61	7935	52.67	243
	Cerebellum_4_5_R	1.34	7935	12.31	861
	Cerebellum_6_R	1.05	7935	4.62	1795
	Cerebellum_6_L	0.86	7935	4.01	1694
	Vermis_4_5	0.03	7935	0.30	665
	Vermis_3	0.01	7935	0.44	228
	OUTSIDE	0.01	7935	0.00	0
-10 -70	6Lingual_L	44.53	128	2.72	2095
	Calcarine_L	0.78	128	0.04	2258
14 -72	10Calcarine_R	0.53	187	0.05	1861
18 -22	6Thalamus_R	2.00	50	0.09	1057
-22 -98	10Occipital_Inf_L	95.56	90	9.14	941
	Occipital_Mid_L	1.11	90	0.03	3270
	Occipital_Sup_L	1.11	90	0.07	1366
-30 -48 -34	Cerebellum_6_L	7.69	13	0.06	1694

table shows first local maximum per cluster.

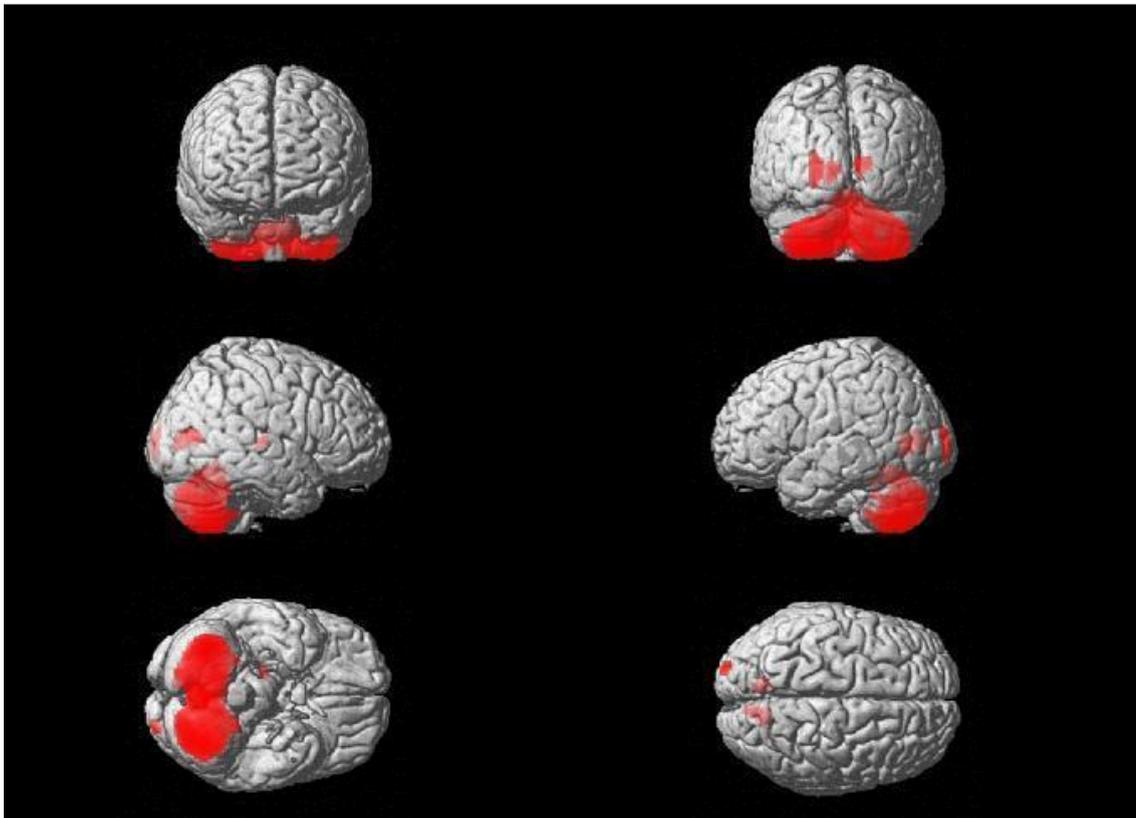
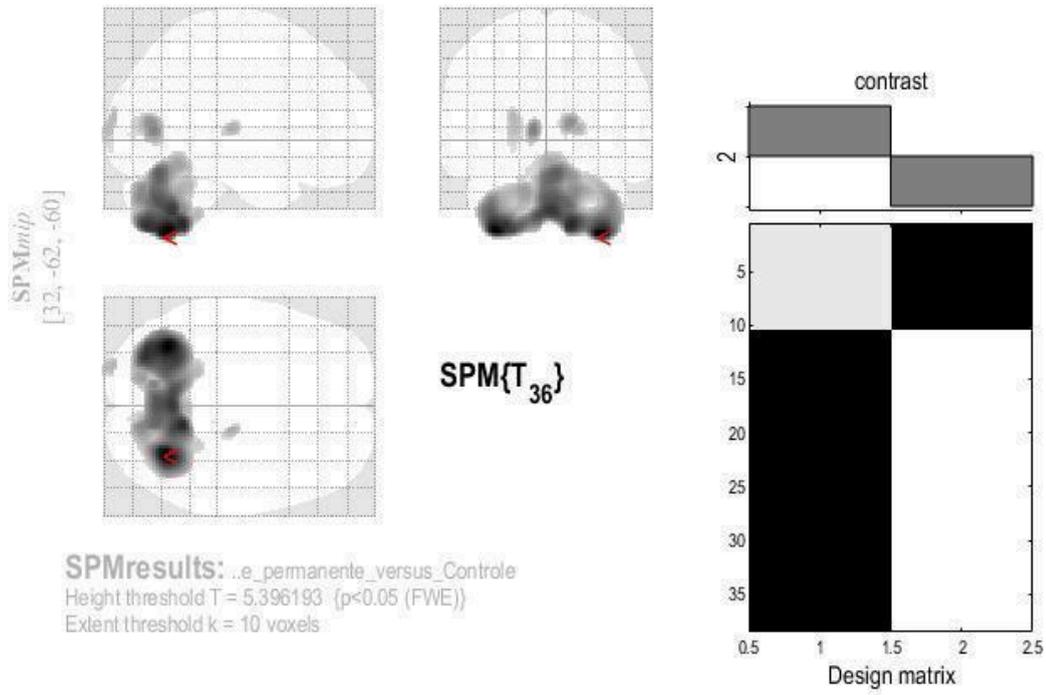
Height threshold: T = 5.40, p = 0.000 (0.050)  
Extent threshold: k = 10 voxels, p = 0.340 (0.017)  
Expected voxels per cluster, <k> = 11.864  
Expected number of clusters, <c> = 0.02  
Expected false discovery rate, <= NaN

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
Smoothness FWHM = 15.2 16.8 16.7 (mm) = 7.6 8.4 8.4 (voxels)  
Search vol: 1971880 cmm; 246485 voxels; 427.9 resels  
Voxel size: [2.0, 2.0, 2.0] mm (1 resel = 532.00 voxels)

t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..1-1



t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..Controle..1-1



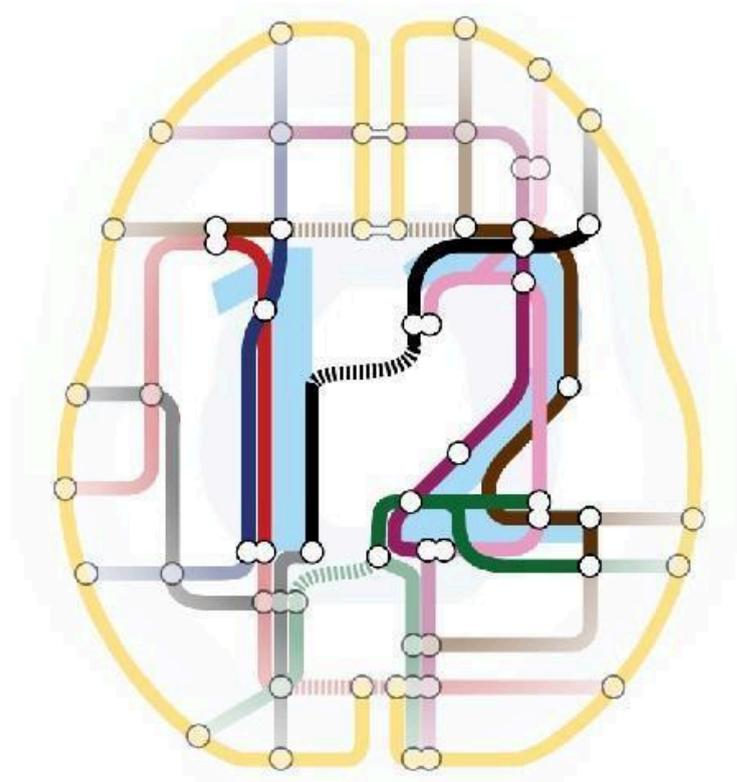
## PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12

Grupo Fibrilação Atrial persistente/permanente: n= 10 versus Grupo DA (n = 28)

File Edit View Insert Tools Desktop Window SPM Figure Help

# Welcome to SPM12

Please refer to this version as "[SPM12](#)" in papers and communications.



The SPM12 [Manual](#) and [Release Notes](#) are available as PDF documents in the *man* directory of your SPM installation.

[Updates](#) will be made available from time to time and advertised on the [SPM mailing list](#). You can also check for updates by clicking [here](#).

We would love to hear your comments or bug reports - please contact us at [<fil.spm@ucl.ac.uk>](mailto:fil.spm@ucl.ac.uk).

SPM is developed under the auspices of the Functional Imaging Laboratory (FIL), the Wellcome Centre for Human Neuroimaging (WCHN), in the Institute of Neurology at University College London (UCL), UK.

SPM is free software; you can redistribute it and/or modify it under the terms of the [GNU General Public Licence](#) as published by the Free Software Foundation; either version 2 of the Licence, or (at your option) any later version.

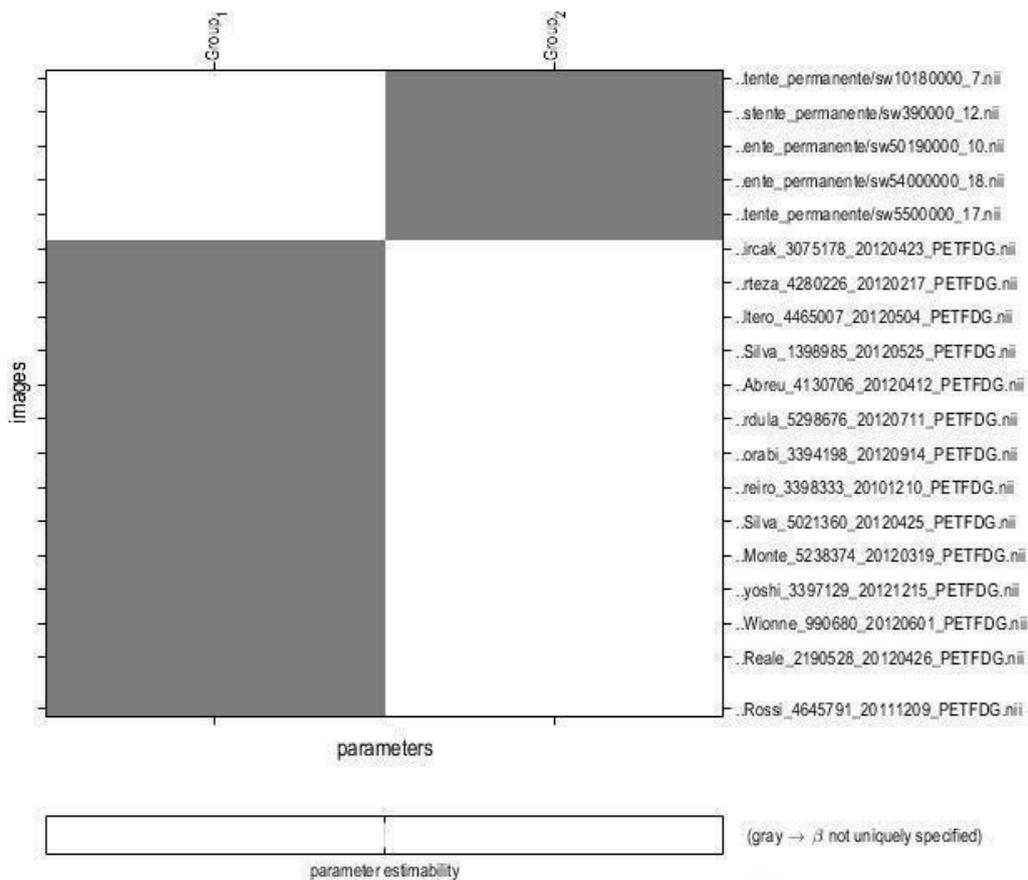
Copyright (C) 1991,1994-2020 Wellcome Centre for Human Neuroimaging  
The FIL Methods Group [<fil.spm@ucl.ac.uk>](mailto:fil.spm@ucl.ac.uk)

PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12

Grupo **Fibrilação Atrial persistente**: n= 10 versus Grupo **DA** (n = 28)

PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12

Statistical analysis: Design



Design description...

- Design** : Two-sample t-test
- Global calculation** : mean voxel value (within per image fullmean/8 mask)
- Grand mean scaling** : (implicit in PropSca global normalisation)
- Global normalisation** : proportional scaling to 50
- Parameters** : 2 condition, +0 covariate, +0 block, +0 nuisance  
2 total, having 2 degrees of freedom  
leaving 36 degrees of freedom from 38 images



Working Dir : C:\Users\camila.carneiro\Documents\1\_Processamento\_2022\GabrielPelegrineti\_A  
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..-11

Labels : *volume summary (labels and percentages per cluster)*

x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label
30 38	0 Frontal_Inf_Orb_R	98.18	165	9.49	1707
	OUTSIDE	0.61	165	0.00	0
-28 36	0 Frontal_Inf_Tri_L	92.11	38	1.38	2529
	OUTSIDE	2.63	38	0.00	0

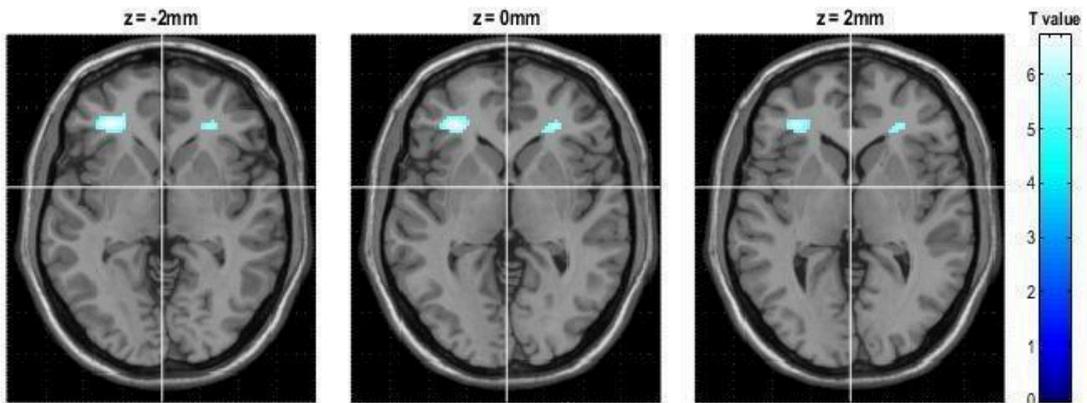
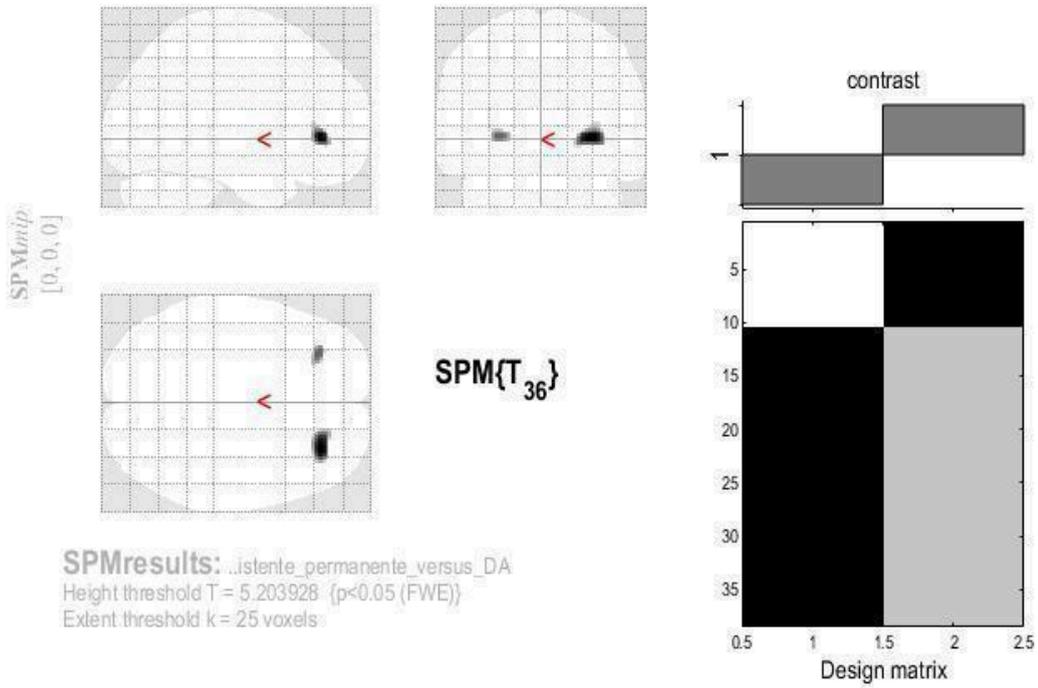
SPMnip

*table shows first local maximum per cluster.*

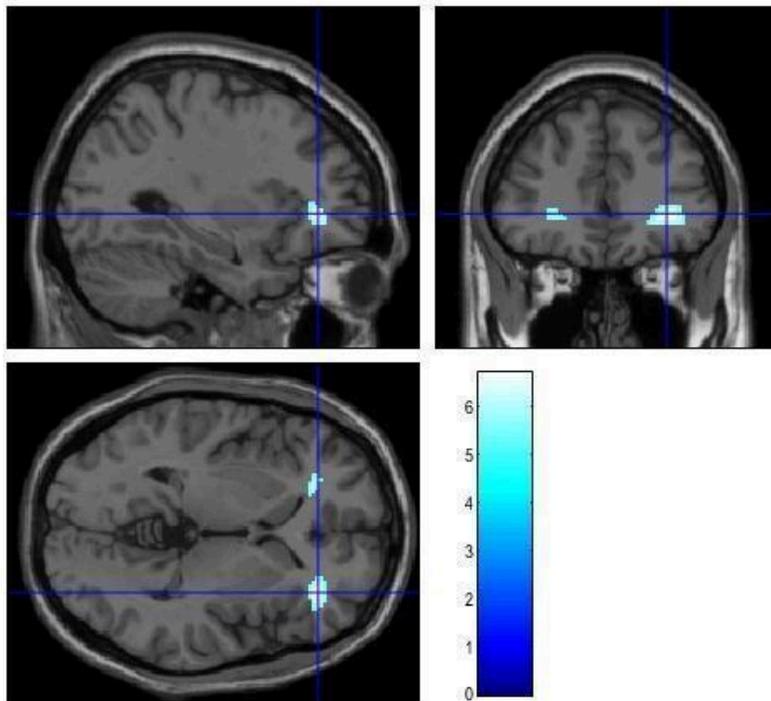
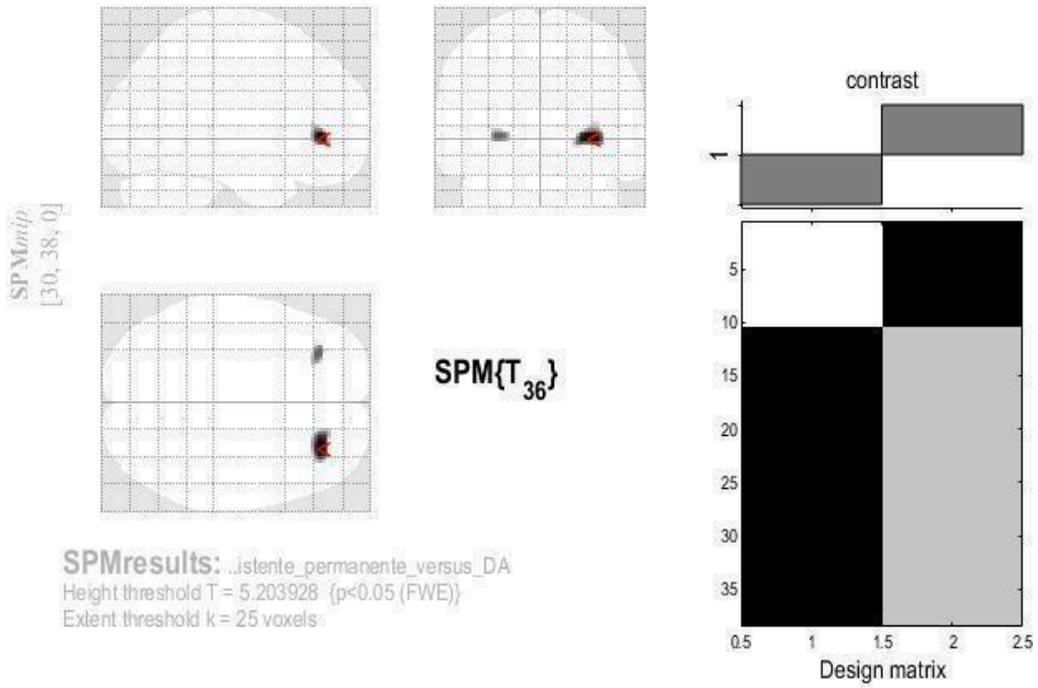
Height threshold: T = 5.20, p = 0.000 (0.050)  
Extent threshold: k = 25 voxels, p = 0.236 (0.012)  
Expected voxels per cluster, <k> = 19.195  
Expected number of clusters, <c> = 0.01  
Expected false discovery rate, <= NaN

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
Smoothness FWHM = 17.0 19.6 18.5 {mm} = 8.5 9.8 9.2 {voxels}  
Search vol: 1686760 cmm; 210845 voxels; 249.4 resels  
Voxel size: [2.0, 2.0, 2.0] mm (1 resel = 771.44 voxels)

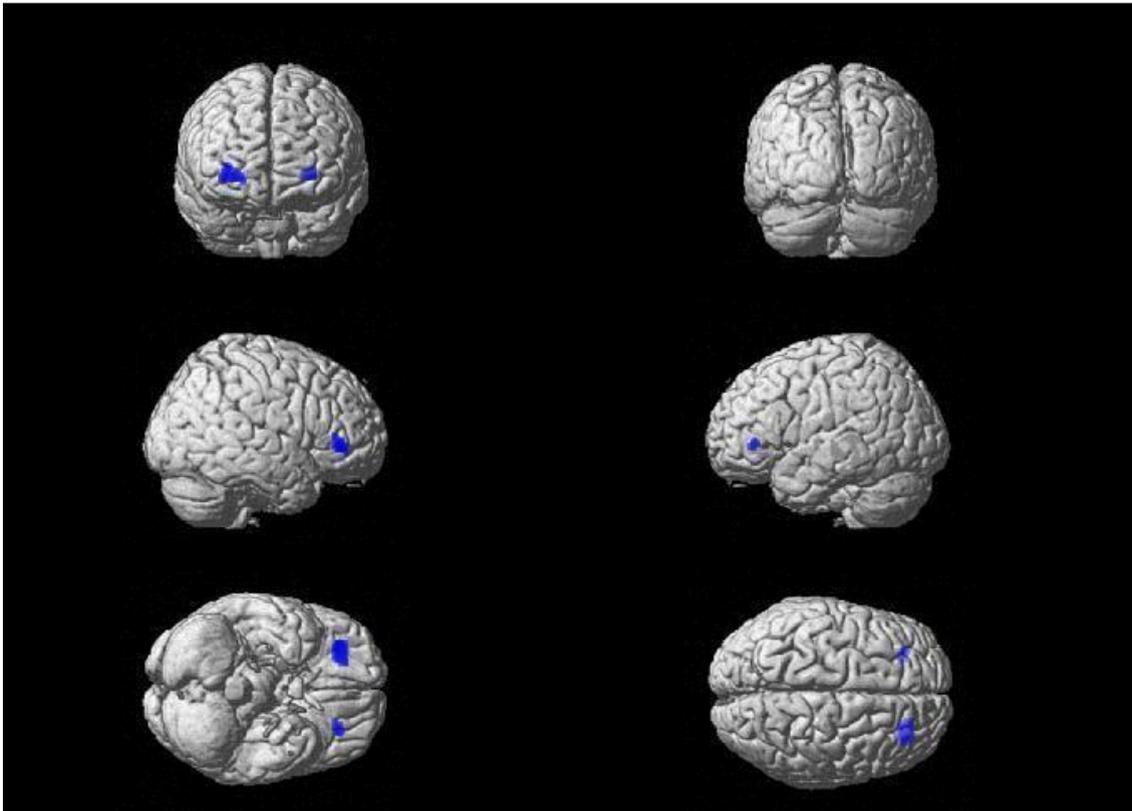
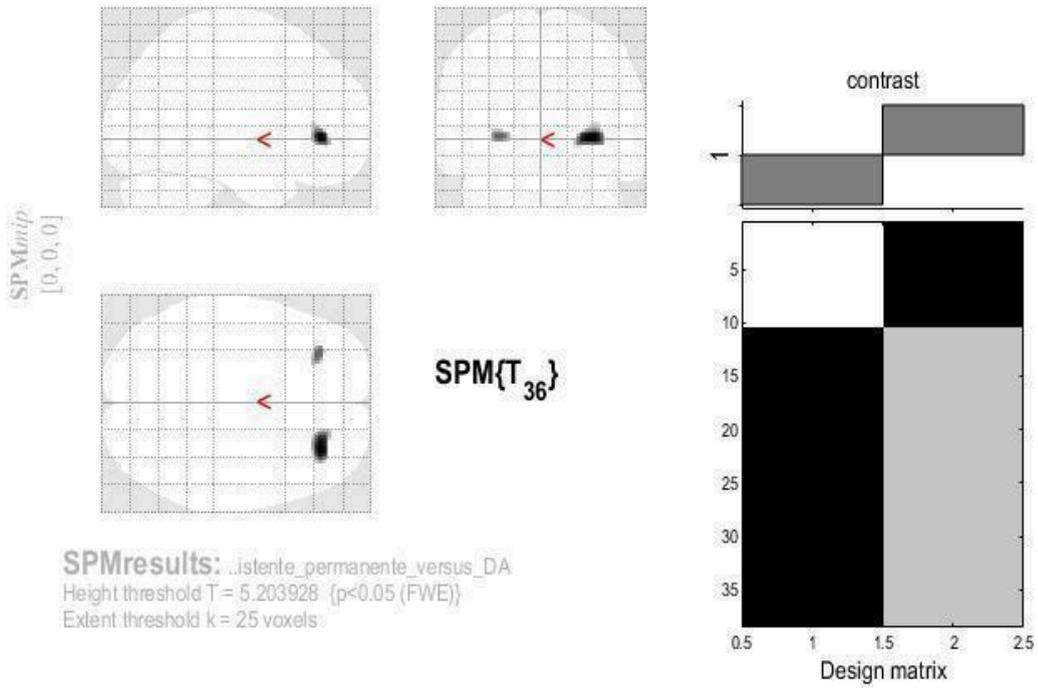
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..-11



t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..-11



t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..-11

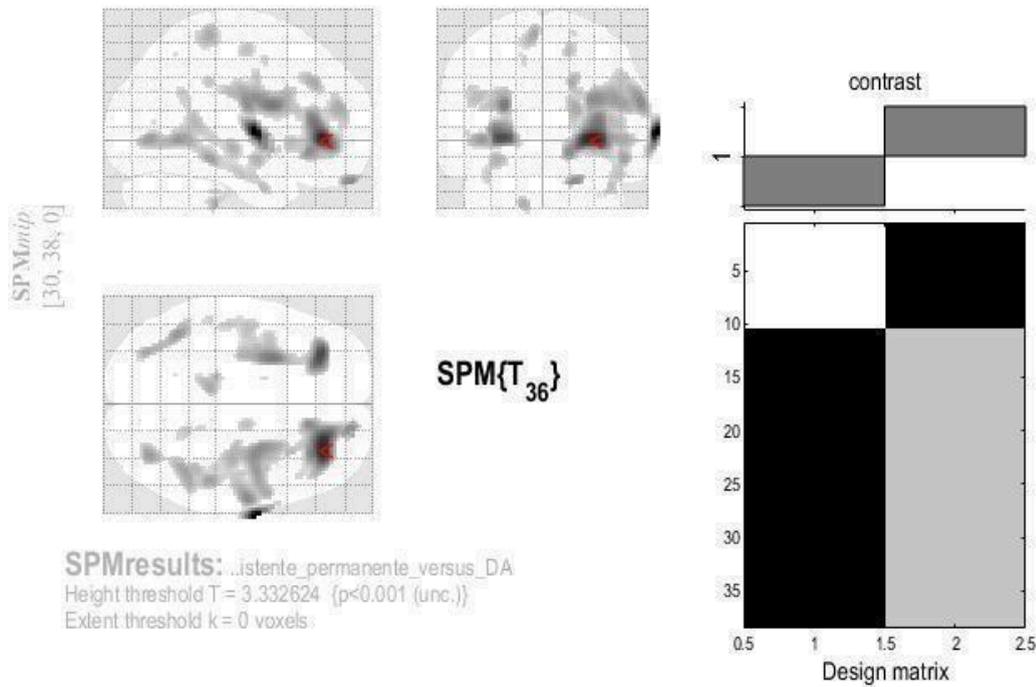


**PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12**

Grupo **Fibrilação Atrial persistente**: n= 10 versus Grupo **DA** (n = 28)

**REDUÇÃO**: Limiar: p 0.001 (Não corrigido para múltiplas comparações)

**t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..-11**



**Statistics: p-values adjusted for search volume**

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	P <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	k <sub>E</sub>	P <sub>uncorr</sub>	P <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	T	(Z <sub>E</sub> )	P <sub>uncorr</sub>			
0.000	22	0.000	0.002	1520	0.000	0.000	0.002	7.57	5.82	0.000	72	-6	4
						0.129	0.196	4.81	4.20	0.000	32	-4	24
		0.001	0.002	1439	0.000	0.130	0.196	4.81	4.20	0.000	60	-10	22
						0.127	0.196	4.81	4.20	0.000	16	30	-8
						0.386	0.318	4.28	3.82	0.000	20	48	18
		0.004	0.008	1010	0.001	0.007	0.025	5.98	4.95	0.000	-28	36	0
						0.054	0.155	5.18	4.45	0.000	-26	6	20
						0.457	0.344	4.19	3.75	0.000	-28	-12	26
		0.807	0.825	42	0.438	0.128	0.196	4.81	4.20	0.000	18	58	-26
		0.282	0.388	212	0.088	0.208	0.285	4.59	4.05	0.000	-42	-54	-2
						0.368	0.318	4.31	3.84	0.000	-30	-76	-2
						0.602	0.419	4.00	3.62	0.000	-34	-66	-4
		0.550	0.584	108	0.212	0.215	0.285	4.58	4.04	0.000	34	-72	-2
		0.013	0.019	757	0.003	0.311	0.318	4.40	3.91	0.000	50	-34	-14
						0.315	0.318	4.39	3.90	0.000	44	-50	0
						0.477	0.352	4.16	3.73	0.000	36	-20	-6
		0.455	0.584	138	0.161	0.365	0.318	4.31	3.85	0.000	-8	-34	64
		0.844	0.838	33	0.495	0.391	0.318	4.28	3.82	0.000	-14	-30	-42
		0.692	0.766	70	0.313	0.412	0.325	4.25	3.80	0.000	16	34	34
		0.540	0.584	111	0.206	0.492	0.353	4.14	3.72	0.000	-32	-4	-14

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.33, p = 0.001 (0.977)

Extent threshold: k = 0 voxels

Expected voxels per cluster, <k> = 74.440

Expected number of clusters, <c> = 3.76

FWEp: 5.204, FDRp: 5.976, PWEc: 757, FDRc: 757

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]

FWHM = 17.0 19.6 18.5 mm mm mm; 8.59 8 9.2 (voxels)

Volume: 1686760 = 210845 voxels = 249.4 resels

Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 771.44 voxels)

Page 1



Working Dir : C:\Users\camila.carneiro\Documents\1\_Processamento\_2022\GabrielPelegrineti\_A  
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..-11

Labels : volume summary (labels and percentages per cluster)

x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label	
72 -6	4 Precentral_R	50.92	1520	22.89	3381	
	SupraMarginal_R	22.30	1520	17.17	1974	
	Rolandic_Oper_R	10.59	1520	12.10	1331	
	Temporal_Pole_Sup_R	6.05	1520	6.88	1338	
	Insula_R	5.00	1520	4.29	1770	
	Putamen_R	2.37	1520	3.38	1064	
	Postocentral_R	0.92	1520	0.37	3823	
	Temporal_Sup_R	0.33	1520	0.16	3141	
	Heschl_R	0.13	1520	0.80	249	
	OUTSIDE	0.07	1520	0.00	0	
30 38	0 Frontal_Sup_R	73.04	1439	25.91	4056	
	Frontal_Inf_Orb_R	10.15	1439	8.55	1707	
	Frontal_Sup_Medial_R	4.38	1439	2.95	2134	
	Frontal_Sup_Orb_R	4.17	1439	6.02	997	
	Frontal_Mid_Orb_R	2.43	1439	3.45	1015	
	Cingulum_Ant_R	2.29	1439	2.51	1313	
	Rectus_R	1.39	1439	2.68	745	
	Frontal_Med_Orb_R	1.11	1439	1.87	856	
	Insula_R	0.56	1439	0.45	1770	
	Putamen_R	0.21	1439	0.28	1064	
	Frontal_Inf_Tri_R	0.07	1439	0.05	2151	
	Frontal_Mid_R	0.07	1439	0.02	5104	
	OUTSIDE	0.07	1439	0.00	0	
	-28 36	0 Precentral_L	74.85	1010	21.44	3526
		Frontal_Inf_Orb_L	9.90	1010	5.92	1690
SupraMarginal_L		5.25	1010	4.22	1256	
Postocentral_L		3.27	1010	0.85	3892	
Rolandic_Oper_L		2.18	1010	2.22	990	
Frontal_Mid_L		2.18	1010	0.45	4863	
Frontal_Inf_Tri_L		1.29	1010	0.51	2529	
Insula_L		0.40	1010	0.22	1858	
Frontal_Inf_Oper_L		0.30	1010	0.29	1038	
OUTSIDE		0.10	1010	0.00	0	
-42 -54	-2 Occipital_Mid_L	61.79	212	4.01	3270	
	Occipital_Inf_L	9.91	212	2.23	941	
	Temporal_Mid_L	8.02	212	0.34	4942	
	OUTSIDE	0.47	212	0.00	0	
34 -72	-2 Lingual_R	77.78	108	3.65	2300	
	Fusiform_R	9.26	108	0.40	2518	
	Occipital_Inf_R	0.93	108	0.10	989	
	OUTSIDE	0.93	108	0.00	0	
50 -34 -14	Hippocampus_R	60.24	757	48.20	946	
	Temporal_Pole_Mid_R	25.36	757	16.18	1187	
	Temporal_Mid_R	6.61	757	1.13	4409	
	Fusiform_R	2.64	757	0.79	2518	
	Temporal_Inf_R	1.06	757	0.22	3557	
Temporal_Sup_R	0.53	757	0.13	3141		

table shows first local maximum per cluster.

Height threshold: T = 3.33, p = 0.001 (0.977)  
Extent threshold: k = 100 voxels, p = 0.229 (0.578)  
Expected voxels per cluster, <k> = 74.440  
Expected number of clusters, <c> = 0.86  
Expected false discovery rate, <= NaN

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
Smoothness FWHM = 17.0 19.6 18.5 {mm} = 8.5 9.8 9.2 {voxels}  
Search vol: 1686760 cmm; 210845 voxels; 249.4 resels  
Voxel size: [2.0, 2.0, 2.0] mm (1 resel = 771.44 voxels)  
Page 1

Working Dir : C:\Users\camila.carneiro\Documents\1\_Processamento\_2022\GabrielPelegrineti\_A  
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..-11

Labels : *volume summary (labels and percentages per cluster)*

x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label
	Putamen_R	0.40	757	0.28	1064
	OUTSIDE	0.13	757	0.00	0
-8 -34 64	Paracentral_Lobule_L	18.84	138	1.93	1349
	Precuneus_L	7.97	138	0.31	3528
	OUTSIDE	0.72	138	0.00	0
-32 -4 -14	Insula_L	82.88	111	4.95	1858
	Amygdala_L	1.80	111	0.91	220
	Hippocampus_L	0.90	111	0.11	932
	OUTSIDE	0.90	111	0.00	0

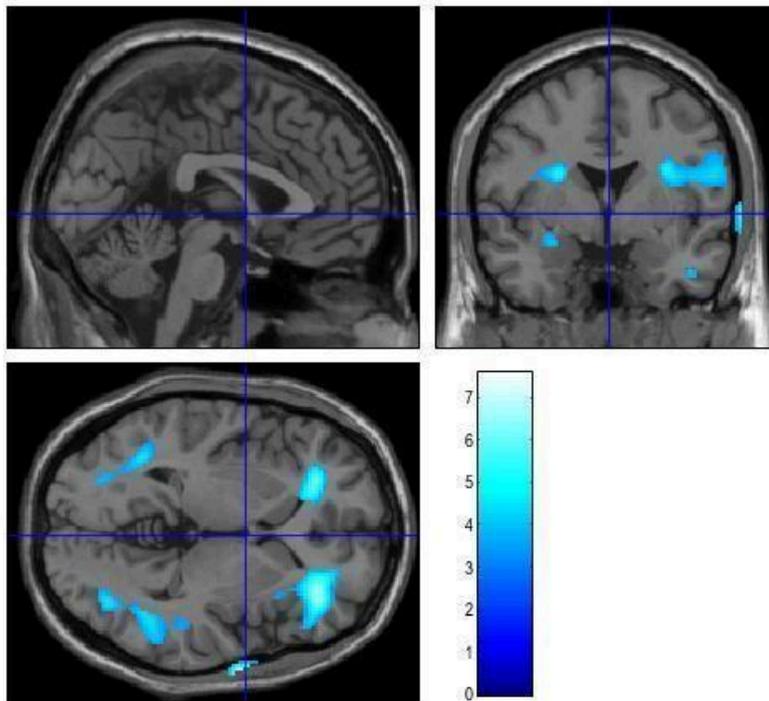
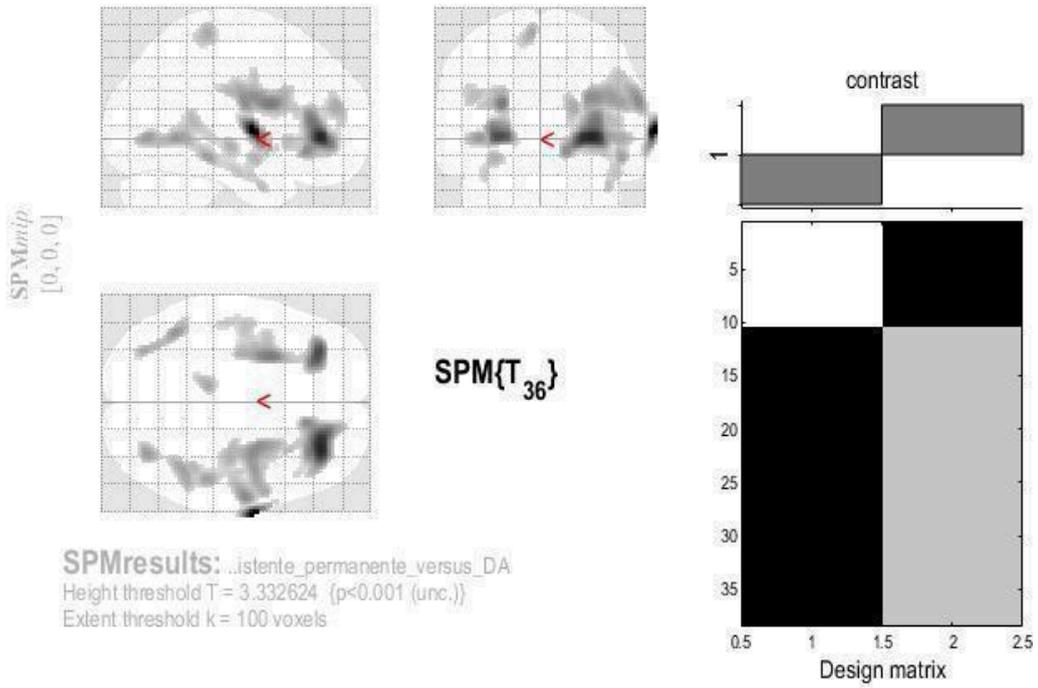
SPMnip

*table shows first local maximum per cluster.*

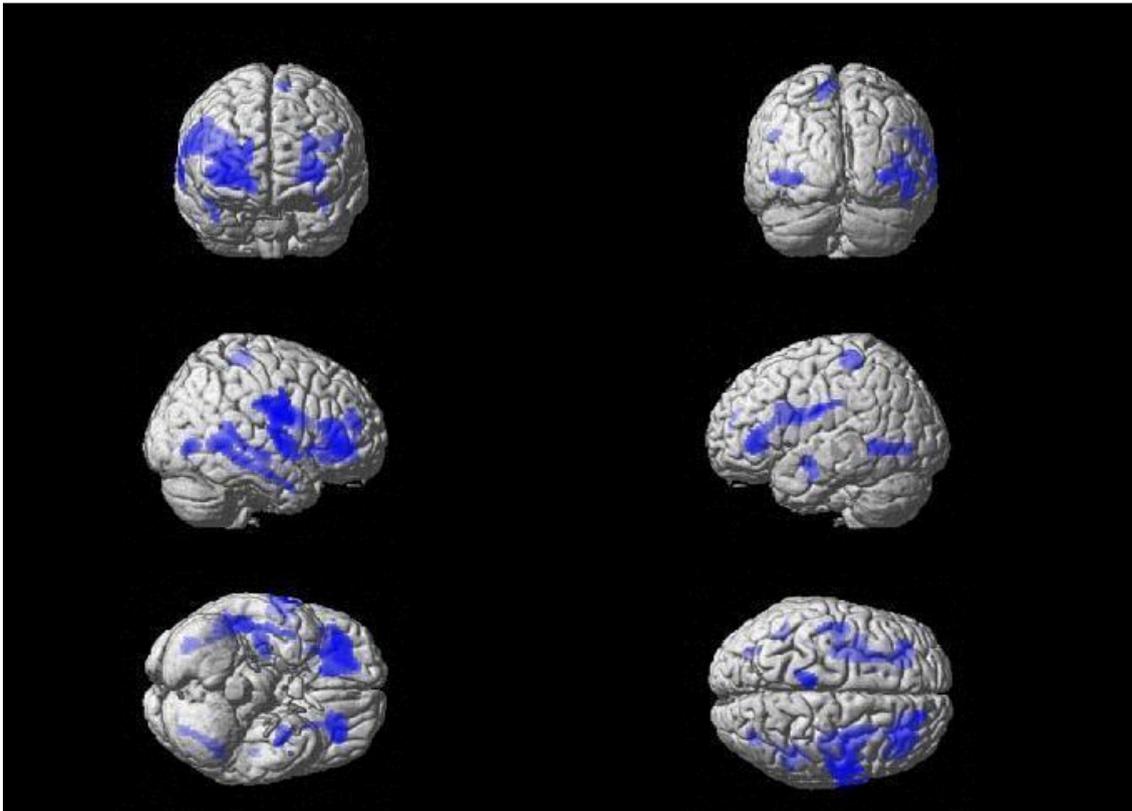
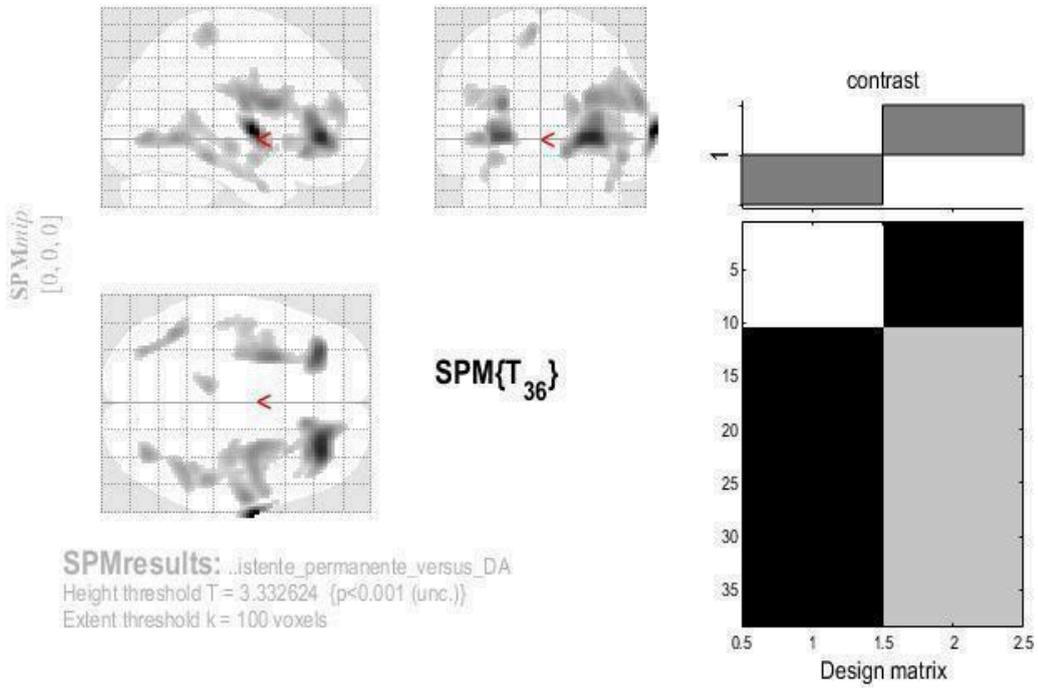
Height threshold: T = 3.33, p = 0.001 (0.977)  
Extent threshold: k = 100 voxels, p = 0.229 (0.578)  
Expected voxels per cluster, <k> = 74.440  
Expected number of clusters, <c> = 0.86  
Expected false discovery rate, <= NaN

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
Smoothness FWHM = 17.0 19.6 18.5 {mm} = 8.5 9.8 9.2 {voxels}  
Search vol: 1686760 cmm; 210845 voxels; 249.4 resels  
Voxel size: [2.0, 2.0, 2.0] mm (1 resel = 771.44 voxels)  
Page 2/2

t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..-11



t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..-11

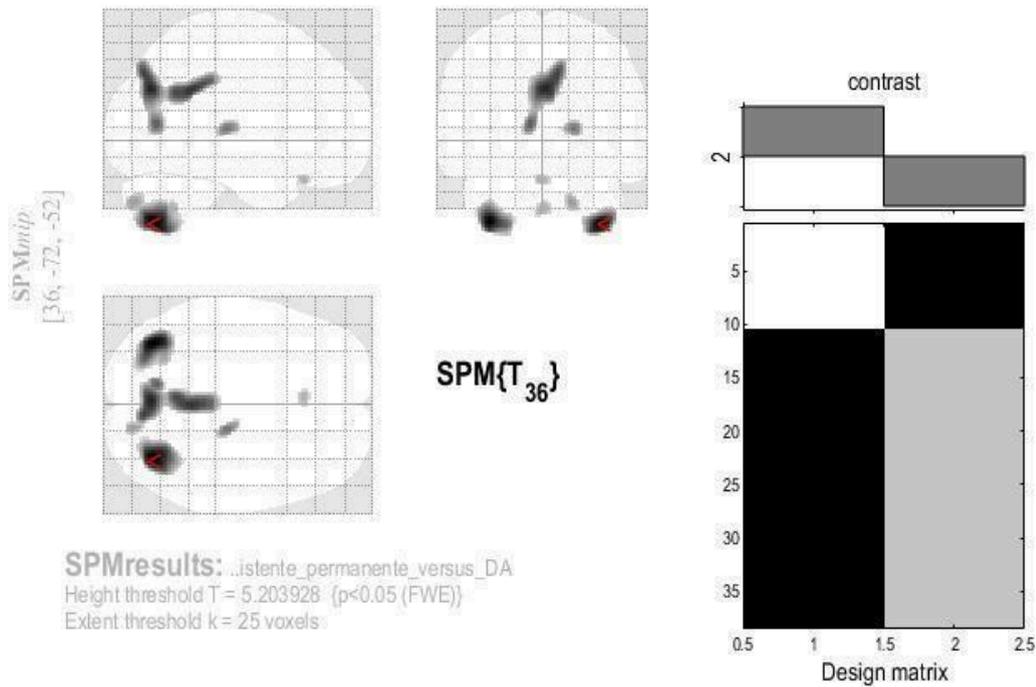


PET <sup>18</sup>F-FDG – SPM 12

Grupo **Fibrilação Atrial persistente**: n= 10 versus Grupo **DA** (n = 28)

**AUMENTO**: Limiar: P<sub>FWE</sub> **0.05** (Corrigido para múltiplas comparações)

t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..1-1



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm
p	c	P <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	k <sub>E</sub>	P <sub>uncorr</sub>	P <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	T	{Z <sub>E</sub> }	P <sub>uncorr</sub>	
0.000	7	0.000	0.000	463	0.000	0.000	0.017	7.61	5.84	0.000	36 -72 -52
		0.000	0.000	568	0.000	0.000	0.017	7.49	5.78	0.000	-36 -70 -52
		0.000	0.000	1097	0.000	0.000	0.031	7.11	5.58	0.000	0 -72 30
						0.001	0.034	6.95	5.50	0.000	2 -46 30
						0.001	0.037	6.81	5.43	0.000	8 -76 40
		0.004	0.157	62	0.071	0.003	0.103	6.27	5.12	0.000	18 -24 6
		0.004	0.157	55	0.087	0.009	0.263	5.87	4.88	0.000	16 -84 -40
0.006	0.183	44	0.122	0.014	0.346	5.70	4.78	0.000	-2 -58 -44		
0.009	0.235	32	0.183	0.015	0.346	5.68	4.77	0.000	-2 26 -26		

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 5.20, p = 0.000 (0.050)  
Extent threshold: k = 25 voxels, p = 0.236 (0.012)  
Expected voxels per cluster, <k> = 19.195  
Expected number of clusters, <c> = 0.01  
FWEp: 5.204, FDRp: 6.775, FWEc: 4, FDRc: 463

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
FWHM = 17.0 19.6 18.5 mm mm mm; 8.59.8 9.2 {voxels}  
Volume: 1686760 = 210845 voxels = 249.4 resels  
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 771.44 voxels)

Working Dir : C:\Users\camila.carneiro\Documents\1\_Processamento\_2022\GabrielPelegriNETI\_A  
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..1-1

Labels : volume summary (labels and percentages per cluster)

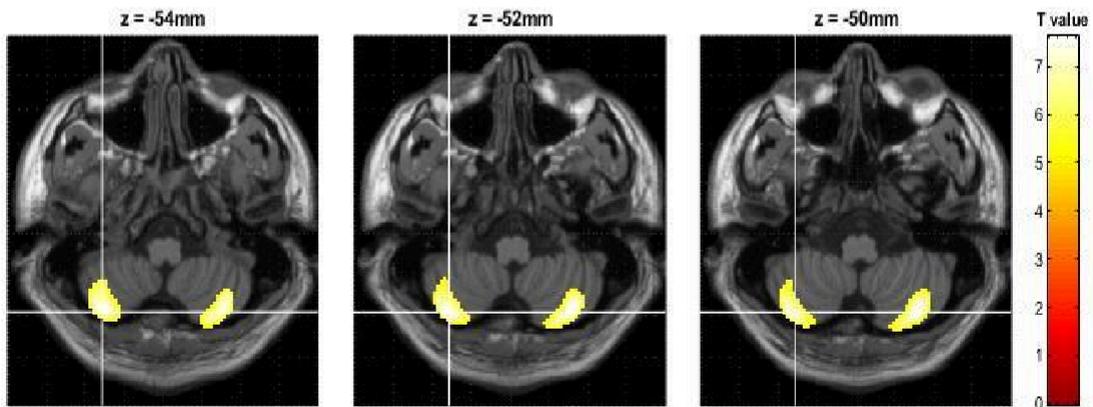
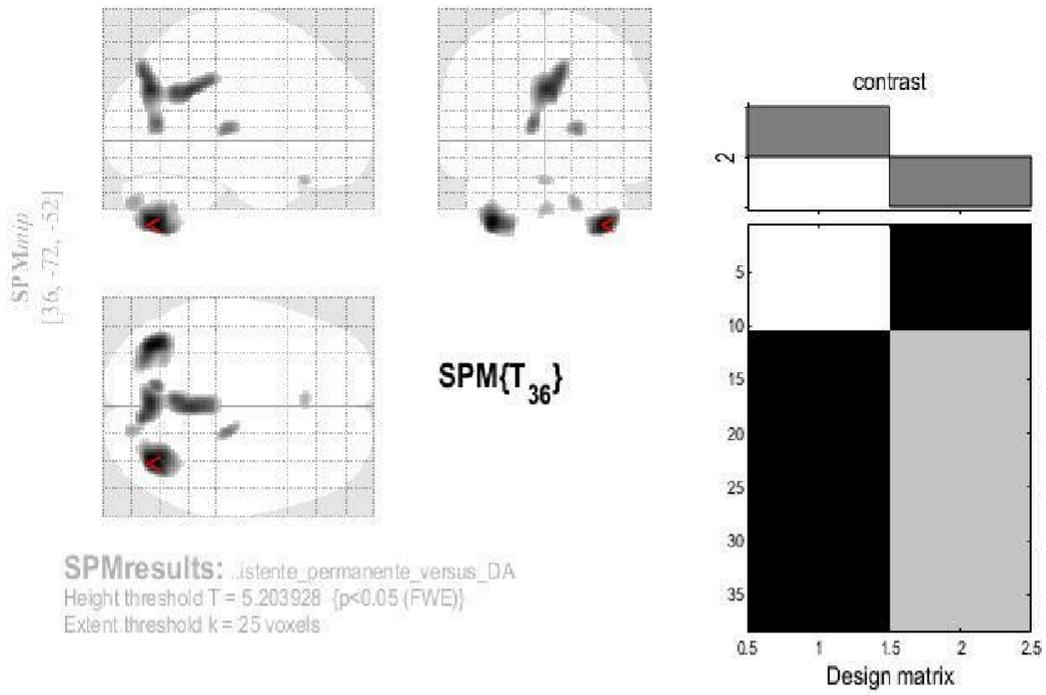
x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label
SPMmap	36 -72 -52 Cerebelum_8_R	28.73	463	5.76	2308
	Cerebelum_7b_R	20.95	463	18.16	534
	Cerebelum_Crus2_R	0.22	463	0.05	2117
	-36 -70 -52 Cerebelum_7b_L	40.49	568	39.32	585
	Cerebelum_8_L	23.59	568	7.10	1887
	Cerebelum_Crus2_L	14.79	568	4.44	1894
	OUTSIDE	0.18	568	0.00	0
	0 -72 30 Cuneus_R	18.87	1097	14.54	1424
	Precuneus_R	18.05	1097	6.06	3265
	Cuneus_L	10.76	1097	7.73	1526
	Cingulum_Post_L	10.12	1097	23.97	463
	Cingulum_Post_R	8.84	1097	28.96	335
	Cingulum_Mid_R	7.29	1097	3.63	2203
	Lingual_L	5.65	1097	2.96	2095
	Calcarine_L	4.19	1097	2.04	2258
Precuneus_L	0.73	1097	0.23	3528	
Cingulum_Mid_L	0.18	1097	0.10	1941	
OUTSIDE	0.09	1097	0.00	0	
18 -24 6 Thalamus_R	1.61	62	0.09	1057	
16 -84 -40 Cerebelum_7b_R	98.18	55	10.11	534	
Cerebelum_Crus2_R	1.82	55	0.05	2117	
-2 -58 -44 Cerebelum_9_R	50.00	44	2.72	809	
Vermis_9	13.64	44	3.45	174	
Cerebelum_8_L	4.55	44	0.11	1887	
Cerebelum_9_L	2.27	44	0.12	869	
OUTSIDE	2.27	44	0.00	0	
-2 26 -26 Rectus_R	68.75	32	2.95	745	
Rectus_L	25.00	32	0.94	852	
OUTSIDE	3.13	32	0.00	0	

table shows first local maximum per cluster.

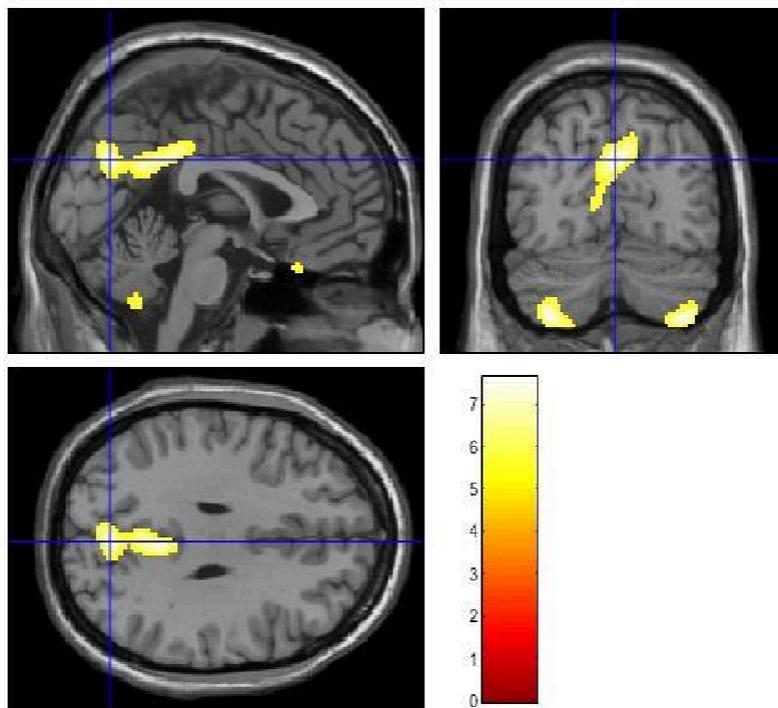
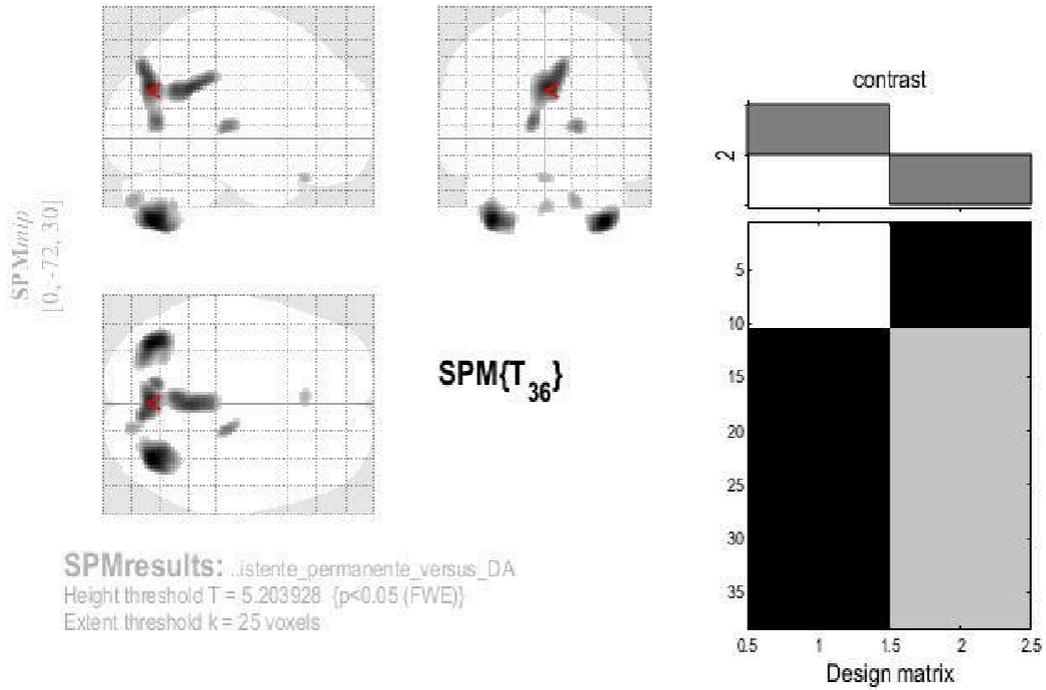
Height threshold:  $T = 5.20$ ,  $p = 0.000$  (0.050)  
Extent threshold:  $k = 25$  voxels,  $p = 0.236$  (0.012)  
Expected voxels per cluster,  $\langle k \rangle = 19.195$   
Expected number of clusters,  $\langle c \rangle = 0.01$   
Expected false discovery rate,  $\leq \text{NaN}$

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
Smoothness FWHM = 17.0 19.6 18.5 (mm) = 8.5 9.8 9.2 (voxels)  
Search vol: 1686760 cm<sup>3</sup>; 210845 voxels; 249.4 resels  
Voxel size: [2.0, 2.0, 2.0] mm (1 resel = 771.44 voxels)

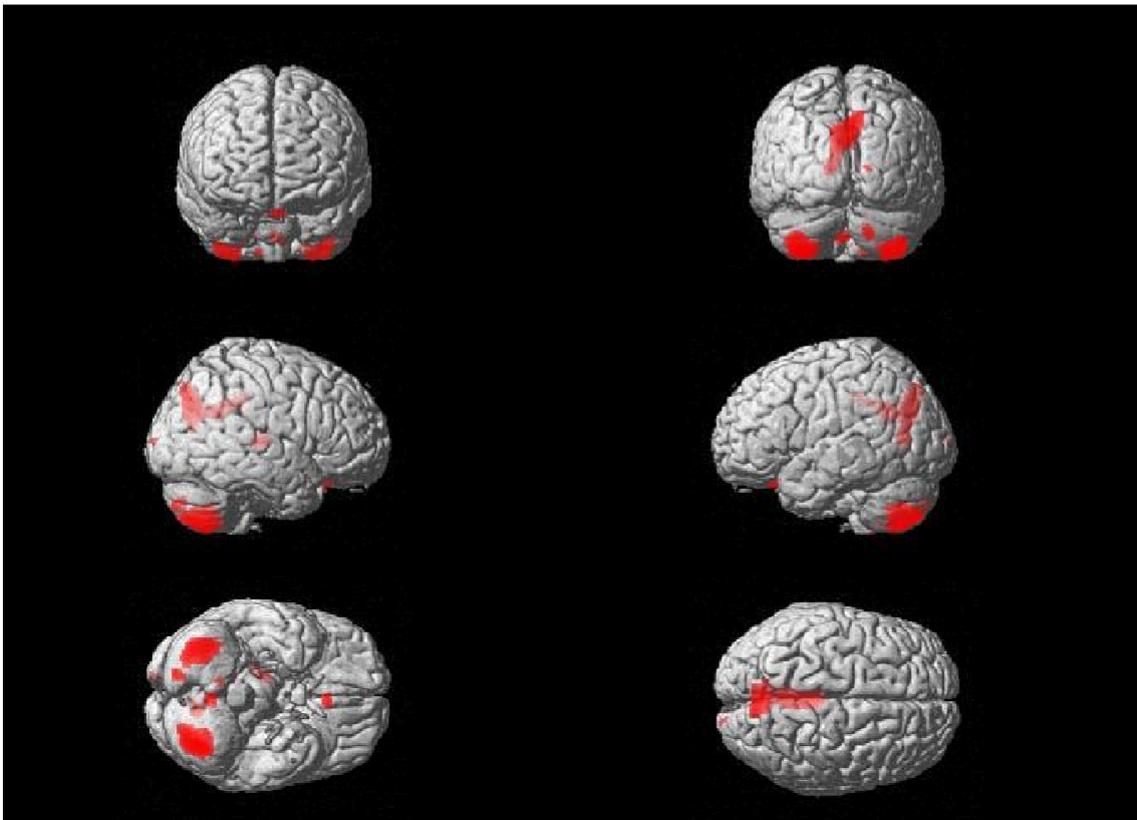
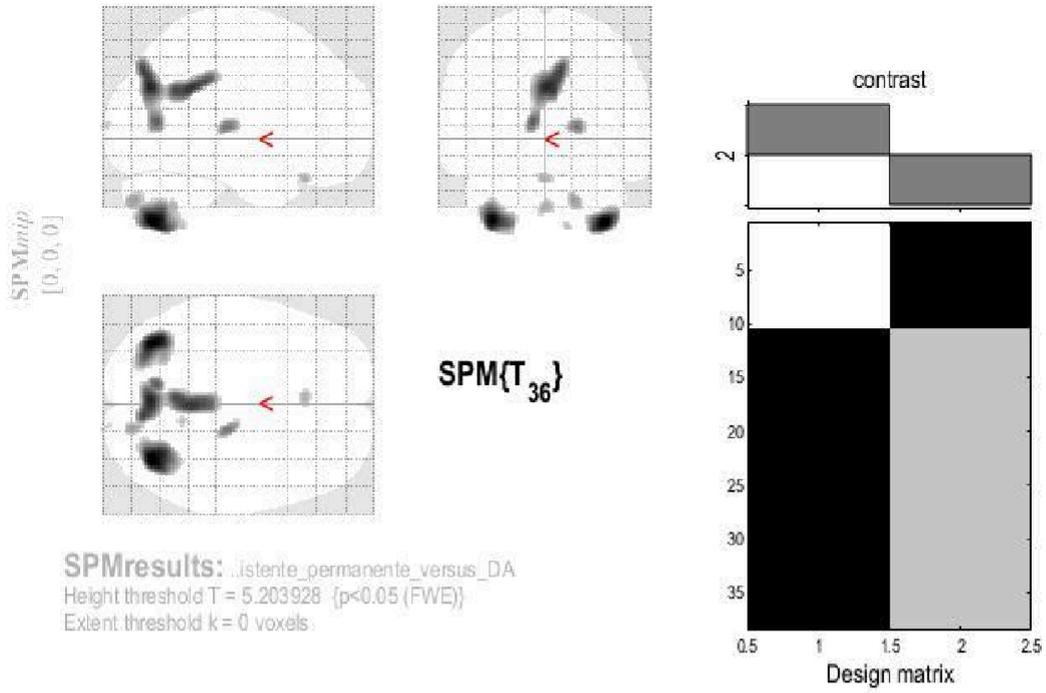
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..1-1



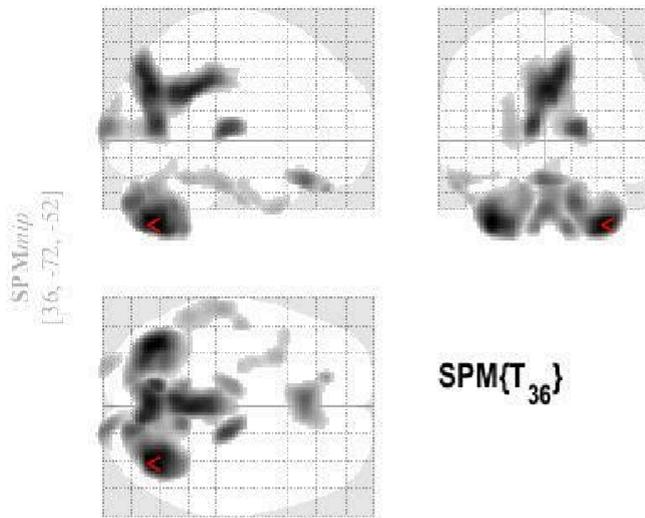
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..1-1



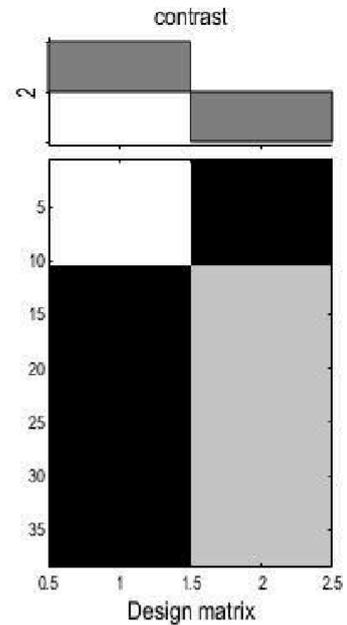
t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..1-1



t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..1-1



SPMresults: ..istente\_permanente\_versus\_DA  
 Height threshold T = 3.332624 {p<0.001 {unc.}}  
 Extent threshold k = 100 voxels



Statistics: p-values adjusted for search volume

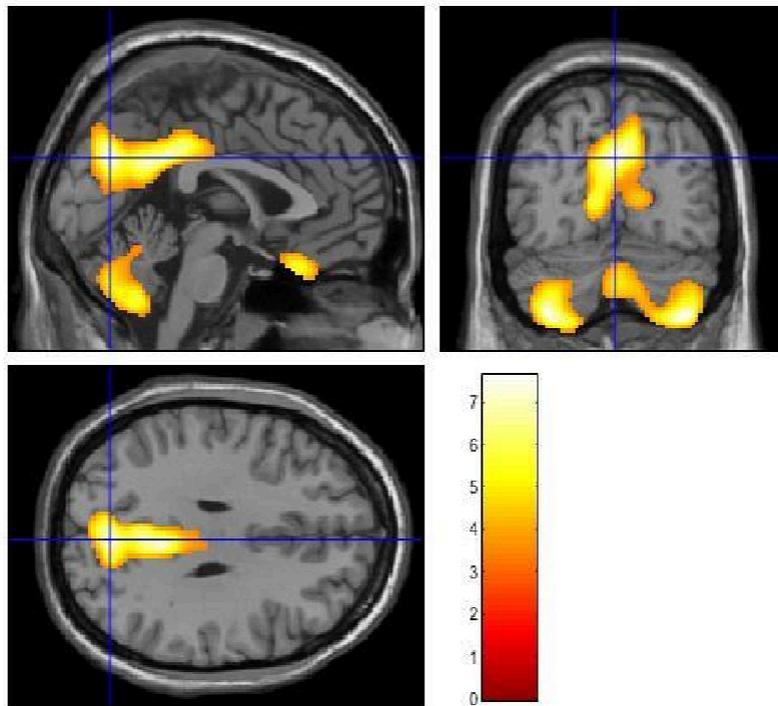
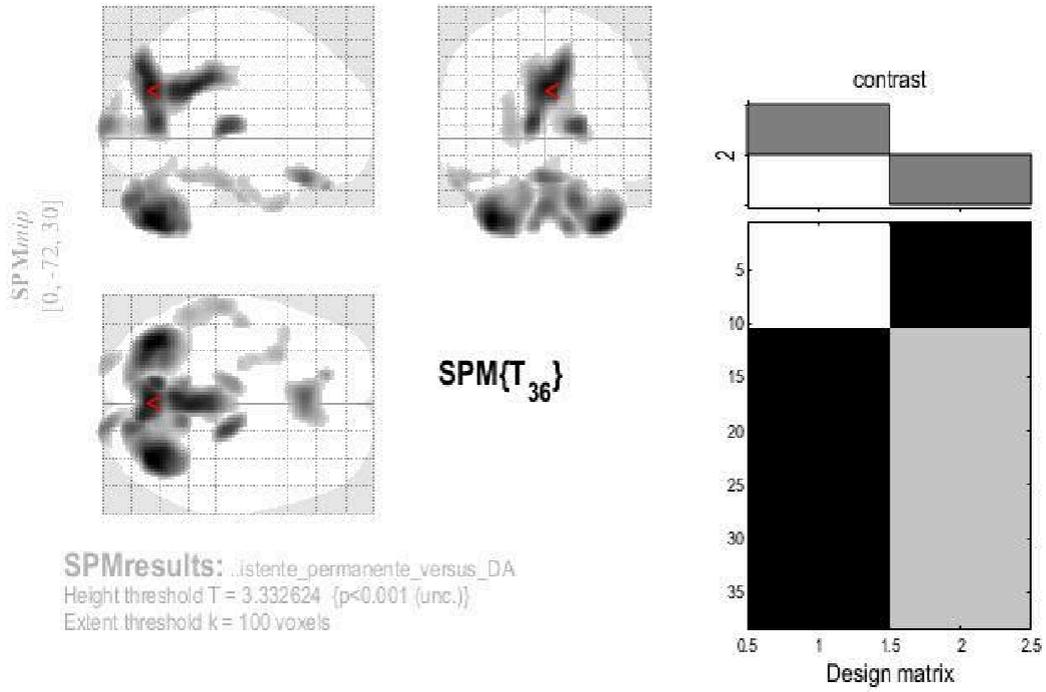
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	k <sub>E</sub>	p <sub>uncorr</sub>	p <sub>FWE-corr</sub>	q <sub>FDR-corr</sub>	T	(Z <sub>E</sub> )	p <sub>uncorr</sub>			
0.000	8	0.000	0.000	6115	0.000	0.000	0.001	7.61	5.84	0.000	36	-72	-52
						0.000	0.001	7.49	5.78	0.000	-36	-70	-52
						0.009	0.014	5.87	4.88	0.000	16	-84	-40
		0.000	0.000	4656	0.000	0.000	0.002	7.11	5.58	0.000	0	-72	30
						0.001	0.002	6.95	5.50	0.000	2	-46	30
						0.001	0.002	6.81	5.43	0.000	8	-76	40
		0.140	0.168	323	0.040	0.003	0.006	6.27	5.12	0.000	18	-24	6
		0.032	0.060	582	0.009	0.015	0.019	5.68	4.77	0.000	-2	26	-26
						0.152	0.134	4.73	4.15	0.000	-16	40	-32
		0.277	0.230	215	0.086	0.132	0.122	4.80	4.19	0.000	-10	-20	8
		0.073	0.105	433	0.020	0.324	0.258	4.38	3.89	0.000	-58	-26	-30
						0.459	0.340	4.18	3.75	0.000	+50	-14	-38
						0.472	0.340	4.17	3.74	0.000	+54	-46	-26
		0.280	0.230	213	0.087	0.401	0.308	4.26	3.81	0.000	-24	-100	6
						0.607	0.462	4.00	3.61	0.000	-26	-96	16
		0.250	0.230	231	0.076	0.472	0.340	4.17	3.74	0.000	-28	10	-42
						0.704	0.549	3.88	3.52	0.000	-26	-6	-38
						0.754	0.585	3.81	3.47	0.000	-22	-14	-28

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.33, p = 0.001 (0.977)  
 Extent threshold: k = 100 voxels, p = 0.229 (0.578)  
 Expected voxels per cluster, <k> = 74.440  
 Expected number of clusters, <c> = 0.86  
 FWEp: 5.204, FDRp: 5.312, FWEc: 582, FDRc: 4656

Degrees of freedom = [1.0, 36.0]  
 FWHM = 17.0 19.6 18.5 mm mm mm; 8.5 9.8 9.2 (voxels)  
 Volume: 1686760 = 210645 voxels = 249.4 resels  
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 771.44 voxels)

t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..1-1



t..PET..FDG..sw8..MNI..FibrilaçãoAtrial..Persistente..vs..DA..1-1

